

Normal ve patolojik beyin yaşlanması

Normal and pathologic brain aging

Polat F Kumral E

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet

Yaşlanma kaçınılmaz olmasına rağmen, bu süreç birçok faktör tarafından etkilenebilir. Farklı organlar farklı şekillerde yaşlanır. İleride demansa dönüşecek olsun ya da olmasın normal insanlar 60 yaşlarından itibaren neokortikal plaklar ve limbik nörofibriller yumaklar (NFY) geliştirmeye başlarlar. NFY'lerin limbik sistemde birikip neokortekse geçişi ve giderek neokortekste yaygınlık göstermeye başlaması, normal yaşlanma-hafif bilişsel bozukluk (HBB)-giderek ağırlaşan demans tablolarının devamlılığının patolojik yansıması gibi durmaktadır. Kortikal motor bölgelerin ve korpus kallosumun yaşla ilişkili atrofisi sonuçta denge ve yürüyüş bozuklukları, koordinasyon bozuklukları, hareket yavaşlaması gibi motor bozulmalara neden olur. Nörogörüntüleme çalışmaları nöral bozulma yanında beyin yaşlanmasındaki selektif değişiklikleri de göstermektedir ve bu değişiklikler kompensatuar nöral takviyeleri yansıtır. Sağlıklı erişkinlerde beyin ölçümlerinde yaşla ilişkili değişiklikler, beyinde normal yaşa spesifik değerlerin tespit edilmesi, klinik-patolojik durumların ve normal yaşlanma sürecinin her ikisini de değerlendirmede önemli bir rol oynaması nedeniyle çok ilgi çeken bir konu olmuştur. Analizlerden elde edilen bilgiler farklı beyin bölgelerinde ve hemisferler arasında yaşla ilişkili doku kaybının değişkenliğini göstermiştir. Fiziksel egzersiz ve diyet önlemleri şu anda yaşlanma sürecini yavaşlatan tek yol olarak bilinmektedir.

Anahtar kelimeler: yaşlılık, yaşlanma/fizyoloji, beyin/fizyoloji, serebral korteks/patoloji, demans, Alzheimer hastalığı

Summary

Although aging is unavoidable, its course can be influenced by various factors. The different organs age in different ways. Starting from the age of 60, people begin to develop neocortical plaques and limbic neurofibrillary tangles independent of development of dementia. Collection of neurofibrillary tangles in limbic system and spreading to neocortex seems to be the pathological correlate of the spectrum of normal aging-mild cognitive impairment-progressive dementia. Age-related atrophy of the motor cortical regions and corpus callosum may precipitate or coincide with motor declines such as balance and gait deficits, coordination deficits, and movement slowing. Neuroimaging studies have revealed selective changes in the aging brain that reflect neural decline as well as compensatory neural recruitment. Age-associated changes in brain tissue measurements in healthy adults have also been the subject of great interest in recent years, because the determination of normal age-specific values in brain have a role in the evaluation of both clinical-pathologic conditions and normal aging processes. The quantitative information from the analyses has shown that age-related brain tissue loss may vary greatly among different brain regions and between the hemispheres. Physical exercise and dietary measures are currently the only known ways of slowing the aging process.

Key words: aged, aging/physiology, brain/physiology, cerebral cortex /pathology, dementia, Alzheimer's disease.

Giriş

Otörlerin çoğu “yaşlılık” ve “ihtiyarlık” terimlerini birbirinin yerine kullanır. Ancak bazıları yaşlanmanın tümüyle pasif ve kronolojik süreci ile, bu süreci karakterize eden bedensel değişiklikleri hassas bir semantik (anlam bilim) çizgi ile ayırır. Biyologlar bu değişikliklerin çoğunu ölçmüşlerdir. Bazı insanlar diğerlerine göre yaşlanmaya daha uzun süre karşı koyabilirler ve yaşlanmanın etkilerine karşı bu yapısal dayanıklılık ailesel olabilir. Ayrıca bu değişiklikler, Alzheimer hastalığı (AH) ve diğer dejeneratif hastalıklara bağlı değildir; ama genel olarak yaşlanma, organizmanın herhangi bir travma ya da hastalıktan iyileşme yeteneğini azaltır.

1. Yaşlanmanın Nörolojik İşaretleri

1931 ve 1934’de Critchley, seksenli yaşlarda olanlarda gözlediği ve yaşlanmanın kendisinden kaynaklanan, bir nedene bağlanamayan değişikliklere dikkat çekmiştir. Sonraları bu konuda birçok gözden geçirme makaleleri yayınlanmıştır. Yaşlanma ile birlikte en sık görülen nörolojik bulgular şunlardır.(1)

I. Nörooftalmolojik bulgular: Pupillerde ilerleyici küçülme, ışık reaksiyonunda ve akomodasyonda azalma, akomodasyon bozukluğuna bağlı hiperopi, yukarı konjuge bakış genliğinde sınırlandırma, karanlığa uyumun azalması, aydınlık duyarlılığının artması

II. Özellikle yüksek tonlarda ilerleyici perseptif işitme kaybı (presbiakuzi) ve konuşma ayırımının bununla birlikte azalması (corti organındaki saçlı hücrelerin sayısının azalmasına bağlıdır.)

III. Koku ve bir dereceye kadar tad duyusunda azalma

IV. Motor bulgular: Motor aktivitenin hız ve büyüklüğünde azalma, ince motor koordinasyonda ve ataklıkta bozulma, kas gücünde azalma.

