

## Vaskulaarne dementsus: uus algus

Ülla Linnamägi<sup>1</sup>, Tiiu Tomberg<sup>1,2</sup> – <sup>1</sup>TÜ närvikliinik, <sup>2</sup>TÜ Kliinikumi radioloogiateenistus

vaskulaarne dementsus, subkortikaalne vaskulaarne dementsus, Binswangeri tõbi, lakunaarsed infarktid, ravi

Kui 20. sajandi teisel poolel oli uurijate tulipunktiks Alzheimeri tõbi kui sagedasim dementsuse põhjus, siis praegu on vaskulaarne dementsus, eriti selle subkortikaalne vorm jällegi huviorbiidis ja hoopis uuest vaatenurgast. Fookus on nihutatud ajukahjustuse olemuse selgitamisele. Lisaks sellele jõuavad lõpule aina uued ravimiuuringud, mis näitavad, et vaskulaarse, eriti subkortikaalse dementsuse sümptomid alluvad seni kättesaadavatele ravimitele isegi paremini kui Alzheimeri tõvest põhjustatud dementsuse korral.

Dementsusi jagatakse kaheks suuremaks alagrupiks: neurodegeneratiivseteks ja vaskulaarseteks. Omaette rühma moodustavad sekundaarsed mittedegeeneratiivsete ajuhaiguste ja ka paljude somaatiliste haiguste tagajärjel tekkinud dementsused. Kokku arvatakse dementsust põhjustavaid haigusi olevat üle 50. Vaskulaarsed dementsused (VD) moodustavad erinevate uuringute alusel kõigist dementsustest 10–50%, sõltudes uuritud geograafilisest piirkonnast ja diagnoosimise aluseks olnud diagnoosikriteeriumitest. Eestis on esialgsetel andmetel VDd (aterosklerootilist dementsust) siiani diagnoositud rohkem, kui seda tegelikult esineb ja seda põhiliselt Alzheimeri tõve arvelt.

### Ajaloost

Dementsuse uurimine on olnud mõjutatud vaskulaarse ja degeneratiivse dementsuse omavahelisest eristamisest ning eri ajaloo perioodidel on kas üks või teine neist olnud eeliseisus. Klassifitseerimist on mõjutanud ka neuropatoloogia areng (nt tõestatud kliinilispatoloogilised seosed, uued histoloogilised värvimismeetodid). 19. sajandil esitati mitmeid dementsuse klassifikatsioone, mis praegusele ei vasta. Üheks teadaolevaks dementsuse põhjuseks sel perioodil oli *dementia paralytica*, süüfilise tertsiaalses staadiumis tekkiv dementsus.

Emil Kraepelini, Otto Binswangeri ja Alois Alzheimeri koostöö tulemusel otsustati alates 1896. a vaskulaarse geneesiga dementsust hakata nimetama arteriosklerootiliseks dementsuseks, mille põhjuseks peeti ajuveresoonte aterosklerootilist ahenumist. Esialgseks sümptomite nimetuseks oli “arteriosklerootiline psühhoos”, et eristada

seada haigusvormi seniilsest dementsusest (1). 19. sajandi lõpul kirjeldas Binswanger aeglaselt kujunevat subkortikaalset vaskulaarset entsefalopaatiat (2), mida hakati 20. sajandi kuuekümnendatel aastatel nimetama Binswangeri tõveks (3).

Alzheimeri tõveks nimetati 20. sajandi seitsmekümnendateni ainult harva esinevaid dementsusjuhte, kui haigus algas nooremas keskeas. Vanemas eas tekkinud dementsusjuhte peeti seniilseks dementsuseks. 20. sajandi seitsmekümnendatel nimetati need ümber hilise algusega Alzheimeri tõveks. Samal ajal ilmus oluline arvamusaalaldus (4), kus osutati, et hilise algusega Alzheimeri tõbi võiks tegelikult olla sagedasim dementsuse vorm, ning VD uurimine ja diagnoosimine jäi tagaplaanile. Sel perioodil tunti VDd põhiliselt multiinfarktse dementsusena ja seda tekkemehhanismi rõhutati (5). Seega valitises kuni 20. sajandi üheksakümnendateni kontseptsioon, et VD on põhjustatud kas väikestest või suurtest ajuinfarktides. Nüüdseks on VD uurimine nihutatud kliiniliselt fenotüübilt isheemilise ajukahjustuse olemuse selgitamisele. Aina rohkem ja põhjalikumalt uuritakse subkortikaalseid VDSid. Väidetakse, et neid on enam, kui varem arvati ning et varem sagedasimaks põhjuseks peetud multiinfarktised dementsused moodustavad ainult 10% kõigist VDdest (6).

### **Vaskulaarse dementsuse mõiste ja põhjused**

VD on dementsussündroom, mis on seotud mitmete vaskulaarsete mehhanismidega ja muutustega ajus ning millel on erinevad põhjused ja mitmepalgeline kliiniline väljendus. Vaskulaarse dementsuse diagnoosi mõte tekib arstil juhtudel, kui haigel on vaskulaarsed riskifaktorid (arteriaalne hüpertensioon, hüperlipideemia, ateroskleroosi teised riskitegurid, suhkurtõbi) ning on eelnenud vaskulaarne patoloogia (stenokardia, südameinfarkt, oblitereriv endarteriit).

RHK-10 defineerib VDd dementsusena, mille korral osa kognitiivsetest funktsioonidest on märkimisväärselt kahjustunud, kusjuures teised funktsioonid on suhteliselt hästi säilinud. Näiteks mälu on oluliselt halvenenud, kuid mõtlemine, arutlusoskus ja informatsioonitöötlus on suhteliselt hästi säilinud. Diagnoosiks on alust, kui progresseerumine on toimunud atakkidena, ja diagnoosimist lihtsustab, kui lisandub neuroloogiline defitsiit (vähemalt üks järgnevatest: ühepoolne halvatus või kõõlus-periostaalreflekside elavnemine, Babinski refleksi, kõnehäire, pseudobulbaarleid düsartria). Anamneesi

alusel peaks olema teada tserebrovaskulaarne atakk, mis arsti arvamuse järgi võiks olla seotud dementsuse kujunemisega (7).

