

DEMENTSUSTE EESTI RAVI- TEGEVUS- JA DIAGNOSTIKAJUHEND

**Ülla Linnamägi, Liina Vahter, Kadri Jaanson, Tiiu Tomberg, Siiri-Merike Lüüs,
Katrín Gross-Paju, Andrus Kreis, Toomas Toomsoo**

[Juhend on läbi vaadatud ja aktsepteeritud L. Puusepa nimelise neuroloogide ja neurokirurgide seltsi juhatuse poolt septembris 2006.a.]

Dementsuse levimus maailma andmetel on tõusudententsiga ja Eestis on see sündroom aladiagnoositud, moodustades umbes 10 % tegelikest dementsusjuhtudest.

Diagnoosi standartideks Eestis on võetud praegu ülemaailmselt heakskiidetud ja üldkasutatavad erinevate dementsuse vormide diagnoosikriteeriumid. Juhendi koostamisel on toetutud Euroopa Neuroloogiaseltside Föderatsiooni poolt kinnitatud dementsuse diagnoosi- ja käsitusjuhendile, Ameerika tõenduspõhistele praktiseerimisjuhenditele (viited lõpus). Eri dementsuste diagnoosimisel on toetutud hetkel maailmas käibelolevatele diagnoosikriteeriumidele, mis on esitatud juhendi lisana ja mille viited on kasutatud kirjanduse rubriigis.

1. Ravijuhendis sisaldub soovitude iseloomu laad

- A. Ravistandard. (I klassi tõenduspõhise uuringu alusel, kas adekvaatselt planeeritud kliiniline uuring või meta-analüüs ja süstematiseeritud ülevaade.
- B. Ravivõimalus (II klassi tõenduspõhisele uuringule toetuv, juhtkontroll või kohortuuring).
- C. Nõuane. Soovitus. (III, tõendus mittekontrollitud uuringust või konsensus-otsusest).

(vastav iseloomu laad on toodud iga diagnostilise- ja ravisoovituse juures sulgudes)

Kõiki artikleid hinnatud vastavalt kvaliteedile tõenduspõhisuse kriteeriumide alusel (I-IV).

Sisukord

	Lk
1. Sihtrühm	2
2. Epidemioloogia	2
3. Ennetus	4
4. Skriining	4
5. Dementsuse diagnostika	4
5.1. Dementsuse definitsioon	4
5.2. Dementsuse sümptomid	5
5.3. Dementsuse diagnoosimine	7
5.3.1. Perearst	7
5.3.2. Ambulatoorne eriarst	7
5.3.3. Spetsialiseeritud keskus	7
6. Nosoloogiline diagnoos	7
6.1. Kerge kognitiivne häire	8
6.2. Alzheimeri tõbi	8
6.3. Dementsus Lewy kehakestega	9
6.4. Frontotemporaalsed dementsused	9
6.5. Vaskulaarne dementsus	10
7. Dementsuse neuropsühholoogiline diagnoos	11
7.1. Neuropsühholoogiline häire eri dementsuste korral.	12
8. Radioloogilised uuringud dementsuse korral	13
9. Dementsus ja autojuhtimine	16
10. Dementsuste ravi	17
10.1. Kognitiivsete häirete ravi	17
10.2. Käitumise- ja psüühikahäirete ravi	21
11. Dementsuste staadiumid	26
12. Lisad	28
13. Kasutatud kirjandus	37

1. Sihtrühm

Ravijuhendi sihtrühm on neuroloogid, psühhiaatrid, kes püstitavad diagnoosi ja alustavad ravi ning otsustavad koos hooldajaga selle katkestamise üle. Oluliseks sihtgrupiks on neuropsühholoogid ja radioloogid, kellelt abiuurimismeetoditest saadud lisaandmed on vajalikud dementsuste diagnoosimisel.

Teiseks sihtgrupiks on perearstid, kes vastutavad esmase skriiningu, üldsomaatilise seisundi hindamise, vajalike abiuuringute teostamise ja spetsialisti konsultatsioonile suunamise eest, samuti ravi jätkamise eest.

Nii perearstide- kui koduõendusteenuse eest vastutavad õed tegelevad esmase nõustamisega ja kriisisituatsioonis olevate dementsusega inimest kooldavate perede suunamisega perearstide konsultatsioonile.

Õenduse esindajad vastutavad ka lõppstaadiumis patsientide hoolduse eest, toetudes finaalsooastadiumis patsiendi ravistandarditega.

2. Epidemioloogia

Enamik dementsussündroomi kahtlusega patsiente jääb diagnoosimata, kuna hooldajad kaebusi ei edasta. Kindla nosoloogilise diagnoosini ei jõua patsiendid, keda käsitletakse ainult perearsti poolt. Diagnoosita jääb umbes 75% mõõdukatest ja rasketest juhtudest ning rohkem kui 95% kerge kahjustusega juhtudest (1).

Dementsuse diagnoosi levimus maailmas läbiviidud andmetele toetudes on ca 6-8% üle 65 aastaste populatsioonist (2,3). Prognoosijärgset rahvastiku demograafilist situatsiooni arvestades selle diagnoosiga inimeste osakaal rahvastikus suureneb (4). Kindlateks riskifaktoriteks sagedasemaile (50-75% juhtudest) dementsusega kulgevale haigusele, Alzheimeri tõve tüüpi dementsus (AD), on vanus, ApoE genotüüp ja AD juhud perekonnas. Mõõduka tugevusega riskifaktoriteks on madal haridustase ja kardiovaskulaarsete riskifaktorite esinemine anamneesis (ülevaateks 5,6). Teiste neurodegeneratiivsete dementsuste riskifaktoreid pole leitud. Vaskulaarse dementsuse (VD) korral langevad riskifaktorid kokku vastava põhihaiguse riskifaktoritega.

3. Ennetus

Medikamentoossed haigust ennetavad preparaadid pole tõenduspõhist kinnitust leidnud. Haiguse ilmnemist võivad edasi lükata vaimselt, füüsiliselt ja emotsionaalselt aktiivne eluviis ja sotsiaalse stimulatsiooni olemasolu (7-11).

4. Skriining

Üldpopulatsioonis üle 65-aastaste ja kaebusi mitteesitavate isikute skriining pole otstarbekas, kuna skriiningtestide abil kerget defitsiiti ei ole võimalik leida. Erandiks on juhud, kui kaebusi esitavad lähedased või pereliikmed.

Kõigil patsientidel, kellel kas ta enda või lähedaste sõnul esineb mäluhäire või igapäevategevust segav tagasilangus varem parema vaimse seisundi juurest, peaks esmatasandi arst läbi viima skriiningtestina vaimse seisundi miniuuringu (*Mini Mental State Examination, MMSE*) (12). Kui esimene testimine annab normitulemuse, siis peaks kordama seda häire süvenemisel 1-2 aasta möödudes. Kui lähedaste sõnul esineb varasema võimekuse vähenemine, siis vaatamata normitulemusele on soovitatav neuropsühholoogiline uuring.

5. Dementsuse diagnostika

Dementsussündroomi diagnoos on kliiniline diagnoos, mis põhineb sümptomite kirjeldamisel ja adekvaatsel anamneesil. Seisundi objektiviseerimiseks on neuropsühholoogilised testid ja igapäevatoimingute võime hindamine. Haiguse raskusastme määramisel toetutakse kirjeldavale hinnangule.

5.1. Dementsuse definitsioon.

Dementsussündroomi diagnoositakse kliinilise pildi ja anamneesi põhjal, välistades üldsomaatilised haigused ja toetudes Eestis diagnoosistandardiks olevatele RHK 10 diagnoosikriteeriumidele. RHK10/1992 Psüühika ja käitumishäirete klassifikatsioon defineerib dementsuse (F00-F03) kui kroonilise või progresseeruva kuluga sündroomi, mille korral on häiritud mitu kõrgemat kortikaalset funktsiooni (s.h mälu ja mõtlemine) ning need on väljendunud määral, et see häirib igapäevaseid

toiminguid ja aktiivsust. Kindla diagnoosi püstitamiseks peavad sümptomid olema kestnud vähemalt 6 kuud. Teadvuse seisund ei tohi olla häiritud (13).

Dementsussündroomi laiendatud diagnoosikriteeriumid (14).

- A. Patsiendi anamneesi ja vaimse seisundi hindamise alusel peavad dementsuse korral esinema vähemalt kaks allnimetatud häirest.
 - a. Kahjustatud õppimisvõime ja kahjustatud uue informatsiooni talletamisvõime (häirunud lühiajaline mälu).
 - b. Häiritud komplekssete ülesannete täitmine.
 - c. Arutlusoskuse häire (abstraktse mõtlemise häire).
 - d. Kõnehäire (afaasia).
 - e. Ruumitaju ja orientatsioonihäire (konstruktiivne apraksia, agnoosia).
- B. Punktis A toodud kognitiivsed häired segavad professionaalset tegevust, igapäevast sotsiaalset tegevust või isikutevahelist suhtlemist.
- C. Kognitiivsed häired viitavad varasema seisundi halvenemisele.
- D. Kognitiivne häire pole tingitud deliiriumist.
- E. Kognitiivne häire pole tingitud muust psühhiaatrilisest haigusest.

Diagnoosimisel on määrav põhjalik anamnees, mida peaks kindlasti võtma lähedaselt hooldajalt.

5.2. Dementsuse sümptomid

Dementsusega diagnoosimise aluseks on kognitiivse võimekuse vähenemine, ravi vajavad käitumis- ja psüühikahäired. Puude ulatuse määrab igapäevatoimingutega hakkamasaamise järk-järguline vähenemine.