V. Tendon reflekslerinde değişiklikler: 70 yaş üzerinde aşıl refleks kaybı sık gözlenir. Sağlıklı erişkinlerin bir bölümünde de görülebilen “snout” ya da palmomentel refleksler, yaşlılıkta sık görülen bir bulgudur (Olney’e göre 60 yaş üzerindeki normal insanların yarısında bulunmaktadır). Bununla birlikte diğer kortikal kaynaklı emme, yakalama refleksi gibi bulgular frontal lob hastalığının bulgularıdır, yaşlanmanın beklenen sonucu değildir.

VI. Ayak parmakları ve bilekte vibrasyon duyusunun azalması ya da kaybı.

VII. Duruş, postur ve denge değişiklikleri.

Yaşlanmanın belirli nörolojik bulgularının insidansı 50-93 yaş arası, 2029 kişinin muayenesi ile Jenkyn ve arkadaşları tarafından araştırılmıştır. “snout” ve glabella

yanıtlarının dikkat çekici oranda yüksek olması yanında, aşağı ve yukarı bakış 80 yaş üzeri insanların 1/3’ünde kısıtlıdır. Bulgular Tablo 1’de özetlenmiştir. (1)

Tablo 1. Sorunsuz yaşlanmada nörolojik bulguların yüzdesi.

Bulgu	65-69 yaş	70-74 yaş	75-79 yaş	> 80 yaş
Glabella Bulgu	10	15	27	37
Snout Refleks	3	8	7	26
Yukarı Bakış Kısıtlılığı	6	15	27	29
Aşağı Bakış Kısıtlılığı	8	15	26	34
Anormal Vizuel İzleme	8	18	2	32
Paratonik Rigidite	6	10	12	21
Üç Kelime Hatırlayamama	24	28	25	55

2. Yaşlanmanın Hafıza ve Diğer Bilişsel Fonksiyonlara Etkileri

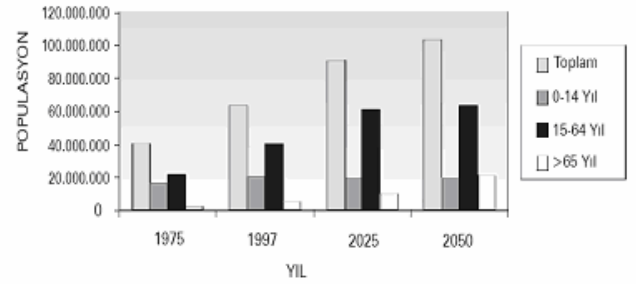
Birçok kişi bilişsel yıkım gelişmeden yaşlanırken, normal işlevsellik gösteren kişilerde bile bir takım bilişsel değişiklikler tanımlanabilir. Bu değişiklikler yaşlı kişiler arasında değişkenlik gösterir ve tepki zamanlarının yavaşlaması ile hatırlamanın ve bilişsel esnekliğin azalmasını içerir (2). Wechsler Yetişkin Zeka Ölçeği (WAIS) ile ölçülen Sözlü Zeka Ölçeği (IQ) değişmeden kalır, ancak Performans IQ, yaşlandıkça azalma eğilimi gösterir. Yaşlı kişilerin çoğunda ölçülebilir nöropsikolojik değişiklikler bulunmasına rağmen, bu değişiklikleri geçiren kişiler günlük toplumsal ve mesleki etkinliklerini yerine getirme yetilerini korurlar. Bu tür hafif değişiklikler demansla da ilişkili olabilecek bilişsel düzensizlikler şeklinde değildir.

Mayo Klinik’te Smith ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada verbal hafıza, kayıt-dikkatte yaşla birlikte belirgin düşme bulunamamıştır. Yaşın en kesin etkileri öğrenme, hafıza ve problem çözmedeki muhtemelen bilgiyi işleme hızındaki ilerleyici yavaşlamaya atfedilebilir bilişsel bozulmalardır. Hatırlama, yeni bilgiyi alma ve saklama, isim hatırlama ve komplike aktiviteden kaçınma gibi bilişsel aktiviteler özellikle 70 yaşından sonra azalır. Diğer entellektüel yetenekler sağlam olmasına rağmen hafıza bozulabilir. Karakteristik olarak, bir deneyimin kendisinin hatırlanması veya bir kişinin özelliklerinin bilinmesine rağmen isminin veya deneyimin spesifik tarihinin hatırlanması zorluğu vardır. AH’ndan

farklı olarak bu hafıza bozukluğu uzun yıllar boyunca çok az artar ya da değişmez, kişinin iş performansı ya da günlük aktivitelerini belirgin derecede etkilemez (1).

Yaşın mental yetenekler üzerindeki etkileri oldukça değişkendir. Kimi 70 yaşındakiler, psikolojik testlerde 20 yaşındaki kimi normallerden daha iyi performans gösterirler. Bir kısmı ise ayrıcalıklı bir mental güce sahip olup, yaşamın ileri çağlarına dek yaratıcı iş gücü gösterirler. Örneğin Verdi, "Othello"yu 73 yaşında, "Falstaff"ı 79 yaşında bestelemiştir. Humboldt, "Kosmos" nun beş cildini 76-89 yaşları arasında yazdı. Goethe, Faust'un ikinci bölümünü yazdığında 70 yaşından fazla idi. Galileo, Laplace, Sherrington, seksenli yaşlarında, bilimsel tartışmalar yapmayı sürdürdüler. Picasso doksanlı yaşlarında resim yapmaya devam etti. Bu başarılar aslında erken erişkin yaşta başlayan emek birikiminin devamıdır. Üstün zeka, iyi organize olmuş iş alışkanlıkları ve sağlam bir karar yeteneği, yaşlılığın birçok ilerleyici kusurlarını dengeler (1).

