

NÖROGERONTOLOJİ: GENEL BİR BAKIŞ

Ali İhsan Baysal*

İnsanın yaşlanma sürecinde, özellikle ileri yaşlarda, hastalıkla açıklanamayan birçok nörolojik bulgu ortaya çıkar. Bunların iyi bilinmesi tanıdaki yanlışları azaltabilir. Son yıllarda nörogerontoloji giderek önem kazanmaktadır, çünkü zamanımızda yaşlı insan popülasyonu hızla artmaktadır. İnsan yaşlandıkça beyin ağırlığı, beyin kan akımı, sinir liflerinin sayısı ve bunların iletim hızı tedrici düşüşler gösterir; bu süreç 70 yaşın üzerinde daha da hızlanır. Ayrıca nörolojik muayenedeki normal bulgularda bazı değişiklikler olur. Bunların içinde nörooftalmolojik, piramidal ve ekstrapiramidal sistemlere ait olanlar en önemlileridir. Bilişsel alanda yaşlanmaya yenik düşen işlevler ise görsel algılama, geometrik şekiller çözme ve oluşturma ile ilgili olanlardır. Buna karşılık bellek işlevleri oldukça iyi düzeyde kalır. Yaşlanmanın kişilik üzerinde de bazı etkileri vardır. Sinir sisteminde senilitenin yol açtığı morfolojik değişiklikler nöronların küçülmesi ve beynin bazı bölgelerinde sayıca azalmalarıdır. Bu kayıplar yaşa ve anatomik bölgeye göre farklılıklar gösterir. Bunun sonucu asetilkolin ve norepinefrin gibi bazı nörotransmitterlerin aktiviteyi azalır.

Anahtar kelimeler: Abiotrofi, involüsyon, nörolojik muayene, sinir sistemi, yaşlanma, yaşlılık

Neurogerontology: A Review

During the aging process of the human being, especially at advanced age, several neurologic findings emerge which cannot be explained by any disease. It is important to be aware of these changes for it may help reduce mistakes in diagnosis. Neurogerontology has recently gained popularity because of the speedy increase in the number of the aged people. With advancing age; brain weight, cerebral blood flow, the number of nerve fibers and their conduction velocity decreases steadily. After age 70, this process is accelerated. In addition, findings partly change in the normal neurologic examination. These are mainly related to the neuroophthalmologic, pyramidal and extrapyramidal systems. With regard to cognition, functions that fail in the senile population are visual perception, whereas mnemonic abilities remain quite normal. Old age also has various effects on the personality trait. The essential morphological changes in the nervous system that accompany senility are reduction in the size of the neurons and decrease in their number in certain anatomical regions. As a result of this, activities of some neurotransmitters like acetylcholine and norepinephrin are also reduced.

Key words: Abiotrophy, involution, neurologic examination, nervous system, senescence, senility

Çocukluk döneminin hastalıkları değerlendirilirken, büyümenin, gelişmenin ve olgunlaşmanın getirdiği değişikliklere ait standartlar dikkate alınır. Doğal olarak yenidoğanda, erken çocukluk döneminde kullanılan normal ve hastalık değerleri bir erişkininkinden farklıdır. Altı aylık bir çocukta normal olan bir muayene bulgusu, erişkinde hastalık belirtisi olabilir. Nöroloji ile ilgili bir örnek vermek gerekirse, yaşamın ilk aylarında normal bir bulgu olan Babinski işareti, erişkinde alındığında daima bir pa-

tolojik süreci düşündürür. Öte yandan yaşamın ileri yıllarında çocukluk dönemindeki gelişme yerini yıpranmaya bırakır. Aslında bu süreç yavaş da olsa 30'lu yıllarda başlamakta ve yaşamın sonuna kadar sürüp gitmektedir. Yaş ilerledikçe yıpranmanın ivme kazandığı da bilinmektedir. Bu yıpranmaya "involüsyon" adı verilir. Hücre ve dokulardaki beklenmedik erken yıpranma ve ölüme ise "abiotrofi" denir.

