

Alzheimer Hastalığında Histopatoloji

Doç. Dr. Levent İNAN*

Max Planck Enstitüsü Bilim Adamları ilk Alzheimer hastalığı (AD) olgusunun beyin preparatlarını Mart 1998'de yeniden buldular.

Alzheimer, 1901 yılında 51 yaşındaki Auguste D isimli bayan hastayı izlemeye başladı, daha sonra 1906 yılında Tübingen'de bulgularını sundu. Bu ilk olgunun orijinal dosyası son zamanlarda yeniden bulundu. Dosya bulgularına göre spekülasyonlar yapılmaya başlandı ve olgunun tipik nörodejenerasyon değil, beynin arteriosklerozisine bağlı olduğu ileri sürüldü.

Bu gelişmeler üzerine orijinal doku materyallerini bulmaya yönelik araştırmalar başlatıldı. Sonuçta Auguste D'ye ait histolojik preparatlar bulundu. Bu preparatların incelenmesi serebral kortekste çok fazla miktarda nörofibriler yumaklar ve nöritik (amiloid) plaklar olduğunu göstermiştir.

Bu durumda, Alois Alzheimer'in ilk olgusu Auguste D, bugünün standartlarıyla AD'nin tipik özelliklerini göstermektedir (Graeber 1998).

AD histopatolojisine böyle bir giriş yaptıktan sonra konunun akılda kalıcılığını ve anlaşılmasını kolaylaştırmak için beynin hücresel bileşenlerine kısaca değineceğiz. Ardından patolojik tanımlamaları aktarıp daha sonra sentez ederek AD'deki bulguları sunacağız.

BEYNİN HÜCRESEL BİLEŞENLERİ

Nöropil

"Nöropil"; nöronal ve glial uzantılardan oluşmuş, içiçe örülmüş ağdır. Nöropili oluşturan alt birimlere nöritler denir ve rutin H&E boyalı kesitlerde genelde ayırt edilemez. Görüntüleri; hücrelerin içinde gömülü olduğu, ince örülmüş keçe gibi bir eosinofilik arka plan şeklindedir (Fuller ve ark. 1997).

Nöronlar

Normal mikroskopik anatomi: Prototip nöron örnekleri motor korteksin dev multipolar Betz hücreleri, spinal kord ön boynuzundaki alfa motor nöronlar ve serebellumun Purkinje hücreleridir. Bu nöronlar dev perikaryalarla, bol miktarda Nissl maddesi (kaba endoplazmik retikulum), sağlam dendritik dallanmalar ve belirgin tek nükleuslu büyük nükleuslarla karakterizedir. Bu büyük multipolar formlar sadece tek bir nöron tipini temsil etmektedir. Nöronal morfolojinin yelpazesi oldukça geniştir. Bu, alfa motor nöronlarını granüler hücre nöronları ile karşılaştırdığımızda daha belirginleşmektedir. Bu iki nöron popülasyonu merkezi sinir sistemi nöronlarının klasik olarak ikiye ayrılmasının tipik örnekleridir: Büyük, uzun aksonlu dışa dönük projeksiyon nöronları (Golgi tip 1 nöronlar) ve küçük içe dönük, az bağlantılı bölgesel fonksiyon gösterenler (Golgi tip 2 nöronlar). Bu

* Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, ANKARA

iki kutup arasında nöronal boy, şekil ve dendritik ağlanma konfigürasyonu açısından çok değişken geniş bir yelpaze vardır (Fuller ve ark. 1997).

SENİL PLAKLAR

Beljahow tarafından 1889'da saptanan oluşumlara halen yaygın olarak "senil plak" denmektedir. Ancak amiloid ve argirofilik plak isimleri de kullanılmaktadır. Alzheimer hastalığında, bu amiloid benzeri materyalden oluşan bir merkez etrafında şişmiş anormal nöritlerden oluşan yapılar beyinde çok sayıda bulunur. Demansı olmayan yaşlıların beyninde ise az sayıda bu "nöritik plak" denilen oluşumlar ve daha çok sayıda "non-nöritik plaklar" bulunur. Bu ikincilerde nöritik plaklarda görülen şişmiş anormal nöritler yoktur ve nöritik plağın merkezinde bulunan amiloid protein birikimleri daha çok miktardadır.

Senil plakların görüntüsü kullanılan boyama yöntemi ile büyük ölçüde değişir. 5-200 mikron çapındadırlar ve hematoksilin ve eosin (Resim 1) veya kresil violet ile boyanan kesitlerde zor görülürlerken Bielschowsky'nin gümüş doyurma metodu onun varyantlarından biri ile veya von Braunmühl, Bodian veya metenamin gümüş tekniği kullanılan donmuş ya da parafin formalinle fikse edilmiş doku kesitlerinde kolaylıkla gösterilebilirler. Kongo kırmızısı, PAS veya tioflavin S teknikleri en iyi amiloid komponenti gösterirlerken, von Braunmühl tekniği, metenamin gümüş, Bodian ve Bielschowsky metodları hem amiloid hem de nöritik elemanları çeşitli derecelerde gösterirler. Son yıllarda demansı olmayan yaşlıların beyninde ışık mikroskopuyla, immün boyama ile non-nöritik plaklarda bA4-amiloid protein varlığı gösterilmiştir. Benzer bA4-amiloid plaklar dementia pugilistica ve progressif supranükleer palside (PSP) de gösterilmiştir. Bu iki hastalığın daha önceden plak yokluğunda nörofibriler yumak (NFY) oluşumuyla karakterize olduğu düşünülmektedir.

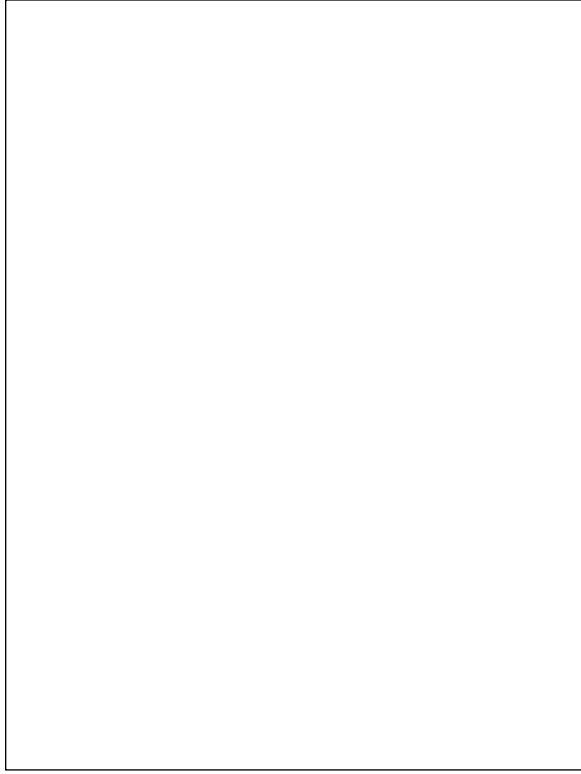
Senil plakların alt yapısı özellikle Alzheimer hastalarından elde edilen materyallerde araştırılmıştır. Kidd ve Terry'nin raporları tipik plağın, çok sayıda nöronal süreçlerle sarılmış ve içiçe olan, ekstrasellüler amiloid fibrillerden oluşan bir merkezden oluştuğunu göstermiştir. Bazı amiloid fibriller, etrafta bulunan mikroglial veya makrofaj orijinli hücrelerin yüzeyindeki "örtülü çukurlar" denilen membranöz girintilerin bulunmasıyla