Vaskulaarseid dementsusi jaotatakse praeguste arusaamade alusel järgmiselt (RHK-10):

- Ägeda algusega VD. Siia gruppi võib paigutada ka teistes klassifikatsioonides strateegiliselt olulise piirkonna infarktiks nimetatud haigusjuhud (F 01.0).
- Multiinfarktne (valdavalt kortikaalne) dementsus (F 01.1).
- Subkortikaalne VD (F 01.2).

Viimasel vormil eristatakse omakorda kahte alatüüpi:

- Lakunaarsetest infarktides põhjustatud dementsus.
- Binswangeri tõbi.
- Esineda võib ka segatüüpi (kortikaalne ja subkortikaalne) VD (F 01.3).

Lihtsustamise huvides ei käsitle see artikkel teisi võimalikke klassifikatsioone ega harva esinevaid VDsid: hüpoperfusioonist tingitud dementsus, süsteemse vaskuliidi alusel kujunevad dementsused, pärilikud vaskulaarsed dementsused (nt CADASIL) jt.

### **Patogenees ja kliiniline pilt**

**Ägeda algusega vaskulaarne dementsus** kujuneb kiiresti pärast korduvaid ajuinsulte (tavaliselt kohe, kuid mitte rohkem kui 3 kuu jooksul) ning põhjustab tüüpilistel juhtudel olulise sensomotoorse kõnehäire ja järsult alanud kognitiivse võimekuse vähenemise. Tavaliselt on see põhjustatud suurte arterite haigusest, kui ateroskleroosi tagajärjel sulgub arter kas selle ekstra- või intrakraniaalses osas. Tekib vastava arteri varustusala infarkt, mille tagajärjel kujuneb dementsussündroomi kliiniline pilt. Milline neuroloogiline sümptomaatika prevaleerib, sõltub sulgunud arteri varustusalast. Iseloomulik on kognitiivse sümptomaatika fluktureerumine nii päeva lõikes kui ka pikema perioodi vältel (8). Samuti on võimalikud taastumisperiodid peaaegu endisele vaimsele tasemele ja see viitab infarkti penumbratsooni potentsiaalsele elujõulisusele (9). Teise suure arteri haiguse näitena võib tuua embolismi arterist arterisse, mis põhjustab distaalsema ajuveresoone varustusala infarkti.

Ühe uuringu alusel väideti, et 26%-l insuldi läbipõdenutest kujuneb dementsus, kuid sama uuringu alusel leiti ka, et teatud osal neist võis anamneesi järgi oletada dementsuse esinemist juba enne insulti (10).

Ägeda algusega VD võib kujuneda ka nn strateegiliselt oluliste piirkondade infarkti korral. Need on sellised haigusjuhud, kui infarkt tekib dementsuse sümptomite kujunemise seisukohalt olulistes ajupiirkondades: frontaalsagara valgeaine, fronto-basaalne piirkond, sisekihtu eesmise sääre ja põlve piirkond, *globus pallidus*, sabatuum, talamuse eesmine ja dorsomediaalne piirkond, *gyrus angulare*, *gyrus cinguli*, *fornix*, hipokampus. Kliiniline pilt sõltub infarkti lokalisatsioonist. Näiteks kahepoolse hipokampuse infarkti tulemusel domineerib mäluhäire; kahepoolsele talamuse infarktile (vt jn 1) on iseloomulik tähelepanuhäire, mõttekäigu aeglustumine, apaatus, kõnehäire, äratundmishäire ja tegutsemisoscuse muutused. Kesk- ja vaheaju infarktide korral kahjustub tähelepanu, esineb apaatus ja motivatsioonipuudus. Ilmneb märkimisväärne aeglus nii kõnes kui liigutustes. Lisaks võib olla häiritud ka tasakaal ja kõnnak ning silmade liikumine (11).

#### Joonis 1 (eraldi fail ppt), allkiri teksti lõpus

**Multiinfarktne** (valdavalt kortikaalne) VD tekib erinevalt ägedast vormist järkjärgult (ca 3–6 kuu jooksul). Dementsussündroom kujuneb korduvate väiksemate isheemiliste episoodide järel, mis põhjustavad ajukoe kumuleeruva kahjustuse (arvatakse, et dementsus tekib, kui ajukahjustuse maht on ligikaudu 50–100 ml). Kliiniliselt võivad ilmned lühiaegsed neuroloogilised häired segasusseisundi, halva enesetunde või vähe väljendunud tundlikkuse- või motoorikahäirena. Kliiniliselt võib esineda kas hemiparees või kõõlus-periostaalreflekside diferents, harvem vaateväljedefekt. Ühe uuringu alusel leiti, et **kortikaalse** multiinfarktse dementsusega kaasneb 22% juhtudest hemiparees, 19% juhtudest afaasia, 12% tasakaaluhäire ja peapööritus ning 10% apraktilis-ataktiline kõnnak. Kui tegemist on **subkortikaalse** multiinfarktse dementsusega, siis esines düsartria 28%, hemiparees 24% ja tasakaaluhäire ning apraktilis-ataktiline kõnnak 15% (12).

#### **Subkortikaalne vaskulaarne dementsus**

Arvatakse, et subkortikaalsed, väikeste veresoonte haigustest põhjustatud VDd on sagedasemad kui senini arvatud, neid esineb rohkem kui suurte veresoonte kahjustusest tingitud dementsusi ning need juhud moodustavad VDdest 36–67% (12). Väikesteks ajuarteriteks peetakse 100–600mikromeetrise diameetriga veresooni. Sellistel soontel puudub sisemine elastne kest ja seetõttu hüaliin ladestub silelihase seinas. Protsessi

soodustavad arteriaalne hüpertensioon ja suhkurtõbi, mis põhjustavad lisaks veel basaalmembraani paksenemist. Lipohüalinoos ahendab veresoonte valendikku, selle tagajärjel võivad väikesed veresooned umbuda. Kahjustub veresoonte endoteel, suureneb veresoonte resistentsus, väheneb autoregulatsioonivõime ja seega suureneb tundlikkus süsteemse vererõhu kõikumise suhtes ning isheemia risk. Samuti võib kujuneda fibrinoidne nekroos, mistõttu tromboosi ja hemorraagiate tekke võimalus suureneb. Väikeste veresoonte sellelaadsed muutused on nähtavad silmapõhja uuringul.

