

Ülemaailmne Alzheimeri tõve päev

Karin Kannel, Ülla Linnamägi, Toomas Asser – TÜ närvikliinik

Maailmas elab praegu hinnanguliselt ligikaudu 18 miljonit dementsuse all kannatavat inimest. 21. septembril tähistatakse paljudes riikides ülemaailmset Alzheimeri tõve päeva. Esmakordselt tähistati seda päeva ka Eestis: toimus neuroloogidele, psühhiaatritele ja psühholoogidele mõeldud Alzheimeri tõve (AlzT) päevale pühendatud konverents, kus osales ligi 180 kuulajat. Käsitleti nii baasteadmisi Alzheimeri tõvest kui ka aktuaalsemaid valupunkte diagnoosimisel, ravis, sotsiaalsel, samuti juriidilisi ja eetilisi aspekte.

Aastakümneid valitsenud arusaam peaaugust kui elundist, milles täiskasvanul ajukahjustuse korral uusi neuroneid ei teki, on hakanud muutuma. Üritus algas ühe praegusele arstipõlvkonnale õpetatud dogma revideerimisega. Nimelt Santiago Ramon y Cajali, 1906. a Nobeli meditsiini- ja füsioloogiaauhinna laureadi 1928. aastal välja öeldud väide "Kõik, mis täiskasvanueas olemas, saab üksnes surra ning mitte miski ei regenereeru" ei ole enam täiel määral tõene. Ei ole tõestust leidnud fakt, et närvirakk ei suuda uuesti taastada kahjustatud juhteteid ja et täiskasvanud aju ei ole võimeline uusi närvirakke produtseerima.

Esimesed tõendid elu ajal toimuva neurogeneesi kohta pärinevad juba aastast 1962, kui ajakirjas *Science* publitseeriti prof Almani artikkel, kus väideti et aju *Gyrus dentatus*'es tekib ka täiskasvanueas uusi neuroneid päevas umbes 1000–1500. 1980ndate keskel esitas F. Nottebohm andmed kanaarilinnu aju võimest genereerida päevas umbes 20 000 uut närvirakku. P. Erikson kaasautoritega esitas 1998. aastal andmed neurogeneesist täiskasvanud inimese hipokampuses. 2000. aastal väitsid S. S. Magav ja kaasautorid ajakirjas *Nature*, et täiskasvanud hiire ajukoos on võimalik indutseerida neurogeneesi. Seega on teaduslikult tõestatud, et uute närvirakkude teke ajus on võimalik.

Samal ajal on uuritud ja alates 1999. a publitseeritud andmeid neurogeneesi soodustavate tegurite kohta. Toomata siinkohal iga tegurit tõestanud autori nime, on need tegurid järgmised:

- õppimine;
- füüsiline aktiivsus;

- östrogeenid;
- antidepressandid;
- serotoniin;
- IGF (insuliinisarnane kasvutegur);
- FGF-2 (fibroplasti kasvufaktor);
- BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*, ajuspetsiifiline neurotroofiline tegur).

On näidatud, et neurogeneesi pidurdab ülemäärane stress ja glükokortikoidide kasutamine.

Aju plastilisus. 2005. aasta uuemad teaduspublikatsioonid väidavad, et AlzT võib olla osaliselt aju plastilisuse häirest ja neurogeneesivõime puudulikkusest põhjustatud haigus. Aju plastilisus on aju võime muuta funktsiooni ja struktuuri vastuseks erinevatele stiimulitele.

Nii keskkonnategurite toime kui ka ealised närvisüsteemi iseärasused ning samuti närvisüsteemi kahjustus muudavad aju plastilisust ning tingivad ajukoe readaptatsiooni. Aju ülesehitus annab võimaluse kohandamiseks keskkonnale ja selle anatoomiliseks eelduseks on nii ajukoos tihedalt paiknevad rakud kui ka nendevahelised horisontaalsed ja vertikaalsed ühendused. Aju plastilisust ei määra mitte rakkude arv, vaid eelkõige potentsiaalsete ühenduste (sünapsite) hulk nende vahel. Plastilisuse aluseks on organismi elu jooksul säiliv võime olemasolevaid neuronitevahelisi ühendusi vajaduse korral muuta. Selle võime puudulikkus võibki olla üheks patogeneetiliseks teguriks AlzT korral. Dementsuse raskus korreleerub märksa enam sünapside arvu vähenemisega kui rakumassi hävinguga.