yakın ilişkidir. Anormal nöronal süreçler yaygındır ve dejeneratif mitokondri kümeleri, çok miktarda lizozomal cisimler ve çiftleşmiş helikal filamanlar içerirler. Çoğunluğu presinaptik aksonal terminallerdir ve arada tek tek mikrotübüllerden yoksun postsinaptik elemanlar vardır. Bu nöritik elemanların arasında dağılmış mikroglial hücre ve astrosit süreçleri de vardır. Diffüz non-nöritik plakların alt yapısı farklıdır ve çoğunlukla sadece birkaç amiloid fibril vardır ve anormal nöritik süreçler ya azdır ya da yoktur. Non-nöritik plakların zamanla nöritik plaklara dönüştüğü öne sürülmüştür. Bu görüş normal yaşlılıkta sıkça non-nöritik plaklar görülmesine, Alzheimer hastalığında hem nöritik hem de non-nöritik plaklar görülmesine ve Down sendromlu gençlerde nöritik plaklardan ziyade non-nöritik plaklar görülmesine dayanmaktadır.

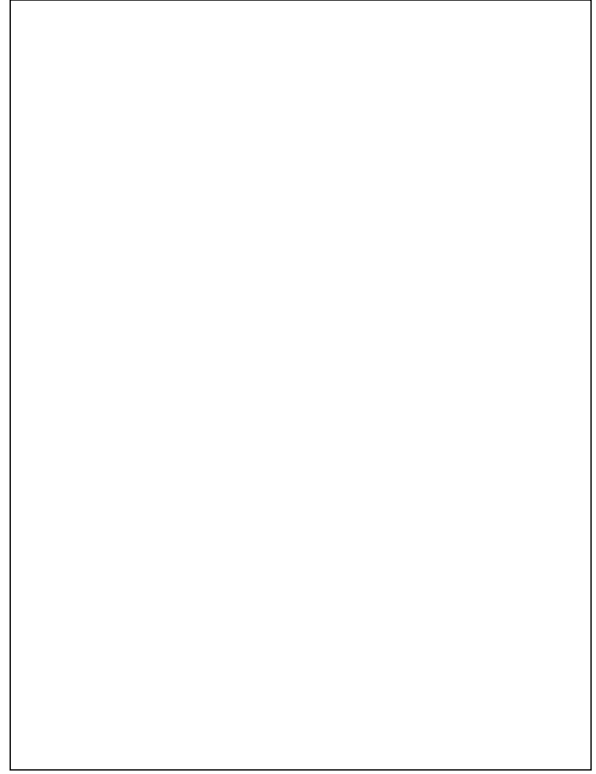
Nöritik plakların elektron mikroskopik incelemesinde plakların nöropil tarafından çevrelediği, plak periferinde şişmiş ve deforme nöritlerin varlığı ve plakta çok miktarda mitokondri ve membranöz yapıların yer aldığı gösterilmiştir (Resim 2) (Esiri ve ark. 1997).

DEMANSI OLMAYAN YAŞLILARDAKİ PLAKLAR

Non-nöritik senil plaklara normal genç ve orta yaşlıların beyninde nadiren rastlanır ancak 60 yaşın üzerinde görülme sıklığı artar. Bu hem gümüş boyama metodu kullanılan eski çalışmalarda hem de yeni bA4 peptidine karşı antikor kullanılan immünohistokimyasal çalışmalarda gösterilmiştir. Son yapılan immünohistokimyasal çalışmalar plaklarda predominant olarak iki alternatif formu bulunan bA4 peptidinden uzun olanının bulunduğunu göstermiştir. Plak formasyonunun gösterilebildiği bireylerin oranı 6. dekatta %20'den 100 yaş civarındakilerde %90-100'e çıkmaktadır. Plaklar hafif etkilenmiş vakaların çoğunda frontal ve ön temporal asosiyasyon kortekslerinde, amigdalada, entorinal kortekste ve hipokampusta saptanmaktadır. Korteks yaygın olarak örneklenmezse plaklar kolaylıkla gözden kaçabilir. Nöritik plaklar korteksin daha derin tabakalarında, non-nöritik plaklar ise daha yüzeyde, vertikal nöronal apikal dendritlerin arasında bulunurlar. Çoğu çalışmalar plakların dansitesinin yaşla arttığını göstermektedir. Khachaturian'ın Alzheimer kriterlerine uyacak



Resim 1. Senil plakların hematoksilin ve eosin boyama ile görünüşü (Esiri ve ark. 1997).



Resim 2. Nöritik plakların elektron mikroskopik incelemede görünümü (Esiri ve ark. 1997).

sayıda neokortikal plaklar saptanmıştır. Senil plak ve nörofibriler yumakların sıklığı konusunda geniş çaplı randomize çalışmalar olmadığından bu vakaların yaşlı popülasyondaki sıklığı bilinmemektedir. Orta derecede plak sayısı bulunan veya daha çok kortikal plakları olan hastalarda amigdalaya ek olarak hipotalamus, korpus striatum ve üst beyin sapı gibi subkortikal yapılarda da plaklar saptanabilir. Demansız yaşlı kişilerin beynindeki senil plakların önemli bir karakteristiği çoğunun non-nöritik olmasıdır. Yaşları 30-92 arasında değişen 402 hastanın ancak %9'unda az sayıda nöritik plak saptanmıştır (Esiri ve ark. 1997).