Isheemilist ajukahjustust võivad põhjustada **kaks patofüsioloogilist** tekke mehhanismi. Kuigi mõlemal juhul on väikeste arterite kahjustust põhjustavad riskitegurid ühised (arteriaalne hüpertensioon ja suhkurtõbi), võib anatoomiline kahjustus ja kaasuv kliiniline sümptomatoloogia erineda. Väljakujunenud patoloogia korral on tegemist kahe erineva diagnoosiga: lakunaarsetest infarktides põhjustatud dementsus ja Binswangeri tõbi. Hilisstaadiumis need kaks patogeneetilist mehhanismi tavaliselt põimuvad ning samaaegselt esinevad mitmesed lakuunid ja valgeaine süvakahjustus. Nendel juhtudel on võimalik diagnoosida vaid täpsustamata subkortikaalset vaskulaarset dementsust.

Lakunaarsetest infarktides põhjustatud dementsuse korral on kahjustus tingitud väikeste arterite sulgusest ja see viib mitmeste väikeste infarktide tekkeni. Lakunaarseks infarktiks nimetatakse alla 15 mm diameetriga kollet ajus (13). Väikeseid, neuroloogilist sümptomaatikat mittepõhjustavate piirkondade infarkte nimetatakse nn vaikseteks (*silent*) infarktideks. Tavalisemad kahjustuspiirkonnad on valgeaines ja seda eriti frontaalsagaras, sabatuuma peas, *globus pallidus*es, dorsaalsetes, mediaalsetes ja eesmistes talamuse tuumades ning nende ühendusteedes frontaalsagaratega. On teada, et lakunaarsetest infarktides põhjustatud dementsuste korral domineerivad penetreerivate arterioolide kahjustuse tõttu nn frontaalsed sümptomid. Eelistatult tekivad lakunaarsed infarktid ajupoolkerade valgeaines (35%), enam frontaalsagara valgeaines, *putamen*is (16%), talamuses, *n. caudatus*es ning ajusillas (igäühes 8–9%) (14).

Sümptomaatilised lakunaarsed infarktid väljenduvad äkki tekkinud neuroloogilise sümptomaatikaga: vähe väljendunud tundlikkuse-, motoorika, käitumis- või kognitiivse häirega. Viimane tekib juhul, kui isheemiline kahjustus haarab frontaalset subkortikaalset juhteteede võrgustikku, mis vastutab kognitiivsete protsesside ja käitumise vahendamise eest. Sellistel mitmeste lakunaarsete infarktidega patsientidel võib ilmneda iseloomulik

kliiniline sündroom – subkortikaalne dementsus, hemiparees, pseudobulbaarleid (düsartriiline kõne, neelamishäired, mille põhjuseks on infarktid kortikonukleaarsetes juhteteedes), kõnnakumuutus (väikesed ebakindlad sammud), lihasrigiidsus, hüpokineesia ja frontaalne kusepidamatus (vastav keskus paikneb frontaalsagaras). Hemianopsia tekib harva ja see viitab tagumiste subkortikaalsete närvivõrgustike kahjustusele. Iseloomulik on kognitiivse seisundi fluktuatsioon. Afaasiat, agnoosiat ega apraksiaat tavaliselt ei esine (15).

**Binswangeri tõbe** põhjustab üldine väikeste ajuarterioolide ahenemine, mis viib ebastabiilse hemodünaamika ja vererõhu kõikumise korral nn mittetäielike infarktide tekkeni (16). Hüpopperfusioonile kõige tundlikumad piirkonnad on külgvatsakeste lähedal ning ajupoolkerade sisemuses olev valgeaine (*corona radiata, centrum semiovale*). Need alad on varustatud pikkade resistentsete lõpparterioolidega (17). Hüpopperfusioon põhjustab isheemilise kahjustuse: progresseeruva subkortikaalse valgeaine demüelinisatsiooni, oligodendrotsüütide kao ja astrotsütoosi. Tsüstiliste nekroosikollete puudumisel nimetatakse neid muutusi mittetäielikeks infarktideks.

Kliiniliselt väljendub haigus kerge psühhomotoorse aeglustumise, initsiatiivi vähenemise ja depressioonina. Esineda võivad neuroloogilise defitsiidiga kulgevad atakid ja segasusseisundid. Stabiilseid ja paranemisperioode tavaliselt ei esine. Paljudel patsientidel domineerib haiguse algstaadiumis mäluhäire. Kaasuvad meeleolu- ja käitumishäired ning arutlusoskuse vähenemine. 89% patsientidest esinevad püramidaalnähud, nt kõõlusperioostaalreflekside asümmeetria, ekstrapüramidaalnähud rigiidsusena või tserebellaar-nähud (kõnnaku ataksia, tasakaaluhäire). Sageks on pseudobulbaarsed nähud (düsartria).

Subkortikaalset VDd on võimalik eristada teistest dementsuse vormidest ka neuropsühholoogilise uuringu alusel. Vaimse seisundi miniuuring ei ole paraku subkortikaalse dementsuse diagnoosimisel piisavalt tundlik, kuna kahjustatud on sel puhul eeskätt sihipärane tegutsemine. Häiruda võivad kõne ladusus ja sarnasuste leidmine, samuti sõnade taasesitamine. Sama dementsuse raskusastmega Alzheimeri tõve korral on rohkem kahjustatud kõne ladusus (18). Oluliseks kognitiivsete ja käitumishäirete tekkel on isheemiliste kollete poolt põhjustatud frontaalsagara koorega seotud subkortikaalsete või läbi *corpus callosum* kulgevate juhteteede talitluse häirimine. Nii on leitud, et vaskulaarse dementsuse kliiniline raskus korreleerub frontaalse valgeaine kahjustuse

skooriga MRT-uuringul (19). Teada on, et Binswangeri tõve puhul esineb hüperkoagulatiiivne seisund ja vere hüperviskoossus (20).

### **Radioloogilised uuringud subkortikaalse vaskulaarse dementsuse korral**

VD diagnoosi toetavad peaaegu isheemilisele kahjustusele viitavad radioloogilised muutused piltdiagnostilistel uuringutel. Kasutatakse nii kompuutertomograafiat (KT) kui magnetresonantstomograafiat (MRT), neist eelistatum on MRT-uuring. Üldlevinud arvamuse kohaselt tuleks igat dementsusega patsienti uurida vähemalt korra KT või eelistatult MRT abil. KT-uuringust piisab, et välistada neurokirurgiliselt ravitavad kesknärvisüsteemi haigused, mis võivad põhjustada dementsust (ajukasvaja, subduraalne hematoom, normaalarõhu hüdrotsfaalia jt), kuid see meetod on vähe tundlik aju sügavate struktuuride infarktide ja valgeaine kahjustuse diagnoosimisel (21). Subkortikaalse VD diagnoosimiseks on vajalik, et ka kortikaalsed (koos osalise subkortikaalse piirkonna haaratusega) territoriaalsed infarkt, samuti suurte ajuarterite piirialade infarkt ja hemorraagiad oleksid välistatud (12).