Toplumun yaşlanmakta olan kesimleri bütün dünyada artmaktadır ve demans başlayan yaşlı kişilerin oranı önemli düzeylere ulaşmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tahminlerine göre, Türkiye'nin toplam nüfusu bu yüzyılın ilk yarısına doğru artmaya devam edecek, 2050 yılına kadar 103 milyonu geçecektir. Bu süre zarfında 65 yaş üzerindeki nüfusun oranı nüfusun diğer kesimlerinden daha hızlı bir şekilde artacaktır. Böylece 1997'de Türkiye nüfusunun sadece % 4.5'inin 65 yaş üzerinde olmasına karşın, bu oran 2050 yılına kadar % 20.2'ye yükselecektir (3) (Şekil 1). Bu büyümeye kaçınılmaz olarak demanslı ve demans öncesi hafif bilişsel yıkımı olan kişilerin sayısında bir artış da eşlik edecektir. Nüfusun yaşlı bölümü dünyanın çoğu ülkesinde hızla çoğalmaktadır ve demans hastalığının gelecek elli yıl içinde artması beklenmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 1997'de AH olan 2.32 milyon kişi varken, bu sayının 2050 yılına kadar 8.64 milyona ulaşması beklenmektedir(4). Türkiye'deki yeni AH olgularının oranı ABD'dekine benzer olabilir. AH'nin başlamasını geciktirecek ya da önleyecek yeni yöntemler bulunmadıkça, 65 yaşının üzerindeki birçok kişide demans gelişerek kişisel bir trajedi ve aile üyeleri için ciddi sorunlar yaratmasının yanı sıra aşırı bir toplumsal ve ekonomik yük oluşturacaktır (2).



Şekil 1. Türkiye'de yaşlanmanın demografisi.

AH incelenen tüm toplumlarda demansın en sık görülen nedenidir. Yayınların çoğunda AH, 65 yaşın üzerindeki kişilerde, yeni demans vakalarının yaklaşık olarak 2/3'ünden sorumludur. Yaş, demans için en önemli risk faktörüdür.

AH prevalansının 60 yaşında yaklaşık olarak % 1 olduğu ve her 5 yılda bir bu oranın iki katına çıkacağı kabul edilmektedir (65 yaşında % 2, 70 yaşında % 4, 75 yaşında % 8, 80 yaşında % 16, 85 yaşın üzerinde % 30) (5). 90-94 yaşları arasındaki kişilerde % 40'lık ve 95 yaşın üzerindeki kişilerde % 58'lik prevalans oranları bildirilmiştir. (6)

3. Yaşlanmanın Duruş ve Denge Üzerine Etkileri ve Bağlantılı Motor Bozukluklar

Bilişsel bozulma ve yaşla ilişkili beyin değişiklikleri arasındaki ilişki açığa kavuşmuş olmasına rağmen, motor performans ile arasındaki ilişki daha az anlaşılmıştır. Kortikal motor bölgeleri ve korpus kallosumun yaşla ilişkili atrofisi, denge ve yürüyüş bozuklukları, koordinasyon bozuklukları, hareket yavaşlaması gibi motor bozulmalara neden olur. Benzer şekilde, nörotransmitter sistemin özellikle dopaminerjik sistemin dejenerasyonu bilişsel bozulma yanında, yaşla ilişkili motor bozulmaya katkıda bulunabilir. Genelde yaşlılar motor kontrol için gençlerden daha geniş beyin bölgesi (özellikle prefrontal korteks ve bazal ganglion ağlarını) kullanırlar. Maalesef bu bölgeler yaş ilişkili etkilerden en fazla yaralanabilen bölgelerdir (7).

Hafifçe öne eğik postur, yürümenin değişik derecelerde yavaşlığı ve katılığı, adımların kısılması, tabanın genişlemesi ve blok dönmeye eğilim esas objektif özelliklerdir. Düşmeyi engellemek için hızlı kompensatuar, postural değişiklikler yapma yeteneği değişik derecelerde azalmıştır. Bu özellikler hastalardaki düşme sıklığının ve düşme korkusunun nedenidir. Belirgin nörolojik hastalığı olmayan yaşlılar arasında % 30 oranında yılda bir ya da daha fazla düşme görülebilir. Bu durum 80 yaş üzerinde % 40 oranına ulaşır. Bu

düşmeler % 10-15'i kırık ve diğer ciddi hasarlarla sonuçlanır (1).

4. Normal ve Patolojik Beyin Yaşlanması

Yaşlanma kaçınılmaz olmasına rağmen, bu süreç birçok faktör tarafından etkilenebilir. Farklı organlar farklı şekillerde yaşlanır. Damar duvarı protein glikasyonu ve ateroskleroz gelişimi ile rijid hale gelir, kalpte fibrozis gelişir, beyinde nörofibriller dejenerasyon ve senil plaklar, retinada maküler dejenerasyon görülür. Nefron sayısındaki azalma ile glomeruler filtrasyon hızında düşme ve renal fonksiyonlarda azalma görülür. Timus involusyonu ve B ve T lenfositlerin fonksiyonel yıkımı ile immün sistem daha az efektif hale gelir (8).