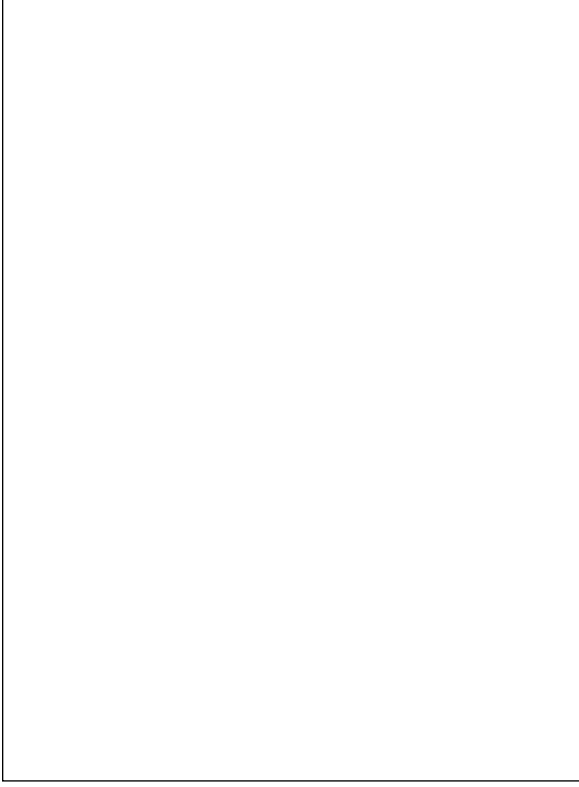
ALZHEIMER'İN NÖROFİBRİLER DEJENERASYONU

Senil plaklardakine benzer şekilde nörofibriler yumak denilen bu yapısal anormallik H&E veya Nissl boyasıyla boyanmış kesitlerde iyi görülmez (Resim 3). Ancak plaklarda anlatılanın benzeri metodlarla, özellikle Cross, Galyas ve Bielschowsky metodlarıyla, belirgin olarak gösterilebilmektedir (Resim 4). Kongo kırmızısı da değişiklikleri iyi bir şekilde gösterir. Çünkü

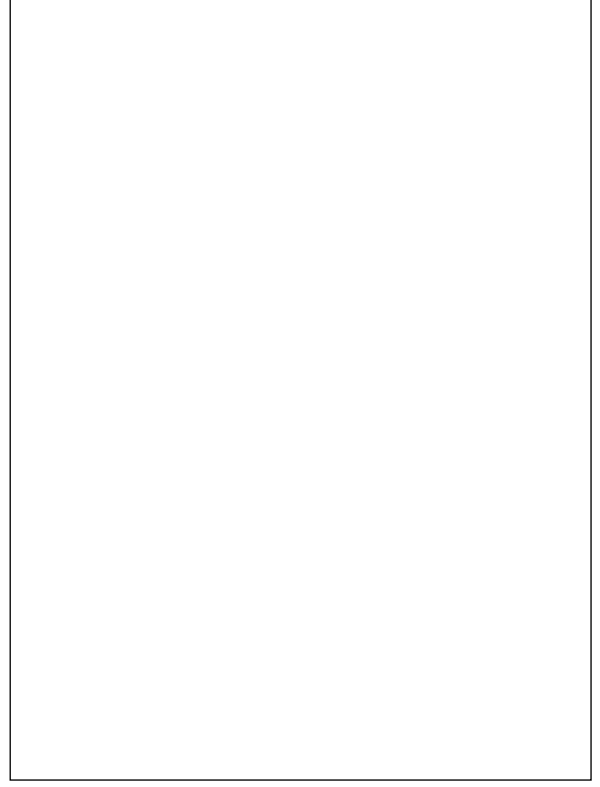
değişmiş olan fibriller boyayı derinlemesine alırlar ve bu onları polarize ışık altında belirginleştirir. Fibriller yumağa karşı ya da çiftleşmiş helikal filamanlara ya da fibriller proteinin çeşitli bölümlerine karşı oluşturulmuş antiserum ile de iyi gösterilebilir. Yumakların çoğu anti-tau antiserumu ile iyi gösterilir.

Işık mikroskopu preparasyonlarında başlıca değişiklik nöronal sitoplazma içindeki kalınlaşmış ve tortüöz fibrillerdir. Konfigürasyonu yumağın yeri, etkilenen nöron tipi ve muhtemelen gelişimsel evresi ile değişebilir. Serebral korteksin küçük piramidal nöronlarında ilk değişiklik hücrenin tabanından apikal dendrite doğru uzanan tek, keskin sınırlı koyu bir banttır. Daha büyük piramidal hücrelerde yün çilesine benzer daha olgunlaşmış bantlar veya looplar vardır.

Kortikal nöronlar çoğunlukla daha basit üçgenimsi veya loop şekilleri gösterirken hipokampus daha çok bobin ya da meşale benzeri paternler görülür. Beynin derin çekirdeklerinde, özellikle substansiya nigra, rafe nükleuslarında, substansiya innominatada, lokus seruleusta ve alt beyin sapında en sık form tel yumak şeklindedir



Resim 3. Nörofibriler yumakların hematoksilen ve eosin boyamayla görüntüsü (Esiri ve ark. 1997).



Resim 4. Nörofibriler yumakların gümüş boyama ile gösterilişi (Fuller ve ark. 1997).

ve "globose form" olarak adlandırılır. Nörofibriler değişiklik olan hücrelerin çoğunda çekirdek halen seçilebilir ve uygun hücrelerde melanin veya lipofuscin pigmentleri vardır. Bazen, olası Alzheimer hastalığının son devrelerinde hücre ana hatları kaybolur ve sadece distorte fibriller hayali yumaklar şeklinde kalır. Bu durumlarda yumaklar ek immünoreaktif özellikler alırlar, örneğin: glial fibriler asidik protein (GFAP) ve bA4 amiloide karşı antikorlar gibi. Bancher, anti-tau immün boyama ile yumakların oluşumu ve matürasyonunda üç evrelik bir sınıflandırma önermiştir: Erken evrede (Evre 1) fibriller ve çubuk şeklinde tau pozitif yapılar vardır, olgun evrede (Evre 2) klasik form ve son evrede (Evre 3) yumağı içeren nöronun çekirdeği veya hücre membranı artık görülemez (hayali veya ekstrasellüler yumak). Bu hayali yumaklar kongo kırmızısı ve tioflavin S boyaları ile iyi gösterilebilir.

Elektron mikroskopisi ile AD'nin klasik nörofibriler yumağının uzun, dallanmayan filamanlardan oluşan dens demetlerden oluştuğu ve bunların hücre organel ve çekirdeğini displase edecek kadar sitoplazmayı kaplayabileceği gösterilmiştir.

Bu filamanlar 20 nm enindedir ve her 80 nm'de bir, düzenli olarak enleri 10 nm'ye iner. Görüntülerin, tübüllerin daralmasından çok, liflerin spiral dolanmasından kaynaklanan daralmalara benzediği gösterilmiştir. Bu araştırmadan beri nörofibriler yumakların tanımları tutarlılık kazanmıştır. AD'deki bazı nöronlardaki NFY'ler anlamı bilinmeyen, anormal alt yapısal tübüler veya silendirik profiller içerebilir.

Normal yaşlılık ve AD'de görülen yumakların çoğu çiftleşmiş helikal filamanlardan oluşmasına rağmen bunlar aynı nöron içerisinde düz filamanlarla da beraber bulunabilirler. Benzer miks komponentli yumaklar son 10 yıl içinde bildirilmiştir, ancak normal yaşlılık ve AD'de neresi tutulmuş olursa olsun yumakların öncelikli olarak çiftleşmiş helikal filaman formunda olduğu akılda tutulmalıdır.