MRT-uuring võimaldab paremini kui KT esile tuua valgeaine kahjustusi, kuid peab arvestama, et MRT-muutused pole kuigi spetsiifilised. Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleks siin arvestada põletikuliste (*sclerosis multiplex*, progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia), infektsioossete (Lyme'i tõbi), traumaatiliste, toksiliste ja metaboolsete kahjustustega, mis põhjustavad valgeaine demüelinisatsiooni. Ka tervetel vanemaealistel inimestel võivad esineda valgeaine muutused. Kuna KT-meetod ei too esile vähe väljendunud valgeaine muutusi, siis peetakse KT leidu tähenduslikumaks kui MRT leidu (23). Isheemilise etioloogia toetuseks on vaskulaarsed riskitegurid, vanem iga, immuun- ja põletikuliste haiguste puudumine.

Ägedad ja kroonilised lakunaarsed infarkt on MRT-uuringul hüperintensiivse signaaliga T2-, prooton- ja FLAIR-kujutistel. Erandiks on vedelikuga täidetud tsüstja tsentraalse osaga vanad lakunaarsed infarkt, mis on isointensiivsed liikvoriga. Erinevate uuringusekventside kasutamisega saab neid eristada laienenud perivaskulaarsetest (Virchow-Robini) ruumidest (24). Võrreldes infarktikoldega on laienenud perivaskulaarsed ruumid tavaliselt väiksemad (1–2 mm läbimõõduga), sileda seinaga ja paiknevad enamasti *putamen*i piirkonnas (12).

Väikeste arterite haiguse puhul võib vähenenud verevoolust tingitud pikemaajane koe isheemia põhjustada progresseeruvat demüelinisatsiooni, oligodendrotsüütide hävimist ja astrotsütoosi. KT-uuringul esinevad kas koldelised või difuussed hüpodenssed alad valgeaines. MRT-uuringul on valgeaines paiknevad isheemilised kolded hüperintensiivse signaaliga T2-, prooton- ja FLAIR-kujutistel, kusjuures enam tähtsust omistatakse suurema diameetriga (üle 10 mm) ning laatuvalate kolletele, mis haaravad üle poole *centrum semiovale*st (vt jn 2). Valgeaine kolded on sageli kahepoolsed, sümmeetrilise paiknemisega. Erinevalt territoriaalsetest infarktides ei ole valgeaine kollete piirid teravad, kiilukujulised ega ulatu ajukoore piirkonda. Samuti ei saa neid seostada kindla arteri varustusala. Valgeaine koldeid iseloomustatakse vastavalt nende suurusele (kolde diameeter alla 5 mm, 6–10 mm, üle 10 mm, 11–25 mm laatuvalad, difuussed) ja paiknemisele (kõlgvatsakeste frontaal- ja tagasarvede piirkond, piki kõlgvatsakeste lateraalseina, mujal valgeaines).

**Joonis 2 A, B, C – paigutada kokku 3-lise plokina, eraldi fail ppt, joonise allkiri on teksti lõpus**

Paljudel juhtudel võivad penetreeruvate arterite lakunaarsed infarktid ja isheemilised valgeainekahjustused koos esineda. Seetõttu eristatakse tinglikult peamiselt valgeaine kahjustusega ja peamiselt lakunaarsete kolletega juhte (12). MRT-uuringul võib peaaegu sügavamate valgeainestruktuuride koldemuutusi leida juba enne, kui nad põhjustavad kliinilisi sümptomeid. Arvatakse, et on teatav kahjustusraskuse lävi, millest alates kujunevad patsiendil kognitiivsed ja käitumishäired. Valgeaine kahjustuse täpsemaks iseloomustamiseks kasutatakse erinevaid poolkvantitatiivseid valgeaine koldelise kahjustuse raskuse hindamise skaalasid. Enam kasutatud 8pallise hindamiskaala alusel ilmneb dementsus, kui valgeaine kollete arv ja suurus vastab vähemalt 7 pallile (24), kuid kergemad kognitiivsete funktsioonide häired (nt testide sooritamise aeglustumine) ilmnevad, kui valgeaine kahjustus vastab 5 pallile (24, 25).

Lisaks koldelistele muutustele on VD korral kortikaalne ja subkortikaalne ajuatroofia enam väljendunud kui neurodegeneratiivse dementsuse korral. Kasutatakse ka funktsionaalseid MRT-meetodeid (difusiooni- ja perfusioonikujutised), et kinnitada koldemuutuste isheemilist iseloomu. Prooton-spektroskoopiaal esineb N-atsetüülaspartaadi kontsentratsiooni vähenemine või selle puudumine infarkti piirkonnas. Laktaadi ja pH tõus viitab infarktile või gliosile isheemia piirkonnas. Fosfor-spektroskoopiaal ilmneb



kõrgenergeetiliste fosfaatide vähenemine infarktikes. PET- ja SPECT-uuringud toovad esile verevoolu vähenemise ja ainevahetuse muutused infarktikes ning sellega funktsionaalselt seotud olulistest ajupiirkondades (diaskiis) (24).

## **Vaskulaarse dementsuse diferentsiaaldiagnoos**

### **Diferentsiaaldiagnoos dementsust meenutavatest seisunditest**

Depressioon võib esineda nii neurodegeneratiivse kui VD kaasneva sümptomina, samas aga võib raske depressioon imiteerida dementsuse sümptomeid. Kõige lihtsamaks eristamise võimaluseks on ravi *ex juvantibus*, ja kui see kolme kuu jooksul sümptomeid ei paranda, siis on ilmselt juhtivaks siiski dementsussündroom. Üheks võtmetunnuseks on, et depressioonihaigetel on paranoilised mõtted pigem ennastsüüdistava iseloomuga, dementsed aga kalduvad süüdistama teisi. Depressiivsed patsiendid ei püüa end pingutada ülesannete täitmisel ja väidavad, et nad ei suuda niikuinii neid sooritada. Dementsed aga ei saa testide täitmisega hakkama, kuigi püüavad ja vabandavad end sageli nägemis- ja kuulmispuudega.

