

# Alzheimer Hastalığı Histopatolojisi

Uz. Dr. Cem SEZER\*, Prof. Dr. Leyla MEMİŞ\*

Demans; normal bilinçli bir kişide dil, görsel deneyim, duygulanım, kişilik ya da kavrama gibi entellektüel fonksiyonların bir veya daha fazlasında görülen defektlerle birlikte gelişen, sonradan kazanılmış ve dirençli hafıza bozuklukları nedeniyle öncelikle mesleksi ya da sosyal fonksiyonlarda azalma olarak tanımlanabilir. Demansa yol açan hastalıklar; klinik uygulamada en sık gözlenen nörolojik bozukluklar olarak ortaya çıkmaktadır.

Son 10 yılda immünhistokimyasal ve moleküler genetik çalışmaların yardımıyla bu hastalıkların anlaşılmasında büyük bir yol alınmıştır. Bununla birlikte hala demansın farklı tiplerinin prevalansları ve gerçek insidansları kesin olarak bilinmemektedir. Bunun nedenleri sırasıyla; çoğu epidemiyolojik çalışmanın histopatolojik değerlendirme olmaksızın klinik tanı temeline dayanması, demans tiplerinin klinik tanısının özellikle bu konu ile spesifik olarak ilgilenen üniteler dışında konulması, özellikle hastane kaynaklı vaka serilerinde ciddi bakıma ihtiyaç gösteren demanslı hastaların bilgilerinde yanlış olunması, toplumun bu hastalığın gidiş modeli hakkında yeterince bilgilendirilmemesi ve son olarak da yapılan çalışmalarda dejeneratif hastalıkların tanısında farklı patolojik kriterlerin temel alınmasıdır.

Demansın en yaygın nedeni Alzheimer hastalığıdır (AH). Tüm demanslı hastaların %50-75'ini oluşturur. İnsidansı yaş ile artış gösterir. Öncelikle yüksek entellektüel fonksiyonlarda ve buna bağlı olarak düşünme ve davranışlarda görülen, defektif özelliklerle karakterize, insidi gelişen bir hastalıktır. Hasta ilerleyici disorientasyon, hafıza kaybı ve afaziye içine alan ciddi kortikal disfonksiyon ile sessiz ve immobil hale gelir. Özellikle immobilizasyon nedeniyle hastaların bakıma muhtaç hale gelmeleri, sanayileşmiş ülkelerde yaşam süresi ortalamalarının yükselmesiyle birlikte, AH'yi üzerinde en çok çalışılan hastalıklardan biri yapmıştır.

Alzheimer hastalığı farklı moleküler genetik birlikliklerine göre 5 ayrı grupta incelenir:

1. Sporadik geç başlangıçlı AH (en yaygın formdur),
2. Familial geç başlangıçlı AH (az yaygın),
3. Familial erken başlangıçlı AH (nadir),
4. Down sendromu ile birlikte olan AH,
5. Diğer dejeneratif hastalıklarla birlikte olan AH.

Hastalık nadiren 50 yaş öncesi görülür. 65-74 yaşlar arasında %3, 75-84 yaşları arasında %19 ve 85 yaş üzeri %47 oranında görülmektedir (Evans ve ark. 1989). Hastaların ancak %10 kadarında

\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

belirgin aile hikayesi saptanmaktadır. AH'de saptanan patolojik bulgular 45 yaş sonrasında dek yaşamış Down sendromlularla aynıdır (Ellison ve Seth 1998).

AH'nin moleküler genetik temeli incelendiğinde 4 subtipi saptanmıştır. AH1; 21. kromozomda amiloid prekürsör proteini (APP), AH2; 19. kromozomda ApoE ε4 alleli, AH3; 14. kromozomda **presenilin-1** ve AH4; 1. kromozomdaki **presenilin-2** gen mutasyonlarıyla meydana gelir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda; APP, presenilin 1 ve presenilin 2 genlerindeki mutasyonların ailesel dominant geçişli az sayıdaki hastada hastalığın başlangıç ve ölüm yaşına etkili olduğu ileri sürülmüştür (Lippa ve ark. 2000).

