

**DERLEME****REVIEW****ALZHEİMER DEMANS VE SEREBRAL İSKEMİ****B. Demet ÖZBABALIK****Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ESKİŞEHİR****ÖZET**

Alzheimer hastalığı gerek klinik gerekse patolojik görünümü ile etyolojik olarak çok farklı bir beyin yetmezliği görünümündedir. Bu klinik görünüm içinde bellek kaybı, davranış değişiklikleri, kognitif yetmezlik, neokortikal nörofibrillar yumaklar (NFY), ekstrasellüler nöritik plaklar ve nöronal ölüm gelmektedir. Patolojik döngü, mikrotübüle bağlı protein taunun hiperfosforilasyonu ile oluşan NFY ve amiloid prekürsör proteinin anormal işlenmesi sonucu oluşan ekstrasellüler b-amiloid ve nöritik plaklardan oluşup henüz tam olarak da aydınlatılmamıştır. Beyin iskemisi yaşlılarda diğer bir demans nedeni olup son zamanlarda Alzheimer hastalığının patogenezinde ve ciddi kognitif yetmezliğe sahip kişilerde bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu derleme insan Amiloid Prekürsör Proteinin nöronal aşırı salınımının beynin iskemiyeye olan duyarlılığını arttırdığını özetlemekte olup, iskemik inmeye olan artmış nöronal duyarlılığı tarifleyecektir.

**SUMMARY**

Alzheimer's disease (AD) is an etiologically heterogeneous form of brain failure with common clinical and pathological features. These include progressive memory loss, behavioral changes, cognitive impairment, neocortical neurofibrillary tangles (NFTs), extracellular neuritic plaques and neuronal death. The pathological cascade(s) responsible for hyperphosphorylation of the microtubule-associated protein tau result in the formation of NFTs and the abnormal processing of the amyloid precursor protein, which eventually leads to the extracellular deposition of beta-amyloid and the formation of neuritic plaques have yet to be clearly delineated. Brain ischemia, another cause of dementia in the elderly, has recently been recognized to contribute to the pathogenesis of AD and individuals with severe cognitive decline and possibly underlying AD are at increased risk for ischemic events in the brain. This review summarizes some of the findings suggesting that

neuronal overexpression of human APP renders the brain more vulnerable to ischemic injury and describes the factors that are involved in increased neuronal susceptibility to ischemic stroke.

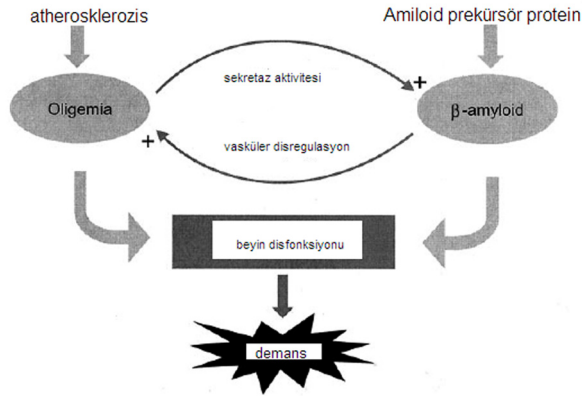
Alois Alzheimer, ilk kez 1907 de, 51 yaşındaki bir hastasında ilerleyici entelektüel ve kognitif bozulma ile giden ve ölümle sonuçlanan bir nörodejeneratif hastalığın nöropatolojik değişikliklerini tarifleri (1). Başlangıçta hastalıkla ilgili değişikliklerin tek bir nedene bağlı olduğu düşüncesi yaygın da ilerleyen dönemlerde Alzheimer hastalığının klinik ve patolojik açıdan heterojen bir hastalık olduğuna dair çok kuvvetli kanıtlar elde edildi. Bellek kaybı, davranışsal değişiklikler, kognitif bozulma, neokortikal nörofibrillar yumaklar (NFY), ekstrasellüler nöritik plaklar ve nöronal ölüm bu renkli tablonun en belirgin özellikleridir. NFY oluşumunun en önemli nedeni hücre içi mikrotübüle bağlı bir protein olan tau proteinin hiperfosforilasyonu ile başlayan bir patolojik kaskatın sonucudur. Nöritik plakların oluşumu ve beta amiloid depolanması ile ilgili süreç ise tam olarak açıklanamamaktadır (2,3). Son 10 yıldan uzun süredir kromozom 21, 14, 31 ile ilgili genetik mutasyonların ayrıştırılması klinik ve patolojik görünüm açısından önemli olarak kabul edilmektedir. Son olarak apolipoprotein e4 epsilon alelinin kromozom 19 üzerinde ki varlığının ortaya konması Alzheimer hastalığı için diğer bir riski bilinir hale getirdi (4,5). Alzheimer hastalığı yaşlı nüfus içinde görülen demans tiplerinin en yaygın olanıdır. Hastalığın yaşlı nüfusun çoğunlukta olduğu toplumlara getirdiği ekonomik ve sosyal yükün ortaya konduğu epidemiyolojik çalışmalar gelecekte dünyayı bekleyen tehlikeyi de bir anlamda açığa çıkarmaktadır. Amerika ve Avrupa çalışmalarında 65 yaş üstü kişilerde % 1,5 civarında bir insidandan bahsedilirken her 4 yılda bir bu oran 2 ye katlanmakta ve 80 yaş civarında yaklaşık % 30 a ulaşmaktadır (6,7). Hastalığın tedavisi ile ilgili tam bir kür henüz sağlanamadı ise de tedaviye ilişkin çok ciddi ilerlemeler kaydedilmiştir.