Multiipelne sensoorne defitsiit (nägemis-, kuulmis- ja tasakaaluhäire organüsteemide üldise vananemise korral) tuleb alati diferentsiaaldiagnostiliselt arvesse, kuid sellesse peaks suhtuma ettevaatlikkusega, sest intelligentsemad patsiendid püüavad peita oma tõsisemat intellektuaalset puuet just õigustusega, et nad lihtsalt ei näe või ei kuule ja seetõttu ei saa kõnest aru või ei oska sooritada lihtsamaid tegevusi.

Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb VDD eristada eeskätt **neurodegeneratiivsetest dementsustest** kui sagedasimast dementsuse vormist (Alzheimeri tõbi 50%, Lewy kehakeste haigus 10–20% kõigist dementsustest). Kuna VD sümptomaatika on pigem sarnane frontotemporaalse dementsusega, siis tulevad diferentsiaaldiagnostiliselt arvesse kõik kolm neurodegeneratiivse dementsuse vormi. Eristada aitab neuroloogilise kolde-sümptomaatika ja vaskulaarsete riskitegurite esinemine VD korral, abiks võib olla ka teadmine dementsuse astmelisest või pidevast kulust. Kuid astmelist halvenemist ei saa pidada absoluutseks erisuseks, kuna osa VDSid, eriti Binswangeri tõbi, võib olla pideva, mitteastmelise kuluga. Samas võivad mõlemad, nii Lewy kehakeste haigus neurodegeneratiivsete dementsuste grupist kui ka multiinfarktne dementsus olla fluktueeruva kuluga. Ka osa sümptomeid (parkinsonistlik sündroom, neelamishäire,

subjektiivne tasakaaluhäire) on sellised, mis ei esine mitte ainult VD vaid ka neurodegeneratiivsete haiguste korral, ning seega ei ole diferentsiaaldiagnoos kerge ja eeldab piisavat kliinilist kogemust.

Diagnostilistest abivahenditest toob MRT kognitiivse defitsiidita eakaaslastel ilmsiks valgeainekahjustuse 10–90% juhtudest (keskmiselt 30%), samuti 30% Alzheimeri tõvega haigetest, seega ei saa diagnoosi aluseks olla ainult radioloogiline leid. Eelistatult peaks sellistel juhtudel kasutama kas PET- või SPECT-meetodit, mis on nende diagnooside eristamisel suhteliselt suure sensitiivsuse ja spetsiifilisusega, kuid rutiinses kliinilises praktikas on need meetodid kulukad ning eristamisel peaks lähtuma pigem anamneesist ja kliinilistest sümptomitest.

Aidata võib Hachinski isheemiaskaala, mis annab pidepunkte vaskulaarse ja degeneratiivse dementsuse eristamiseks (vt tabel 1) (8). Järsk algus või seisundi astmeline halvenemine, fluktueruv sümptomaatika, samuti neuroloogiliste koldenähtude ja sümptomite olemasolu suurendavad vaskulaarse dementsuse diagnoosi tõenäosust. Skaala puuduseks on, et see ei võimalda eristada suurte ja väikeste veresoonte kahjustusest põhjustatud infarkti ega ole tundlik Binswangeri tõve diagnoosimiseks.

**Tabel 1. Hachinski isheemiaskaala (kliinilised tunnused) (8)**

Tunnus	Punkte
Järsk algus	2
Järkjärguline halvenemine	1
Fluktueriv kulg	2
Öine segasus	1
Isiksuse suhteline säilimine	1
Depressioon	1
Somaatilised kaebused	1
Emotsionaalne labiilsus	1
Hüpertensioon anamneesis	1
Insuldid anamneesis	2
Ateroskleroosi tunnused	1
Neuroloogiline koldeleid	2
Fokaalsed neuroloogilised nähud	2

Tulemus <4 viitab primaarsele degeneratiivsele dementsusele, tulemus >7 viitab vaskulaarsele dementsusele.

Diagnoosimist raskendavaks asjaoluks on, kui insult lisandub juba käigusolevale Alzheimeri tõvele või muule neurodegeneratiivsele dementsusele ning toob ilmsiks seni kompenseeritud degeneratiivse ajuhaiguse. Sel juhul selgub lõplik diagnoos alles lahangul, kui just haiguse edaspidine kulg ei viita selgelt mõnele neurodegeneratiivse dementsuse diagnoosile.

## **Ravi**

Mõeldes VD-le, on kõige tõhusam preventatsioon ja see sarnaneb teiste südame-vereringehaiguste preventiooniga. Esmase preventiooni eesmärk on ära hoida insulite ja kontrollida riskitegureid (arteriaalne hüpertensioon (AH), suhkurtõbi, hüperlipideemia). Sekundaarsest preventioonist saab rääkida juhul, kui on teada, et dementsust põhjustab ajuveresoonte haigus ja ravi on suunatud juba käigusoleva vaskulaarse protsessi pidurdamiseks, et vältida korduvaid insulite või subkortikaalsest isheemilisest ajukahjustusest tingitud kognitiivse defitsiidi progresseerumist.

On üldteada, et AH ravi, isegi kui seda alustada vanemas eas, hoiab ära nii esmase kui korduva insuldi tekke. Paljud pikaajased uurimused on näidanud, et AH keskeas (40–60aastastel) on seotud halvema kognitiivse võimekusega kõrgemas vanuses (60–80aastastel) ka ilma insuldita anamneesis. Lisaks sellele on näidatud, et adekvaatne AH ravi kaitseb kognitiivse allakäigu eest isegi siis, kui insulti pole esinenud. Ei ole teada andmeid, et pärast VD diagnoosimist AH ravi vaimse võimekuse allakäiku peataks. Kuna arterioskleroosist tingitud suurte laatuvaate valgeainekahjustuste korral on aju autoregulaatorid häiritud ning kaasneb suurem isheemia risk nii suhtelise arteriaalse hüpo- kui hüpertensiooni puhul, siis peaks neil patsientidel hoidma süstoolset vererõhku 135 ja 150 mm Hg vahel. Edaspidised uuringud on suunatud optimaalse arteriaalse rõhu väärtuste leidmiseks sellistel isikutel.