Genel olarak ileri yaşların getirdiği değişiklikler de normal ve anormal değerlerine farklı standartlar uygulanmasını gerektirir. Bu konuda sınır yaş 70 olarak ka-

* Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı

bul edilmekte ve bu yaştan sonraki değişikliklerde "senilite" ile ilgili özellikler dikkate alınmaktadır. Bunun gibi yine nörolojik değişiklikler ile ilgili bir örnek verecek olursak, 80 yaşındaki birinin yukarı bakış kısıtlılığı normal sınırlarda kabul edilirken, böyle bir bulgu 40 yaşındaki bir insanda üst beyinsapında bir lezyonu akla getirmektedir. Bir nörolog senil yaş grubundaki doğal nörolojik değişiklikleri bilmezse, tanıda yanılma olasılığı artar.

Yaşlılıktaki nörolojik değişikliklere girmeden önce insanın yaşam süresi hakkında bazı bilgilerin tekrarlanmasında yarar vardır. Herşeyden önce çağımızda tıbbi bilgilerin ve tıbbi teknolojinin ilerlemesinin insan ömrünü uzattığı görüşü yaygındır. Oysa bu hatalı bir görüştür, çünkü "yaşam süresi" ile "yaşam beklentisi" olarak iki farklı kavram vardır. Bunların arasındaki fark bilinmeden bu konu tam anlaşılabilir. Yaşam süresi, yaşam boyu hiç bir hastalık veya kazaya rastlamadan yaşlanan insanın ortalama ömrüdür, yani bir tür "doğal ölüm" ile sonlanan ömürdür. Bu durum binlerce yıldan beri biyolojik sabitlik gösterir. İnsanlar için bu süre 85 yıldır. Bu ortalama ömür tıbbin veya teknolojinin ilerlemesi ile değişmez. Kişi ister dağ başında ister bir kentte lüks ve konfor içinde yaşasın, en geç 85 yaşından sonra hızla inişe geçer. Bu süreden sonra çok az insan yaşar. 115 yıllık bir yaşam süresi gerçekten çok ender görülen bir durumdur ve yaklaşık iki milyarda bir insanda rastlandığı hesaplanmıştır. Öte yandan "yaşam beklentisi" farklı bir durumdur. Bu kavram, bir insanın doğumundan sonra beklenen yaşam süresidir. Burada istatistiklere göre belirlenmiş rakamlar vardır. Sabit olan yaşam süresine göre, yaşam beklentisi bu yüzyıl içinde belirgin olarak artmıştır. Yani insan neslinin ömrü uzamamış, kişinin yaşayabileceği süre uzamıştır. Diğer bir deyişle, geçen yüzyıl 40-50 yaşlarına kadar yaşayan insanların son yıllarda 70-80 yaşlarına kadar yaşama şansları ortaya çıkmıştır. Bu da son yıllarda toplumda, özellikle tıbbin geliştiği ülkelerde senilite grubundaki insanların artmasına yol açmıştır. Bunun doğal sonucu, bu ülkelerde, senil yaş grubunda daha sık rastlanan hastalıkların daha çok görülmesidir (örneğin Alzheimer tipi senil demans).

Bu yüzyılın başlarında yaklaşık 50 yıl olan yaşam beklentisi 1980'li yıllarda 75 yıla yükselmiştir. Bu süre insan neslinin yaşam süresine oldukça yaklaşmıştır. Ancak ne var ki, yaşam beklentisi yaşam süresinin gerisinde kalmaya mahkumdur, çünkü yaş ilerledikçe ölümcül hastalığa yakalanma olasılığı sürekli artar. Olgunluk dönemine girmiş bir insan için ölüm hızı her 8 yılda 2 misline çıkar. Tüm koroner arter hastalıkları ortadan kalksa, yaşam beklentisi 35 yaşındaki bir erkek için ortalama 3,1 yıl artardı (bu rakam kadınlar için 3,3 yıldır). Kanser tümüyle ortadan kalksa, yaşam beklentisi 2,5 yıl daha uzayardı (toplam 5,5-6 yıl).