Uzun yıllar Alzheimer hastalığının karakteristik nöropatolojik görünümü olan ve uzun süreli nöronal

disfonksiyon sonucu nöronal ölümle sonuçlanan tipik bir nörodejenerasyon özelliğine sahip olduğu düşüncesi yaygın olsa da son yıllarda vasküler faktörlerin de hastalığın gelişim sürecine çok önemli katkıları olduğu fikri yaygınlaşmaya başlamıştır (8,10). Buna karşın Alzheimer hastalığından sonra ikinci en sık görülen demans olarak bilinen Vasküler demans ise serebral kan akımındaki azalma ile sonuçlanan bir vasküler değişim süreci sonucu olduğuna inanılan bir spektrum olarak kabul edilir (11). Buna karşın son dönemde Alzheimer hastalığının asıl patolojisinde serebrovasküler değişikliklerin etkin olduğu fikrini destekleyen çok sayıda kanıt elde edilmiştir. Bu kanıtlar çoğunlukla Alzheimer tanısı alan hastaların otopsilerindeki nöropatolojik kriterlere dayanır. Kontrol grubu olarak seçilen hastalar ile kıyaslandığında Willis poligonuna ait atherosklerozun çok da yaygın olduğuna rastlanılmıştır. Burada ki durum sadece beyin damarlarında ki stenozun yaygın olması değil aynı zamanda çok daha ciddi görünmesidir. Bu kantitatif değerlendirme Alzheimer hastalığı için en karakteristik ve geleneksel tanım olan amiloid plaklar veya nörofibrillar yumaklar gibi değerlidir (12). Alzheimer hastalığını ortaya çıkaran klinik ve patolojik değişim sürecinde serebrovasküler iskeminin çok önemli bir yeri vardır. Serebrovasküler hastalığın NFY ve nöritik plak oluşumu üzerine nasıl etki ettiğine dair direkt bir kanıt olmamasına karşın çoğul veya tek bir infarkt gibi davranarak demans nedeni olabilirler denmektedir. Alzheimer hastalığında MRI da saptanan subkortikal yüksek T2 sinyal intensiteleri klinik olarak anlamlı olacak küçük damar iskemilerini temsil edebilmektedir (13). İyi hazırlanmış çalışmalar göstermiştir ki serebral kan akım hızları serebral perfüzyon basıncının azalmasından hemen sonra arteriyel damar dilatasyonunun bir sonucu olarak artar. Bu ise vasküler rezistansı azaltır ve sonuçta bölgesel serebral kan akımı normal limitlerde kalır. Vasküler dilatasyon maksimale ulaşır ulaşmaz perfüzyon basıncı düşer bunu cerebral kan akımında ki orantılı azalma takip eder. Beraberinde etkilenen beyin dokusunun oksijen fraksiyonu artar ve O2 konsantrasyonu normal sınırlar içinde tutulmaya çalışılır. Serebral kan akımı ve serebral dokunun oksijen konsantrasyonu açıkça azalması ile karakterize bir durum olan iskemi geçici bir durum olup eğer şartlar hızla düzeltilirse geri dönebilir (14). İskemiye ait doku özellikleri diğer nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi Alzheimer hastalığında da rastlanmaktadır. Alzheimer Hastalığı ve