Pikaajalised epidemioloogilised uurimused on näidanud, et suhkurtõbi keskeas on seotud halva kognitiivse funktsiooniga hilisemas vanuses. Lisaks on leitud, et suhkurtõbi anamneesis viitab halvale kognitiivsele hilistulemusele aasta pärast insulti. Kliiniliste uuringute tulemus primaarse ja sekundaarse preventiooni tulemuslikkuse kohta küll puudub, kuid see ei ole samastatav negatiivse tulemusega (26).

Antiagregandid (aspiriin, tiklopidiin, klopidogreel, dipüridamool) aitavad sekundaarseks preventsooniks nii suurte kui väikeste veresoonte kahjustusest põhjustatud VD korral. Vastavad andmed on kokku võetud tabelis 2.

**Tabel 2. Subkortikaalse vaskulaarse dementsuse tõendus põhine preventsoon ja ravi (26)**

Vaskulaarse dementsuse ravistrateegia	Stadium	AH ravi	Suhkurtõve ravi	Teised ravivõimalused
Esmane preventsoon	Varane, asümptomaatiline	I klass	I klass	I klass Antiagregandid
Sekundaarne preventsoon	Varane, sümptomaatiline	I klass	Ei ole teada	I klass Antiagregandid
Sümptomaatiline ravi	Mõõdukas ja väljakujunenud (raske) dementsus	III klass	Ei ole teada	I klass Ach E inhibiitorid Memantiin Hüdergiin* Propentofülliin* Ginko Biloba
Protektiivne ravi	Mõõdukas ja väljakujunenud (raske) dementsus			I klass Memantiin

Kokkuvõtte, kuidas eri gruppide ravimite toime VD diagnoosiga patsientidel on ravimiuuringute alusel tõestatud. I klass – tõendatud rohkem kui ühe randomiseeritud, kontrollgrupiga võrreldud hea kliinilise uuringuga; II klass – põhjendatud rohkem kui ühe korralikult planeeritud kliinilise uurimusega nagu juhtkontroll-, kohortuuring vms; III klass – põhjendatud ekspertarvamuse, mitterandomiseeritud, võrreldud varem uuritud kontrollgrupiga või rohkem kui ühe haigusjuhuga.

AchE – atsetüülkoliinesteraas.

\* Eestis ei ole sel näidustusel registreeritud.

VD ravivõimalusena tuleb arvesse ka sümptomaatiline ravi, s.t sümptomeid püütakse parandada, suurendades virgatsainete (peamiselt atsetüülkoliini) sisaldust ajus. Seda tehakse atsetüülkoliini lammutavat ensüümi atsetüülkoliinesteraasi (AchE) pidurdades. Teiseks sümptomaatilise ravi võimaluseks on isheemiast kahjustatud rakkude õppimisvõime parandamine kaltsiumi homeostaasi reguleerides. Viimane on arvatav toimemehhanism memantiinil, NMDA kaltsiumikanali blokaatoril. Lisaks sümptomaatilisele toimele arvatakse sel ravimil olevat ka neuroprotektiivne toime, s.t sellega pidurdatakse kaltsiumi liigset sisenemist rakku ja närviraku hukku. Positiivne tulemus nii kognitiivsele funktsioonile kui ka igapäevaeluga toimetulekule on I klassi ravimiuuringuga tõestatud (27, 28). Hiljuti on lõppenud mitu I klassi kuuluvat mitmekeskuselise uuringut

VD raviks AchE inhibiitoritega (donepesiil, galantamiin). On tõendatud, et neist on kasu nii vaskulaarse kui segatüüpi (VD koos Alzheimeri tõvega) dementsuse ravis (29–32).

Galantamiini (hetkel Eestis veel registreerimata) positiivset toimet on näidatud koguni kolme aasta vältel ja võrreldes Alzheimeri tõvega on VD korral toime isegi parem (33).

### **Vaskulaarse dementsuse diagnoosikriteeriumid**

VD diagnoosikriteeriume on viis erinevat tuntumat varianti. Kõigis neis on vähemalt kaks kliinilist kriteeriumi: dementsussündroomi esinemine ja määratlus, et dementsus peaks olema põhjustatud vaskulaarsest kahjustusest. Eespool on lühidalt toodud RHK-10 kriteeriumid. Ravimiuuringutes kasutatakse siiani NINDS-AIREN kriteeriume, mis koostati 1991. a ja publitseeriti 1993. a (34). Nimetatud kriteeriumide tugevaks küljeks on, et nende alusel on võimalik diagnoosida kõiki erinevaid VD alatüüpe. Diagnoosikriteeriumite puuduseks on, et selle alusel ei ole määratav, kas on tegemist kortikaalse ehk multiinfarktse VDga; subkortikaalse ehk väikeste arterite kahjustusest tingitud dementsusga; strateegiliselt olulise piirkonna infarktiga jne.

### **Tõenäose VD kliinilise diagnoosi kriteeriumid**

- Dementsussündroomi diagnoos, s.o mälu ja veel vähemalt ühe kognitiivse valdkonna kahjustus, mis takistab igapäevatoiminguid.
- Ajuveresoonkonna haiguse esinemine.
- Neuroloogilised ärajäämanähud.
- Vaskulaarsele kahjustusele viitav leid neurovisualiseerimisel.
- Dementsus on ajuveresoonkonna haigusega seotud ajalisel, s.t kujunenud kohe või kolme kuu jooksul pärast teadaolevat insulti või esineb järsk või astmeline halvenemine.

### **Tegurid, mis ei räägi vastu VD diagnoosile**

- Varajane kõnnakuhäire.
- Tasakaaluhäired anamneesis või sagedased kukkumised.
- Varajased põieprobleemid uroloogilise haiguse puudumisel.
- Pseudobulbaarparalüüs.

- Meeleolu ja isiksusehäired.

### **Tegurid, mille korral VD diagnoos on ebatõenäone**

- Varase mäluhäire ja teiste kognitiivsete funktsioonide häire progresseerumine, kui ei visualiseeru fokaalne kahjustus.
- Peale kognitiivsete häirete ei esine teisi neuroloogilisi koldesümptomeid.
- KT ja MRT ei too ilmsiks ajuinsuldile viitavat leidu.

### **Võimalik VD**

- Esinevad dementsus ja neuroloogiline koldesümptomaatika, kuid neurovisualiseerimine insulti ei kinnita.
- Puudub kindel ajaline seos insuldi ja dementsuse tekke vahel.
- Märkamatu algus, kulu iseärasused (stabiilsusperiood või paranemine), kui on tõendid olulise insuldi esinemisest anamneesis.