Yaşamın üçüncü dekadından dokuzuncu dekadına kadar, beynin ağırlığında 1394 gramdan 1161 grama kadar ortalama 233 gram kayıp olur. Bu değişiklik 6. ve 7. dekadlar boyunca hızlanır. Lateral ventriküllerin genişlemesi, sulkusların genişlemesi ile orantılı olarak beynin ağırlık kaybı muhtemelen nöronal dejenerasyon sonucudur (Tablo 2).

Limbik sistemdeki hücre kaybı özellikle hafıza kaybı ile ilişkilidir. Hipokampustaki hücre kaybını ölçen Ball, 45-95 yaşları arasında % 27'lik lineer bir düşme olduğunu kaydetmiştir. Substantia nigra, "locus coeruleus" ve bazal ön beyin çekirdeğindeki nöron sayısında önemli bir azalma vardır. Scheibel ve ekibi, yaşlanan beyinde özellikle neokorteksin 3. ve 4. katlarındaki nöronal dendritlerin kaybedildiğini bulmuşlardır. Etkilenen nöronlar aslında genişlemiş dendritik ağ sergiler. Bu da yaşlı nöronların bile hücre kaybına reaksiyon olarak yeni sinapslar geliştirme kapasitesi olduğunu sergiler. Tüm nöron grupları aynı oranda etkilenmez. Örneğin vestibüler çekirdek, inferior olivler yaşam boyunca sabit sayıda hücre kaybını sürdürürken, locus coeruleus ve substantia nigra nöronlarının % 35'ini kaybeder. Spesifik bölgelerdeki hücre kaybının ayırımı yapılarak normal yaşlanmayı medial temporal lob hastalığından ayırtmak mümkündür, ama ileri teknikler gerekir (1).

Tablo 2. 80'li yaşlarda sinir sisteminde fizyolojik ve anatomik değişiklikler.

	Azalma Yüzdesi
Beyin ağırlığı	10-15
Beyin kan akımı	20
Sinirdeki lif sayısı	37
Sinir iletim hızı	10
Tad cisimciklerinin sayısı	64

Metabolik sendrom, vasküler risk faktörlerinin bir toplamıdır ve hipertansiyon, insülin rezistansı, yüksek dansiteli lipoproteinlerin düşük seviyesi, trigliseridlerin yüksek düzeyi ve obesiteyi içerir. Günümüzde yaşla birlikte gelişmiş toplumlarda prevalansı artmaktadır. Santral sinir sisteminde yapısal hasar ve bilişsel bozukluğu içeren patolojik yaşlanma ile ilişkili olabilir (9).

İlerde demansa dönüşecek olsun ya da olmasın normal insanlar 60 yaşlarından itibaren neokortikal plaklar ve limbik nörofibriller yumaklar (NFY) geliştirmeye başlarlar. Ancak titiz kliniko-anatomik korelasyon çalışmaları NFY'lerin neokorteks, senil plakların (SP) ise nöritik plak biçimiyle limbik sistemde görünür olmalarının AH için %100'e yaklaşan duyarlılık ve özgüllük gösterdiğini ortaya koymaktadır. NFY'lerin limbik sistemde birikip neokortekse geçişi ve giderek neokortekste yaygınlık göstermeye başlaması, normal yaşlanma-hafif bilişsel bozukluk (HBB)-giderek ağırlaşan demans devamlılığının patolojik yansıması gibi durmaktadır (10).

NFY ve SP'lerin yanısıra gliosis-inflamasyon, nöron ve sinaps kayıpları, kortikal kolinerjik innervasyon ve diğer nörotransmitter sistemlerinde kayıplar demans nöropatolojisinin bileşenlerini oluştururlar (10) (Tablo 3).

Tablo 3. Demansın nöropatolojisi.

Nörofibriler yumaklar (NFY)
Amiloid plaklar (SP)
Nöron kaybı
Sinaps kaybı
Gliosis - inflamasyon
Kolinerjik innervasyon kaybı
Diğer nörotransmitter kayıpları

NFY'lerin temel bileşeni hiperfosforile t (tau) proteindir. Tau 17. kromozom tarafından kodlanan mikrotübül ilişkili protein (MAP: Microtubul associated protein) ailesinden bir proteindir. Mikrotübüllerin stabilizasyonu, hücre iskeletinde bütünlük ve aksonal transportta önemli roller oynar. NFY sonunda sitoskeletonun bütünlüğünü ve aksonal transportu bozarak hücre ölümüne neden olur.

NFY'ler beyinde rastgele değil, fakat belli bir bölgesel yatkınlığı yansıtacak şekilde yerleşirler. Normal yaşlılık sürecinde limbik (entorhinal ve hippokampal) NFY sayısı kronolojik yaş arasında korelasyon gösterilmiştir. Demans ağırlığı ve süresiyle paralel

biçimde NFY'nin belli bir bölgedeki sayısı artar ve daha önce görülmeyen bölgelerde NFY görülür hale gelir (9).