**AH1;** 21. kromozomdaki APP gen mutasyonu familial erken başlangıçlı %10 kadar vakada gözlenir.

**AH2;** Apolipoprotein E (ApoE) 19. kromozomda kodlanan 4 kd ağırlığında bir proteindir. Bu alanda ε2, ε3 ve ε4 allelleri ile 3 adet apoE izoformu E2, E3, E4 kodlanır. Geç başlangıçlı AH gelişim riskinin ε4 allelinde belirgin artış ε2 allelinde ise azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır. ε4/ε4 homozigotlarda ε3/ε3'lere göre 19 kat, ε3/ε4 homozigotlarda ε3/ε3'lere göre 4.5 kat risk artışı vardır. ε2/ε3 homozigotlarda ε3/ε3'lere göre 2 kat, ε2/ε4 homozigotlarda ε4/ε4'lere göre hafif düzeyde riskte azalma saptanır. Ancak bazı ε4/ε4 homozigot yaşlı bireylerde AH'nin gelişmediği saptanmıştır. Bu da ε4 allelinin bir risk faktörü olmakla birlikte direkt etkili olmadığını göstermektedir. ε4 alleli ayrıca diğer ApoE genotiplerine göre kardiovasküler hastalık riskinde de artışa yol açmaktadır. ApoE ε4 AH'de görülen vasküler ve plak amiloidlerinde lokalize olarak bulunur. Nöronlarda membran fosfolipid ve kolesterol yapılımda etkilidir. ApoE; Aβ peptid yapısına bağlanır. Özellikle E4 izoformu çok güçlü bir bağ kurar. Aβ peptid yapısının polimerizasyonu ile amiloid fibril formuna dönüşmesine yardım eder (Ellison ve Seth 1998).

**AH3;** presenilin-1 geni 14. kromozom üzerinde yerleşir. Kodladığı protein, transmembran alanında 6 ile 9 arasına olasılıkla 7 bölgesinde yer alır. Erken başlangıçlı ailesel AH'de presenilin-1'deki mutasyon %50 oranında saptanır. Bu mutasyon APP'nin

proteolitik yıkım şeklini değiştirir ve amiloidojenik Aβ üretimini arttırır (Rogaev ve ark. 1995).

**AH4;** presenilin-2 geni 1. kromozom üzerinde yerleşir. Presenilin-2 mutasyonu geç başlangıçlı ailesel AH ile birlikte gözlenir. Benzer şekilde APP'nin proteolitik yıkım şeklini değiştirir ve amiloidojenik Aβ üretimini arttırır. Bazı çalışmalarda apoptozis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (Kim ve ark. 1997, Wolozin ve ark. 1996).

Bu mutasyonlar dışında serin proteaz inhibitörü olan **α1-antichymotripsin (α1ACT)** de 19. kromozom üzerinde kodlanır ve plak amiloidinde yer alır. AH risk artışında bağımsız olarak, E4 ile de sinerjik olarak etkin bulunmuştur.

### Alzheimer Hastalığında Amiloidin Rolü

AH'de depolanan Aβ amiloid, büyük APP molekülünden köken alır. APP; transmembran yerleşimli, hücre yüzeyinde eksprese olan bir proteindir ve 21. kromozomda lokalize geni vardır. APP'nin ana yapısı hücre içi, transmembran ve büyük ekstrasellüler alan olmak üzere 3 alan içerir. Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber hücre-hücre ve hücre-matriks ilişkisinde rolü olduğu düşünülmektedir. Suda erimiş halde bulunan APP; hücre yüzeyinden α-sekretaz enzimi ile olarak ayrılır. Proteolitik enzim α-sekretaz; APP'nin Aβ bölgesini ortasından ayırır. Böylece Aβ fragmanlarını arttırmaz. Bununla birlikte yüzey APP hücre içine alınabilir ve farklı sellüler komponentlerin yapısında çeşitli formlarda bulunabilir. Bu formlarda APP, N ucundan Aβ peptid transmembran bölge hemen üzerinden β-sekretaz ile parçalanır. Transmembran bölgedeki bölüm ise γ-sekretaz ile ayrılır. Bu proteoliz sonucu 39/40 ve 42/43 aminoasitlik iki predominant Aβ peptid yapısı oluşur. Vasküler alanlarda biriken amiloid genellikle Aβ39/40 iken plaklardaki Aβ peptid formu 42/43 aminoasitlik fragmanlardan oluşur. Aβ39/40 peptidinin damar duvarında birikmesinin olası mekanizması tam açık olmamakla birlikte Aβ39/40 endositozisi, kan damarlarına selektif transportu ve putative dekarboksil transferaz ile Aβ42/43 proteolizi ile Aβ39/40'a indirgenmesidir (Miyakawa ve ark. 2000). İnvitro olarak Aβ ve bunun agregatlarının nörotoksitesi demansın patogenezinde bunların rol oynayabileceğinin düşünülmesine yol açmıştır.

Genetik araştırmalar AH'nin küçük bir bölümünü oluşturan ailesel AH'de APP ve A $\beta$  peptidlerinin patogeneizde sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (Lendon ve ark. 1997). AH1 grubu erken başlangıçlı AH'de 21. kromozomda çeşitli mutasyonlara rastlanmıştır. Londra mutasyonu 717. kodonda meydana gelen bir nokta mutasyonudur ve A $\beta$ 42/43 A $\beta$ 40 oranını 1.5 - 1.9 kat arasında arttırır. İsveç mutasyonu ise 670 ve 671. kodonlarda meydana gelen çiftli mutasyondur. A $\beta$  peptidinin sellüler sekresyonunda artışa rastlanır. Flaman mutasyonunda 692. kodonda nokta mutasyonu vardır. Bu mutasyon erken başlangıçlı ailesel demansta izlenir (Ellison ve Seth 1998).