Keskkonnategurite toimel, mis inimest elu algusest ümbritsevad, muutuvad ajus kaal, geeniekspressioon, ajukoore paksus, dendriitide hargnevus, atsetüülkoliinesteraasi tase, oligodendrotsüütide/neuronite suhe, sünapside arv neuronite kohta.

Ajus on suur hulk n-ö liigseid neuroneid, mis säilitavad normaalse funktsiooni, kuid on passiivses, s.t äraootavas seisundis. Neuronitel säilib kogu elu jooksul võime moodustada uusi seoseid (ingl *sprouting*). Säilinud neuronid võivad reinnerveerida postsünaptilisi struktuure (teisi neuroneid), mis on kaotanud innervatsiooni. Kui normaalses närvisüsteemis väljendub plastilisus sünapside hulga ja tiheduse suurenemisega dendriitidel (s.o sünaptoogenees), samuti dendriitide pikkuse ja sünapside suuruse muutuses, siis AlZT korral on see võime vähenenud. Väga hea korrelatsioon on sünapside arvu vähenemise ja dementsuse väljendusastme vahel, samas on nõrk korelatsioon kognitiivsete häirete ning neuropatoloogiliste muutuste (neuronite hulga vähenemise, amüloidnaastude ja neurofibrillaarsete kämpudehulga suurenemise) vahel. Sünapside arvu vähenemine AlZT korral on aju eri piirkondades ebaühtlane: see toimub haiguse varajases staadiumis otsmiku-, hiljem kuklasagaras. Suurim on sünapside arvu vähenemine *gyrus dentatus*'e molekulaarkihi välises osas.

Lisaks sünapside arvu vähenemisele esineb AlZT korral ka nende funktsioonihäire. Näitena võib tuua, et klassikalise amüloidnaastu (AlZT-le iseloomulikum histopatoloogiline leid ajus) südamikus sünapsid puuduvad. Sünapside düsfunktsioon omakorda põhjustab muutusi virgatsainete sünteesis, transpordis, vabanemises, tagasihaardes ning membraanil asuvate pumpade ja ionikanalite töös. Samuti korreleerub sellega metaboolse aktiivsuse ja regionaalse ajuverevoolu langus, mikroglia aktiveerumine, nikotiinireseptorite arvu vähenemine.

Millises ajupiirkonnas sünapside patoloogia algab, selle kohta uuringud puuduvad. Väga varased AlZT ilmingud (isiksusemuutused, spontaansuse vähenemine, sõnade leidmise raskus, arvutusraskus) on seotud küll ulatuslike suuraju koore muutustega, kuigi esmased patoloogilised muutused tekivad

limbilises ajukoores. Normaalse vananemise korral ajukoore neuronitel dendriitide plastilisus säilib, küll on see oluliselt vähenenud AlZT korral. Dendriitide degeneratsioon algab distaalselt ning on oluliselt nähtav juba varase AlZT korral. Sünapside kadu eelneb koliini atsetüültransferaasi aktiivsuse langusele AlZT korral (postmortaalsed uuringud). Nimetatud ensüüm vastutab aga kognitiivsete protsesside toimimise põhivirgatsaine, atsetüülkoliini sünteesi eest.

Sünapside toimivate muutuste, s.t patoloogia kujunemine ilmneb kõigepealt puuduliku sünaptiliste põiekestest taastekkena, seejärel kaovad rahuolekus olevate neuronite sünapsid (moodustades kuni 38% sünapside kaost AlZT korral Colemani 2004. a andmetel) ning siis järgneb sünapside moodustavate neuronite hukk.