Bütün korteksin kolinerjik innervasyonu temel limbik yapılardan biri olan bazal ön beyindeki Meynert çekirdeğinden sağlanır. Bu innervasyon dikkat ve bellek işlevlerinin optimal sürdürülebilmesi açısından büyük önem taşır.

t-hiperfosforilazasyonun ilk görüldüğü alanlardan biri de Meynert çekirdeğidir. Demansta limbik alanlardaki yaygın NFY formasyonu ve nöron kaybı Meynert çekirdeğini de etkiler. Kolinerjik aksonların kaybı diğer patolojik özellikler gibi bir bölgesel yatkınlık gösterir. Meynert kaynaklı kolinerjik innervasyon da aynı tarzı yansıtır; kortekste en fazla etkilenen bölgeler limbik ve asosiasyon korteksleri iken, primer sensoryel ve motor korteksler görece olarak sağlam kalırlar (10).

Norepinefrin ve serotonin gibi diğer asendan yollar da demansta etkilenir ve hem bilişsel, hem de bilişsel olmayan semptomlara katkıda bulunabilir. Norepinefrin, uyanıklık, öğrenme ve bellek için önemlidir. Norepinefrin üretiminin majör bölgesi, demansta önemli derecede hücre kaybı görülen beyin sapındaki "locus coeruleus"tur (10). Demans, kortekste serotonin aktivitesinin markırlarında azalma ve beyin sapındaki raphe nukleuslarında serotonin üreten hücrelerin kaybı ile ilişkilidir (10). Monoaminotransmitterler norepinefrin ve serotonindeki değişiklikler, demans hastalarında ruh hali, anksiyete veya davranış bozukluklarına katkıda bulunur (11).

Gamma-aminobütirikasit (GABA) gibi intrinsek klasik nörotransmitterler de, somatostatin ve kortikotropin releasing faktör (CRH) gibi kortekste lokalize nöropeptidler gibi azalmıştır.

Beynin yapısal büyüklüğü, kortikal kalınlık, beyaz madde bütünlüğü, dopaminerjik aktivite, hipokampus ve oksipital bölge gibi posterior beyin bölgelerinin fonksiyonlarında, uzun süreli hafıza, çalışma belleği, yürütme hızında yaş ile birlikte azalma görülür. Bu azalma yanında, fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile sürpriz olarak prefrontal aktivasyonda artış olduğu gösterilmiştir. Bu fenomeni açıklamak için "Scaffolding Theory of Cognitive Aging" (STAC) önerilmiştir. STAC, nöral yapı ve fonksiyonlarda azalma ile ortaya çıkan değişikliklere cevap olarak frontal aktivasyonda artış ile karakterize kompansatuar adaptif beyin mekanizmasıdır. "Scaffolding" belirli bilişsel işlevleri gerçekleştirmek için alternatif, tamamlayıcı nöral devrelerin gelişimi ve kullanımını içeren ve yaşam boyunca varolan normal bir süreçtir. "Scaffolding" beyin yaşlanmasında bilişsel fonksiyonların koruyucusudur. STAC, vücudun yaşla ilişkili bilişsel bozulmaları hafifletme çabasıdır.

Gerçektende davranışsal çalışmalar, selektif bilişsel yeteneklerin bozulması yanında korunmasında yaşla ilişkili olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde nörogörüntüleme çalışmaları nöral bozulma yanında, beyin yaşlanmasındaki selektif değişiklikleri de göstermektedir ve bu değişiklikler kompansatuar nöral takviyeleri yansıtmaktadır (12).

Duygusal süreçler yaşlanma ile artar ve yaşlanma üst duygusal düzenleme ile karakterizedir. Fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, yaşlılarda amigdalada, fakat daha fazla frontal kortekste güçlenme şeklinde değişiklikler olduğunu göstermiştir. Yaşla ilişkili bu frontoamigdalar değişiklikler, amigdalada duygu ile ilişkili aktivasyonu azaltan frontal beyin bölgeleri aracılığı ile duygusal regülasyon stratejilerinin ayarlandığını yansıtabilir (13).

5. Demans Gelişiminde Risk Faktörleri

Aile öyküsü, yaştan sonra ikinci olarak demans gelişimi için çok önemli bir risk faktörüdür. (Tablo 4) MIRAGE (Multi-Institutional Research in Alzheimer Genetic Epidemiology) projesinin verileri, etkilenmiş olan birinci derece akrabaya sahip kişilerin, demans geliştirmek açısından yaşam boyu % 40'lık bir kümülatif riske sahip olduğunu göstermektedir. Anne babası etkilenmiş olanlarda 80 yaşına geldiklerinde, demans geliştirme riski % 54'tür, ancak aile öyküsünün etkisi 90 yaşından sonra azalmaktadır (14). Bazı mutasyonlar otozomal dominant erken başlangıçlı ailesel AH ile ilişkilidir. Bunlar AH'nın ardışık jenerasyonlarda ortaya çıkması ile karakterizedir. (genellikle 5. 6. dekatlarda başlar) Bu soylarda 1, 14 ve 21. kromozomlarda mutasyonlar saptanmıştır. Down sendromu (DS) belirlenmiş bir diğer risk faktörüdür.