Yaşla sinir sisteminde ortaya çıkan fizyolojik ve anatomik bozuklukların en önemlileri şunlardır:

Azalma yüzdesi (%)

1. Beyin ağırlığı	15
2. Beyin kan akımı	20
3. Sinir liflerinin sayısı	37
4. Sinir iletim hızı	10
5. El sıkma gücü	45

Yaşlanmayla ortaya çıkan en önemli nörolojik belirtiler de şunlardır:

1. Nörooftalmolojik belirtiler:

- a) myozis, ışık reaksiyonunda zayıflama (% 34'e kadar)
- b) presbiyopi
- c) konverjans azalması, sakkadik hız ve latansların azalması (ilk sakkad normaldir)
- d) yukarı bakış kısıtlanması
- e) Bell fenomeninin kaybı

2. Presbiakuzi

3. Koku ve daha az olarak tat duyusunda azalma

4. Motor belirtiler:

- a) motor aktivitede hız ve sayıca azalma
- b) reaksiyon zamanının uzaması
- c) ince ve koordinasyon gerektiren hareketlerin bozulması
- d) kas gücünde azalma (bacak kaslarında daha çok, proksimal kaslarda daha belirgin)
- e) kaslarda atrofi (özellikle dorsal interosseöz, tenar ve anterior tibial kaslar)

5. Aşıl reflekslerinde azalma veya kaybolma; ağız büzme, palmomentel ve glabellar reflekslerin belirmesi (bunlar demansın klinik göstergeleri olmaktan çok supranükleer motor sistemlerin işlev bozukluğunu gösterir), emme ve yakalama refleksleri daima frontal lob hastalığı düşündürür, fizyolojik senil değişiklik sayılmaz.

6. Ayaklarda ve ayak bileklerinde vibrasyon duyusunun azalması (derin duyu normal kalır)

7. Postür, ayakta duruş ve yürüyüş bozulur, "tandem gait" ve Romberg belirtisi yaştan etkilenmez. Öte yandan gözler kapalı iken tek ayak üzerinde durma 80 yaş dolayında % 84'e kadar bozulur, ancak bu özel postür se-

niliteden oldukça önceki yaşlarda yavaş yavaş bozulmaya başlar.

YAŞLANMANIN BİLİŞSEL İŞLEVLERDEKİ ETKİLERİ

Sinir sistemi üzerinde yaşlanmanın etkileri üzerinde en ayrıntılı bilgiler bilişsel işlevlerin incelenmesi ve ölçülmesiyle elde edilmiştir. 1955'de yapılmış olan WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale) araştırması sonucu 30 yaşından sonra giderek artan bir bilişsel işlev gerilemesi gözlenmiştir. Çok kapsamlı olan bu çalışmada sözcük dağarcığı, bilgi birikimi ve anlama-kavrama yetileri yıllara en çok direnç gösteren özellikler olmuştur. Öte yandan senilitede en çok bozulan bilişsel işlevlerin görsel algılama ve şekil çizme, geometrik yapılar oluşturma gibi "konstrüksiyonel" alanda olduğu saptanmıştır. Yeni çalışmalarda da bu eski araştırma ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmalarda birinde bellekle ilgili işlevlerin de ileri yaşlarda oldukça iyi korunduğu gösterilmiştir.

Verbal testlerin 70 yaşına kadar, hatta senilitede bile pek bozulmamasına karşılık, soyutlama testlerinde, tepki zamanı veya hızında erişkin yaşam boyunca yavaşlama olduğu kabul edilmektedir. Bir PET çalışmasında yaşın beyin oksidatif metabolizması üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir.

YAŞLANMANIN ÖĞRENME VE BELLEK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Özellikle 70 yaşın üzerinde genel bellek gücünde belirli bir bozulma olmamasına rağmen, bellek işlevlerinin bazı yönleri bozulabilir. Bunlar yeni bilgilerin öğrenilmesi ve adların anımsanmasıdır. Tipik olarak bir ad akla gelmez ya da yaşanmış bir durumun tarihi yeri anımsanamaz (dilin ucunda sendromu). Oysa adı akla gelmeyen kişinin tüm özellikleri bilinebilir. Yine bir tipik özellik ileri bir tarihte bu adın bazen anımsanıp bazen anımsanamamasıdır. Bu duruma "benign senescent forgetfulness" denir. Bu tür bir bellek bozukluğu Alzheimer hastalığı gibi ilerleyici değildir. Son zamanlarda Crook ve arkadaşları yaşla ilgili bu fizyolojik bellek bozukluğunun parametrelerini gözden geçirmişler ve yeni bir terim önermişlerdir: "age-associated memory impairment" (AAMI). Bu fizyolojik bozukluk demanslarla ayrıntı tanıda güçlük yaratabilir, fakat iyi bir mental muayene ile demansiyel bir hastalıktan ayrılması mümkündür.