Işık mikroskopunda AD ile aynı boyanma özelliği ve görüntüyü veren PSP'deki yumakların, elektron mikroskopisinde yapı olarak çok farklı olduğu ve mikst tiplere de rastlanmasına rağmen predominant olarak düz fibrillerden oluştuğu

gösterilmiştir. Benzer bir değişiklik bazı sporadik motor nöron hastalıklarında da görülebilmektedir.

Elektron mikroskopik incelemede, NFY daha iyi bir şekilde gözlenmekte ve kortikal nöron içinde hücre organellerinin itilişi görüntülenmektedir (Resim 5)

DEMANSSIZ YAŞLI KİŞİLERDE NFY'LER

NFY'nin ana biyokimyasal komponenti yüksek derecede fosforile formda bulunan mikrotübül ilişkili protein taudur. NFY'lerin görünümü normal çözünebilir tau proteini seviyesinde azalma ve taunun değişmiş proteaz-rezistan bir formunun görülmesiyle ilişkilidir.

NFY'ler normal yaşlanmada ve birçok serebral bozuklukta görülebilmektedir. Bazı beyin bölgeleri daha hassastır ve PSP gibi istisnalar olmasına rağmen dağılımları genelde ortak bir patern gösterme eğilimindedir. NFY'ler hemisferlerin arka kısımlarından çok ön frontal ve temporal kortekste görülürler. Presantral ve post-santral giruslar ve primer sensorial bölgeler genelde az tutulur. Normal yaşlılık ve birçok hastalıkta tutulan nöronların çoğu unkal korteks, amigdaloid nükleusun kortikomedial kısmı, hipokampus ve komşu parahipokampal girus gibi anteromedial temporal gri cevherde bulunmaktadır. Son zamanlarda normal yaşlanmada transentorinal ve entorinal korteksteki nöronların NFY oluşumuna karşı hassasiyeti üzerinde durulmaktadır (Esiri ve ark. 1997).

SENİL PLAKLARIN VE NFY'LERİN ELEMENTAL ANALİZİ

Hem NFY'ler hem de senil plaklar elemental analize tabi tutulmuşlardır. İlk çalışmalarda plaklarda alüminyum gösterilmiş ancak bu daha sonraki çalışmalarda doğrulanmamıştır. Ancak NFY'lerde yapılan çalışmalarda alüminyum ve demir birikimi saptanmıştır. Bu elementlerin yumakların oluşumunda patogenetik rolü mü olduğu yoksa sekonder olarak bu bölgelere mi çekildikleri açık değildir (Esiri ve ark. 1997).

GRANÜLOVAKUOLER DEJENERASYON

Bu terim ilk kez 1911'de Simchowitz tarafından senil demanslı hastalarda görülen bir nöronal görüntü için kullanılmıştır. Değişim tamamen olmasa da büyük ölçüde hipokampusun pirami-

dal hücrelerinin sitoplazmalarıyla (özellikle CA1 ve subikulum) sınırlıdır ve bunlarda bir ya da birden fazla 3-5 mikron çaplı vakuol ve bunların içinde 1-2 mikronluk bir santral granül ya da nokta görülür. Etkilenen hücrelerde birkaç vakuol görülmesi sıktır ve çok sayıda olduklarında hücrenin şekli değişebilir ve çekirdek kenara itilebilir. Hipokampusta çok sayıda hücre tutulursa tek bir hücrede multipl vakuol sıktır. NFY içeren bazı nöronlar da granülovakuol içerir. Değişiklik H&E ve birçok gümüş boyası ile kolayca görülür ve granül yoğun olarak boyanır (Resim 6). Elektron mikroskopi bu değişikliğin orijininin anlaşılmasına çok az katkıda bulunmuştur. Görünüm herbiri elektron dens granüler bir merkez içeren translusan matriksli sitoplazmik membrana bağlı inklüzyonlar olarak tarif edilmektedir. Hafif derecede granülovakuoler dejenerasyona (GVD) 50 yaşın üzerinde demanssız yaşlı kişilerde giderek daha sıklıkta rastlanmaktadır ve 9. dekatta vakaların %75'i etkilenmiştir. AD'de hipokampal nöronlarda çok daha sıktır ve ek olarak olfaktor bulbus da etkilenmektedir. Hipokampal fonksiyonlara etkisi bilinmemektedir ve bu bölgenin dışında çok nadir görülmesi AD'de görülen demansla bağlantılı olmadığını düşündürmektedir.

Hafıza kaybına hipokampusu başka bölgelere bağlayan nöronlarla etkileşerek katkıda bulunuyor olması olasıdır.

İmmünohistokimya GVD'nin olası önemi hakkında bazı ipuçları vermiştir. Bazı granüller fosforile nörofilamentlere, tübüline, tauya ve ubiquitine karşı antikorlara reaksiyon vermektedir. Bu antijenik özellikler vakuollerin sitoskeletal komponentlerin yıkıldığı otofajik lizozomal yapılar olduğunu düşündürmektedir.

GVD bir yaşlanma sürecinin işareti gibi durmaktadır ve normal yaşlılarda demanslı yaşlılara göre sayısal olarak farklılık gösterme eğilimindedir.

GVD birçok hastalıkta gösterilmiştir. Çoğunda hipokampus tutulmuştur ve spesifik bir hastalıktan çok normal yaşlanmaya bağlanabilir. Ancak PSP'de benzer değişiklikler nükleus ruber ve başka beyin sapı çekirdeklerinde de görülebilir. Down sendromunda, ALS'de, Pick hastalığında ve Guam'ın parkinsonizm-demans kompleksinde etkilenmiş hipokampal hücreler bu bozukluklarla

kısmi bir ilişki içerisinde olabilir. GVD tuberoz sklerozda da görülebilir (Esiri ve ark. 1997).

NÖROPİL İPLİKLER

Bunlar mikroskopik iplik benzeri yapılardır ve gri cevherin nöropili içerisinde dağılmışlardır. İplikler NFY içeren nöronların dendritlerinde görülürler ve yapısal olarak düz tübüller içerirler. NFY'lerine benzer immünohistokimyasal reaksiyonlar verirler. Normal yaşlılıkta nöropil ipliklerin görülmesi genelde entorinal korteks, hipokampus ve amigdala ile sınırlıdır ve sayıları azdır (Esiri ve ark. 1997).