Apolipoprotein E genotipi, aile öyküsünün genel risk üzerindeki etkisine katkıda bulunur. Apolipoprotein E (ApoE), 19. kromozom üzerinde kodlanmış olan lipid taşıyıcı bir proteindir. Bir çalışmada, ε-4 için homozigot olma durumu, demans riskinde 30 kat artış ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada, ε-3/ ε-4 heterozigotlar için yaklaşık olarak 4 kat artış göstermiştir (15). Nadir görülen ε-2 alleli, hafif bir koruyucu etki ortaya koyabilir. (15) (Tablo 4).

Eğitim durumu ya da yaşam boyu kazanç durumları düşük olan kişilerde demans gelişme oranı, daha yüksek eğitim veya kazanç düzeyine sahip kişilere göre 2 kat daha fazladır (16). Bir çalışma demans gelişme riskinin, her eğitim yılı için % 17 oranında azaldığını göstermiştir (17).

Tablo 4. Demans Gelişiminde Risk Faktörleri.

Bilinen

- Yaş
- 1, 14 ve 21. kromozomlarda spesifik mutasyonlar
- Ailede demans öyküsü
- Down Sendromu
- Apolipoprotein E ε-4 genotipi

Muhtemel

- Düşük eğitim düzeyi
- Kadın cinsiyet
- Depresyon
- Beyin hasarı

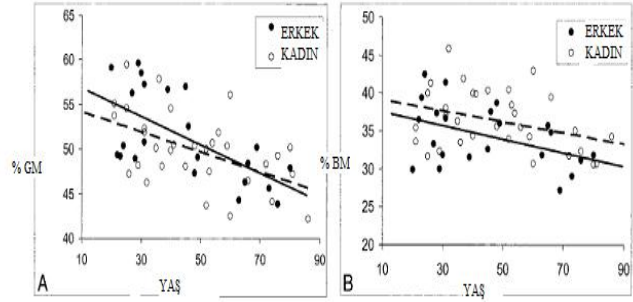
6. Normal ve Patolojik Beyin Yaşlanmasında Beyin Hacim Çalışmaları

Sağlıklı erişkinlerde beyin ölçümlerinde yaşla ilişkili değişiklikler, beyinde normal yaşa spesifik değerlerin tespit edilmesi, klinik-patolojik durumların ve normal yaşlanma sürecinin her ikisini de değerlendirmede önemli bir rol oynaması nedeniyle büyük ilgi çeken bir konu olmuştur. Pek çok araştırmacı korpus kallosum (18), hipokampus (19), frontal ve temporal loblar (20, 21), serebellum (22) gibi spesifik beyin bölgelerinde yaş etkilerini incelemişlerdir. Analizlerden elde edilen bilgiler farklı beyin bölgelerinde (23) ve hemisferler (24) arasında yaşla ilişkili doku kaybının değişkenliğini göstermiştir. Bu hacim ölçümleri cinsiyet ile de değişkenlik göstermektedir (25, 26).

23-84 yaşları arasında sağlıklı yetişkinler arasında yapılan kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) volumetrik incelemede ileri yaşta bilateral dorsolateral, medial frontal, anterior singulat, insula, prekuneus, parietotemporal ve kaudat bölgesinde gri madde atrofisi tespit edilirken; bilateral serebellum, talamus, putamen, orta singulat ve temporal pol bölgelerinin göreceli olarak korunduğu görülmüştür. Tekrarlanan çalışmalarda benzer bulgulara ulaşılmıştır. Bu sonuçlar sağlıklı yaşlanmada gri madde atrofisinin bölgesel dağılım paternini ortaya koymuştur. (27)

Beyin parankiminin gri madde ve beyaz maddeden oluşması nedeniyle, gri madde ve beyaz maddenin kantitatif analizi beyinde yaşlanma sürecinin monitorize edilmesinde ve anlaşılmasında yol gösterici olabilir. Yapılan çalışmalarda gri madde volum kaybının erken erişkin yaşta başlayıp, erişkin yaşam boyunca yaşla lineer bir ilişki gösterdiği; beyaz madde kaybının ise orta erişkin yaşa kadar geciktiği ve 40 yaştan sonra gri madde volum kaybından daha hızlı bir şekilde azaldığı bildirilmiştir. Her ikisi de cinsiyetten bağımsız olarak

ortaya çıkmaktadır (Şekil 2). Gri madde ve beyaz madde volumlerinin kantitatif analizleri normal yaşlanmanın neden olduğu beyin atrofisini anlamamıza yardımcı olabilir. Bu bilgi normal yaşlanma süreçlerinin karakteristiklerinden hastalık paternlerini ayırt etmede kullanılabilir (28).



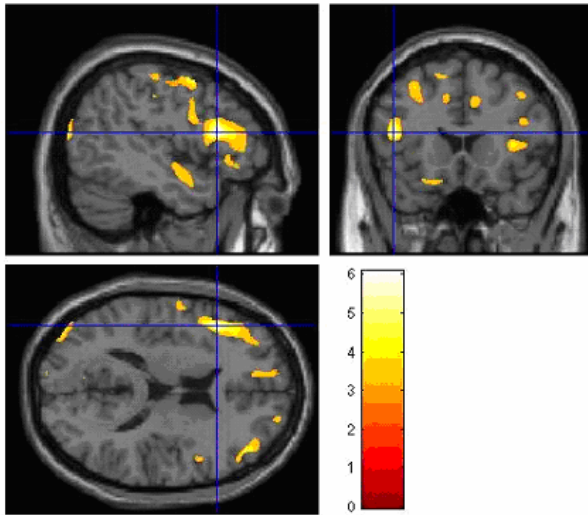
Şekil 2. A. Gri madde (GM) kaybı erkeklerde daha hızlı yaşla birlikte azalmaktadır. B. Beyaz madde (BM) kaybı kadınlarda daha fazla olmaktadır.