Kognitiivsed sümptomid

Dementsuse korral võivad esineda erinevad kognitiivsed häired, mis omakorda võivad põhjustada käitumis- ja psüühikahäireid. Nendeks on tähelepanuhäire amneesia (mälu ebaloomulik halvenemine), agnoosia (suutmatust ära tunda asju, isikuid ja kohti, mida varem on hästi tuntud), afaasia (oskamatus kasutada kõnet või sellest aru saada juhtudel, kui kõnefunktsioon on olnud normaalselt arenenud), apraksia (võimetus

eesmärgipärast ja varem osatud motoorset tegevust planeerida ning lõpule viia). Kaasneda võivad ka kõne-, kirjutamis- ja lugemisvõime puudulikkus, ruumitaju ja orientatsioonihäired, järeldamis- ja arutlusoskuse vähenemine.

Psüühika- ja käitumishäired.

Dementsusega võivad 50%-75%-l haigestunutest kaasneda käitumis- ja isiksuse muutus. Sagedasem käitumishäire on agiteeritus. Seda defineeritakse kui mittekohast motoorset või sõnalist käitumist, mida ei ole võimalik seletada rahuldamata vajadustega või segasusseisundiga (15).

Psühhootilistest häiretest esineb kõige rohkem luulumõtteid, mis on tavaliselt paranoilise iseloomuga. Sageli on luulumõtted agressiivse käitumise põhjustajad.

Hallutsinatsioonid on kõige rohkem seotud kuulmise ning nägemisega, ning need võivad süveneda halva valgustuse korral (15).

Üheks sümptomiks on haigestunu kalduvus ekselda ja eksida, st pidev soov või vajadus kuhugi minna. Hilisemates staadiumides tekib kalduvus nähtava põhjuseta valjult hõikumine ja kriiskamine, (sel juhul tuleb mõelda ka valusündroomi esinemise võimalusele). Mõõdukas depressioon esineb 10%-l mõõduka dementsuse juhtudel ja 5,3%-l raske dementsuse juhtudel. Meeleoluhäire kurbusena esineb sagedamini, üle pooltel juhtudest ja sellele kaasneb sageli ärevus või apaatia (16).

5.3. Dementsuste diagnoosimine

Dementsuse põhjusi on üle 50 (lisa 1). Ravijuhend käsitleb nelja sagedasemat dementsust, mille korral juhtivaks ja diagnoosi aluseks olevaks põhisümptomiks on dementsussündroom.

Neurodegeneratiivsetest dementsust põhjustavatest haigustest käsitleb ravijuhend Alzheimeri tõbe, dementsust Lewy kehakestega, frontotemporaalseid dementsusi ja vaskulaarset dementsust. Sekundaarseid dementsusi käsitletakse diferentsiaaldiagnostilisest aspektist.

5.3.1. Perearst.

Kui MMSE ja anamneesi tulemusel jääb kahtlus dementsussündroomile, siis peab esimeses ravietapis toimuma somaatiliste dementsust põhjustada võivate haiguste välistamine ja ravimite koostoimete analüüs. Kliinilise ja biokeemilise vereanalüüsid ja lisauuringud viiakse läbi näidustuse esinemisel (vt lisa 1, dementsuse põhjused).

5.3.2. Ambulatoorne eriarst (psühhiaater, neuroloog).

Selles etapis tehakse neuroloogilise ja psühhiaatrilise seisundi hindamine.

Sekundaarsete dementsuste välistamiseks (intrakraniaalsed ekspansioonid, normaalrõhu hüdrokseefalus) peab kõigil dementsusega inimestel olema tehtud kompuutertomograafiline uuring (KT) peast, näidustuse esinemisel magnetomograafiline (MRT) uuring.

Välistama peab ka depressiooni, ravimürgistuse ja ravimite koostoimete võimaluse. Vajadusel teostada lisauuringud. Kerge kognitiivse häire kahtlusel suunatakse patsient keskusse, kus on võimalik neuropsühholoogiline hindamine (spetsialiseeritud keskuste).

5.3.3. Spetsialiseeritud keskus.

Kui eelnevates seda tehtud ei ole, siis peaks esimesena välistama dementsuse (osaliselt) ravitavad ja sekundaarsed neuroloogilised või mitteneuroloogilised põhjused (lisa 1).

Kui eriarsti poolt (ambulatoorselt või statsionaaris) on dementsuse sekundaarsed põhjused on välistatud, siis peab vastavalt diagnoosikriteeriumidele määrama dementsuse täpsustatud nosoloogilise diagnoosi.

6. Nosoloogiline diagnoos.

Spetsialiseeritud keskuses peab kliinilise leiu, haiguse kulu ja anamneesi alusel täpsustama dementsuste nosoloogilise diagnoosi. Seda saab teha iga üksiku haigusjuhu andmete võrdlemisel konkreetse haiguse diagnoosikriteeriumitega. Vajadusel seisundi eristamiseks on vajalikud täiendavad visualiseerimisuuringud (MRT, SPET) ja/või laboratoorsed uuringud (nt liikvorianalüüs on vajalik neuroinfektsiooni või paraneoplastilise sündroomi kahtlusel).

6.1. Kerge kognitiivne häire

Kerge kognitiivne häire (KKH) (*Mild Cognitive Impairment*) võib, kuid ei pruugi osutada dementsuse eelnähuks. Nimetatud inimesed vajavad erilist jälgimist. RHK-10 kirjeldab kolme kategooriat (kood F 06.7).

Praegu aktsepteerituimad RC Peterseni poolt formuleeritud KKH kriteeriumid ja need on Eestis diagnoosimise aluseks. Kõige sagedasem on amnestilist tüüpi KKH, millest võib suurema tõenäosusega kujuneda AD, teiste vormide puhul on see tõenäosus väiksem. KKH diagnoosimisel ei saa toetuda MMSE-le, vajalik on neuropsühholoogiline uuring (17,18).

KKH diagnoosikriteeriumid.

Amnestilist tüüpi KKH diagnoosikriteeriumid
Kaebus mäluhäirele, soovituslikult kinnitatud ka hooldaja poolt
Objektiviseeritud kinnitus lähimälu häirele (vanust arvestava standardi alusel)
Teised kognitiivsed funktsioonid normaalsed
Oluliselt ei ole häiritud tööülesannete täitmine, tavaline sotsiaalne tegevus igapäevatoimingud
Ei vasta dementsuse diagnoosikriteeriumidele.

Soovituslik käsitlustaktika. Neuroloogi konsultatsioon koos neuropsühholoogi hinnanguga. Dünaamiline neuropsühholoogiline uuring vastavalt vajadusele esimese kahe aasta jooksul, mitte sagedamini kui 1-aastase intervalliga.

Kohustuslik käsitlustaktika. Depressiooni ja ärevuse hindamine, vajadusel ravi (eriarst ja perearst). Dünaamiline jälgimine perearsti poolt. Kui tekivad probleemid igapäevaelu toimingutega, siis suunata uuesti eriarsti konsultatsioonile.

6.2 Alzheimeri tõve tüüpi dementsus

Diagnoosi kriteeriumid

Alzheimeri tõve tüüpi dementsus (AD) on kõige sagedasem dementsuse põhjus, moodustades üle poole kõigist dementsuse juhtudest (F00, G30).

AD diagnoosimisel peab kasutama [NINCDS-ADRDA](#) kriteeriume (19) (lisa 2).

Kognitiivsetest häiretest tulenevad probleemid igapäevaelu toimingutega. Lisast 3 võib leida näiteid, millised ülesanded haiguse eri staadiumides raskusi põhjustavad.

Käitumisprobleemidest esineb agiteeritus, agressiivsus, negativism nii sõnades kui tegudes, hõikumine, eesmärgipärase tegevuse, kaldumus ekselda, asjade peitmine ja otsimine, kahtlustamine. Võib esineda isiksuse muutus; pidurdamatus, taktitus ja kohatu impulsiivsus. Neuroloogilist koldeümptomaatika ei tule, kuid ilmned võivad rigiidsust, müokloonust ja epileptilisi hooge, seda põhiliselt haiguse hilisstaadiumides.

Alzheimeri tõve staadiumid

AD jaguneb viieks staadiumiks. Mõnel juhul kulgeb haigus kiiremini ning staadiumid läbitakse lühema ajaga, enamasti varasema algusega juhtudel – siis, kui esmasümptomid ilmnevad enne 60. eluaastat. Kõrgemas eas alanud haigus kulgeb pikaldasemalt ja võib kesta kuni 20 aastat. Keskmiseks kestuseks loetakse 7 aastat. Staadiumide kirjeldus lisas 4 (20).

6.3. Dementsus Lewy kehakestega e. Lewy kehakeste dementsus

Diagnoosimise aluseks peaksid olema konsensuskonverentsidel võimaliku ja tõenäose Lewy kehakeste dementsuse (LD) kriteeriumid (21,22) (lisa 5). Dementsuse ja parkinsonistliku sündroomi tekke vahe ei tohi olla enam kui 12 kuud. Parkinsonistlik sündroom on algul vähe väljendunud ning ilmneb tavaliselt bradükineesia ja rigiidsusena (*ca* 90%-l) ning rahutreemorina (*ca* 50%-l). Iseloomulikud on kompleksed nägemishallutsinatsioonid. LD-le korral esinevad REM unehäired ja autonoomsete funktsioonide häired (ortostaatiline hüpotensioon, kusepidamatus). LD korral võib kognitiivsete võimekus päeva lõikes fluktueeruda. Enamasti kõigub tähelepanuvõime ja reageerimiskiirus.

6.4. Frontotemporaalsed dementsused

Spetsialiseeritud keskustes peab eristama haigusgrupi kuuluvat kolme alavormi: frontotemporaalset dementsust, primaarset progresseeruvat (mittesoravat) afaasiat ja semantilist afaasiat assotsiatiivse agnoosiaga. Nende alavormide kliinilised kirjeldused on antud Lundi ja Manchesteri konsensuskonverentsi diagnoosikriteeriumides (23,24). (lisa. 6). Diagnoos põhineb kliinilisel kirjeldusel ja neuropsühholoogilisel hinnangul.