HİRANO CİSİMCİKLERİ

Bu yapılar ilk kez Hirano tarafından Guam'ın parkinsonizm-demans kompleksinde gösterilmiştir. Genellikle atlanırlar, kısa veya tek kırmızı hücre sütunları sanılırlar. H&E ile iyi gösterilirler ve parlak eosinofilik, ovoid veya çubuk şeklinde, 10-30 mikron boyunda ve 8 mikron enindedirler (Resim 7). Yuvarlak formda genelde hiyalin görünümündedirler ancak uzadıklarında silik longitudinal çizgiler görülebilir. En sık olarak hipokampal piramidal hücrelerin içinde veya arasında görülürler. Daha nadir olarak nöronların olmadığı striatum lakunosunda görülebilirler. Bu cisimler normal ve Alzheimer tipi demanslı yaşlılarda gösterilmişlerdir. Gençlikten yaşlılığa kadar görülebilirler, 6. ve 7. dekatlarda giderek belirginleşirler. Orta yaşa kadar bir kesitte ancak tesadüfen saptanırlarken yaşlılarda sayıları 60-70'e ulaşabilir. Normallerde ve demanslılarda bir içiçe geçme söz konusu olmasına rağmen demanslılar çok daha belirgin olarak tutulmuştur. 1966 yılında ilk tanımlamalarından beri birçok değişik hastalıkta görülmüşlerdir ve artık MSS'de hemen her nöron kategorisinde, insanda ya da deney hayvanında, serebral hastalık olsun ya da olmasın görülebildikleri açıktır.

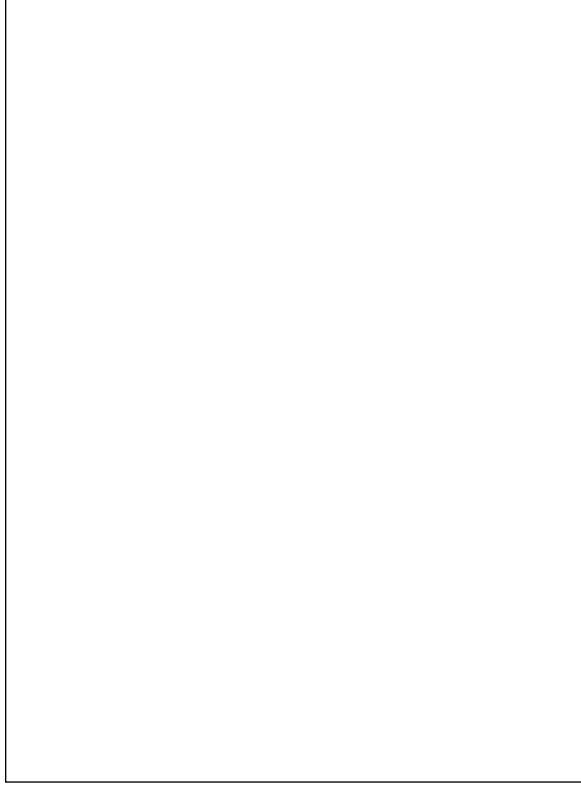
Yapısal olarak 60-100 nm uzunluğunda paralel filamanların daha uzun şerit benzeri bir materyalle alterne etmesinden oluşurlar. Nöronun neresinde buldukları tartışmalıdır. Hipokampusun Sommer's sektöründe sıklıkla perikaryonun içerisinde bulunurlar ve AD'de serebellar Purkinje hücrelerinin perikaryonunun içinde buldukları gösterilmiştir. Nöronun olmadığı striatum lakunosunda muhtemelen nöronal süreçlerin içerisinde bulunurlar. Ancak elektron mikroskopisinin

de perikaryonun içini doldurmadan çok onda bir çentik oluşturdukları görülmüştür. Yine immünohistokimya olası orijinleri hakkında en fazla bilgiyi vermiştir. Cisimciklerin küçük bir kısmı da tau proteinine karşı antikorlara reaksiyon verir. Yapıların içinde ubiquitin gösterilememiştir. Hirano cisimciklerindeki filamentlerin boyuları, aktin ve aktinle ilişkili proteinlere karşı pozitif immün reaksiyonları bunların mikrofilamentlerin anormal bir konfigürasyonundan kaynaklandığını düşündürmektedir. Tau olası olarak aktinle çapraz bağ yapan bir protein olarak etki ediyor olabilir ancak NFY'lerdeki gibi tam rolü henüz belli değildir (Esiri ve ark. 1997).

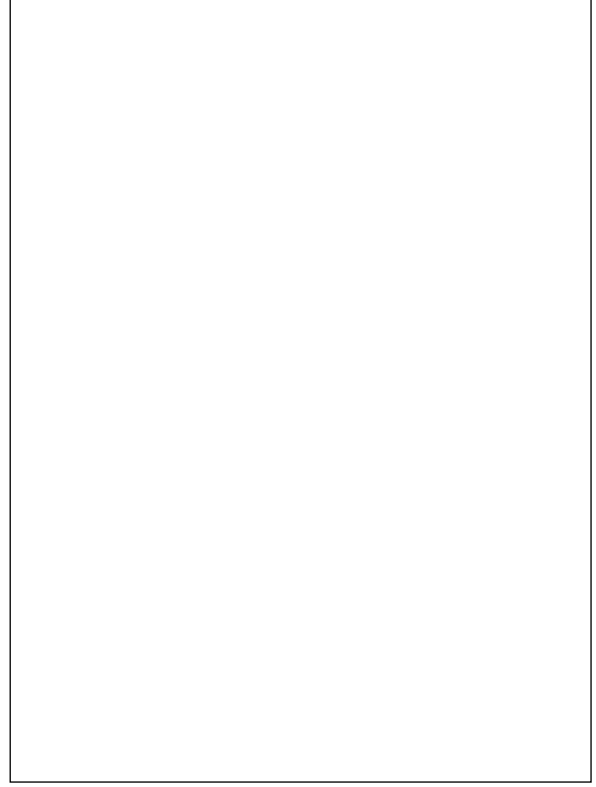
ALZHEİMER HASTALIĞI

Gross incelemede Alzheimer beyni sıkça normalden küçük ve medial temporal lobları ve asosiyasyon alanları primer sensorial ve motor bölgelere göre çok daha fazla atrofik görülür. Medial temporal lob atrofi komputere tomografi (CT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) saptanabilir. Subkortikal yapılar, sıkça ağır etkilenen amigdalanın dışında korunmuştur. Genelde atrofi hemisferler arasında simetrik ancak loblar arasında değildir. Olguların çoğunda temporal loblar ve özellikle temporal kutuplar en çok atrofiktir. Ancak bazı olgular nadir görülen Balint sendromu ile prezente olur ve bunlarda posterior asosiyasyon alanlarında atrofi saptanır. Tüm AD'ler posterior parietotemporal bölgelerde bir perfüzyon defisiti gösterirler ve bunun patolojik temeli henüz açık değildir.