Medial temporal lob yapılarının normal yaş spesifik değerleri çok az çalışmada incelenmiştir. Demans ve normal kontrol gruplarında medial temporal lob yapılarında önemli volumetrik farklılıklar bildirilmiştir. Fakat bu farklılıkların patolojik bir sürece mi ya da fizyolojik atrofiye mi bağlı olup olmadığına karar vermek zordur. Bu nedenle temporal horn, hipokampus ve amigdalanın sağlıklı olgularda, farklı yaş gruplarında normal değerlerinin aralığını tespit etmek önemlidir. Bir çalışmada 619 sağlıklı gönüllüye MRG volumetrik ölçüm yapılmıştır ve hipokampus, amigdala ve temporal hornun standardize volumlerinde 61-70, 71-80, 81-90 yaş grupları arasında önemli farklılıklar olduğu, 40-50 ve 50-60 yaşlar arasında ise önemli farklılıklar olmadığı, taraf ya da cinsiyet farklılıklarının önemli olmadığı bulunmuştur (29).

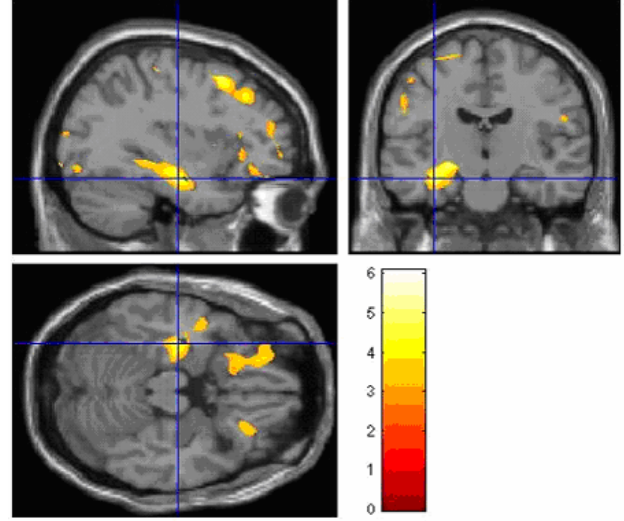
AH nöritik plak ve NFY'ların beyin belirli bölgelerinde birikimi ile karakterize nörodegeneratif bir hastalıktır (30). AH nöropatolojisinin transentorhinal korteks ve entorhinal korteksten (ERC) başladığı, hipokampüse ilerlediği ve sonuçta bütün limbik sisteme ve neokortekse yayıldığı bilinmektedir (31). Çok sayıda araştırmacı AH'nın klinik bulgularının altında yatan nöronal değişiklikleri izlemek için MRG kullanmıştır. Bu nörogörüntüleme çalışmalarında AH'da ERC, hipokampus ve neokortekslerinde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli volumetrik farklılıklar bildirilmiştir (32,33).

Bir çalışmada normal yaşlılar ile AH olan bireyler ERC, hipokampus, tüm beyin atrofi oranları yönünden karşılaştırılmıştır. AH'da kontrollerle kıyaslandığında tüm beyin atrofi oranı 2.5 kat, ERC ve hipokampus atrofi oranı 5 kat daha fazla bulunmuştur. Hipokampal ve ERC atrofi oranı her iki grupta, tüm beyin atrofi oranından daha yüksek bulunmuştur (34).

Yaptığımız çalışmada AH ve kontrol grubunun kraniyal MRG volumetrik değerlerinin "statistical parametric mapping" (SPM) analizi ile karşılaştırılmasında limbik lob, temporal lob süperior gyrus ve frontal lob inferior ve medial gyrus, parietal lob postsentral gyrus, oksipital lob süperior ve inferior gyrus, parahipokampal gyrus, fusiform gyrus bölgelerinde belirgin bir hacimsel farklılık olduğu görülmüştür. Frontal loblardaki belirgin hacim farklılığı dikkat çekici bulunmuştur (35) (Şekil 3, 4).



Şekil 3. Alzheimer hastalığı (AH) ve kontrol grubunun SPM ile karşılaştırılması ve AH'da hacim farklılıkları (Frontal bölgede hacim azalması)



Şekil 4. Alzheimer hastalığı (AH) ve kontrol grubunun SPM ile karşılaştırılması ve AH'da hacim farklılıkları (Limbik lobda hacim azalması)

Yaşlanma kaçınılmaz olmasına rağmen, bu süreç birçok faktör tarafından etkilenebilir. Yaşam beklentisindeki artışın, hijyen ve morbiditenin genel olarak azaltılması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fiziksel egzersiz ve diyet önlemleri şu anda yaşlanma sürecini yavaşlatan tek yol olarak bilinmektedir. Yaşlıların sayısı arttıkça, onlara daha çok bakım gereği, doktorların daha fazlası enerji harcaması ve daha çok toplum kaynağı gerekir.