Frontotemporaalsete dementsuste (FD) gruppi kuulub seitse erineva histopatoloogilise leiuga haigust, millest senini on tuntud dementsus Picki tõvest ja see on ka ainsana rahvusvahelises haiguste klassifikatsioonis (F02.0, G 31.0). Picki tõbi algab tavaliselt 50.-60. eluaasta vahel. Iseloomulikud on isiksuse muutused, käitumishäired ja sotsiaalsete vilumuste vähenemine, mis võivad eelneada neuropsühholoogilistele muutustele. Mälu, ruumitaju ja arvutusoskus säilib kauem. Küllaltki iseloomulik on afaasia. Visualiseerumisel võib ilmneada frontaalsagara ja temporaalsagara eesmise osa atroofia. Neuroloogilisi sümptomeid tavaliselt ei esine.

6.5. Vaskulaarne dementsus.

Vaskulaarse dementsuse (VD) diagnoosimisel järgida NINDS-AIREN-i kriteeriume (25) (lisa 7). Diagnoos peab peegeldama etioloogiat ning vastama küsimusele, kas VD on põhjustanud krooniline isheemia või ajuinfarkt, emboolia, ateroskleroos, arterioskleroos, amüloidangiopaatia või hüpoperfusioon.

VD alatüübid

VD grupi moodustavad erinevad, st erinevad vaskulaarsel alusel kujunenud patoloogilised muutused ajus.

RHK-10 põhjal jaguneb VD järgnevalt (13):

1. Ägeda algusega VD kujuneb kiiresti pärast korduvaid ajuinsulte, kas pärast tserebrovaskulaarseid tromboose, embooliaid või hemorraagiaid. Erandjuhtumil võib põhjuseks olla ka üksik laiaulatuslik ajuinfarkt.
2. Multiinfarktne (valdavalt kortikaalne) VD kujuneb järkjärguliselt korduvate väiksemate isheemiliste episoodide järel, mis põhjustavad ajukoe kumuleeruva kahjustuse.
3. Subkortikaalset VD iseloomustavad kõrgevererõhktõbi anamneesis ja isheemilised kahjustuskolded ajupoolkerade sügavuses valgeaines. Ajukoor on tavaliselt kahjustamata ja see on vastuolus kliinilise pildiga, mis võib olla sarnane ADga. Kui esineb valgeaine difuusne demüelinisatsioon, võib diagnoosida Binswangeri entsefalopaatiat.

4. Segatüüpi (kortikaalne ja subkortikaalne) VD esineb juhtudel, kui nii kortikaalseid kui subkortikaalseid komponente võib oletada kliiniliste nähtude, uuringute tulemuste (kaasa arvatud autopsia) või mõlema alusel.

Subkortikaalne arteriosklerootiline entsefalopaatia e. Binswangeri tõbi, on nii kliiniliselt kui ka neuropatoloogiliselt selgelt eristatav VDst. Tegemist on isheemilise periventrikulaarse leukoentsefalopaatiaga, mille põhjuseks on enamasti kõrgvererõhktõvest tulenev arteriopaatia ja sellest tingitud hüpoksia ja isheemia aju verevarustuse piirialadel. Perekondliku variandi korral tekib see haigus riskifaktorite puudumisel ja avaldub varasemas eas kui sporaadilistel juhtudel. Seda nimetatakse tserebraalseks autosoom-dominantseks arteriopaatiaks subkortikaalsete infarktidega ja leukoentsefalopaatiaga ning tuntud on see haigus akronüümiga CADASIL.

Vaskulaarse ja degeneratiivse dementsuse eristamisel võivad esineda diagnostilised raskused, kui inimene saab insuldi. Anamneesist tuleb täpsustada, kas mälu ja igapäevaeluga hakkamasaamisprobleemid on esinenud varem või on esmaselt tekkinud seoses ägeda haigestumisega. Kui varasematele mäluprobleemidele lisandub insult, mis süvendab kognitiivset düsfunktsiooni, on tegemist segatüüpi dementsusega..

7. Dementsuste neuropsühholoogiline diagnoos

Neuropsühholoogiline hindamine tuleb läbi viia KKH ja kõikide dementsuste korral, eriti algstaadiumis.

Neuropsühholoogilise uuringu käigus hinnatavad funktsioonid.

Dementsuse neuropsühholoogilise hinnangu andmiseks soovitatakse NINCDS-ADRDA kriteeriumide alusel hinnata kaheksat olulisemat funktsiooni – mälu, keelised võimed, arusaamine (analüüsivõime), tähelepanu, probleemilahendusoskused, täidesaatvad funktsioonid, orientatsioon, praksis, gnosis ja funktsionaalne toimetulek. Lisaks tuleb hinnata nägemis-ruumilisi võimeid. Hindamismeetodite valik peab olema paindlik. See sõltub olemasolevatest võimalustest, patsiendi hetkeseisundist ja haiguse raskusastmest. Iga valdkonna kohta tuleb anda mingi otsus (häire/häire puudumine), viidates kliinilisele kirjeldusele ja vähemalt kahele läbi viidud normeeritud neuropsühholoogilisele testile.

7.1. Neuropsühholoogiline häire eri dementsuste korral.

Kerge kognitiivne häire võib olla väga heterogeenne. Arvatakse, et amnestilist tüüpi kahjustus areneb pigem ADks, mitmene kerge kahjustus võib progresseeruda nii AD-ks, vaskulaarseks dementsuseks kui ka jääda püsima KKH seisundisse. Kahjustus, mis avaldub selgelt mõnes muus kognitiivses funktsioonis kui mälu, võib progresseeruda subkortikaalseteks või kortikaalseteks dementsusteks (26).

KKH diagnoosi korral esinevad kaebused mälu käepärasuse langusele ja see kinnitub hooldaja hinnangu ja neuropsühholoogiliste testide alusel. Peamiselt on kahjustatud mälu, muudes kognitiivsetes funktsionides olulist langust ei esine.

KKH puhul ei ole MMSE tundlik. Selle diagnoosi kahtlusel soovitatakse põhjalikumat neuropsühholoogilist hindamist. Eesti tingimustes tuleks inimene suunata edasi spetsialiseerunud keskusse diagnoosi täpsustamiseks. MMSE tulemus alla 24 punkti, s.t dementsuse olemasolu välistab KKH diagnoosi.

AD korral on häiritud eeskätt mäluuga seonduv. Esineb episoodilise mälu halvenemine, eriti haiguse sümptomaatilise staadiumi algust salvestatud perioodi kohta. Häiritud on meeldejäetu hilisem meenutamine ja see aitab AD eristada depressioonist ja KKH-st. Sõnade genereerimine on häiritud ning nimetamine raskendatud (“õige” ümber keerutamine, ümbersõnastamine). Täidesaatvad funktsioonid ja tähelepanu häiruvad haiguse varases staadiumis. Tähelepanu ümberlülitamine on aeglasem, ebasobivaid vastuseid on raske vältida ning kognitiivne paindlikkus on vähenenud. Nägemistähelepanu on kahjustatud, raske on eristada olulist mitteolulisest. Keeleline eneseväljendus ja spontaanne kõne on häiritud. Algstaadiumis on kõne grammatiliselt õige, kuid lihtsustunud. Hilisemas staadiumis tekib agrammatism, kõne vaesustub. Sagedasti kasutatavad sõnad säilivad kõnepruugis kauem kui harva kasutatavad. Tekstist arusaamine muutub raskemaks ja lõpuks kaob.

Frontotemporaalsete dementsuste korral kognitiivne paindlikkus väheneb, patsienti iseloomustab jäigalt sihikindel tegutsemine, täidesaatvaid funktsioone hindavate testide tulemus halveneb. Esinevad raskused tegevuste planeerimisel, vigade leidmisel ja parandamisel. Käitumine on sageli seotud konkreetse stiimuli ja keskkonnaga (esineb eholaalia ja ehhopraksia). Kõne on ladus ja grammatiliselt õige, kuid stereotüüpne,

tühi ning sisu kordav. Haiguse alguses on mälu hea, häire esinemisel võib põhjuseks olla pigem madal motivatsioon. Sageli esinevad konfabulatsioonid. FD eristamiseks AD-st on testitulemustes tähelepanuhäire ja täidesaatvate funktsioonide suurem kahjustus kui AD korral. AD-ga võrreldes tekivad haiguse varases staadiumis isiksuse muutused ning rohkem on apaatsust ja pärsitust. Mälu püsib kauem ning selle hindamisel ilmnevad puudujäägid eriti semantilises mälus, nägemis-ruumiline mälu on parem. FD-ga inimene on vähem depressiivne kui AD diagnoosi puhul.

Kognitiivse kahjustuse iseloom **Lewy kehakeste dementsuse** korral sarnaneb subkortikaalsele kahjustusele. Rohkem esineb hallutsinatsioone. Defitsiit ilmneb kõige väljendunumalt täidesaatvates funktsioonides (sõnade genereerimine, verbaalne voolavus) ja nägemis-ruumilistes võimetes. LD korral on täidesaatvad funktsioonid rohkem ja mälu vähem kahjustatud kui AD korral.

Vaskulaarse dementsusega kaasneb domineerivalt täidesaatvate funktsioonide kahjustus, häiritud on tegevuse planeerimine ja eesmärkide püstitamine ning tähelepanu. Psühhomotoorne/vaimne kiirus on oluliselt aeglustunud. Võib esineda anosognoosia ja neglekt. Neuropsühholoogiliselt on VD eristamine ADst keeruline. VD juhtudel on täidesaatvad funktsioonid halvemad kui AD korral, pikaajaline (verbaalne) mälu parem kui AD haigetel. Probleeme tekitab tähelepanu ja järeldamisoskus vahelduvate ülesannete täitmisel. Verbaalne episoodiline anterograadne mälu on parem ning motoorne ja kognitiivne kiirus halvem kui AD korral. Kõne hindamisel ilmnevad probleemid kõne motoorses tekitamises. Ei esine erinevusi üldise intelligentsuse taseme, mitteverbaalse pikaajalise mälu, motoorika ja ruumitaju aspektides. VD korral esineb sagedamini depressiooni (26).