AD tanısı için nöropatolojik kriterler NFY ve nöritik senil plaklardır. Her iki yapı da hematoksilin ve eosin boyaları ile bazen görülebilmelerine rağmen en hassas ve güvenilir metod olarak gümüş ve amiloid boyama teknikleri önerilmektedir. NFY'ler özellikle hipokampus ve yakınındaki temporal lobda bulunan ancak tüm serebral korteksteki nöronlarda saptanabilen, yuvarlak, uzamış veya bükülmüş argirofilik lif kümeleridir. Ancak eğer yeterli sayıda nöritik plak varsa neokortekste NFY bulunması AD tanısı için gerekli değildir. Amigdala, 3. ve 4. ventrikül etrafındaki gri cevherde de bulunurlar. NFY'ler yapı olarak helikal filamanlardan oluşur. Her çiftin filamanı 10 nm çapındadır ve 80 nm'de bir bükülür. Bu genel yapı tipi NFY'lerin görülebildiği başka hastalıklarda da saptanabilir ancak bu diğer



Resim 5. Elektron mikroskopik incelemede, nörofibriler yumakların görünüşü ve hücre organellerinin itilişi (Esiri ve ark. 1997).



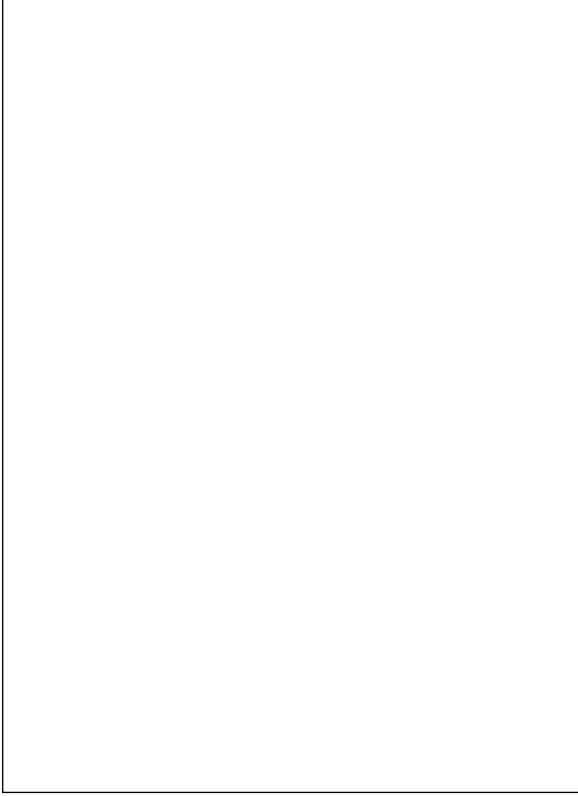
Resim 6. Granülovakuoler dejenerasyonun hematoksilen ve eosin boyamayla görüntüsü (Fuller ve ark. 1997).

hastalıklarda yumaklar biraz daha farklı görünürler. Nöritik plaklar tüm serebral kortekste bulunur ve özellikle entorinal kortekste çoktur. Derin serebral gri cevher ve bazen serebellum da etkilenebilir. Plakların amiloid ve bA4 proteininden oluşan bir merkezi, etrafında değişik transmitter sistemlerini temsil eden nöritler vardır ve dejenere olan organeller, lizozomlar ve çiftleşmiş helikal filamanlarla doludurlar. Merkezi olmayan diffüz plaklar da vardır ve bazı vakalarda predominanttır.

NFY'ler ve nöritik plaklar demans yokluğunda da ileri yaşla görülürler ancak AD'de sayıları aşırı miktarda artar. Bu, genç bir hastada neokortekste birkaç plak ya da yumak bulunmasının AD tanısını koydurabileceğini ancak daha yaşlı hastalarda daha çok sayıda gösterilmesi gerektiği anlamına gelmektedir. Bu sayısal farklılıklar ve demansın normal yaşlanma sürecinin bir komponenti olmadığı gerçeği AD'nin aslında bir hızlanmış yaşlanma değil bir hastalık olduğunu göstermektedir.

Başka sıkça rastlanan histolojik bulgular hipokampusun piramidal tabakasındaki piramidal tabaka nöronlarında çubuk şeklinde eosinofilik inklüzyon cisimcikleri (Hirano cisimcikleri) ve bazofilik inklüzyonlar içeren vakuollerdir (granülovakuoler dejenerasyon). Hirano cisimleri piramidal nöronların hücre gövdelerinde ya da uzantılarında yerleşirler ancak vakuoller sadece perikaryonda bulunurlar. Neokortikal bölgelerde amiloid birikimi parankimal ve subaraknoid damarların duvarında olur.

Alzheimer beyinde özel boyamalarla kolaylıkla görülebilen birçok yapı vardır: NFY, senil plaklar, nörofil iplikler, mikroglia ve astrositlerde artma. Ek olarak, özellikle temporal lob, bunun frontal ve parietal loblardaki asosiasyon kortekslerinde, belirgin kortikal atrofi vardır. Bu yapı kaybı ile gösterilir ve kantitatif olarak ölçülmesi zordur. Örneğin nöron kaybı ağır AD vakalarında neokorteks ve hipokampal formasyonun CA1 ve subikular bölgelerinde belirgin olarak seçilebilirken, daha hafif vakalarda yaygın kantitatif analizler ve aynı yaştaki demanssız kişilerle



Resim 7. Hematoksilen ve eosin boyama ile parlak eosinofilik, ovoid şekilli, Hirano cisimcikleri (Fuller ve ark. 1997).

karşılaştırmalar olmadan ayırt edilemeyebilir. Benzer şekilde konfokal mikroskopide sinaptofizinin boyama ile veya elektron mikroskopisi ile yapılan incelemelerde sinapslarda belirgin kayıp saptanabilmesine rağmen incelemeyi yapan patolog bu kaybı göstermede zorlanabilir.

Alzheimer beynindeki bu multipl lezyonlar AD'ye spesifik değildir. Senil plaklar erken yaşlardaki Down sendromlu hastalarda, normal yaşlanmada ve nadiren başka dejeneratif hastalığı olan (Örneğin, Wilson hastalığı) gençlerde de görülebilir. Benzer şekilde NFY'ler normal yaşlanmada ve Down sendromunda da saptanabilir (Hart ve ark. 1993).

NÖROPATOLOJİK EVRELEME

NFY oluşumunun bu tutarlı paterninin bir patolojik evrelendirme şemasının temelini oluşturması önerilmiştir. En ağır nöropatolojik değişiklikleri gösteren alanların ilk tutulan alanlar olduğu varsayımına dayanarak Braak ve Braak altı evrelik bir AD sınıflandırması önermişlerdir. Bu evreler sadece NFY oluşumuna dayanmaktadır.

Çünkü senil plak sıklığı ile hastalık şiddeti arasında tutarlı bir ilişki gözlenmemiştir. İlk iki evrede entorinal, transentorinal ve hipokampal formasyonun CA1/subikular bölgelerinde NFY vardır. Evre 3 ve 4'te limbik sistemde artan sayılarda NFY'ler saptanır ve evre 5 ve 6'da izokortikal alanlarda da bu gözlenir. Bu patolojik evrelerin klinik seyre uygun olduğu ve erken evrelerde az klinik bulgu saptanır ya da hiç saptanmazken son evrede ağır bilişsel yıkım olduğu öne sürülmüştür. Ancak bu henüz prospektif analizlerle test edilmemiştir.