Yaşın mental yetenekler üzerindeki etkisi çok değişkendir. Bazı 70 yaşındakiler ve hatta daha yaşlılar psikolojik testlerde 20 yaşındakilerden daha iyi sonuç alabilirler. Tarihten bazı örnekler verilecek olursa, Verdi,

"Othello"yu 73 yaşında bestelemiş, Humboldt "Kosmos" adlı 5 ciltlik yapıtını 76-84 yaşları arasında yazmıştır. Goethe, "Faust"un 2. bölümünü 70 yaşın üzerinde tamamlamıştır. Galile, Laplace ve Sherrington 70 yaşından sonra bilimsel çalışma ürünleri vermişlerdir. Ancak bu gibi insanların nadir olduğunu söylemek gerekir.

YAŞLANMANIN KİŞİLİK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Kişilik ile ilgili değişikliklerin ölçülmesi bilişsel işlevlerin ölçülmesinden daha zordur. Çoğunlukla görülenler, ön yargıcılık, yineleyicilik, kendini düşünme, bencillik, düşüncede esnekliğin kalmayışı, tutuculuk gibi özelliklerdir. Bunların bir kısmı zaten var olan kişilik özelliklerinin abartılmış şeklidir. Agresif kişilikli, enerjik, çok sayıda hobileri olan kişilerin yaşlılıktaki güçlüklerle daha kolay göğüs gerebildiği görülmektedir. Depresif kişiliği olanlar genellikle ileri yaşta ümitsiz, ürkek, kuşkucu ve endişeli olmaktadır. Bu da ileri yaştaki intiharların genç yaştakilere göre 3 misli oluşunu açıklamaktadır.

SİNİR SİSTEMİNDEKİ İNVOYUSYONEL DEĞİŞİKLİKLERİN MORFOLOJİK VE FİZYOLOJİK TEMELLERİ

Yaşlanma ile ilgili olarak sinir sisteminde görülen morfolojik değişiklikler içinde en dramatik olanı nöronun küçülmesidir. Nöronun yoğunluğunda önemli bir değişiklik olmaz. Bazı çalışmalar dendritlerin büyüdüğünü ve sayıca arttığını göstermiştir. Bu özellik senil demansta görülmez.

Yaşamın üçünde onyıldan dokuzuncu onyılın sonuna kadar bir erkek beyindeki ortalama ağırlık kaybı 233 gr'dır (ortalama 1394 gr'dan 1161 gr'a düşer). Nörondaki protein içeriği de düşer. Beyindeki ağırlık kaybının temel nedeni yaşın ilerlemesi ile ortaya çıkan nöron dejenerasyonu ve kaybı ile bunu izleyen gliosis olarak bilinir, ancak yukarıda belirtilen nöron küçülmesinin de bunda önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir. Neokorteksdeki nöron kaybı en çok 70-90 yaşları arasında olur. En büyük kayıp 2. ve 4. tabakalardaki küçük nöronlardadır (eksternal ve internal granüler lamina). En belirgin kayıp olan bölgeler frontal ve superior temporal loblardır. Buradaki kayıp 90'lı yaşlarda % 50'ye ulaşır. Limbik sistemdeki (hipokampus, singulat ve parahipokampal giruslar) hücre kaybı 45-95 yaşları arasında % 25 dolayında olup lineer bir seyir izler. Primer yaşlanma değişiklikleri olan nöron kaybı ve replaman gliozisi, Alzheimer nörofibriller yumakları ve senil plaklarla bir ilgi olmaksızın devam eder, ancak yumaklar ve plaklar da bir yandan oluşur. Söz konusu histolojik değişiklikler Alzheimer hastalığında görülene oranla çok azdır.