8. Radioloogilised uuringud dementsuse korral

Radioloogilisi uuringuid eesmärgiks dementsuse korral on:

- ravitavate või reversiibelse kuluga haiguste kindlakstegemine, nt aeglase kasvuga ajutuumorid, ajuvälised kroonilised hematoomid, normaalrõhu hüdrotsefaalia, Wernicke entsefalopaatia, metaboolsed ja toksilised ajukahjustused jt (27,28);
- ajukahjustuste diagnoosimine, mis võivad viidata dementsuse etiopatogeneetilistele teguritele, nt peaaaju traumaatiline kahjustus, aju vaskulaarsed haigused, AIDS jt

- aju mahuliste muutuste vs normaalse vananemisega seotud muutuste hindamine; hipokampuse ja entorinaalkorteksi atroofia identifitseerimine võimalikult varases staadiumis.
- erinevate neurodegeneratiivsete haiguste diferentsimine (nukleardiagnostika).

KT on kasutusel skriininguuringuna makroanatomiliste struktuursete muutuste esiletoomiseks, eriti supratentoriaalsete protsesside diagnoosimisel (29) ja ajuatroofia ulatuse hindamisel. Enamasti piisab natiivuuringust, kuid diferentsiaaldiagnostilistel kaalutlustel võib osutada vajalikuks kontrastaine manustamine.

MRT võimaldab esile tuua koelisi muutusi dementsusega seotud spetsiifilistes ajustruktuurides, täpsemini hinnata atroofiast haaratud ajuosi ja neid eristada normaalse vananemise korral olevatest muutustest. MRT võimaldab täpsemini hinnata ka peaaegu valgeaine koldelisi ja difuusseid muutusi, mis on iseloomulikud vaskulaarsele dementsusele (30). Eriti oluline on MRT osa subkortikaalsete dementsuste korral, sest subkortikaalsed struktuurid pole KT-s täiel määral hinnatavad.

Pildiagnostilisel uuringul hinnatakse ajusiseste ja ajuväliste liikvoriruumide laiust, iseloomustatakse ajuatroofia sümmeetrilisust, tuues välja atroofiast enam haaratud piirkonnad (eelkõige otsmiku-, oimu- ja kiirusagarad). Kontrastainet degeneratiivsete muutuste korral ei kasutata. MRT-uuring tehakse nii T1- kui T2-režiimis (võimalusel FLAIR-sekventsis) kogu aju anatoomia ja koeliste muutuste hindamiseks ning lisaks T1-režiimis koronaaltasapinnas risti hipokampuse pikiteljega 2–3 mm kihiga hipokampuste atroofia hindamiseks. Vajadusel kasutatakse kvantitatiivseid hindamismeetodeid või poolkvantitatiivset skaalat. Hindamisel tuleb arvestada ealisi muutusi vananemisel.

Funktsionaalsed uuringud aitavad muutusi esile tuua varases staadiumis. Eelkõige uuritakse ajukoe perfusiooni ja metabolismi ning selgitatakse välja suuremate muutuste lokalisatsioon. Perfusiooni uurimiseks kasutatakse vastavalt võimalustele kas KT- või MRT-meetodit (seeriauuring kontrastainega), ühefootonilist emissioontomograafiat (SPET) või positron-emissioontomograafiat (PET); metabolismi uurimiseks kasutatakse MR-spektroskoopiat (MRS), SPET- või PET-uuringut.

Radioloogilised muutused dementsuse eri vormide puhul.

Normaalse vananemise korral esineb ajumahu üldine vähenemine ilma oluliste sagaravahelise erinevusteta. Ajuväliste ja ajusiseste liikvoriruumide laienemine toimub paralleelselt alates viiendast eludekaadist, metaboolseid muutusi PET-uuringul ei ilmne. Üle 60 aasta vanustel inimestel täheldatakse hipokampuse ja amügdala mahu vähenemist ja temporaalsarve laienemist. Infratentoriaalsed liikvoriruumid laienevad hiljem kui supratentoriaalsed liikvoriruumid. Asümmeetriline ja fokaalne liikvoriruumide laienemine viitab patoloogilistele muutustele. MRT-uuringul võib tervetel vanematel inimestel leida perivaskulaarsete ruumide laienemist ja T2-hüperintensiivse signaaliga alla 1 cm läbimõõduga koldeid periventrikulaarses ja enam subkortikaalses valgeaines, mis rohkenevad eluea tõusuga. *Putamen*'i piirkonnas kujuneb kerge raualadestus, mis põhjustab MRTs signaaliintensiivsuse vähenemist.

AD korral täheldatakse iseloomuliku lokalisatsiooniga ajuatroofiat, mis esineb oimu- ja kiirusagaras, haaratud on eelkõige hipokampus. Valgeaine koldelised muutused pole iseloomulikud ja ei ületa ealisi piire. Samas valgeaine koldekahjustuste esinemine ei välista AD, samuti võib esineda vaskulaarse ja neurodegeneratiivse dementsuse segavorm, kuigi kindlad kriteeriumid selle diagnoosimiseks puuduvad.

Funktsionaalsetel uuringutel on ajuperfusioon vähenenud oimu- ja kiirusagaras, hilisemas staadiumis võib see haarata ka frontaalsagaraid. Ajuperfusiooni SPET-uuring on tundlik meetod AD varajasel diagnoosimisel, kuna perfusioonimuutused ilmnevad juba prekliinilises staadiumis, kui pildiagnostilised meetodid on vähem informatiivsed. SPET-uuring võimaldab AD eristada teistest neurodegeneratiivsetest dementsustest ja hinnata prognoosi.

FD puhul esineb ajuatroofia eeskätt frontaalsagarates ja temporaalsagarate eesmistes osades. Muutused on tüüpiliselt kahepoolsed. Ajukoor on oluliselt õhenenud; külgvatsakeste frontaalsarved on enam laienenud kui teised liikvoriruumid; parietaalsagarates tavaliselt muutusi pole, samuti temporaalsagarate ülemises tagumises piirkonnas. Alles hilisemas staadiumis levib atroofia ka kiirusagarate piirkonda. Funktsionaalsetel uuringutel (eeskätt SPET- ja PET-uuringul) leitakse ajuperfusiooni vähenemist ja ainevahetuse muutusi frontaal- ja temporaalsagarates.

LD korral iseloomulikke radioloogilist leidu pole. Perfusiooniuringutel täheldatakse regionaalse verevoolu vähenemist nii temporaal-, parietaal- kui ka oksipitaalpiirkonnas ja väikeajus. Perfusiooni vähenemine kuklasagaras aitab LD eristada ADst.

VD korral leitakse nii KT kui MRT-uringul kortikaalse ja/või subkortikaalse lokaliseerimisega infarktikohtadeid, periventrikulaarse ja sügava valgeaine kahjustust ning lakunaarset tüüpi infarktikohtadeid basaalganglionide piirkonnas ja valgeaines. Penetreerivate arterite lakunaarsed infarktoidid ja isheemilised valgeainekolded võivad sageli koos esineda, mistõttu eristatakse tinglikult peamiselt valgeaine kahjustusega ja peamiselt lakunaarsete kohtadega juhte. Kliiniliselt olulisema tähendusega on lakunaarsed kolded ja laatuvalged sügava valgeaine kahjustus. Tsentraalne ja perifeerne atroofia on VD korral tavaliselt enam väljendunud kui neurodegeneratiivse dementsuse korral, ka perivaskulaarsed ruumid on laienenud. Vaskulaarse kahjustuse puudumine radioloogilistel uuringutel lülitab VD diagnoosi välja. Et kinnitada koldemuutuste isheemilist iseloomu, kasutatakse funktsionaalseid MRT-uringuid (difusiooni- ja perfusioonikujutised) ning MR-spektroskoopiat (31-40).

9. Dementsus ja autojuhtimine

Kognitiivsed häired dementsusündroomi algstaadiumis eeldavad nõustamist autojuhtimise osas. Igal arstliku konsultatsiooni otsus peaks sisaldama hinnangut autojuhtimisõiguse kohta. Eesti seaduste kohaselt puudub arstil kohustus teatada dementsusjuhtudest autoregistrikeskusesse.

Praktiseerimisjuhised

- Dementsuskahtlusega inimesel teostab perearst MMSE, vajadusel suunab eriarstile, kes teostab neuroloogilise läbivaatuse ja psühhiaatrilise intervjuu (standard). Vajadusel suunatakse patsient neuropsühholoogiliseks hindamiseks (võimalus).
- Skriinimiseks kõigil dementsuse diagnoosiga inimestel KT (standard). MRT, SPET, PET ja teised meetodid on vajalikud diagnoosi täpsustamiseks (võimalus).
- Liikvorianalüüs ei ole näidustatud rutiinse diagnostilise tegevusena, ainult näidustusel (standard).
- Arst peab andma nõuande autojuhtimisest või muust kaaskodanikele ohtlikuks osutada võivast tegevusest loobumiseks dementsuse staadiumist lähtuvalt (soovitus).

10. DEMENTSUSE RAVI

Dementsuse ravikäsitus sisaldab kolme komponenti:

- pidev vaimne, füüsiline ja emotsionaalne stimulatsioon veel säilinud võimete alalhoidmiseks;
- käitumis- ja psüühikahäirete vähendamiseks hooldaja teavitamine haiguse olemusest ja sümptomeid leevendavatest suhtlemisviisidest, ning kui see osutub ebatõhusaks, siis hooldatava ravi psühhotroopsete ravimitega;
- kognitiivsete häirete medikamentoosne (sümptomaatiline) ravi antikolinesteraasete (AChE) preparaatidega ja kaltsiumikanali blokaatori memantiiniga.

10.1 Kognitiivsete häirete ravi

Kognitiivsete häirete ravi mittefarmakoloogiliste meetoditega.