AD tanısı için henüz kesin bir kriterler grubu yoktur. Bu problemi ele almak ve araştırmacılar için ortak bir dil yaratmak üzere birçok kriter grupları öne sürülmüştür. Geçmişte en çok kullanılanlar 1984'te ortaya konulan Khachaturian kriterleridir. Bu kriterlerde AD tanısı neokortekste 1 mm²'lik mikroskopik bir alanda yaşa bağlı, görülen minimum senil plak sayısı temel alınmıştır. 66-75 yaş arasında tanı için 10 plak/alan yeterken, 75 yaş üzerinde tanı için 15'ten fazla plak gerekmektedir. Bu kriterler yaygın olarak kullanılmasına rağmen, belli bir boya veya beyin bölgesini belirlemediği ve bazı demanssız kişilerin de tanı kriterlerine uyduğu gerekçesiyle eleştirilmiştir. Bunun dışında plak sayısının belirlenmesinde tekrarlanabilirlik ve güvenilirlik, boyamaya ve nöropatoloğa bağlı değişiklikler nedeniyle yetersizdir. Birçok çalışmada aynı kesitte farklı laboratuvarlarda nöropatologların farklı sayıda plak saydığı gösterilmiştir.

Bu farklılıkların üzerinden gelmek için CERAD kriterleri öne sürülmüştür ve bunlarda belirlenmiş üç neokortikal bölgede, superior temporal girus, prefrontal korteks ve inferior parietal lobülde, plak sıklığı semi-kantitatif olarak belirlenmektedir. Boyama için modifiye Bielschowsky tekniği veya tioflavin S önerilmektedir. Nöritik plakların sayısı önemlidir. Yine yaşa bağlı plak sıklığı kaydedilir ve seyrek, orta ya da sık olarak belirlenir. Klinik demans öyküsüyle birleştirildiğinde bu plak skorlarına göre hastalar "olası AD", "çok muhtemel AD" veya "kesin AD" olarak sınıflandırılır. Bu kriterler CERAD tarafından onaylanmıştır ve patologların AD tanısı koymasında önerilmektedir.

Bu kriterlerin hiçbiri hafif ile şiddetli hastalığı ayırmayı amaçlamaz çünkü sadece senil plakların

varlığını temel almaktadırlar. Daha sonra da bahsedileceği gibi plak sayısı bozukluğun derecesi ile korele değildir. AD'de beyin analiz edilmesinde bir alternatif yol, tanı kriterlerine değil, entorinal korteks, hipokampus, görsel ve temporal asosiasyon korteksleri ve primer görsel kortekste patolojik değişikliklerin derecesine, özellikle NFY'lere göre hastaları evrelendirmektir (Esiri ve ark. 1997).

LEZYONLARIN HİYERARŞİK DAĞILIMI

AD'lerin çoğunda multipl kortikal alanlarda sayısız senil plak ve NFY bulunmasına rağmen bu lezyonların bölgeler arasında hiyerarşik dağılımları olduğu öne sürülmüştür. Bölgesel beyin çalışmaları göstermiştir ki NFY ve senil plakların dağılımı belirgindir: NFY'ler amigdala, hipokampal formasyon, parahipokampal girus ve temporal asosiasyon korteksinde görülme eğilimindedir, senil plaklar daha çok frontal, temporal ve paryetal lobların neokorteksinde dağılmış durumdadır. Nöron kaybı, NFY ve senil plakları kombine eden bir derecelendirme skalası en ağır patolojik değişikliklerin temporal ve paryetal asosiasyon alanlarında olduğunu, motor ve sensorial şeritlerin ve oksipital lobun korunduğunu 39 sitoarşitektural alanı inceleyen, hem NFY'leri hem de nöritik plakları ele alan daha kapsamlı bir araştırma da bu dağılımı desteklemiş ve daha da genişletmiştir. Tüm vakalarda NFY ve senil plaklar için sabit bir hiyerarşik dağılım vardı. NFY için en ağır lezyonlar entorinal korteks, hipokampusun subikulumunun CA1 alanı, amigdala ve temporal lobdaki yüksek asosiasyon kortekslerindedir. Genelde NFY'ler yüksek (multimodal) asosiasyon kortekslerinden (örneğin, superior temporal sulkus veya inferior temporal girus) unimodal asosiasyon kortekslerine (sensorial şeritlerle en yakın bağlantıdakiler) ve en son primer sensoriyal kortekslere geçildiğinde giderek azalmaktaydı. Temporal kutuplar, insula, singulat ve parahipokampal giruslar gibi asosiasyon korteksleri ile medial temporal loblar arasında kabul edilebilecek limbik ve paralimbik alanlar aynen yüksek asosiasyon korteksleri gibi etkilenmişti. Tersine senil plakların dağılımı paterni daha üniformdu ancak yine asosiasyon korteksleri primer sensoriyal ve motor alanlardan daha çok etkilenmişti. Hipokampal formasyon dahil olmak üzere medial temporal lob yapıları senil plak açısından neokortikal alanlardan daha az etkilenmişti.

Bu NFY'ler için ayırıcı bir paternidir. NFY'ler laminar bir dağılım gösterirler ve bazı laminalar çok etkilenirken bazıları korunabilir. Örneğin, entorinal kortekste büyük projeksiyon nöronlarını içeren 2. ve 4. katmanlar daima NFY içerirken, 3-5 ve 6. laminalarda NFY azdır. Asosiasyon korteksinde 2-3 ve 5. laminalardaki piramidal nöronlar benzer şekilde fazla tutulmuştur. Bu patolojik değişiklikler feed-forward ve feed-back kortiko-kortikal ve kortiko-subkortikal projeksiyonları kesintiye uğratırlar. NFY'ler hassas laminalarda bile bazı selektif nöron subpopülasyonlarını daha çok etkilerler. Görsel asosiasyon korteksinde (area 18) fosforile tauya karşı oluşturulan Alz50 antikoru ile NFY'lerin ve nöropil ipliklerinin belirgin bir bilaminer dağılım gösterdiği gösterilmiştir. 2-3 ve 5. tabakalar belirgin olarak etkilenmiştir. Asosiasyon korteksi ile primer görsel korteks (area 17) arasındaki sınırda immün boyama paterni değişir ve primer görsel kortekste boyanma azalır. Genelde NFY içeren hücreler primer olarak glutamaterjik olan ve SM132 gibi fosforile nörofilamanlara karşı antikolarla işaretlenebilen büyük piramidal nöronlardır. Tersine başka nöron popülasyonları korunmuş gibidirler. Örneğin, kalsiyum bağlayıcı proteinler, nitrik oksit sentetaz ve GABA ile işaretlenenler nadiren NFY'ler tarafından etkilenirler (Esiri ve ark. 1997).