Hollanda mutasyonu 693. Kodonda meydana gelen bir nokta mutasyonudur. Amiloid içeren herediter serebral kanama (HCHWA) hastalığında gözlenir. Damar duvarlarında hızlı amiloid birikimi ile karakterizedir (Ellison ve Seth 1998).

Geç başlangıçlı Alzheimer mutasyonu 665. kodonda saptanan bir nokta mutasyonudur. Bu yalnızca bir akrabalıkta kaydedilmiştir (Ellison ve Seth 1998).

### Histopatolojik Özellikler

AH'de beyin dokusunun histopatolojik olarak değerlendirilmesi kesin tanı için gerekliyse de bugün modern radyolojik yöntemlerle %90'ın üzerinde tanı konabilmektedir.

Makroskopik olarak beynin ağırlığı 900-1200 gr arasında saptanabilir. Serebral giruslarda düzleşme ve sulkuslarda genişleme gözlenir. AH'de genel olarak temporal lob (özellikle hipokampus) daha az olarak da frontal ve parietal loblar etkilenir. Oksipital lob ve motor korteks genellikle sağlamdır. Ancak bu atrofi paterni AH için spesifik karakterde değildir. Fikse beyinden alınan örneklerde kortikal örtü oldukça incelmif görölür. Beyaz madde normal görünüm ve yapıdadır, ancak volüm olarak azalma izlenir. Parankim kaybına sekonder olarak ventriküler sistemde özellikle de lateral ventriküllerin temporal boynuzlarında genişleme meydana gelir.

Orta beyinde substansia nigra normal pigmentasyonunu korur. Bu durum Lewy Body Demansından makroskopik olarak ayırımında önemli bir parametredir. Lokus Seruleus ise sıklık-

la normalden daha soluk görünümündedir (Ellison ve Seth 1998).

Mikroskopik olarak AH birkaç morfolojik anomalinin varlığı ile karakterizedir. Ancak bunlardan hiçbir AH için spesifik değildir. Gözlenen major patolojik değişikliklerden biri **plak** adı verilen **spesifik amiloid depolanması**dır. Bu normal bir nöronal membran proteini olan APP'den proteolitik yıkımla meydana gelen A $\beta$  peptid yapısında bir amiloiddir. İkinci major patolojik değişiklik **nörofibriler yumak** (NFTs) adı verilen intranöronal filamentöz inklüzyonlardır. Nörofibriler yumak; çiftli heliksel filament proteini (PHF) yapısından oluşur. Bu filamentin (PHF) ana yapısı mikrotübül bağlayıcı bir protein olan 'tau'dur. Üçüncü major değişiklik **distrofik neuritler ve nörofil iplikçikleri** (NTs) olarak adlandırılan nöronal yapıların distorsiyonudur. Bu yapılar da benzer şekilde tau içerir. Bir diğer major değişiklik serebral kortekste önce **sinapsların kaybı** ve bundan daha sonraki aşamalarda ise nöron kaybıdır.

Çoğu vakada leptomeneks, serebral ve serebellar kortekste arter ve arteriyol duvarlarında çeşitli derecelerde A $\beta$  peptid yapısında amiloid birikimi (Miyakawa ve ark. 2000) ile karakterize **kongoflik arteriyopati** gözlenebilir (De Girolamive ark. 1999). Serebral amiloid anjiopatilerde A $\beta$  peptid dışında cystatin, prion proteini, transthyretin, gelsolin, ABri de gösterilebilir (Yamaha 2000). Saptanan serebral infarktlar ya da hemorajiler genel olarak serebrovasküler amiloid depozisyonu ile ilişkilidir. Yapılan kontrollü çalışmalarda anjiopatinin, serebral iskemik enfarkt gelişiminde risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. ApoE'nin rol oynadığu vasküler anomalilerin demans gelişiminde önemli etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle erken ve agresif müdahale vasküler etkilerin önlenme ve tedavisinde yararlıdır (Shi ve ark. 2000).

Yine AH'de yaşa bağlı gelişenden daha belirgin olmak üzere hipokampal piramidal nöronları etkileyen **granülovakuolar dejenerasyon** izlenebilir. Benzer görünüm subkortikal nükleuslarda da görülebilir. Subisulum ve hipocampal CA1 sahasında nöronlarda **Hirano cisimcikleri** (nöronlarda gözlenebilen parlak eosinofilik çubuksu görünümde ya da eliptik sitoplazmik inklüzyon

cismi) saptanabilir. Tüm nöronlarda **lipofussin birikiminde** artış izlenebilir. Benzer şekilde **corpora amilasea** (genel olarak astrositler içinde, daha nadir olarak ta astrosit yapıların aksonlarında gözlenebilen küresel inklüzyonlar) görünümünde artış görülebilir.

AH'de görülen bu yapısal değişikliklerin tamamı; kognitif fonksiyonları normal olan yaşlı bireylerde sınırlı ya da düşük dansitede gözlenebilir. Bu nedenle AH tanısı klinik olarak belirgin demansı olan hastalarda; lezyonların yüksek dansitede ve yaygın olmasına dayanır.