Pidev vaimne, füüsiline ja emotsionaalne stimulatsioon veel säilinud võimete alalhoidmiseks on osutunud tõhusaks kognitiivse funktsiooni säilitamisel. Kuigi uuringud on madal tõenduspõhise jõuga, on see meetod kõigi dementsusvormide korral ravisoovituseks (40-45).

Ravi AChE inhibiitoritega

Ravinäidustus on registreeritud kerge ja mõõduka AD korral AChE preparaatidel donepesiil, rivastigmiin ja galantamiin (46-48). Avatud uuringutega on näidatud, et AChE inhibiitorite ravitoime võib püsida 2–3 aastat (49-53). AChE inhibiitorite kasutamine AlzT-haigetel lükkab edasi patsiendi hooldekodusse panemise vajaduse 2–3 aasta võrra ilma eluiga oluliselt pikendamata (54).

Donepesiil (Aricept)

Praeguseks on teostatud 13 nõuetele vastavat uurimust, mis käsitlevad donepesiili toimet. Toimivamaks osutus 10 mg annus. Ravim parandab kognitiivset funktsiooni ja toimetulekut kuni 1 aasta kestnud uuringutes. Donepesiil omab mõningast efekti igapäevatoimingute jätkuva halvenemise ärahoidmisele 12-24 nädalat aga mitte kauem kestnud uuringutes. Järeldusi positiivsest toimest meeleolule ja käitumisele on vähem. (55-60).

Galantamiini (Reminyl) (16-24 mg pro die) iseärasuseks võrreldes teiste AchE inhibiitoritega on selle toime mitte ainult ensüümi inhibeerimisele, vaid ka n-kolinoretseptorite muutmine afiinsemaks (61-65). Galantamiini kasutamisel on tõestatud kõige kauem kestev toime, s.t võrreldes platseeborühmaga püsis ravimit saanud patsientide kognitiivne võimekus parem ka 3aastase kasutamise järel (50).

Läbiviidud uuringutest on 7 tunnistanud nõuetele vastavaks ja kõikides tõestati, et ravim parandab kognitiivset funktsiooni. Suuremad päevased annused osutusid tõhusamaks. Ühes uuringus vähenesid ravi ajal ka käitumishäired ja paranes meeleolu. Ravimiuuringutes on näidatud ravimi positiivset toimet vaskulaarse dementsuse, eriti subkortikaalse vaskulaarse dementsuse korral (60).

Rivastigmiinga (Exelon) ravimisel võib esineda veidi rohkem gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid. Soovitatav on kõrvaltoimete tekke vähendamiseks alustada ravi 1,5 mg-ga, suurendada ravimi annust 1,5 mg kaupa iga 4-8 nädala järel ning soovitatav oleks jõuda annuseni 12 mg päevas. Rivastigmiiniga on korraldatud neli suure patsientide arvuga kvaliteetset ravimiuuringut ja järeldatud, et ravim võib omada positiivset toimet kognitiivsetele funktsioonidele ning kahes uuringus täheldati käitumis- ja psüühikahäirete vähenemist, igapäevategevustega hakkamasaamise paranemist (66).

AchE inhibiitori teise vastu vahetamine ravitoime pikendamise eesmärgil. Kognitiivsete funktsioonide paranemine 24. ravinädalal on ligikaudu sama kõigi koliinesteraasi inhibiitorite puhul ja see viitab nn toime laele ehk maksimaalselt võimaliku toime saavutamisele (ingl k *ceiling effect*). Teades AchE inhibiitorite erinevaid keemilisi omadusi, võiks üht teise vastu vahetades ravitoimet pikendada. Mitmes avatud uuringus (s.t mitte võrdlusuuringutes platseeboga) selgus, et umbes 50%-l patsientidest, kellel ravivastus donepesiilile puudus või kadus ravi käigus, paranesid kognitiivsed funktsioonid ravimisel rivastigmiiniga (67). On käigus ka ravimiuuringud donepesiilravilt galantamiinravile ümberlülitamisest. Senised positiivse kognitiivse ja igapäevaelu toiminguid parandavat toimet andva uuringu andmed põhinevad väikesel hulgal patsientidel (68-70). On välja töötatud konsensus (71), millistel juhtudel tuleb arvesse ühe ravimpreparaadi teise vastu vahetamine ja kuidas seda teha.

Millal lõpetada ravi AchE inhibiitoriga

Seniste uuringute tulemusel saab väita, et positiivset ravitoimet võib näha 3–5 aastat, seda kõigi Eestis kättesaadavate preparaatidega. Praeguseks toetutakse järgnevatele soovitudele (49):

- Positiivseks ravivastuseks on haiguse progresseerumise tempo aeglustumine võrreldes ravieelse jälgimisperioodiga (igapäevatoimingutega hakkamasaamise ja kognitiivsete funktsioonide halvenemist).
- Patsiendid, kellel ravim on veel toimiv (toimivaks peetakse ravimit ka juhul, kui see kas hoiab haiguse sümptomeid samal tasemel või aeglustab sümptomite progresseerumist), peaks ravi jätkama niikaua, kuni patsient jõuab haiguse raskesse staadiumisse, s.t on juba voodihaige ja võimetu rääkima.
- Kui patsiendil on registreeritud positiivne ravitoime, siis peab jätkama ravi AchE inhibiitoriga.
- Patsiendi seisundit peaks jälgima esimese 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist, ning kui ilmneb kiire seisundi halvenemine, peaks ravi siiski jätkama. Otsuse ravi katkestamiseks teevad arst ja lähedane/hooldaja koos igal üksikul juhul eraldi.

Ravi memantiiniga

Dementsuse raviskeemi kuulub ka N-metüül-D-aspartaat (NMDA) retseptoreisse toimiv ravim, memantiin (20 mg pro die). Memantiini registreeritud ravinäidustuseks on mõõdukas ja raske AD.

Mõõdukalt raske ja raske AD all kannatavate patsientide memantiin-ravi tõhusust on näidatud mitmetes uuringutes. Lisaks sedalaadi uuringutes kasutatavate kognitiivsete testide tulemustele, on leidnud kinnitust ka ravimi positiivne efekt ADga inimeste igapäevastele tegevustele ja toimetulekule (72-75). Esimene uuring kerge- mõõduka Alzheimeri tõve korral on samuti näidanud ravimi tõhusust (76).

Ravi diagnoosist lähtuvalt.

Frontotemporaalne dementsuse ravi AchE inhibiitoritega pole leidnud tõenduspõhist kinnitust (77). Käitumishäireid on võimalik ravida kas lühitoimeliste bensodiasepiinide või selektiivsete serotoniini tagasihaarde inhibiitoritega, samuti võib kasutada neuroleptikume (ravisoovitust), samas tõenduspõhine kinnitus puudub ka selle

seisukohale. Osad SSRId võivad sümptoome süvendada (nt HT5-2a retseptoritesse toimivad SSTId, kuna need retseptorid on osade frontotemporaalsete dementsuse vormide puhul defektsed).

Dementsus Lewy kehakestega. LD ravis on oluline hoida tasakaalus parkinsonismi ja psühhootiliste elamuste kupeerimiseks kasutatavaid ravimid. LD puhul on leitud, et antikoliinesteraasid preparaadid annavad kognitiivsete häirete parandamisel hea raviefekti, kuid küllaldane tõendus põhinev kinnitus ravi näidustuseks veel puudub (ravisooitus). Levodopa preparaadid võivad paljudel juhtudel olla tõhusad parkinsonistliku sündroomi leevendamisel (ravisooitus). Sagedane on kaasuv depressioon. Vältima peaks vastastikku toimet vähendavaid ravimeid või mingit sümptomit võimendavat ravimit (nt levodopa ravi sagedaste nägemishallutsinatsioonide korral). Kindla ravistandardina on psühhootiliste elamuste kupeerimiseks mitte konventsionaalsed, vaid atüüpilised neuroleptikumid.

Vaskulaarne dementsus.

Läbi on viidud mitmeid ravimuringuid, mis on tõestanud AD puhul toimivate ravimite tõhusust ka segatüüpi ja vaskulaarse dementsuse korral (53, 57, 60,64,65, 78-82) ja need on osutunud tõhusaks. Subkortikaalsete dementsuste korral on AchE preparaatide toime osutunud tõhusamaks kui kortikaalsete vaskulaarsete dementsuste korral (ravivõimalus).

Praktiseerimisjuhised.

- AchE inhibiitorite kasutamine on näidustatud kerge-mõõduka AD korral (ravistandard), raske dementsuse korral võib olla see ravisooituseks.
- Memantiini kasutamine on näidustatud mõõduka- raske AD ja vaskulaarse dementsuse korral (ravistandard). Kerge-mõõduka Alzheimeri tõve korral ravivõimalus.
- AchE võib vahetada, kui üks ravim ei ole osutunud tõhusaks või esinevad kõrvaltoimed (ravivõimalus).

Käitumise- ja psüühikahäirete ravi.

Käitumishäirete käsitlemine mittefarmakoloogiliste vahenditega

On tunnustatud arvamus, et dementsuse juhtudel peaks farmakoloogilisele ravile eelnema (ja hiljem kaasnema) käitumisravi. Selle ülesanne on parandada patsiendi elukvaliteeti ja parandada meeleolu ning käitumist. Käitumisravi seisneb õiges taktikas dementsuse isikuga suhtlemisel ning eneseväljendusest arusaamisel. Eesmärgiks on pakkuda turvaline ja sujuv igapäevaelu ning stressi tekitavad olukorrad võimalikus ulatuses kõrvaldada, siis peaks vähenema vajadus psühhotroopsete preparaatide järele. Tõendus põhinev teaduslik alus sellele meetodile on vähene, tegemist on põhiliselt spetsialistide kogemusel põhinevate soovitusetega (83-86). Tegelerapia ravimeetodina on end hooldeasutustes õigustanud (40-42) (ravivõimalus).