KLİNİKOPATOLOJİK KORELASYONLAR

Çok tipte beyin lezyonu olması bilişsel bozukluğa tam olarak hangi lezyonların neden olduğunu belirlemeyi güçleştirmektedir. Alzheimer nöronal orijinli NFY'ler üzerinde durmuş ancak glial orijinli olduğunu düşündüğü için senil plakların rolünü gözardı etmiştir. 1980'lerde yapılan çalışmalar, nükleus bazalisteki kolinerjik çekirdekleri ve korteksin noradrenerjik ya da serotonerjik innervasyonunu içeren, subkortikal nörotransmitter içeren çekirdeklerde nöron kaybı olduğunu göstermiştir. Bu yapıların kuşkusuz belirgin olarak etkilenmesine rağmen son zamanlarda ilgi kortikal alanlara kaymıştır. Bu gözlemler AD'de demansın kortiko-kortikal, kortiko-subkortikal, limbik ve asosiasyon devrelerinin kesintiye uğramasına bağlı olduğu fikrine yol açmıştır.

Bu diskonneksiyonun en iyi tanımlanmış olanı NFY'lerin tutarlı bir şekilde parahipokampal girusun ön kısmındaki entorinal korteksin 2. taba-

kasının nöronlarını tuttuğu gözlemdir. Primatlarda yapılan nöroanatomik çalışmalar bu nöronların yaygın limbik asosiasyon kortekslerinden input aldığı ve karşılığında dentat girus ve hipokampal formasyona kortikal input veren son ortak yol olan perforan yola kaynak olduğunu göstermişlerdir. Hipokampustan limbik ve kortikal hedeflere giden feed-back projeksiyonlar ise hipokampusun CA1 ve subikular alanlarından kaynak alır ki bunlar da NFY oluşumunda öncelikli tutulan bölgelerdir. Senil plaklar sıklıkla perforan yolun son bölgesi olan dentat girusun moleküler tabakasını tutarlar. Perforan yolun kaynağını aldığı bölgede NFY'lerin olması ve terminal bölgesinde senil plakların varlığı korteksten hipokampusa giden bu önemli yolun kesildiğini düşündürmektedir. Hipokampus diskonneksiyonunu destekleyen başka bilgiler ise dentat girus moleküler tabakasında sinaptofizin boyanması kaybı, bu bölgede glutamat kaybı ve deafferente hipokampal formasyonda reinnervasyon çabasını gösteren plastisite cevabıdır.

Alzheimer lezyonlarının hiyerarşik dağılımı ve Braak ve Braak evreleme sisteminin genel şeması NFY'lerin klinik semptomlara neden olan en yaklaşıklık lezyon olduğu fikriyle uyum içerisindedir. AD'lilerin büyük çoğunluğunda ilk klinik semptom gecikmiş geri çağırma güçlüğüdür. NFY'ler tarafından etkilenen ilk bölgeler entorinal korteks ve hipokampal formasyondur ki bu ikisi hafızayla ilgili nöral sistemin iki kritik komponentidir. Tam tersine bA4 tipi senil plaklar tarafından ilk etkilenen bölge temporal neokortektir. Hastalık ilerledikçe hafıza, lisan ve yargılama bozuklukları ilerler, başka yüksek kortikal fonksiyon bozuklukları eklenir ancak temel motor ve duyuusal yetenekler sağlam kalır. Sözel öğrenmenin imkansız olduğu hastalık evrelerinde bile yeni motor işlevleri öğrenebilme yeteneği korunmuştur. Bu klinik bozukluk paternleri NFY tutulumu paterni ile uyumludur ancak

senil plak dağılımı ile değildir. Ek olarak kantitatif çalışmalar genel olarak NFY sayısının, senil plak sayısından daha çok demans derecesi ile uyumlu olduğunu göstermişlerdir.

Yakın zamanda neokortekste bA4 birikimi üzerine yapılan çalışmalar Alzheimer beyinlerinde normal beyinlere göre çok daha fazla bA4 olmasına rağmen miktarın daha uzun hastalık sürelerinde artmadığını göstermiştir. bA4 birikiminin devamlı birikim ve çözünüm ile bir sabit seviyeye ulaştığı öne sürülmüştür. Eğer bu böyleyse ölüm zamanındaki bA4 miktarı kişinin hayatı boyunca olan total birikimi yansıtmayacak ve klinik hastalığın ağırlığını iyi yansıtmayacaktır. İlginç bir çalışmada aynı hastanın benzer beyin bölgeleri biyopsiyle ve yıllar sonra öldüğünde otopsiyle incelenip karşılaştırılmış ancak NFY ve senil plak sayısında bir artış saptanamamıştır. Demansın temel nedeni olarak NFY ve senil plakları gösteren fikirlerin tersine genetik çalışmalar amiloid prekürsör proteinin ve muhtemelen bA4'ün AD'nin nedeni olabileceğini göstermiştir. Ancak hastalık sürecinde NFY oluşumu ile senil plak depolanması arasındaki ilişki halen bir muammadır.

NFY dansitesine ek olarak birçok başka göstergenin klinik bozukluk ile patolojik olarak iyi korele ettiği gösterilmiştir. Asetilkolin ile ilişkili enzimlerin seviyeleri dahil olmak üzere birçok biyolojik gösterge demansın artması ile birlikte azalır. Terry asosiasyon alanlarındaki sinaptofizin immünoreaktivitesi ile bilişsel testlerdeki premortem skorlar arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Bu nöron kaybını ve nöronal fonksiyon kaybını yansıtır olabilir. Nöritik plakların (fosforile tau epitoplarna immünopozitif olan distrofik nöritleri olan) amiloid içeren senil plaklardan daha iyi bir gösterge olduğu öne sürülmüştür. Nöropil ipliklerin varlığı da bozukluğun derecesi ile iyi korele edebilir (Esiri ve ark. 1997).

KAYNAKLAR

Esiri MM, Hyman TB, Beyrethuer C ve ark. (1997) Aging and dementia. Greenfield's neuropathology, DI Graham, PL Cates (Ed), 6. baskı, London, Arnold, s.159-181.

Fuller NG, Burger CP (1997) Central Nervous System. Histology for pathologists, SS Sternberg (Ed), Lippincott-Raven, 2. baskı, Philadelphia, s.250-255.

Graeber BM (1998) The first case of Alzheimer's disease: original brain sections found; Max Planck Society; Research News Release; Published.

Hart NM, Nelson SJ (1993) Degenerative disease of the central nervous system. Principles and Practice of Neuropathology, JS Nelson, JE Parisi, SS Snocet (Ed), Mosby, St. Louis, s.345-347.