Kaynaklar

1. Allan H, Ropper, Robert H. Brown. Adams and Victor's Principles of Neurology 2006:519-524.
2. Clark D.G, Cummings JL. Çeviri; Levent Sevinçok. Demans Tanısı ve Tedavisi: Bir Güncelleştirme. Demans Dergisi 2003; 1:21-29.
3. Willaert D. World Atlas of Aging. Kobe, Japan: World Health Organization, Centre for Health Development. 1998.
4. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. Am J Public Health 1998; 88:1337-1342.
5. White LR, Cartwright WS, Cornoni-Huntley J, et al: Geriatric epidemiology. Annu Rev Gerontol Geriatr 1986; 6:215-311.
6. Eibly EM, Parhad IM, Hogan DB, et al: Prevalence and types of dementia in the very old: results from the Canadian Study of Health and Aging. Neurology 1994; 44:1593-1600.
7. Seidler RD, Bernard JA, Burutolu TB, et al. Motor control and aging: Links to age-related brain structural, functional and biochemical effects. Neurosci Biobehav Rev 2010; 34(5):721-733.
8. Le Gall JY, Ardaillou R. The biology of aging. Bull Acad Natl Med. 2009; 193(2):365-402.

9. Segura B, Jurado MA. Metabolic syndrome and ageing: cognitive impairment and structural alterations of the central nervous system. *Rev Neurol* 2009; 49(8):417-424.
10. Öge AE. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nöroloji. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri, 2004:367-415.
11. Zweig RM, Ross CA, Hedreen JC, et al: The neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988; 24:233-242.
12. Goh JO, Park DC. Neuroplasticity and cognitive aging: The scaffolding theory of aging and cognition. *Restor Neurol Neurosci* 2009; 27(5):391-403.
13. St Jacques PL, Bessette-Symons B, Cabeza R. Functional neuroimaging studies of aging and emotion: fronto-amygdalar differences during emotional perception and episodic memory. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15(6):819-825.
14. Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: what is in store for the oldest old? *Neurology* 1996; 46:641-650.
15. Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PW, et al. Apolipoprotein E ϵ -4 association with dementia in a population-based study: the Framingham study. *Neurology* 1996; 46:673-677.
16. Stren Y, Gurland B, Tatemichi TK, et al. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994; 271:1004-1010.
17. Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, et al. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Arch Neurol* 1997; 54:1399-1405.
18. Biegón A, Eberling JL, Richardson BC, et al. Human corpus callosum in aging and Alzheimer's disease: a magnetic resonance imaging study. *Neurobiol Aging* 1994; 15:393-397.
19. Giedd JN, Vaituzis AC, Hamburger SD, et al. Quantitative MRI of the temporal lobe, amygdala, and hippocampus in normal human development: ages 4-18 years. *J Comp Neuro* 1996; 366:223-230.
20. Daigneault S, Braun CMJ, Whitaker HA. Early effects of normal aging on preservative and nonpreservative prefrontal measures. *Dev Neuropsychol* 1992; 8:99-114.
21. Convit A, de Leon MJ, Hoptman MJ, et al. Age-related changes in brain: I. Magnetic resonance imaging measures of temporal lobe volumes in normal subjects. *Psychiatr Q* 1995; 66:343-355.
22. Luft AR, Skalej M, Schulz JB, et al. Patterns of age-related shrinkage in cerebellum and brainstem observed in vivo using threedimensional MRI volumetry. *Cerebr Cortex* 1999; 9:712-721.
23. Coffey CE, Wilkinson WE, Parashos IA, et al. Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: a cross-sectional study using magnetic resonance imaging. *Neurology* 1992; 42:527-536.
24. Miller AK, Alston RL, Corsellis JA. Variation with age in the volumes of grey and white matter in the cerebral hemispheres of man: measurements with an image analyzer. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1980; 6:119-132.
25. Cowell PE, Turetsky BI, Gur RC, et al. Sex differences in aging of the human frontal and temporal lobes. *J Neurosci* 1994; 14:4748-4755.
26. Xu J, Kobayashi S, Yamaguchi S, et al. Gender effects on age-related changes in brain structure. *Am J Neuroradiol* 2000; 21:112-118.
27. Bergfield KL, Hanson KD, Chen K, et al. Age-related networks of regional covariance in MRI gray matter: Reproducible multivariate patterns in healthy aging. *Neuroimage* 2010; 49(2):1750-1759.
28. Yulin Ge, Robert I. Grossman, James S. Babb, et al. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: Volumetric MR imaging analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:1327-1333.
29. Qiwen Mu, Jingxia Xie, Zongyao Wen, et al. A quantitative MR study of the hippocampal formation, the amygdala, and the temporal horn of the lateral ventricle in healthy subjects 40 to 90 years of age. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20:207-211.
30. Katzman R, Fox P. The world wide impact of dementia. Projections of prevalence and costs. In Mayeaux R, Christen Y, eds. *Epidemiology of Alzheimer's Disease: From Gene to Prevention*. Berlin:Springer-Verlag, 1999:1-17.
31. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's Disease-related neurofibrillary changes . *Neurobiol Aging* 1995; 16:271-278.
32. Seab JP, Jagust WJ, Wong ST, et al. Quantative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magn Reson Med* 1998; 8:200-208.
33. Killiany RJ, Moss MB, Albert MS, et al. Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993; 50:949-954.
34. Ezekiel F, BA, Chao L, Kornak, J et al. Comparisons between global and focal brain atrophy rates in normal aging and Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disor* 2004; 18:196-201.
35. Polat F. Alzheimer Hastalığında Kraniyal MRG Volumetrik İnceleme-Tez, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, 2009:62-63.