Praktiseerimisjuhised

- Pereliikmetele õpetamise programmid parandavad pere toimetulekuvõimet ja vähendavad stressi ning lükkavad edasi hooldekodusse paigutamise vajadust (võimalus).
- Hooldeasutuste töötajate koolitusprogrammid dementsuse patsiendiga suhtlemiseks vähendavad antipsühhootilise ravi vajadust (standard).

Psühhoosi ja agiteerituse farmakoteraapia

Antipsühhootilise ravi eesmärk on vähendada paranoilisust, hallutsinatsioone ning liigset kahtlustamist ja vaenulikkust, samuti nendega kaasnevaid käitumishäireid, nagu agiteeritust ja agressiivsust. Sageli on otstarbekas vähendada ärevust. Enne medikamentooset vahelesegamist tuleb teada, millist sümptomit pärssida on esmaeesmärgiks. Tuleb valida selleks sobivaim ravimpreparaat ning järjepidevalt kontrollida, kas häiriv sümptom selle mõjul väheneb. Kuna enamiku eeltoodud sümptomite raviks kasutatakse samu vahendeid, on neid käsitletud koos.

Psühhoosiliste elamuste medikamentoosne pärssimine sõltub patsiendi distressi ulatusest. Õigustatud on see juhtudel, kui hoolealune osutub hooldajale või endale ohtlikuks. Kui patsient on tugevas stressis ja kaasneb ärevus, agressiivsus ning vägivaldsus, on näidustatud psühhofarmakoloogiline sekkumine.

Agiteeritusena võib avalduda üldmeditsiiniline probleem, näiteks mitteravitud valusündroom, depressioon, unetus või deliirium, seega võib käitumishäire taanduda põhihaiguse raviga. Kui agiteeritus püsib, peaks esialgu proovima käitumisravi ning kui see ei aita, siis rakendama farmakoloogilist sekkumist. Pidevalt peaks hindama ja ümber hindama ravi vajalikkust. Haiguse progresseerudes paljud sümptomid muutuvad ja kaovad, seega võib osutada vajalikuks annust kas suurendada, vähendada või ära jätta.

Alati on enne raviga alustamist põhjust kontrollida, milliseid ravimeid patsient käesoelvalt tarvitab, sest vanemaealistel võivad mitmed ravimid tavaannustes esile kutsuda psühhoosi.

Antipsühhootilised ravimid

Ravimitest on dementsusega kaasnevaid psühhootilisi sümptomeid ja käitumishäireid kõige tõhusamalt leevendanud antipsühhootikumid.

Konventsionaalsetest antipsühhootikumdest on enimkasutatavad melperoon ja haloperidool. Kõrvatoimeid esineb ligi pooltelt antipsühhootikumidega ravitutest.

Antipsühhootikumidega läbi viidud võrdlevaid uuringuid on tehtud vähe ning neist ei saa eelistusi välja lugeda. Üldiseks raviprintsiibiks on alustada ravimi väikese annusega, suurendades seda järkjärgult.

Preparaadi valik sõltub domineerivatest kõrvaltoimetest. Kui patsient on tundlik antipsühhootikumide antikolinergiliste kõrvaltoimete suhtes, siis võiks valida tugevamatoimelise haloperidooli, kui aga domineerivad parkinsonismi kõrvalnähud, siis eelistada teisi. Somnolentsust ja sedatsiooni põhjustavaid preparaate on soovitatav kasutada õhtusel ajal, eriti uinumisraskuste korral. Konventsionaalsetest antipsühhootikumidest on eriti kasutatud haloperidooli. Ööpäevane annus peaks olema 2-3 mg, väiksem soovitud toimet ei avalda. Suuremaid annuseid taluvad paremini nooremad ja vähem tundlikud patsiendid.

Kui konventsionaalsed antipsühhootikumid avaldavad antipsühhootilist toimet dopamiini retseptoreid blokeerides, siis uut tüüpi preparaadid blokeerivad ka serotoniinergilist ülekannet. Ravimiuuringud agressiivsuse ja psühhootiliste elamuste pärssimisel risperidooniga (1 mg *pro die*) ja olansapiiniga (5-10 mg *pro die*) on osutunud tõhusaks (87-92). Antipsühhootikumidele omaseid kõrvaltoimeid suuremat

annust saanud rühmas küll esines, kuid need olid võrreldes konventsionaalsete antipsühhootikumidega leebemad (90). 1 mg-se päevase annuse korral ei olnud kõrvalnähte rohkem kui platseeboravimit saanud rühmas.

Uut tüüpi antipsühhootikumid pärsivad ka LD-ga kaasnevaid psühhootilisi elamusi. Teadaolevalt on selle diagnoosiga patsiendid antipsühhootikumide kõrvaltoimete suhtes eriti tundlikud (93). Esialgsetel andmetel on uued preparaadid LD puhul paremini talutavad.

Bensodiasepiinid

Ravimuringute alusel on näidatud, et bensodiasepiinid vähendavad käitumishäireid rohkem kui platseeboravimid, kuid vähem kui antipsühhootikumid (94).

Põhilised bensodiasepiinide kõrvaltoimed on liigne sedatsioon, tasakaaluhäired ning sellest tulenevad kukkumised, segasusseisund ja deliirium, samuti paradoksaalne ärevus ja pidurdamatus. Kognitiivsed funktsioonid võivad seda tüüpi preparaatide toimel halveneda. Need ravimid põhjustavad hingamise supressiooni ning seega süvendavad uneperioodil esinevaid hingamishäireid. Kõrvalnähud sõltuvad annusest, seega peaks kasutama väikseimat toimivat annust. Pika poolestusajaga preparaatide korral võib minna nädalaid püsiva kontsentratsiooni saavutamiseks veres, seetõttu tuleks nendega olla eriti ettevaatlik.

Bensodiasepiinidel on eeliseid teiste psühhotroopsete preparaatide ees agiteerituse ravimisel, eriti kui agiteeritusega kaasneb ärevus. Selle rühma preparaadid võivad sobida patsientidele, kellel agiteeritus esineb harva (ordineerimine vajadusel) või kui on vajalik rahustamine mingiks kindlaks protseduuriks. Arvestades pidurdatuse, sedatsiooni, kukkumiste ja deliiriumi võimalikkust, tuleks bensodiasepiine kasutada dementsusele iseloomulike käitumishäirete raviks nii vähe kui võimalik. Kui bensodiasepiine on kasutatud pikema aja (näiteks kuu) jooksul, tuleb ravimivõtmist ära jätta aeglaselt annust vähendades, et ei tekiks võõrutusnähte (94).

Depressiooni ravi

Depressioon on sagedane dementsusega kaasnev sümptom. Degeneratiivsed ja vaskulaarsed muutused vähendavad monoamiinsete virgatsainete hulka ajus. Need neurotransmitterite tasakaalu nihked võivad olla depressiooni kujunemise aluseks.

Depressioon raskel ning püsival juhul vajab ravi antidepressandiga. Ravida tuleks ka patsiente, kellel sümptomid vastavad ainult osaliselt raske depressiooni diagnoosile.

Antidepressiivsete ravimite ordineerimise eesmärk on apaatsuse vähendamine, mis on omane nii AD-le kui ka muud liiki, eriti frontaalsagara kahjustust põhjustavale dementsusele.

Enne antidepressiivse ravi alustamist oleks soovitatav asendada depressiooni põhjustada võivad ravimid.

Antidepressandid

Depressiivsele dementsusele ravimit valides tuleb mõelda võimalikele kõrvaltoimetele ja ohutusele. Kaasuvad haigusseisundid piiravad valikut. Ravimuuringuid on küll läbi viidud, kuid Cohrani 2005. a. lõpu ülevaatele toetudes ei ole nende alusel võimalik hinnata ravimite ohutust ega tõhususe olulisust dementsuse korral, samuti puuduvad võrdlevad uuringud. Cohrani andmebaasi analüüsil ainsana sobivaks hinnatud uuringu alusel on SSTI-dega (sertraniiliga ja fluoksetiiniga) ravimi tõhusust näidatud väikesel uuringugrupil (95,96) Tritsükliilised preparaadid, samuti ka SSTI-d inhibeerivad tsütokroomi P-450 süsteemi maksas ja võivad suurendada teiste ordineeritud ravimite kontsentratsiooni veres (näiteks antipsühhootikumid). Teoreetiliselt võiksid headtoimet omada serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitrid (SNTI-d). Avatud uuringus on näidatud, et AD kaasneva depressiooni raviks sobiks SNTI milnatsipraan (97), mis ei inhibeeriks tsütokroomi P-450 süsteemi (98). Uuemate preparaatidega uuringuid ei ole publitseeritud

Unehäirete ravi

Unehäired ei ole tavaliselt siiski nii häirivad või ohtlikud kui ravimite kõrvalnäht. Enne ravi alustamist peaks mõtlema unepäikuse võimalikkusele, sest ravi bensodiasepiinidega võib hingamist pärssides seda seisundit halvendada. Esmaeesmärgiks on koostöö hooldajatele õigest unehügieenist ja käitumisravist ning esimese sellelaadse randomiseeritud ja kontrollgrupiga võrreldud ravimiuuringu tulemused viitavad AD haigete unekvaliteedi paranemisele õige unehügieeni ja käitumisravi korral (99).

Uuringud zolpideemiga on näidanud, et annus 10 mg on sobivaim: piisavalt sügav uni ja vähem kõrvaltoimeid kui suuremate annuste puhul. Kliiniliste kogemuste alusel soovitatakse ka antipsühhootikumide väikeses annuses (nt haloperidool 0,5 – 1,0 mg). Bensodiasepiine soovitatakse vähem ja ainult väikestes või keskmistes annustes ning lühitoimelisi või keskmise toimeajapikkusega preparaate. Neid võib kasutada lühikest aega ja raskete unehäirete korral.

Millist ravimit valida, sõltub kaasuvatest sümptomitest. Kui esineb ka psühhootilisi ilminguid, sobib vastunäidustuste puudumisel kasutada enne uinumist sedatiivset antipsühhootikumi. Kui unehäire esineb koos depressiooniga, siis võib soovitada sedatiivsete omadustega antidepressanti. Ärevusseisundi domineerides on valikravimiks bensodiasepiinid (94).