Aju plastilisuse vähenemises on oma oluline roll ka virgatsainete- ja energiadefitsiidil, samuti mitmetel valkudel. AlZT korral on vähenenud mitmete proteiinide hulk, mis on olulised sünapside struktuuris, sünaptiliste põiekestest liikumises ning sünaptilises plastilisuses. AlZT korral on vähenenud postsünaptiliselt toimivate proteiinide drebriini ja sünaptofüsiini kontsentratsioon. Ka atsetüülkoliin on olulise tähtsusega sünaptilise plastilisuse regulatsioonil (kolinergiline närviülekanne on AlZT korral defektne ja seega võimendab veelgi eelkirjeldatud patoloogiat).

Kui konverentsi esimesed ettekanded olid rohkem baasteaduste valdkonnast, siis järgmised olid pigem praktilise väljundiga.

Dementsuse ravivõimalusi nüüd ja tulevikus kirjeldas oma ettekandes dr Kaire Aadamsoo. Praegu on kliinilises kasutuses peamiselt virgatsainete tasakaalu mõjutavad preparaadid (atsetüülkoliinesteraasi inhibiitorid donepesiil, reminüül ja rivastigmiin, N-metüül-D-aspartaadi antagonist memantiin). Nendest on raske Alzheimeri tõve korral osutunud tõhusaks memantiin, mille toime põhineb Ca-kanali osalisel antagonismil ja lisaks neuroproteksioonile ka õppimisvõime parandamisel haiges ajus. Sel ravimil võiks viimaste uurimistulemuste alusel olla soodne mõju ka dementsusega kaasnevatele psühhiaatrilistele sümptomitele.

Praegu uuritakse 219 ravimi kasutusnäidustusi Alzheimeri tõve korral, nendest on kolmandasse uuringufaasi jõudnud 7 (nt COX2 inhibiitor flurbiprofeen, apoptoosi inhibiitor CEP-1347). Rahvusvaheliste nõuete järgi on ranged kriteeriumid, millele dementsuse ravis kasutatavad farmakonid peavad vastama, mistõttu ei ole selge, palju nendest kunagi tegelikku kasutusse jõuab.

Kliinilise neuropsühholoogia süsteem on Eestis alles arengujärgus, kuid maailmas on see olulisel kohal kerge kognitiivse defitsiidi ja väljakujunenud dementsuse hindamisel. Liina Vahter, LTKH kliiniline psühholoog, käsitles aspekte, millele tuleks tähelepanu pöörata dementsuse diagnoosimisel ja funktsionaalse võimekuse hindamisel. Oleks hea, kui tulevikus muutuks tavaliseks dementsuskahtlusega patsiendi kompleksne neuropsühholoogiline test, milles muu hulgas hinnatakse kõnet, käelisi oskusi, mälu, tähelepanu ja keskendumist, infotöötluse kiirust, täidesaatvaid funktsioone ning nägemis-ruumilisi võimeid. Eriti oluline on see näiteks hindamaks, kas kerge AlzT mõjutab patsiendi otsustusvõimet, et alustada ravi. Neuropsühholoogi sedastatud muutused täidesaatvates (eksekutiivsetes) funktsioonides ennustavad hilisemat igapäevaelus toimetulekut.

Väga oluline on selgitada, mil määral mõjutab kognitiivne defitsiit patsiendi igapäevaeluga toimetulekut. Testi tulemustel võib olla prognostiline tähendus hilisema igapäevaelus toimetuleku ning ravi tõhususe suhtes. Kindlasti tuleks välistada depressiooni olemasolu, mis eakatel võib simuleerida kognitiivse häire leidu. Edaspidi oleks kompleksse hindamise ja taastusravi jaoks otstarbekas luua mälukliinik, kus teeksid koostööd erinevate erialade spetsialistid.

