

# Alzheimer Hastalığının Klinik Tanısı

Lütfü HANOĞLU\*, Baki ARPACI\*

## ÖZET

*Bu yazıda Alzheimer Hastalığının klinik tanısı için geliştirilmiş olan yaklaşımlar ve bu yaklaşımlardan NINCDS/ADRDA kriterleri ile bu kriterlerin güvenilirlik, geçerlilik, patolojik tanı ile uyum, longitudinal izleme açısından değerlendirilmesine ilişkin son literatür gözden geçirilmiştir.*

*Anahtar Kelimeler: Alzheimer Hastalığı, Klinik tanı, patolojik tanı*

## SUMMARY

*In this article, new approaches to the clinical diagnosis of Alzheimer Disease are reviewed, with special focus on NINCDS/ADRDA criteria, concerning reliability, validity, concordance with pathological diagnosis and adequacy for longitudinal follow up of these criteria in the light of recent literature.*

*Key words: Alzheimer's Disease, clinical diagnosis, pathological diagnosis.*

## GİRİŞ:

Alzheimer Hastalığı (AH), orta ve ileri yaşlarda ortaya çıkan ilerleyici demans ile karakterli bir beyin hastalığıdır ve özel bölgelerde sinir hücreleri kaybı, nöritik plaklar, nörofibriller değişikliklerin varlığı patolojik karakteristikleridir ve kesin tanı ancak bu yolla konulabilir. Hastalığın klinik tanısı için gereken kriterler kabaca sinsi başlangıç, bellekte ve diğer kognitif fonksiyonlarda ilerleyici bozulmayı içerirler.

AH'nın klinik tanısının doğruluğu ve belirlenmiş, genel geçer kriterlere bağlanması pek çok açıdan önem taşır. İlk günlük pratikte hekim koyduğu tanının yüksek olasılıkla doğru olduğuna güvenebilmek durumundadır. Çünkü yanlış tanı hasta ve ailesi ve onların yönlendirilmesi açısından önemli sorunlar yaratacaktır. Başka bir gereklilik de belirlenmiş ve genel kabul görmüş kriterlerin olmadığı durumlarda farklı merkezlerce, değişik hastalar üzerinde yapılan araştırmaların sonuçlarının karşılaştırılmasının ve objektif olarak değerlendirilmelerinin son derece güç, hatta imkansız olabileceği gerçeğince ortaya çıkarılır. Bu alandaki diğer bir ana gereksinim, hastaların tedavisi ve bunun değerlendirilmesi, yeni ilaçların etkinliğinin sınanması, hastalığın gidişinin izlenmesi alanlarında ortaya çıkmaktadır. Tanının ve izlemin belirlenmiş kriterlere göre yapılması bu bakımdan son derece önemli görünmektedir

Son yıllarda bu alandaki eksikliği gidermek için çalışmalar yapılmaktadır. Bunlardan ilk kabul edilebilecek ve en önemlilerden biri 1983 yılında DSM III kriterleridir. DSM III kapsamında genel anlamda demans tanımı ve iyi tanınan bir kısım alt tipleri içermektedir (1).

Bu yaygınlaşma şansına sahip olan ilk girişimden bir yıl sonra, National Institutes of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) ve Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)'ya bağlı bir çalışma grubunca, AH'nin klinik tanısı için; kesin, mümkün, olası tanı gruplarını içeren bir klinik kriteriyum tanımlamıştır (Tablo 1) (8).