Praktiseerimisjuhised.

- Agiteeritust ja psühhootilisi medikamentooselt ravida juhtudel, kui mittefarmakoloogiline käsitlustaktika ei aita (ravistandard). Atüüpilised antipsühhootikumid on vähemate kõrvaltoimete tõttu paremini talutavad (ravisooitus).
- Depressiooni peaks ravima SNRI ja SSRI –dega vastavalt preparaadi kõrvaltoimete profiilile (ravisooitus). Tritsüklilised preparaadid pole näidustatud (standard)
- Raskeid unehäireid võib lühiaegselt ravida zolpideemi ja zopiklooniaga (ravivõimalus), oluline on koolitusprogramm hooldajatele õigest unehügieenist (ravisooitus).

Käitumis- ja psüühikahäirete ravi sõltuvalt nosoloogilisest diagnoosist.

Psühhotroopsete ravimite kasutamisel tuleks arvestada nosoloogilist diagnoosi. Teades et frontotemporaalse dementsuse korral on oluliselt väljendunud 5HT₂ retseptorite kahjustus, siis teatud antipsühhootikumid ei ole soovitatavad, millel on afiinsus just eriti neile retseptoreile (nt risperidoon). Neuroleptikumi valik sõltub ka sellest, kas patsiendil kaasnevad ekstrapüramidaalsed sümptomid, mida mõned antipsühhootikumid süvendavad.

Ka antidepressandi valikul tuleb juhendada patsiendil kaasuvatest sümptomitest. Kui domineerib apaatus, peaks kasutama stimuleeriva toimega antidepressanti, kui ärevus siis rahustavat. Kui kaasneb liigsöömine, siis peaks sellest lähtuma ka antidepressandi valik ja mitte kasutama isutõstvaid preparaate.

Ravitulemuse hindamine peaks olema depressiooni korral 2-3ndal ravikuul, antipsühhootilisel preparadil alates teisest ravinädalast. Antipsühhootikumi kasutamise vajadust peaks ümber hindama vähemalt korra 1-2 kuu jooksul. Haiguse progresseerudes psüühikahäirete olemus ja seega ka ravivajadus muutub. Ravi muutmise peaks otsustama psühhiaater. Pearingsti ülesanne on välja selgitada lähedaselt psüühikahäire olemuse muutus ja anda soovitus spetsialisti konsultatsiooniks.

11. DEMENTSUSE STAADIUMID JA VASTAV RAVI

Dementsuse staadium määratlema nii kognitiivse häire raskuse kui igapäevatoimingutega hakkamasaamise järgi (GDS) (20). Staadiumist sõltub ka diagnostiliste protseduuride sagedus ja valik.. Staadiumide kirjeldus on toodud lisa 8.

Kerge kognitiivne häire (GDS 3 STAADIUM).

See staadium võib, aga ei pruugi kujuneda dementsuseks. Pearingsti tasandil mõelda depressiooni või ärevuse esinemisvõimalusele ning välistada vaimset seisundit mõjutada võivad somaatilised põhjused. Soovitatav suunamine spetsialisti konsultatsioonile. Näidustatud neuropsühholoogiline komplekshinnang, mida esialgu korrata dünaamika jälgimiseks 1 kord aastas. Neurovisualiseerimise kindlasti näidustatud vaskulaarsete riskifaktorite esinemisel või neuroloogilise koldesümptomaatika ja/või peavalu korral, teistel juhtudel absoluutset näidustust ei ole. Medikamentoosne ravi pole näidustatud

Kerge dementsus (GDS 4 STAADIUM)

Näidustatud neuroloogilise ja psühhiaatriliste seisundi hindamine. Varases kergekujulise haiguse staadiumis patsiendile soovitada AchE preparaate. Patsiendi seisundit hinnata 1 kord aastas. Kindlasti üks kord haiguse vältel neurovisualiseerimine, nüüd absoluutne näidustus. Neuropsühholoogilised testimised dünaamika ja haiguse progresseerumiskiiruse hindamiseks vähemalt 2 korda, 1-aastase intervalliga.

Algstaadiumis on sagedane depressioon, vajadusel alustada ravi antidepressandiga. Arvestada kalduvust suitsidaalsusele ka ilma depressiooni ilminguteta.

Mõõdukas dementsus (GDS 5 STAADIUM)

Ka selles staadiumis soovitada ravi AchE preparaadiga või memantiiniga.

Sagedased on hallutsinatsioonid ja illusioonid, käitumishäired. Kui sümptomid ei põhjusta liigseid pingeid, siis piisab soovitustest õigeks patsiendiga suhtlemiseks, kui aga kaasnevad agressiivsus ja vaenulikkus, tuleb alustada ravi väikestes annustes antipsühhootiliste vahenditega. Depressioon on võimalik selleski staadiumis ning seda tuleks arvestada haige hindamisel ja ravis.

Selles staadiumis on näidustatud konsultatsioonid ambulatoorse spetsialisti poolt 1 kord aastas seisundi monitoorimiseks ja ravimite kasutamise korral sagedamini, ravivajaduse püsimise hindamiseks. Kindlasti peab olema pandud nosoloogiline diagnoos. Kui selleks võimatus puudub, siis vähemalt lisaks dementsussündroomi diagnoosile ka kõige tõenäolisem diagnoosihüpotees. Vahepealsel perioodil lahendab meditsiinilised probleemid perearst.

Raske dementsus (GDS 6 STAADIUM) ja sügav dementsus (GDS 7 STAADIUM)

Ravi võib küll jätkata, kuid samuti on mõeldav see katkestada ja siis hinnata, kas ravi enam mõjustaski seisundit. Ravimuringute andmed selles dementsuse staadiumis patsientidel puuduvad. Depressiooni ei peaks selles staadiumis enam esinema. Psühhootilisi sümptomeid tuleks ravida juhul, kui nad hooldajale väga segavalt või ohtlikult mõjuvad, või kui on näha, et haigele endale liigset stressi põhjustavad. Selle staadiumi patsiendid on tavaliselt perearsti vastutusalas või hooldekodus.

LISAD

LISA 1. Dementsuse põhjused

NEURODEGENERATIIVSED

Alzheimeri tõbi

Pick'i tõbi

Parkinsoni tõbi

Huntingtoni tõbi

Progresseeruv supranukleaarne paralüüs

Amüotroofiline lateraalskleroos

Olivopontotserebellaarne degeneratsioon

Oftalopleegia pluss

Metakromaatiline leukodüstroofia

Hallerwordeni-Spatz'i tõbi

Spinotserebellaarne degeneratsioon

Wilsoni tõbi

VASKULAARNE DEMENTSUS

Multiinfarktne (valdavalt kortikaalne)

Subkortikaalne

Lakunaarsed infarktid

Binswangeri tõbi

Kortikaalsed mikroinfarktid

Segatüüpi (kortikaalne ja subkortikaalne)

RAVIMID JA TOKSIINID (sh krooniline alkohoolne)

INTRAKRANIAALSED EKSPANSIOONID: kasvaja, abtsess, subduraalne

hematoom

ANOKSIA

TRAUMA (peatrauma, *dementia pugilistica*)

NORMAALRÕHU HÜDROTSEEFALUS

INFEKTSIOOSSED DEMENTSUSED

Creutzfeldti-Jakobi tõbi

AIDS

Viiruslik entsefaliit

Progresseeruv multifokaalne

Leukoentsefalopaatia

Behçeti sündroom

Neurosüüfilis

Krooniline bakteriaalne meningiit

Krüptokokk-meningiit

Teised fungaalsed meningiidid

METABOOLSED DEMENTSUSED

Metakromaatiline leukodüstroofia

Hüpotüreoidism

Hüpertüreoidism

Paratüreoidnäärme haigused

Cushingi sündroom

Adrenaalne leukodüstroofia

Dialüüsist põhjustatud dementsus

Neerupuudulikkus

Maksapuudulikkus

TOITUMUSLIKUD PÕHJUSED

Wernike Korsakoffi sündroom

Vitamiin B1, B12 defitsiit

Folaatide defitsiit

Pellagra (PP defitsiit)

Marchiafava-Bignami tõbi

KROONILISED PÕLETIKULISED PROTSESSID

Whipple'i tõbi

Luupus ja teised kollageen-vaskulaarsed häired

Sclerosis multiplex

LISA 2. Alzheimeri tõve kliinilise diagnoosimise kriteeriumid, NINCDS-ADRDA (22)

TÕENÄONE AD (PROBABLE)
Dementsus diagnoositud kliiniliselt ja dokumenteeritud vaimse seisundi miniuurin kinnitatud neuropsühholoogilisel uuringul
Haaratud kaks või enam kognitiivset valdkonda
Progresseeruv kulg
Teadvusseisund pole häiritud
Puuduvad dementsust põhjustada võivad süsteemsed haigused
TÕENÄOSE AD diagnoosi toetavad
Afaasia, agnoosia, apraksia progresseerumine
Käitumisstereotüüpide häirumine igapäevaelus
Perekonnas varem esinenud juhud
Visualiseerimisel progresseeruv ajuatroofia, mittespetsiifilised muutused EEG-s ja liik normaalne
TÕENÄOSE AD diagnoosiga ei sobi
Järsk algus
Neuroloogilise koldeleid haiguse varases staadiumis
Epileptilised hood või kõnnakuhäire haiguse varases staadiumis
VÕIMALIKU AD diagnoos (POSSIBLE)
Piisab ainult dementsussündroomist, kui on välistatud teised dementsust põhjust haigused
Võimalikud kõrvalekalded haiguse alguses, kliinilistes ilmingutes või kulus.
Kasutatakse ka juhul, kui on leitud süvenev ühe kognitiivse funktsiooni häire (n progresseeruv afaasia)
KINDEL AD (DEFINITE)
Kliiniliselt tõenäose AT kriteeriumid ja histopatoloogiliselt biopsial või autopsial saad haigusele iseloomuliku leiuga

LISA 3. Igapäevatoimingute raskenemine AD eri staadiumides.