AH'de gözlenen bu patolojik değişikliklerin çoğunun değerlendirilmesi özel boyalar olmaksızın son derece zordur. Genel olarak kullanılan boya metodlarından biri gümüş boyasıdır. Çeşitli gümüş boyası teknikleri ile tüm plaklar ve nörofibriler yumaklar identifiye edilebilir. Benzer şekilde amiloid için sensitif Kongo red ve Thioflavin-S ile amiloid korlar, plaklar, nörofibriler yumaklar ve anormal neuritler gösterilebilir. Ancak günümüzde immünohistokimyasal boyaların kullanılmaya başlanmasından sonra özellikle A $\beta$  peptid ve fosforile tau proteinine karşı geliştirilen antikorlarla daha duyarlı boyanma teknikleri ortaya çıkmıştır. Yine sinaps kaybı da sinaptik vezikül ilişkili bir glikoprotein olan sinaptofizine karşı geliştirilen antikorlarla gösterilebilmektedir.

**Amiloid plaklar;** geniş olarak A $\beta$  peptidin amiloid filament ya da nonfilamentöz formundan oluşan ekstrasellüler proteinöz depozitlerdir. Bunlar çeşitli derecelerde anomaliler gösteren nöronal yapılar içerirler. Bu anormal nöronal süreçler distrofik neuritler olarak adlandırılır. Plaklar bu anormal neuritler ile birlikteyse neuritik plak adını alır. Plaklar, fokal, küresel, karışık görümlü, gümüşle boyanan distrofik neuritlerin amiloid çekirdek yapıyı çevrelediği, sıklıkla şeffaf halo içeren yapılardır. Boyutları 20-200  $\mu$ m arasında değişir. Çevrelerinde mikrogial hücreler ve reaktif astrositler bulunur (Ellison ve Seth 1998, De Girolami ve ark. 1999).

AH'li hastaların beyinlerinde plaklar geniş alanlara yayılmışlardır. AH'de neokorteks ve hipokampus hemen daima olaya katılır (Ellison ve Seth 1998, De Girolami ve ark. 1999). Ancak plaklar bazal ganglia, hipotalamus, orta beyinin ve ponsun

tegmentumu ve subkortikal beyaz madde de bulunabilirler.

Plak yapısının diffüz, primitif, klasik ve end stage olmak üzere dört farklı tipi vardır. Bu sınıflamada genel olarak progresyonun diffüzdten primitif ve klasik olarak devam ederek sonuçta end-stage plak haline geldiğine inanılır. Ancak bununla ilgili direkt kanıt mevcut değildir.

Çoğu neuritik plaklar tau ile immün reaktif distrofik neuritler içerirler. Bazıları ise bir lens proteini olan Ubiquitin ve kromogranin A içerirler. Ancak bunlarda tau proteini yoktur.

Bu tip plaklar dışında immünohistokimyasal olarak apolipoprotein E (ApoE),  $\alpha$ 1-antichimotripsin, serum amiloid P proteini, growth faktör, heparin sülfat ve kompleman faktörleri gibi amiloid ilişkili proteinlerin de gösterilebildiği plaklar da vardır.

**Nörofibriler yumaklar (NFTs);** nöronal inklüzyonlar geniş oranda hiperfosforile tau proteinlerinin filamentöz agregatlarından meydana gelir. Hematoksilin-eosin boyalı preparatlarda intrasellüler olanlar bazofilik, ekstrasellüler olanlar ise eosinofilik olarak gözlenir. Gümüşleme yöntemleri ve thioflavin S ile boyalı preparatlarda bu yapıların morfolojik formları ve evreleri saptanabilir.

Elektron mikroskopik çalışmalarda; nörofibriler yumakların maksimum 20 nm çapında periyodik olarak her 80 nm'de 10 nm'ye daralan çiftli heliksel filamentlerden oluştuğu gösterilmiştir. Detaylı çalışmalarda bu iplikçiklerin dens bir kor etrafında kıvrık saç görünümünde oldukları izlenir. Bu filamentler immünohistokimyasal olarak fosforile tau ile gösterilebilir. Benzer şekilde nörofilament ile cross reaktivite gösterdikleri saptanmıştır. Az sayıda yumak ise ubiquitin ile immünreaktiftir (Ellison ve Seth 1998).

Nörofibriler yumağın gelişiminde erken dönemlerde nöron içlerinde tau proteini vardır. Bu devrede çekirdek çevresinde tau proteininin birikimi immünohistokimyasal olarak gösterilebilir. Ancak gümüşleme yöntemi ile herhangi bir anormal izlenmez. Gelişim evresinde; tau proteinleri küçük düz filamentlerden oluşan çiftli heliksel filamentler şeklinde agregat haline gelir. Bazı tau proteinleri ubiquitine olur ve böylece ubiquitin ile immünohistokimyasal olarak gösterilebilirler. Bu

evrede gümüşleme yöntemi ile klasik yumaklar gösterilebilir. Geç evrede nöron ölür ve hücre artıkları lokal fagositlerce ortamdan uzaklaştırılır. Yumak yapıları eosinofilik ekstrasellüler mezar taşı ya da hayalet yumak şeklinde geride kalır. Bu yapı, zamanla tau protein reaktivitesini kaybeder ve astroglial yapılarla infiltre olur. Bunun sonucunda da GFAP ile immünreaktif yumak yapısı izlenir.