Seni laialt kasutatud skriiningtest (vaimse seisundi miniuuring, MMSE) hakkab juba jõudma ka perearstipraksisesse. Aina rohkem jõuab erialaspetsialistini perearsti poolt MMSE abil testitud patsiente ning see näitab esmatasandi arstkonna teadlikkuse tunduvat paranemist viimastel aastatel. Samas on selle testi tegemine esmatasandil oluline ka näiteks spetsialisti alustatud ravi tulemuslikkuse hindamisel. Kuigi testil on oma puudused (tund-

likkus 82%, spetsiifilisus 64%), samuti sõltuvus haridustasemest (intelligentsemal inimesel ei pruugi testitulemus peegeldada tegelikku haiguse raskust), on praegu otstarbekas siiski julgustada esmatasandiarste seda testi kasutama.

Hoolde- ja sotsiaalabisüsteemi korraldus on üks olulisemaid valdkondi dementsuse haige hoolduses ja mittefarmakoloogilises ravis ning rehabilitatsioonis. See toimib edukalt arenenud sotsiaalabisüsteemiga maades, näiteks Hollandis ja Soomes. Eelduseks on, et dementsetega tegelevad neis asutustes väljaõppinud spetsialistid. Sotsiaalministeeriumi asekanstler Riho Rahuoja rõhutas, et omavalitsustes osutatavate sotsiaalteenuste kvaliteet on erinevates paikkondades väga ebahühtlane. Ei ole kokku lepitud ka teenuste kvaliteedi miinimumnõudeid, rõhuasetus on enam toetuste maksimisel kui teenuste osutamisel. Seega tuleks edaspidi luua ühtsed standardid ja tugevdada kohalikku sotsiaaltööd.

Dementsusega kaasnevaid õiguslikke aspekte puudutas advokaat Ants Nõmperi ettekanne. Dementsuse puhul tekib arstil ja patsiendi lähedastel tihti küsimusi teo-, otsustus- ning nõusolekuvõime kohta, eriti kui tuleb lahendada ravi ning isikliku vara puudutavat. Samuti pole väheoluline, millal on isik süüdiv karistusõiguse mõttes ja kas saab kasutada ka sundravi. Dementsusdiagnoosiga isikud kuuluvad piiratud teovõimega isikute rühma, kuid see on faktiline, mitte juriidiline kategooria. Piiratud teovõimega isiku tehingud on tühised, erandiks on ainult, kui nad annavad millelegi heakskiidu. Meditsiinis võib näiteks ette tulla probleem, kas dementsusdiagnoosiga isik võib alla kirjutada teavitatud nõusoleku vormile ja millal on meditsiinitöötajal õigus seadusliku esindaja otsust vaidlustada. Kuivõrd patsient ei ole võimeline teatud seisundis juba poolt- ja vastuväiteid vastutustundeliselt kaaluma, siis on nõusoleku andmiseks pädev seaduslik esindaja. Kui seadusliku esindaja otsus kahjustab ilmselt patsiendi huve, ei või tervishoiuteenuse osutaja seda järgida. Patsienti ennast tuleb asjaoludest ja tehtud otsustest teavitada mõistlikus, talle arusaadavas ulatuses.

Euroopa Alzheimeri tõve ühingu 2005. aastal huviorbiidis olev teema on nn **tulevikule orien-**

teeritud otsus (advanced statement). Peetakse oluliseks, et patsient dokumenteeriks juba haiguse algstaadiumis, kui ta veel suudab asju adekvaatselt hinnata, millist ravi ta tulevikus soovib, millises hooldeasutuses ta viibiks või siis millise hooldaja ta endale valiks, kas ta sooviks, et lähedased kulutaksid ravi kallite ravimite peale või kes varasematest tuttavatest teda vaimse allakäigu korral külastada võivad. Dokumentaalselt peaks olema fikseeritud, kas ta sooviks osaleda ravimiuuringutes ja teadusprojektides. Samuti peaks ta valima esindaja, kes vajaduse korral tema rahalisi, tervislikke ning isiklikke huve hakkab kaitsma. Selleks oleks vaja välja töötada spetsiaalne küsimustik ja tegevus juriidiliselt seadustada. Näiteks ei ole Hollandis haruldus, et vananev perekond müüb maha oma kinnisvara, et soetada endale korter spetsiaalses hooldeasutuses, kus vajaduse tekkel on kvaliteetselt tagatud pere põhivajadused (toit, olmehooldus). Nad saavad oma vanaduspäevad veeta väärikas ümbruses väljaõppinud hooldajate-abiliste hoolealusena ning nende lapsed või teised pereliikmed ei seisa probleemi ees, kuidas peaksid korraldama oma lähedaste elu, ega tundma süütunnet, kui neile näib, et nad suuda tagada hooldatavatele sellist elukeskkonda, nagu nad sooviksid või mida nad vanaduspäevil väärt oleks.