NINCDS/ADRDA grubu kriterlerini tanımlarken, kriterlerin hastalığın doğal seyrinin izlenmesi, değişik amaçlarla ve değişik merkezlerce yapılan araştırmaların karşılaştırılabilmesi terapötik yaklaşımların değerlendirilmesinin sağlanması, yeni diagnostik laboratuvar testlerinin değerlendirilmesinin sağlanması, kliniko-patolojik korelasyonun anlaşılmasına yardımcı olmak amaçlarını gözettiğini bildirmişlerdir (8). Yine kriterlerin uygulanmasında ve hastalığın takibinde kullanılacak bir takım nöropsikolojik testleri ve laboratuvar yöntemlerini önermişler, hastaların klinik olarak gözden geçirilmeleri için bir çerçeve belirlemeşlerdir (8). Ayrıca grup önerdikleri kri-

(\*) Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 1. Nöroloji Kliniği

terlerin DSM III kriterleri ile de uyumlu olduğunu ifade etmektedir.

NINCDS/ADRDA grubunun da ifade ettiği gibi, AH'nin klinik tanısında kriterlerin kullanımı önemlidir, ancak bu kriterlerin amaçlarına ulaşabilmeleri, yaygın ve güvenilir kullanımları için güvenilirlik, klinik tanının patolojik tanıya uygunluğu, uygulamalar arası güvenilirlik gibi ölçütlerle değerlendirilmesi, düzeltilmesi gereklidir (1). NINCDS/ADRDA kriterleri yayımlandığından bu yana bu amaçları güden değişik çalışmalar yapılmıştır.

Bu anlamda en önemli değerlendirmelerden biri, konulan klinik tanının hastanın sonraki patolojik tanısı ile gösterdiği uygunluktur. Boller ve arkadaşlarının birbirlerinden farklı yöntemler kullanılarak konulmuş klinik tanı-patolojik tanı uygunluklarını dö-kümleyen bir çalışmada, bu değer genellelikle %43 ile %87 arasında bildirildiği, ancak son iki çalışmada %100 gibi çok yüksek bir uygunluk ifade ettiği görülmektedir (2). Ancak çok yüksek korelasyona sahip bu çalışmalar gözden geçirildiğinde küçük gruplarla yapıldığı görülmektedir. Morris ve arkadaşlarının hasta grubu 25(9), klinik tanıda NINCDS/ADRDA kriterlerini kullanmış olan Martin ve arkadaşlarının hasta grubu ise 11 kişiden oluşmaktadır (7).

Konuya başka bir yaklaşım klinik demans tanısı almış hastaların takibinde tanının konmasında kullanılmış olan kriterlerin bir süre sonra yeniden hastanın değerlendirilmesinde kullanılması şeklindedir. Huff ve arkadaşlarının yaptıkları 79 AH'sının ve 86 kontrolün 1 yıllık takip ile değerlendirildikleri çalışmada NINCDS/ADRDA kriterleri kullanılmış ve bu kriterlerin duyarlılığı (sensitivity) %100, özgüllüğü (specificity) %89 bulunmuştur (4). Benzer şekilde DSM III kriterlerini kullanarak çalışan ve elde ettikleri sonuçların birbirlerine uyumları nedeni ile NINCDS/ADRDA kriterleri içinde geçerli kabul edilebileceğini söyleyen Forette ve arkadaşlarının 55 hasta üzerinde, üç ayrı merkezde 1 yıl süreli takiple yaptıkları çalışmada DSM III kriterlerinin demans tanısında güvenilirliği %95 olarak bildirilmiştir (3).

Diğer bir çalışma Kukull ve arkadaşlarınınca yapılmış, araştırmacılar, üç ayrı klinik kriteriyum; NINCDS/ADRDA, DSM III, ECRDC (Eisdorfer and Cohen Research Diagnostic Criteria for Primary Neuronal Degeneration) kullanarak ve hastaları değerlendiren 4 klinisyenin bu setlerden bağımsız, kendi klinik yargılarına göre konulan klinik AH tanısı hastaların patolojik ya da uzun süreli takiple kesinleşen tanıları ile karşılaştırmışlardır. En yüksek duyarlılığa sahip kriter seti NINCDS/ADRA (0.94), en yüksek özgüllüğe sahip olansa ECRDC (0.88) olarak saptanmış, Klinik tanı-patolojik uygunluğu açısından NINCDS/ADRDA %82 ve ve Klinik yargı %83 en yüksek, DSM III orta derecede %77 saptanmış, ECRDC ise yüksek özgüllük düzeyine karşın söz ko-

nusu korelasyon açısından %62 gibi bir değerle diğer kriter setlerine oranla oldukça düşük görünmektedir (6).