Nörofibriler yumaklar AH'de karakterisitik olmasına rağmen spesifik değildirler. Progressif supranükleer palsy, postensefalitik Parkinson hastalığı ve Guam'ın amyotrofik lateral skleroz - Parkinsonizm demans kompleksinde de görülebilirler.

**Neuritik anomaliler;** iki formda incelenebilirler. *Plak ilişkili distrofik neuritler* anormal dilate sinir hücre yapıları boyunca Aβ plak depozitleri şeklinde dizilirler. Bazı neuritler artmış lizozom ile ilişkili dens body içerirler. Ancak bunlarda çiftli heliksel filament yoktur. İmmünohistokimyasal olarak ubiquitin ve kromogranin A ile boyanabilirler, tau ile reaktivite göstermezler. Diğer neuritler ise çiftli heliksel filament içerir. Bunlar tau proteini ile ve çeşitli derecelerde ubiquitin ile immünreaktivite gösterirler.

*Nörofil iplikçikleri* ince, kıvrıntılı ve sinir hücre yapılarına sarılan, thioflavin S ya da gümüş boyasıyla gösterilebilen, tau proteini ve kısmende ubiquitin ile immünohistokimyasal olarak boyanan bir yapıdır. Elektron mikroskopik çalışmalar; sinir hücresinin bu yapılarının, düz ve çiftli heliksel filamentlerin karışımını içerdiğini göstermiştir.

**Sinaps kaybı;** Golgi çalışmalarında dendritik spine kaybı ile birlikte kortikal nöronların dentritik kollarında azalma şeklinde gösterilmiştir. AH'de etkilenmiş kortikal bölgelerde; sinaps bağımlı proteinlerle kantitatif olarak gösterilebilen %30-50 arasında sinaps kaybı olabilir. Sinaptik veziküller ile ilişkili bir glikoprotein olan sinaptofizin sinaps kaybını göstermede yararlıdır. Sinaptik kayıp klinik olarak demansın derecesi ile ilişkilidir.

AH'de glial patoloji değerlendirildiğinde; neuritik plakların çevresinde reaktif astrositlerin varlığı izlenir. Bu alanlarda nöronal kayıp ve kortikal mikrovakuolizasyon vardır. Mikroglial aktivasyon amiloid plak ile ilişkilidir. Bu birliktelik, mikroglia yanıtının Aβ peptitlerden oluşan amiloidojenik yapısına karşı geliştiği spekülasyonuna yol açmıştır.

Aβ peptidin neden olduğu mikroglia aktivasyonu; interleukin1-β, tümör nekrozis faktör (TNF)α ve ekstrasellüler proteaz gibi potansiyel nörotoksik sitokinlerin salınımına yol açar.

AH'de santral hemisferik beyaz madde myelin boyası ile yaygın olarak soluk boyanır. Bu durum mikrovasküler aterosklerotik değişikliklerle ilgilidir. Ancak küçük bir kısım vakada damar değişiklikleri olmaksızın myelinde soluklaşmaya rastlanır. AH'de bu fenomen nörogörüntüleme bulgularında, vasküler demans ile karıştırılmasına yol açabilir. Bu beyaz madde dejenerasyonu Leukoaraiosis olarak adlandırılır ve kronik iskemi nedeniyle gelişir (Brown ve ark. 2000). Yapılan araştırmalarda yaşlılarda damar duvarlarında periventriküler venlerde tabakalar halinde kollajen varlığı izlenebilir. Leukoaraiosis lezyonlarında kollajen depolanması ileri boyutlardadır. Bu alanlarda oligodendrositlerde apoptozis ile belirgin kayıp saptanmış, ancak inflamasyona rastlanmamıştır (Brown ve ark. 2000).

AH subkortikal alanları da etkiler. Bulbus olfaktorius; anterior nükleusta az sayıda plak oluşumu ile çoğu hücrelerde nörofil iplikçikleri ve yumaklar görülür. Geç evrede hipotalamusta diffüz plaklar izlenir. Yumaklar çoğunlukla tubero-mamillar nükleusta ve az sayıda lateral, tuberal ve posterior nükleusta saptanır. Talamusta diffüz plaklar ve küçük primitif plak yapıları, daha erken dönemlerde anterodorsal nükleusta, daha geç evrelerde ise özellikle anteroventral nükleusta yumak yapıları gözlenir. Striatumda çok sayıda diffüz plak yapısı ve çok nadir olarak buradaki büyük nöronlarda yumak yapısı dikkati çeker. Pallidumda nadiren büyük küresel yumak yapısı gözlenir.