müльти infarkt demans bölgesel kan akımı ve O2 konsantrasyonunun azaldığı iki önemli demans tipidir. Ancak beyaz cevherin bu bulgularının yanı sıra Alzheimer hastalığı yoğun bir kortikal disfonksiyona da sahiptir. Bu bulgu ise Binswanger hastalığı ile ayırıcı tanıda kullanılabilir. Ayrıca normal yaşlanan her bir beyin daha az oranlarda olsa bile çeşitli derecelerde beyaz cevher değişikliklerine sahiptir (15). Bununla beraber modern MRI tetkikleri ile normal ve normal dışındaki durumlara ait beyaz cevher değişiklikleri en ince detaylara kadar saptanmaktadır. Buna göre beyaz cevher değişiklikleri küçük, erken yuvarlak, geniş yuvarlak lezyonlar olarak karakterizedir. Periventriküler yüksel sinyal dans iteleri ise derin beyaz cevher içinde yarım ay, halo veya düzensiz lezyonlar olarak adlandırılabilir. Alzheimer hastalığı da primer olarak gri cevheri ve burada ki hücreleri etkileyen dejeneratif bir hastalıktır. Serebral atrofi nöronal dejenerasyona ikincil olup hücre kaybı MRI da açıkça saptanabilir. Alzheimer hastalığında derin ve subkortikal beyaz cevherde beyaz cevher değişiklikleri sıklıkla rastlanır (16). Hastalarda serebrovasküler olaya ilişkin risk faktörleri de sıktır. Multi-infarkt demans ise daha çok beyaz cevheri ve komşu kortikal alanı etkiler ve aksonal deafferasyona yol açar. Progresif ve tedavisi olmayan bir hastalık olan Alzheimer hastalığındakinden farklı olarak demansın gidişi değişip diyete, medikal ve cerrahi bir girişim ile yavaşlatılabilir. Alzheimer hastalığında saptanan iskemi ise hastalığı bir anda tedavi edilebilir şekle dönüştürebilir.

Serebrovasküler faktörlerin Alzheimer Hastalığına ait belirtilere yol açabileceği fikri artık çok büyük destek görmektedir. Serebral kapiller, düz kas hücreleri, kan beyin bariyeri ve serebral kan akımındaki değişiklik Alzheimer hastalığında artık olağan kabul edilmektedir. Aslında iskemik lezyonlara benzer değişikliklerin ilk tanımlanması Alois Alzheimer tarafından 1906 yılında yapılan ilk makalede de vardır. Ancak serebrovasküler patolojinin nörodejenerasyona yol açabileceği düşüncesi uzun yılları almıştır. Bugün artık bu gerçeğe ilgili bilinen çok önemli nedenler vardır. İlki vasküler hastalıklar için geçerli olan diyabet, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, hiperhomosisteinemi ve yaşlanma aynı zamanda Alzheimer hastalığı içinde risk faktörleridir. Serebrovasküler hastalıkları uyaran bu faktörler Alzheimer hastalığı içinde riski artırır. İkincisi iskemik beyin lezyonları Alzheimer Hastalığında ki



Şekil 1: Amiloid prekürsör protein ve aterosklerozis aynı mekanizma ile demansa yol açar.