Ayrıca bu araştırmada klinik yargı ile doğru tanıda yüksek bir değere ulaşıldığı görülmektedir. Ancak her klinisyen için bu tanısal doğruluk düzeyi belirgin şekilde farklı bulunmuştur (6). Yine Kukull ve grubu aynı hasta grubu ile yaptıkları başka bir çalışmada bahsedilen klinik tanı kriter setlerinin değerlendiriciler arası güvenilirliğini araştırmışlar, bu güvenilirliği gösteren kappa değerini NINCDS/ADRDA kriterleri için en yüksek (0.64) ve DSM III için 0.55, ECRDC içinse en kötü (0.37) bulunmuştur (5).

Sonuç olarak başlangıçta belirtilen amaçlar AH'nin tanısında standardizasyonun sağlanması, hastalığın daha iyi tanınması, tedavisi için önerilen yöntemlerin gerçekçi bir bakışla değerlendirilebilmesi bağlamında son derece önemli görünmektedir. NINCDS/ADRDA grubunun kriterleri bu gereksinimi karşılamak için atılmış önemli bir adımdır. Tartışmada zikredilen yayınlardan da anlaşıldığı gibi NINCDS/ADRDA kriterleri amaçlanan alanların bir kısmında, örneğin uygulamacılar arasında tanı koyma açısından doğabilecek farkları en aza indirme, hastalığın seyrini takip, dolayısıyla tedavi proseslerinin ve yeni teşhis tekniklerinin objektif değerlendirilmesi konularında hedeflenene büyük ölçüde yaklaşmış görünmektedir. Ancak kriterlerin özgüllüğün daha da geliştirilmesi gerektiği izlenmektedir. Yine klinik tanı ile patolojik bulguların korelasyonunun daha iyi anlaşılması için yeni, çok merkezli, geniş hasta serilerine sahip çalışmaların gerektiği görülmektedir.

### NINCDS-ARDRA'NİN ÖNERDİĞİ ALZHEİMER HASTALIĞININ KLİNİK TANISI İÇİN KRİTERLER

I- Olası AH'nin klinik tanı kriterleri şunları içerir:

- Klinik muayene ve Mini mental test, Blessed demans skalası, veya benzer muayenelerle dokümanite edilmiş ve nöropsikolojik testlerle doğrulanmış demans tablosu.
  - Kognitif işlevlerde iki ya da daha fazla alanda defisit.
  - Bellek ve diğer kognitif işlevlerde ilerleyici kötüleşme.
  - Bilinç bozukluğunun olmaması.
  - Başlangıcın 40-90 yaşlarında sıklıkla 65 yaşın üzerinde olması, bellekte ve diğer kognitif işlevlerde ilerleyici bozulmaya yol açabilecek sistemik bir hastalığın ya da bir beyin hastalığının bulunmaması.
- II- Olası AH tanısı aşağıdaki bulgularla desteklenir.
- Dil (afazi), motor işlevler (apraksi), algı (agnozi), gibi özel kognitif işlevlerde ilerleyici bozulma.
  - Davranış paterninde değişiklikler ve günlük aktivitede yetersizlik.
  - Özellikle nöropatolojik olarak doğrulanmış benzer

aile öyküsü.

- Laboratuvar sonuçlar:

\* Standart yöntemle normal LP değerleri

\* EEG'de normal patern ya da artmış slow wave aktivitesi gibi nonspesifik değişiklikler.

\* BT'de serebral atrofi delilleri ile arka arkaya yapılan çekimlerde progresyonun saptanması.