Substansiya nigrada dağınık amiloid depozitleri ve ilerlemiş hastalıkta küresel nörofibriler yumaklar izlenir. Orta beyin tektumunda küçük amiloid depozitleri saptanır. Lokus seruleusta küresel nörofibriler yumaklar ve hücre kaybı görülür. Dorsal raphe nükleusta hastalığın çok erken evresinde yumak görünüşleri ortaya çıkar. Serebellumda moleküler tabakada diffüz plak yapıları saptanır.

Kolinerjik uzantılar için önemli bir alan olan Meynertin nükleus bazalisinde az sayıda plak yapıları, yoğun, geniş, küresel nörofibriler yumak-

lar ve hücre kaybı izlenir. AH'de bu nükleustaki hücre kayıpları ciddi kolinerjik defisitlere yol açar. Bu defisit çok erken dönemlerde gözlenebilir. Grade II'den daha düşük, erken histopatolojik evrede olan kognitif fonksiyonları normal vakalarda yapılan bir çalışmada A $\beta$  peptid birikimi ve depolanması ile birlikte, kortikal kolinerjik azalma gösterilmiştir (Beach ve ark. 2000).

Alzheimer hastalarının beyinlerinin incelenmesinde geniş oranda başka transmitter defektleri de gözlenir. Serotoninerjik dorsal raphe nükleus nöronlarının kaybı nedeniyle serebral kortekse 5 hidroksitriptamin girişi düşer. Bu durum hastalarda görülen depresyondan sorumludur. Aynı zamanda lokus seruleustaki çeşitli derecelerdeki nöron kaybı nedeniyle kortekse noradrenerjik giriş de düşer.

### **Alzheimer Hastalığının Patolojik Evrelemesi**

Genel olarak patolojik evreleme iki parametre kullanılarak yapılır. Bunlardan plak evrelemesi demansın klinik durumu ile zayıf koreledir. Plak evrelemesinde Evre A'da neokortekste özellikle frontal, temporal ve oksipital loplarda düşük dansitede plak varlığı izlenir. Evre B'de neokortikal alanlarda neuritik plak yapıları vardır. Bununla birlikte hipokampal bölge orta derecede etkilenmiştir. Evre C'de primer duyuşal ve motor alanlarda neuritik plak yapıları izlenir (Ellison ve Seth 1998).

Diğer evreleme ise nörofibriler yumak dağılımı ile ilişkilidir. Bu evreleme demansın klinik gidiş ile iyi korelasyon gösterir. Evre I ve II klinik olarak asemptomatiktir. Evre I'de nörofibriler yumaklar ve nörofibril iplikçikleri küçük dansitededir ve transentorhinal kortekste pre- $\alpha$  hücrelerinde sınırlı görünümündedir. Evre II'de nörofibriler yumaklar entorhinal kortekste pre- $\alpha$  hücrelerinde orta derecede bir yoğunlukta bulunurlar. Hipokampus CA1 bölgesinde az sayıda yumak gelişimi vardır (Braak ve Braak 1991).

Evre III ve IV'te Alzheimer hastalığı başlangıç halindedir. Evre III'te az miktarda nörofibriler yumak ve nörofibriler iplikçik tümüyle CA1 bölgesi ve subiculumda pramidal hücrelerde izlenir. Yine az sayıda amigdalooid kompleks ve Meynert nükleus bazalisinde, fuziform girus laterisinde gözlenir. Pre- $\alpha$  hücreleri ciddi olarak etkilenmiştir. Nöronal kayıp ve gliosis vardır (Braak ve Braak 1991).

Evre IV'te evre III'teki alanlar ciddi olarak etkilenmişlerdir. Entorhinal ve transtentoryal bölgelerde çok sayıda hayalet yumak bulunur. Sınırlı olarak primer duyuşal ve motor korteks içeren isokorteks hafif olarak etkilenmiştir (Braak ve Braak 1991).

AH; Evre V ve VI'da semptomatik görünümündedir. Evre V'te hipokampus ve subiculumun tüm sektörlerinde nörofibriler yumaklar saptanır. İsoorteks geniş olarak orta ya da ciddi seviyelerde olaya katılmıştır. Ancak hala primer duyuşal ve motor korteks kısmi olarak etkilenmiştir. Claustrum, talamus ve hipokampusta nörofibriler yumaklar vardır. Pre- $\alpha$  hücreleri, CA1, antero-dorsal talamik nükleusta nöronal kayıp, astrositik gliosis ve hayalet yumaklar vardır (Braak ve Braak 1991).

Evre VI'da erken dönemde etkilenmiş bölgelerde yumak dansitesinde artış bulunur. Dentat granül hücreli tabakada yumaklar gözlenir. Claustrum, talamus, hipotalamus ve substansiya nigra da belirgin olarak etkilenmişlerdir (Braak ve Braak 1991).

Bu evrelemelerin plak ve yumaklara dayanan histolojik kriterlerle yapılmasına rağmen Alzheimer hastalarındaki histolojik değişiklikler, kısıtlı yayılım ya da düşük dansiteli görünümle normal yaşlı bireylerde bulunabilirler. Plaklar kortekste yaşa bağlı olarak artar. Az sayıda gözlenen neuritik plak yapısında ubiquitin ve kromogranin A ile immünreaktivite vardır. Ancak bu yapılar tau içermezler.