Sinir sisteminde tüm hücre gruplarındaki kayıp aynı değildir. Lumbosakral ön boynuz hücreleri, duyuşal ganglion hücreleri, putamen ve Purkinje hücrelerinde gençlik ve ileri yaşlar arasında % 25'e varan hücre kaybı söz konusudur. Lokus seruleus ve substantia nigra nöronlarının % 35'ini kaybederken vestibüler nukleuslar ve inferior olivalardaki nöron sayısı yaşam boyunca pek değişmez. Medulla spinalisdeki myelinli liflerde her on yılda düzenli kayıp olduğu gösterilmiştir.

Nöron kaybı dışında yaşlanan beyinde nöronal dendritlerde de azalma görülür (özellikle 3. ve 5. neokorteks tabakalarının horizontal dendritleri). Öte yandan sağlam kalan nöronlarda dendritlerin fazla dallanma (filizlenme) gösterdiği de dikkati çekmiştir. Bunun anlamı, yaşlanan nöronların dendrit filizlenmesi yardımıyla sinaps sayısını artırması olabilir.

Yaş ilerledikçe senil (nöritik) plakların demansı olmayan kişilerde ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu plaklar önce hipokampus ve parahipokampusda oluşur, sonra diğer bölgelere yayılırlar. Bunlar amiloid içeren şekilsiz argentofilik materyellerdir ve gevşek kümeler halinde bulunurlar. Yaş ilerledikçe sayıları artar, 90'lı yaşlarda çok ender kişinin beyinde bulunmazlar. Mental yönden sağlam olan yaşlılarda az rastlanırlar (en çok hipokampus ve komşu temporal kortekste).

Yaş ilerledikçe ayrıca lipofüsin granüllerinin arttığı gözlenmiştir. Bu özellik en çok inferior oliver, talamik ve diğer bazı nöronlarda belirgindir. Ayrıca yaşa bağlı olarak demir ve diğer pigmentlerin birikimi de söz konusudur. Yaşlanan hipokampusda granulovakuoler değişiklikler düzenli olarak görülür. Bunun yaşlanan kişinin mental durumu ile ilgisi yoktur. Ayrıca küçük damarlarda kalınlaşma, hyalin birikimi ve perikapiller fibrozis oluşur, birçok küçük arterde amiloid birikir.

Yaşlanan beyindeki en belirgin nörokinyasal değişiklikler nörotransmitterler ile ilgili olanlardır. En çok dopamin ve norepinefrin, daha az olarak da asetilkolini sentez eden enzimlerde azalma vardır. Bu durum söz konusu nörotransmitterleri sentez eden subkortikal nöronların kaybına bağlıdır.

EN YAŞLI POPULASYONDA DEMANSİYEL HASTALIK SIKLIĞI

85 yaş ve üstündeki (en yaşlı yaşlı) populasyonda bazı hastalıklar oldukça yüksek oranda görülür. Örneğin 90'lı yaşlarda demans prevalansı % 30-40 arasındadır. Boston'da yapılmış bir araştırmaya göre 85 yaş ve üzerinde Alzheimer hastalığı prevalansı % 47'ye kadar ulaşabilir. Aynı şekilde serebrovasküler hastalıklarında bu yaş grubunda 65-74 yaş grubuna göre 2-3 misli daha çok görüldüğü bilinmektedir. Bu çalışmalarda beyni olumsuz etkileyebilecek hipertansiyon, diabetes mellitus gibi hastalıkları olanlar mümkün olduğu kadar dışlanmıştır. Aksi takdirde bu yüzdeler daha da yüksek olurdu. Bilindiği gibi bu yaşlarda vasküler demans sıklık açısından Alzheimer hastalığının arkasından gelmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Adams RD, Victor M. Principles of Neurology. Fifth edition. McGraw Hill, Inc., 1993, pp 526-536.
2. Hershey LA. Neurological problems of the elderly. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (ed) Neurology in Clinical Practice. Butterworth-Heinemann, pp 818-837.
3. Howieson DB, Holm LA, Kaye JA et al. Neurologic function in the optimally healthy oldest old: Neuropsychological evaluation. Neurology 1993; 43: 1882-1886.
4. Kaye JA, Oken BS, Howieson DB et al. Neurologic evaluation of the optimally healthy oldest old. Arch Neurol 1994; 51: 1205-1211.