### **Kindel VD**

- Vastavus tõenäose VD kliinilistele kriteeriumidele.
- Insult kinnitatud kas biopsial või autopsial. Amüloidnaastude ja neurofibrillaarsete kämpude arv ei ületa eale vastavat.
- Puuduvad teised haigused, mis võiksid põhjustada dementsust.

### **Kokkuvõtte asemel rõhutaks VD diagnoosimisel ja ravis järgmist.**

- Ega VD diagnoosi taga ei peitu neurodegeneratiivne protsess?
- Kas on võimalik eristada VD alatüüpi?
- Kliinilisel kirjeldamisel määrata kognitiivse funktsiooni kahjustust täpsemalt (mälu, sihipärane tegutsemine, afaasia, apraksia), iseloomustada psühholoogilist seisundit (apaatsus, depressioon, ärevus, psühhootilised sümptomid) ning kirjeldada igapäevaeluga toimetuleku astet.
- Neurovisualiseerimine on arvestatav ainult abivahendina ega saa olla diagnoosi aluseks, kuigi loodetavasti on ka peagi kättesaadavad valideeritud radioloogilise diagnoosimise kriteeriumid.
- Ravis on olulised ajuveresoonte haiguste primaarne ja sekundaarne preventatsioon. Nii AchE inhibiitorid kui ka memantiin on näidanud haiguse sümptomeid ajutiselt pidurdavat toimet ja see on VD korral isegi enam väljendunud kui Alzheimeri tõve puhul.



## Kirjandus

1. Berchold NC, Cotman CW. Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiol Aging* 1998;19:173–89.
2. Binswanger O. Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse. *Berl Klin Wochenschr* 1894;31:1103–86.
3. Jellinger K, Neumayer E. Progressive subcortical vasculäre encephalopathie Binswanger. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1964;205:523–54.
4. Tomlinson BE, Blessed G. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 1970;11:205–42.
5. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974;ii:207–10.
6. Chui H. Rethinking vascular dementia: moving from myth to mechanism. In: Growdon JH, Rossor MN, eds. *The dementias*. Boston: Butterworth-Heinemann;1998:377–401.
7. Psüühika ja käitumishäirete klassifikatsioon RHK-10. Kliinilised kirjeldused ja diagnostilised juhised. Tartu: Tartu Ülikooli kirjastus; 1995.
8. Hashinski VC, Iliff LD, Zilkha E. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975;32:632–7.
9. Gustafson L, Passant U. Clinical pathological correlates. In: *Cerebrovascular disease and dementia*. Chiu E, Gustafson L, Ames D, Folstein MF, eds. London: Martin Dunitz; 2000. p 85–97.
10. Tatemishi TK, Desmond DW, Mayeux R, Paik M, Stern Y, Sano M, et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology* 1992;42:1185–93.
11. Katz DI, Alexander MP, Mandell A. Dementia following strokes in the mesencephalon and diencephalon. *Arch Neurol* 1987;44:1127–33.
12. Erkijuntti T, Pantoni L. Subcortical vascular dementia In: Gauthier S, Cummings JL, eds. *Alzheimer's disease and related disorders annual*. London: Martin Dunitz; 2000. p.101–54.
13. Fisher CM. Lacunes, small deep cerebral infarcts. *Neurology* 1965;15:774–84.
14. Dozono K, Ishii N, Nishihara Y, Horie A. An autopsy study of the incidence of lacunes in relation to age, hypertension, and arteriosclerosis. *Stroke* 1991;22:993–6.
15. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982;32:871–6.
16. Lammie GA, Brannen F, Wardlaw JM. Incomplete lacunar infarction (Type Ib lacunes). *Acta neuropathol (Berl)*1998;96:163–71.
17. Garcia JH, Lassen, NA, Weiller C, et al. Ischemic stroke and incomplete infarction. *Stroke* 1996;27:761–65.
18. Cummings JL. Vascular subcortical dementias: clinical aspects. *Dementia* 1994;5:177–80.
19. Kreis M, Damian M, Krumm B, Syren M, Hentschel F. Vascular dementia: Quantification of white matter lesions and correlation with neuropsychological test results are useful and necessitive extensions of clinical diagnostics. In: *Abstracts of the Third International Congress on Vascular Dementia*. Oct. 23–26, 2003; Prague, Czech Republic. Prague; 2003. p.44.
20. Babikain V, Ropper AH. Binswanger disease: a review. *Stroke*1987;18:2–12.
21. Chui H. Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clin Cornerstone* 2001;3(4):40–51.
22. Lopez OL, Becker JT, Jungreis CA, et al. Computed tomography – but not magnetic resonance imaging – identified periventricular white-matter lesions predict symptomatic cerebrovascular disease in probable Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1995;52:659–64.
23. Sartor K, ed. *Diagnostic and interventional neuroradiology. A multimodality approach*. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2002.
24. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, et al, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1274–82.
25. Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology* 1999;53:670–78.
26. Erkijuntti T. Cerebrovascular dementia. Pathophysiology, diagnosis and treatment. *CNS drugs* 1999;12:35–48.
27. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Ger Psychiatry* 1999;14(2):135–46.



28. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Mobius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002;33(7):1834–9.
29. Pratt RD, Perdomo CA. Donepezil-treated patients with vascular dementia demonstrate cognitive and global benefits: results from study 308, a 24 week, randomized, double blind placebo-controlled trial. Proceedings of 12th Meeting of the European Neurological Society; 2002 June 22 –26; Berlin, Germany. Berlin: European Neurological Society; 2002. p.713.
30. Pratt RD, Perdomo CA. Donepezil-treated patients with probable vascular dementia demonstrate cognitive benefits. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977:513–22.
31. Lilienfeld S, Kurz A. Broad therapeutic benefits in patients with probable vascular dementia or Alzheimer's disease with cerebrovascular disease treated with galantamine. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 977:487–92.
32. Erkiijuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CC. Efficacy of Galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359 (9314):1283–90.
33. Kurz A, Brashear HR. Galantamine is safe and effective for 36 months in patients with probable vascular dementia or Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. In: Abstracts of the Third International Congress on Vascular Dementia. Oct. 23–26, 2003; Prague, Czech Republic. Prague; 2003. p.42.
34. Roman GC et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250–60.