Kognitif olarak normal yaşlı bireylerde nörofibriler yumaklar hipokampus ve entorhinal kortekste az sayıda bulunabilirler.

Progressif supranükleer palsy, kortikobazal dejenerasyon ve mezolimbokortikal demans (tangle-only dementia) (Bancker ve Jellinger 1994) gibi hastalıklarda klinik olarak demans mevcuttur. Kortikal ve subkortikal alanlarda nörofibriler yumaklar vardır. Ancak belirgin plak yapısı gözlenmez.

Lewy cisimli demansta ise çok sayıda plak oluşumu varken nörofibriler yumak çok az sayıdadır.

Bazı Alzheimer değişiklikleri gösteren hastalarda yayılım sınırlı olabilir ya da başka patolojik bulgular gözlenebilir. Limbik AH klinik olarak demans ile karakterizedir. Amigdala ve hipokampusta sınırlı çok sayıda nörofibriler yumak içerirler. Neokortikal

plaklar yaygındır. Asimetrik AH'de bir hemisferde sınırlı tutulum vardır. Posterior AH'de oksipital ve görüntü birleştiren bölgelerde özgül tutulum vardır.

AH diğer dejeneratif hastalıklarla birlikte bulunabilir. Huntington hastalığı, Pick hastalığı ve parkinson hastalığı ile nadiren birlikte gözlenebilir.

### **Alzheimer Hastalığı İçin Patolojik Diagnostik Kriterler**

Patolojik olarak AH tanısını koymak histolojik değişikliklerin patognomonik olmaması ve normal fonksiyonlara sahip yaşlı insanlarda da benzer değişikliklerin olması nedeniyle son derece zordur. AH tanısı için hem plak hem de nörofibriler yumakların hipokampus ve neokortekste bulunması ve hastanın klinik olarak demans hikayesinin olması gereklidir. Plak ve nörofibriler yumak içeren ancak bunların sınırlı yayılım gösterdikleri hastalarda ya da demans bulguları göstermeyenlerde hastalığın natürü hakkında hüküm verilemez. Bu nedenlerle AH tanısı için birkaç farklı kriter önerilmiştir.

Ulusal Yaşlılık Enstitüsü kriterleri neuritik plakların serebral kortekste dansitesine ve hasta yaşına göre skorlanmasına dayanır (Ellison ve Seth 1998). Bu kriterlerin uygulanması diffüz plağın normal yaşlılıkta yaygın olduğunda yanlış tanıya yolaçabilir (Ellison ve Seth 1998).

AH Kayıt ve Saptama Konsorsiyumu'nun (CERAD) rehberliğinde hazırlanan kriterlere göre; AH tanısında geniş olarak kullanılan standart referans, görüntülerle karşılaştırmaya dayalı, neuritik plak dansitesinin hesaplanmasını esas alan semikantitatif bir metoddur (Mirra ve ark. 1991). Bu kriterler farklı laboratuvarlar arasında kuvvetli tekrarlanabilirlik özelliğine sahiptir. CERAD protokolünde hastanın yaşı ve klinik demans hikayesi vakaların diagnostik tanımlanmasında dikkate alınır (Mirra ve ark. 1991).

CERAD protokolünde **makroskopik olarak;**

- Beyin ağırlığı,
- Bölgesel neokortikal atrofi ve ventriküler genişleme (semikantitatif olarak yok, hafif, orta ve ciddi),
- Hipokampal ve entorhinal korteks atrofisi (var/yok),

- Lokus seruleus ve substansiya nigrada solukluk (var/yok),

- Serebral kan damarlarında ateroskleroz, obstruksiyon ya da anevrizma (var/yok),

- Lakunar enfarkt, bölgesel enfarkt, hemoraji (sayı, boyut, sıklık, yaygınlık).

### **Histopatolojik örnekleme ve boyama;**

Minimum altı anatomik bölgeden histolojik değerlendirme yapılır.

- Orta frontal girus,
- Üst ve orta temporal girus,
- Anterior singulat girus,
- İ inferior parietal lobül,
- Hipokampus ve entorhinal korteks,
- Substansiya nigrayı içeren orta beyin.

Bu alanlardan alınan kesitler hematoksilin eosin, plak ve nörofibriler yumak değerlendirmesi için gümüşleme, amiloid değerlendirme yapmak için thioflavin S (özellikle plak ve yumak yapıları) ve Kongored'le (damar yapıları için) boyanır.

### **Tanısal Klasifikasyon**

CERAD klasifikasyonu üç adımda yapılır:

1. Neokorteks kesitlerinde neuritik plak dansitesinin semi-kantitatif olarak hesaplanması; bu skorlama referans diagramlara göre yok, seyrek, orta derecede ya da sık olarak yapılır.