III- AH dışı demans nedenleri ekarte edildiğinde "olası AH" tanısı ile uyumlu diğer klinik görünümlemler şunlardır:

- Hastalığın progresyonunda platolu bir seyir.

- Depresyon, insomni, inkontinans, delüzyonlar, illüzyonlar, halüsinasyonlar, katastrofik verbal, emosyonel veya fiziksel feveranlar, seksüel bozukluklar, kilo kaybı gibi eşlik eden semptomlar.

- Bazı hastalarda özellikle ileri hastalık döneminde görülen artmış kas tonusu, miyoklonus veya yürüyüş bozuklukları gibi motor işaretlerden oluşan diğer nörolojik anomaliler.

- Epileptik nöbetler (ileri hastalık döneminde).

- Yaşa göre normal BT.

IV- Olası AH tanısından uzaklaştran veya şüpheli kılan tablolar şunları içerir:

- Ani, apoplektik başlangıç.

- Hastalığın erken dönemlerinde hemiparezi, duyu kusuru, görme alanı defekti ve inkoordinasyon gibi fokal nörolojik bulgular.

- Başlangıçta veya hastalığın çok erken döneminde ortaya çıkan epileptik nöbetler veya yürüyüş bozuklukları.

V- Mümkün AH'nin klinik tanısı:

- Demans sendromu temelinde demansı açıklayıcı yeterlilikte diğer nörolojik, psikiyatrik veya sistemik bozuklukların yokluğunda; ve başlangıçta, prezantasyonda ya da klinik gidişte değişiklikler olduğunda.

- Özellikle araştırma çalışmalarında kullanılmak üzere

re tek bir alanda tedricen ilerleyen şiddetli ve diğer sebebi belirlenebilen nedenlere bağlanamayan kognitif defisit.

VI- Kesin AH tanı kriterleri:

- Olası AH'nin klinik tanı kriterleri

- Biopsi veya otopside histopatolojik tanı bulguları.

VII- Araştırma amacı ile hastalık özel görünümleri olan alt tiplere ayrılabilir. Buna göre AH'nin klasifikasyonu:

- Aileesel oluş.

- 65 yaştan önce başlangıç.

- Trizomi 21'in varlığı.

- Parkinson hastalığı gibi diğer durumlarla birliktelik.

Tablo 1

#### KAYNAKLAR

- 1- American Psychiatric Association. Committee on Nomenclature and Statistics. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (ed 3). Revised Washington, DC, American Psychiatric Association; 1983.
- 2-Boller F, Lopez OL, Mossey J: Diagnosis of dementia: Clinicopathologic correlations. Neurology 38, 76-79, 1989.
- 3- Forette F, et al: Reliability of clinical criteria for the diagnosis of dementia. Arch Neurol 46, 646-648, 1989.
- 4-Huff FJ, Becker JT, Belle SH, Nebes RD, Holland AL, Boller F: Cognitive deficits and clinical diagnosis of AD. Neurology, 37, 1119-1124, 1987.
- 5- Kukull WA, Larson EB, Reifler BV, Lampe TH, Yerby M, Hughes J: Interrater reliability of AD diagnosis Neurology 40, 257-260, 1990.
- 6- Kukull WA, Larson EB, Reifler BV, Lampe TH, Yerby M, Hughes J: The validity of 3 clinical diagnostic criteria for Alzheimer's Disease. Neurology, 1364-1369, 1990.
- 7-Martin EM, et al: Cortical biopsy results in AD and correlation with cognitive deficits. Neurology 37, 1201-1204, 1987.
- 8- Mc Kchann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stanland EM: Clinical diagnosis of Alzheimer Disease: Report of the NINCDS/ADRDA work group. Neurology 34, 939-944, 1984.
- 9- Morris JC, et al: Validation of clinical diagnostic criteria for AD. Ann. Neurol. 24, 17-22, 1988.