## **Jooniste allkirjad**

**Joonis 1. MRT-uuring peast T2-režiimis: kahepoolne talamuse infarkt.**

**Joonis 2. A – KT peast: hemisfääride valgeaine difuussed muutused.**

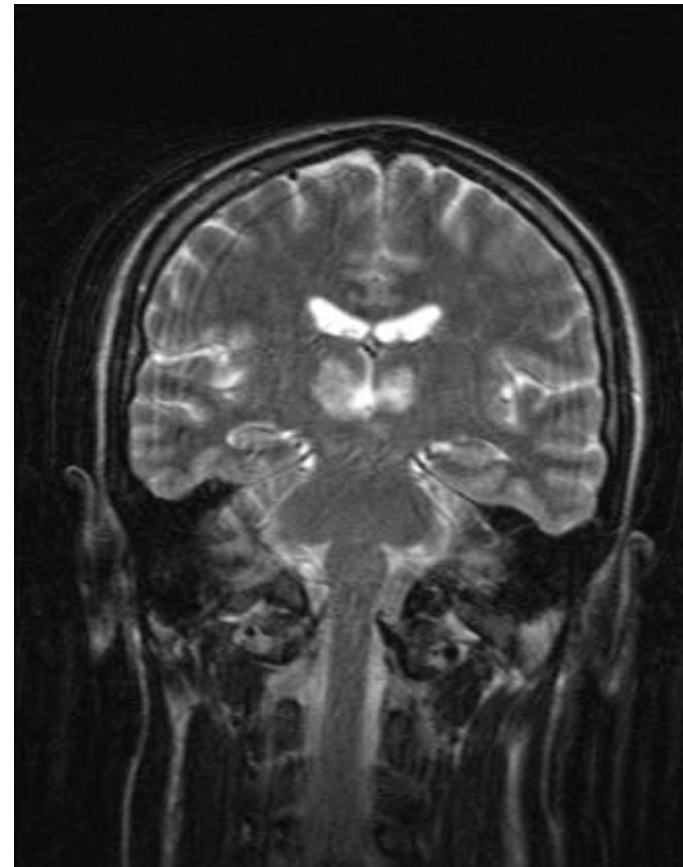
**B, C – MRT-uuring peast FLAIR-režiimis: sümmeetrilised hüperintensiivse signaaliga koldelised muutused valgeaines.**

**Joonis 2 A, B, C paigutada 3-lise ploki, joonis 1 eraldi.**

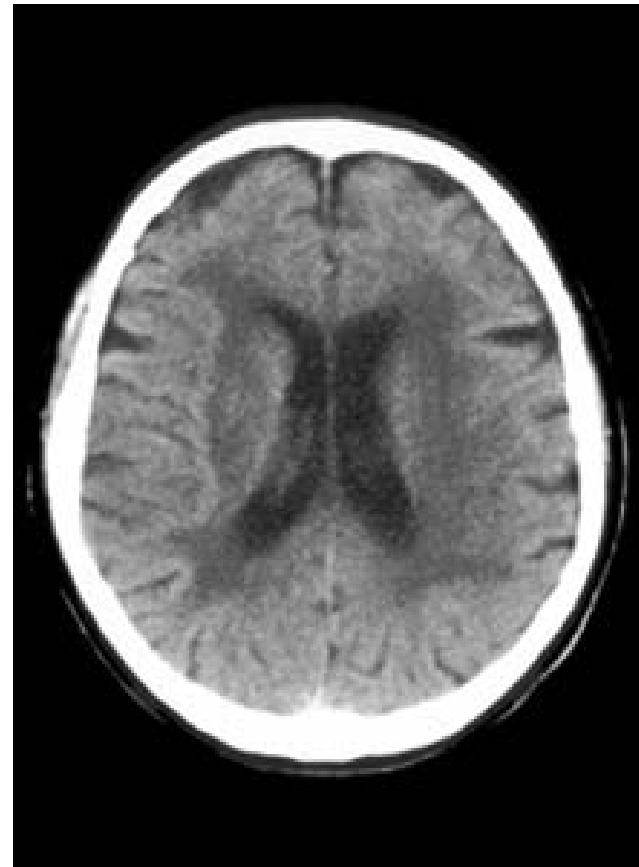
# Vaskulaarne dementsus

joonised

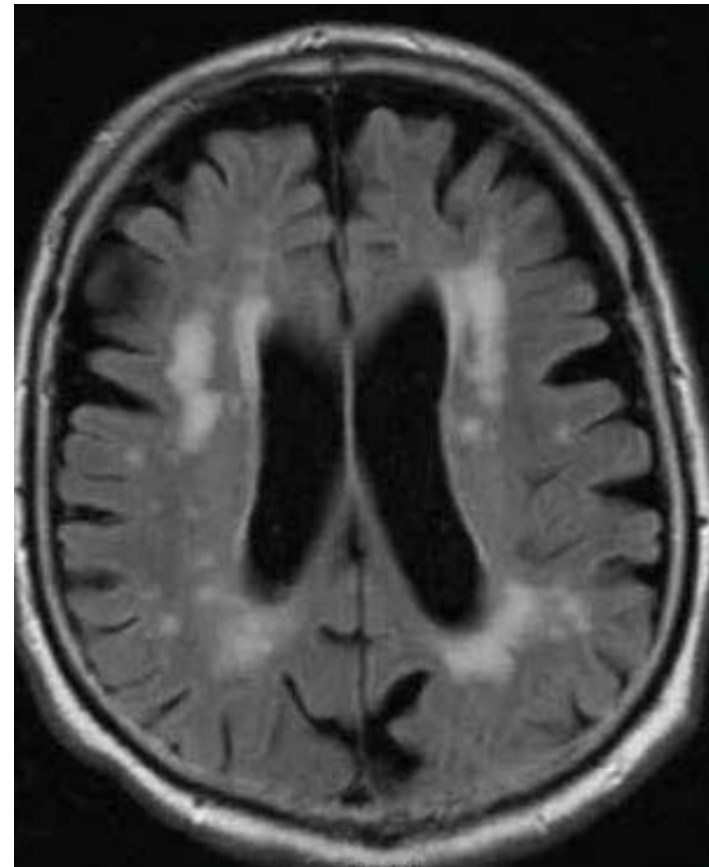
- Joonis 1. MRT-uuring peast T2-režiimis: kahepoolne talamuse infarkt.



- Joonis 2. A –



- Joonis 2. B



- Joonis 2. C