2. Yaş ile ilişkili plak skoru frontal, temporal ya da parietal neokorteksin kesitlerinde maksimum plak dansitesinin değerlendirilmesi ile yapılır. 50 yaşın altındaki hastalarda az (A), orta (B) ya da sık (C) plak varlığı histolojik olarak AH tanısını gösterir. 50-75 yaş arasındaki hastalarda az sayıda plak olması AH'yi telkin eder. Orta ya da sık plak varlığı histolojik olarak AH tanısını gösterir. 75 yaş üstü hastalarda az sayıda plak olması şüpheli AH varlığını düşündürürken, orta derecede plak olması AH'yi telkin eder. Sık plak olması ise histolojik olarak AH tanısını gösterir.

3. Yaş ile ilişkili plak skoru klinik olarak demans varlığı ya da yokluğu ile birleştirilerek vakalar normal, şüpheli AH, olası AH ve kesin AH olarak sınıflandırılır.

Normal tanımlı bireylerde; AH histolojik skorlaması 0'dır, klinik demans hikayesi ve diğer eşlik eden nöropatolojik değişiklikler izlenmez. Ya da plak histolojik skoru A ve klinik olarak demans hikayesi yoktur. Kesin AH tanımlı hastalarda; histolojik skor C'dir, Demans hikayesi vardır. Eşlik eden nöropatolojik değişiklikler bulunur ya da bulunmaz. Olası AH tanımlı hastalarda; plak skoru B'dir. Demans hikayesi vardır. Eşlik eden nöropatolojik değişiklikler bulunur ya da bulunmaz. Şüpheli AH tanımlı hastalarda; plak skoru A'dır. Klinik demans hikayesi vardır ve eşlik eden nöropatolojik değişiklikler bulunur veya bulunmaz. Ya da plak skoru B ya da C, klinik olarak demans bulguları yoktur.

Günümüzde bizim toplumumuz da dahil olmak üzere tüm dünyada yaşam süresinin uzaması

Alzheimer hastalığının artışına yol açmıştır. Hastaların uzun süreli bir evre sonrası tamamen immobil ve bakıma muhtaç olmaları hem bireysel olarak hastaların ve hasta yakınlarının hem de ekonomik giderlerinin son derece fazla olması nedeniyle AH'nin toplumun tümü için önemli bir problem olmasına yol açmıştır. Bu nedenle hastalığın erken tanımlanabilmesi ya da tedavi edilebilmesini amaçlayan çok yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle nedenlerin belirlenmesi yönünde yapılan ileri düzeyde moleküler çalışmalar ümit vermektedir. Ancak ülkemizde düzenli bir otopsi anlayışının yerleşmemesi bu konudaki histopatolojik çalışmalarda yer almamızı engellemektedir. Ülkemizde otopsi uygulamasına dair önyarguların değişmesi ile yeni ve ileriye dönük çalışmalar yapılabilecektir.

#### KAYNAKLAR

- Bancher C, Jellinger KA (1994) Neurofibrillary tangle predominant form senil demantia of Alzheimer type. A rare subtype in very old subjects. *Acta Neuropathol*, 88:565-570.
- Beach TG, Kuo YM, Spiegel K ve ark. (2000) The cholinergic deficit coincides with Aβ deposition at the earliest histopathologic stages of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 59(4):308-313.
- Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 82:239-259.
- Brown WR, Moody DM, Thore CR ve ark. (2000) Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease and leukoencephalopathy. *Ann N Y Acad Sci*, 903:39-45.
- De Girolami U, Antony DC, Frosch MP (1999) *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 6. Baskı, WB Saunders, s.1293-1357.
- Ellison D, Seth L (1998) *Neuropathology*, Mosby, 31.1-31.34.
- Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS ve ark. (1989) Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported. *JAMA*, 262:2551-2556.
- Kim TW, Pettingell WH, Jung YK ve ark. (1997) Alternative cleavage of Alzheimer-associated presenilins during apoptosis by a caspase-3 family protease. *Science*, 277:373-376.
- London C, Ashall F, Goate AM (1997) Exploring the etiology of Alzheimer Disease using molecular genetics. *JAMA*, 277:825-831.
- Lippa CF, Swearer JM, Kane KJ ve ark. (2000) Familial Alzheimer's Disease: Site of mutation influences clinical phenotype. *Ann Neurol*, 48(3):376-379.
- Mirra SS, Heyman A, McKeel D ve ark. (1991) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 41(4):479-486.
- Miyakawa T, Kimura T, Hirata S ve ark. (2000) Role of blood vessels in producing pathological changes in the brain with Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 903:46-54.
- Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA ve ark. (1995) Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's Disease type 3 gene. *Nature*, 376:775-778.
- Shi J, Perry G, Smith MA ve ark. (2000) Vascular abnormalities: the insidious pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 21(2):357-361.
- Wolozin B, Iwasaki K, Vito P ve ark. (1996) Participation of presenilin 2 in apoptosis: enhanced basal activity conferred by an Alzheimer mutation. *Science*, 274(5293):1710-1713.
- Yamada M (2000) Cerebral amyloid angiopathy: an overview. *Neuropathology*, 20(1):8-22.