kognitif defisitleri artırır. Bu ise vasküler yetmezlik ve nörodejenerasyon arasında ki patolojik ilişkiyi desteklemektedir. Üçüncüsü Alzheimer hastalığı için risk taşıyan asemptomatik hastalar da MRI veya PET ile serebral kan akımı ve serebrovasküler regülasyon değişiklikleri gösterilmiştir. Bu değişiklikler kognitif azalmanın başlangıcından önce ortaya çıktığı için, bu bulgularla beyin disfonksiyonu arasındaki ilişki çok belirlenemeyebilir. Amiloid peptid biyolojisi ile ilgili artan veriler, bu maddenin sistemik ve serebral arterlerde daralmalara neden olduğunu ve nöral aktivite tarafından oluşturulan serebral kan akımındaki artışı azatlığını göstermiştir. Amiloid Prekürsör Protein (APP) in mutasyon formlarının aşırı salgılandığı transjenik farelerde istirahatta serebral kan akımında azalma ve beyin aktivasyonu veya endotele bağlı olarak oluşması beklenen serebral kan akım hızında bozulma gözlemlendi. Ek olarak serebrovasküler regülasyon özellikle bozulmuş bulundu. Serebral otoregulasyonun bozulması dokuda oligomik bir süreç yaratmaktadır. Bu ise nöronal disfonksiyona ve beyin hasırlanmasını arttırmaya neden olur. Vasküler yetmezlik amiloide bağlı nörotoksiteyi artırır (şekil 1). Yine transejenik farelerde yapılan gözlemlerde APP nin serebral iskemiye arttırdığı görüldü. Örneğin serebral iskemi yerel APP salınımı ile upregüle olur ve APP den Amiloid ayrımına neden olur. Bu işi de sekretaz enzimlerinden biri yapar. Amiloid proteini ile aterosklerozis arasındaki direkt ilişki insan karotid plak çalışmaları sırasında da daha çok ortaya konmuştur. Araştırmacılar Trombositler tarafından oluşturulan APP üretimli amiloid proteinin mikrohemorajilere neden olarak plaklar içinde makrofajların içinde

gözlenmesi diğer önemli bir kanıt oldu(17). Yine bu protein proinflamatuvar genlerine eksprese ederek aterosklerozise neden olur. Trombositlerdeki APP beyindeki APP benzerdir. Tüm bulgular Alzheimer hastalığındaki cerebrovasküler patolojiyi desteklemekle beraber pek çok yeni destek çalışma gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Brun A, Gustafson L, Englund E. Subcortical pathology of Alzheimer's disease. *Adv Neurol.* 1990;51:73-77.
2. Mandez MF, Mastric AR, Sung JH, et al. Clinically diagnosed Alzheimer's disease: neuropathologic findings in 650 cases. *Alzheimer Dis Assai' DisunA* 1992;6: 35-42.
3. Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS. Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities *Neurology.* 1998 Jul;51(1 S2-17; discussion S65-7.
4. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev.* 2001;81:741-766
5. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease *Neurology.* 1984;34:939-944
6. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging.* 2000;21:153-160.
7. Evans DA, Taylor JO, Hennekens CH, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. *JAMA.* 1989;262:2551-2556.
8. Roher AE, Esh C, Kokjohn TA, Kalbak W, Luhrs DC, Seward JD, Sue LI, Beach TG. Circle of Willis atherosclerosis is a risk factor for sporadic Alzheimer's disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:2055-2062
9. Kalaria RN. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2000;21:321-330.
10. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: The Nun Study. *JAMA.* 1997;277:813-817.
11. Iadecola C, Gorelick PB. Converging pathogenic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia. *Stroke.* 2003;34:335-337.
12. Britschgi M, Wyss-Coray T. Systemic and acquired immune responses in Alzheimer disease. *Int Rev Neurobiol.* 2007, 200-205
13. Jagust WJ. Neuroimaging in dementia. *Neurol Clin.* 2000;18:885-902
14. Paris D, Humphrey J, Quadros A, Patel N, Crescentini R, Crawford F, Mullan M. Vasoactive effects of A beta in isolated human cerebrovessels and in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease: role of inflammation. *Neurol Res.* 2003;25:642-651
15. Umahara T. [Cerebral infarction of Binswanger type: cerebral circulation, diagnosis and clinical feature] *Nippon Rinsho.* 2006 Nov 28;64
16. Rapoport SI. Functional brain imaging to identify affected subjects genetically at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97:5696-5698
17. Niwa K, Kazama K, Younkin SG, Carlson GA, Iadecola C. Alterations in cerebral blood flow and glucose utilization in mice overexpressing the amyloid precursor protein. *Neurobiol Dis.* 2002;9:61-68.