Üheks eetikavaldkonda puudutavaks teemaks on arstlik soovitus **geneetilise testimise** otstarbekuse kohta. Teadaolevalt umbes 1%-l AlzT-juhtudest on tegemist geneetilise mutatsiooniga haigusega (varajase algusega AlzT mutatsioonid on teada 4 kromosoomis). Lisaks umbes 10%-l on küll tegemist geneetiliselt päranduva haigusega, kuid geenid ei ole veel identifitseeritud. Hilise algusega vormide puhul võime rääkida ainult nn riskigeenidest, s.t geenidest, mille olemasolu võib haigestumise riski suurendada umbes 30%. Praegu puudub selle valdkonna spetsialistidel kogu maailmas konsensus geneetilise testimise otstarbekusest ja on kindel, et kuna praegu ei ole veel võimalik patogeneesi peatada, ei ole testimine eetilisest vaatepunktist mõttekas. Kindlasti ei ole see rakendatav käsitlus-

standard, kuid tuleb mõningatel juhtudel kõne alla, nt juhul kui ka perekond oleks tulemusest huvitatud, et teada oma perekonna geneetilisi riske ja on vajadus diagnoosi kinnitada. Enne testimise planeerimist peaks konsulteerima kliinilise geneetiku-nõustajaga, et patsiendile ja ta perekonnale selgitataks geneetilise haiguse pärandumise seaduspära ning järglaste haigestumise tõenäosust. Tuleb selgitada, kas mõistes võimalike tulemuste tähendust, soovib inimene nendest ka ise teada saada. Oluline on ka küsimus, kas lähisugulased soovivad potentsiaalset riski teada ning kas nad sooviksid ka enda ja järeltulijate testimist, kuna teavad, et katsetusjärgus hüpoteetilised tulevikuravimid oleksid võimelised haigust pidurdama juba varases, haiguse prekliinilises staadiumis. USAs tehtud uuringu alusel leiti, et need isikud, kes oma kas positiivse või negatiivse testitulemuse teada said, elasid vähema stressi tingimustes, kui need, kes testimist ei soovinud ja seega elasid pidevas hirmus, kahtlustades haiguse esimesi sümptomeid.

Ettekannete järel avanes soovijatel võimalus osaleda malesimultaanis, kus vastaseks oli rahvusvaheline ja seitsmekordne Eesti meister Monika Tsõganova. Põnevas võistluses pidid paljud tunnistama oma kaotust, üksnes TÜ närvikliiniku vanemteaduril Ülla Linnamägil ja doktorandil Mark Braschinskyl õnnestus saavutada auväärne viik.

Tänavuse Alzheimeri tõve päevale pühendatud konverentsi keskseks ideeks oli, et dementsus ei ole ainult meditsiiniline, vaid **kogu ühiskonna probleem**. Seni kuni seda pole suudetud teadvustada riiklikul tasandil, ei ole tõenäoline hea-tasemeliste hooldus- ja tugiasutuste väljaarendamine sotsiaallabisüsteemi poolt. Probleemi riiklikule tasandile tõstmise võimaluseks on innustada arstkonda aktiivsemalt dementsust diagnoosima juba haiguse varases staadiumis, et kõigi, Eestis teoreetiliste arvutuste kohaselt 13 000 patsiendi diagnoosid jõuaks riiklikku statistikasse, et statistika peegeldaks tegelikkust. Ja loomulikult on põhieesmärgiks spetsialistide teavitamine, et nad oleksid valmis hädas olevat AlzT-haige perekonda adekvaatselt nõustama.

Karin.Kannel@kliinikum.ee