<i>Apraksia tõttu raskusi põhjustavad kompleksed ülesanded</i>	
Varased sümptomid	<ul style="list-style-type: none">• Vähene tähelepanu riitumise korrektsusele• Kodutöodes raskemate tegevuste vältimine• Kahanev toimetulek kodu- ja aiatöödega. Probleemid keel- ja finantsasjades• Halvnev autojuhtimisoskus (ainult tuttavas ümbruses)
Väljakujunenud haigus	<ul style="list-style-type: none">• Riided pannakse selga vales järjekorras• Vajab osaliselt abi riitumisel ja pesemisel• Majapidamisoskused ilmselt kahjustatud• Raskused lihtsamate arveldustega (ostud kaupluses)• Autojuhtimine keelatud
Hilisstaadium	<ul style="list-style-type: none">• Vajab abi riitumisel ja pesemisel• Ei oska kasutada nuga ja kahvlit, vajab lusikat

LISA 4

Global Deterioration Scale (GDS) (20).

Valige seisundile kõige rohkem vastav staadium, põhinedes kognitiivsele seisundile

1. Ei esine subjektiivseid kaebusi ega mäluhäiret. Küsitlusel ei ilmne mäluhäiret.
2. Subjektiivsed kaebused mäluhäirele, kõige sagedamini järgnevates valdkondades.

- a. Unustab kuhu on asetanud igapäevased asjad.
- b. Unustab nimesid, mida enne hästi teadis.

Kliinilisel küsitlusel mäluhäire ei objektiviseeru.

Tööülesannetes ega sotsiaalses suhtluses objektiivset defitsiiti ei ilmestu.

On adekvaatselt mures oma sümptomite tõttu.

3. Selgesti väljendunud varane defitsiit.
Haigusilmingud rohkem kui ühes järgnevatest valdkondadest.
 - a. Patsient võib mittetuttavas piirkonnas reisisid eksida.
 - b. Töökaaslased märkavad patsiendi suhteliselt halba hakkamasaamist.
 - c. Sõna- ja nimeleidmisraskus muutub lähedastele märgatavaks.
 - d. Patsiendile jääb loetud tekstiloigust või raamatust suhteliselt vahe meelde.

e. Patsiendil võib ilmnedu vähenenud võime meelde jätta asja tutvustatud inimeste nimesid .

f. Patsient võib kaotada vaartesemeid või neid valesse kohta asetada.

g. Testimisel ilmneb kontsentreerumisraskus.

Objektiivne tunnistus mäluhäirest ilmneb ainult intensiivsel intervjuerimisel.

Suuremaid tööalaseid või sotsiaalseid vilumusi nõudva tegevuse. teostamise oskus väheneb.

Patsiendil hakkab ilmnema eitamine.

Sümptomeid saadab sageli kerge või mõõdukas ärevus.

4. Selgesti väljendunud defitsiit hoolikal kliinilisel küsitlusel
Defitsiit väljendub järgmistes valdkondades.
 - a. Asjajuhtunud või hiljutisi sündmuste kohta teadmised vähenenud.
 - b. Võib esineda raskusi enda elusündmuste meenutamisel.
 - c. Kontsentreerumisraskus järjestikuste lahutustehete sooritamisel.
 - d. Vähenenud suutlikkus reisimisel ja finantsasjade korraldamisel.

defitsiiti ei esine järgnevates valdkondades.

a. Orienteerumine ajas ja kohas.

b. Tuttavate isikute ja nägude äratundmine.

c. Suutlikkus reisida tuttavates paikades.

Oskamatus komplekssete ülesannete lahendamisel.

Häire eitamine on juhtiv kaitsereaktsioon.

Emotsioonide lamemine ja keerukamate olukordade vältimine.

5. Patsient ei saa enam mõningase kõrvalise abita eluga hakkama
Patsient ei ole intervjuu kaigus võimeline meenutama olulisi tahke oma praegusest elust, nt:

- a. Aastaid sama pusinud aadressi ega telefoninumbrit.
- b. Lahisugulaste nimesid (nagu lastelaste).
- c. Kooli nime, kust ta sai lõputunnistuse

Sagedasti mõningane desorientatsioon ajas (kuupäev, nädalapäev, aastaeg jne) või kohas. Haritud inimesel võib olla raskusi 40st 4 kaupa või 20st 2 kaupa lahutamiseiga. Selles staadiumis on patsiendil teadmised paljudes ennast ja teisi puudutavatest faktidest säilinud. Tavaliselt teavad nad enda, abikaasa ja laste nimesid. Nad ei vaja abi ei vannitoas ega söömisel, kuid neil võib olla raskusi ilmale vastavalt riietuda.

6. Võivad juhuslikult unustada abikaasa nime, kellest nad on täielikult eluliselt sõltuvad.

On suurel määral mitteteadlikud hiljutistest sündmustest ja enda elu kogemustest.

Säilinud on üksikud teadmised ümbritsevast: aasta, aastaeg jne.

Võivad esineda raskused 10 piires 1-ga arvutamisel, seda nii edaspidi kui tagurpidi.

Vajavad mõningast abi igapäevatoimingutes:

Võib kujuneda pidamatus.

Tavaliselt vajavad abi liikumisel, kuid üksikutel juhtudel on võimelised tuttavas ümbruses liikuma.

Ööpäevarütm sageli häiritud.

Suudavad peaaegu alati meenutada oma nime.

Säilitavad sageli võime eristada tuttavaid mittetuttavatest isikutest oma keskkonnas.

Esinevad isiksuse- ja emotsionaalsed muutused, mis võivad olla erineva iseloomuga ja hõlmavad:

- a. Luulumõtted (nt patsient süüdistab abikaasat pettuses, võib raakida ettekujutatud isikutega või iseenese peegelpildiga)
- b. Obsessiivsed sümptomid nt patsient jätkuvalt kordab lihtsaid puhastusprotseduure
- c. Ärevussümptomid, agiteeritus, võib esineda isegi varem mitteesinevad vägivaldset käitumist
- d. Kognitiivne abuulia nt tahtejõu kadu, kuna patsient ei suuda hoida mõtet piisavalt kaua, et määrata tegevuse eesmärki.

7. Kõik verbaalsed oskused on selles staadiumis kadunud.

Staadiumi varases etapis ollakse võimelised ütlema nii sõnu kui lauseid kuid kõne on väga piiratud. Hiljem ei ole enam arusaadavat kõnet üldse – ainult arusaamatud häälightsused ja juhuslikud näiliselt unustatud sõnad ja laused.

Pidamatus, vajab abi hügieenis ja söömisel.

Põhilised psühhomotoorsed oskused (nt oskus kõndida) on kadunud. Näib, et aju ei ole enam võimeline kehale ütlema, mida see peaks tegema. Esineb üldine rigiidsus ja sageli esinevad primitiivsed refleksid.

LISA 5. Tõenäose ja võimaliku Lewy kehakeste dementsuse diagnoosimise kriteeriumid (26,27).

Diagnoosi aluseks on peamise sümptomina (*central symptom*) progresseeruv vaimse võimekuse langus määral, mis segab osavõttu ühiskonnaelust ja kutsetööst. Mäluhäired ei pea tingimata ilmema varases staadiumis, kuid tulevad kindlalt ilmsiks haiguse progresseerudes. Tähelepanuvõime, frontaalsed ja subkortikaalsed funktsioonid ja ruumitaju ning orientatsioon on eriti häiritud.

Kaks järgmist olulist sümptomit (*core symptom*) on vajalikud võimalikuks diagnoosiks ja üks tõenäoseks diagnoosiks

1. Kognitiivse võimekuse fluktureerumine - eriti tähelepanus ja reaktsioonikiiruses
2. Taastuvad süsteempärased nägemishallutsinatsioonid (detailsed ja hästiformeerunud)
3. Motoorne defitsiit parkinsonistliku sündroomina.

Diagnoosile viitavad sümptomid.

Kui esineb neist üks või mitu ja samas on olemas üks või mitu olulist sümptomi võib diagnoosida tõenäolist Lewy kehakestega dementsust. Kui keskseid sümptoome ei ole, siis ühe-kahe viitava sümptomi esinemisest piisab võimaliku Lewy kehakestega dementsuse diagnoosiks. Tõenäolist Lewy kehakestega dementsust ei tuleks diagnoosida ainult viitavate sümptomite esinemisel.

1. REM une häire
2. Raskekujuline ülitundlikkus neuroleptikumide suhtes
3. Basaalganglionides dopamiini transporterite haaramine visualiseeritav SPET uuringul

Diagnoosi toetavad sümptomid. Kui üks või mitu neist sümptomitest esinevad ja kui esineb vähemalt üks oluline sümptom, siis võib püstitada tõenäolise diagnoosi. Kui ühtegi olulist sümptomit ei esine, siis ühe või kahe diagnoosi toetava sümptomi esinemisel võib püstitada võimaliku diagnoosi. Tõenäolist diagnoosi ei saa püstitada ainult diagnoosi toetavate sümptomite kaasnemisel dementsusele.

1. Korduvad kukkumised, minestamine
2. Transitoorsed teadvuskaotushood
3. Raske autonoomse närvisüsteemi häire, nt ortostaatiline hüpotensioon, kusepidamatus

4. Tundlikkus neuroleptikumide suhtes
5. Süsteempärased pettekujutlused
6. Hallutsinatsioonid ka teistes sensoorsetes süsteemides peale nägemise
7. Depressioon
8. Temporaalsagara mediaalsed struktuurid suhteliselt säilinud (KT, MRT)
9. SPET visualiseerib langenud perfusiooni kuklasagaras
10. Südame stsintigraafia I-123 metaiodobensüül guanidiiniga (näitab südame postganglionaarset sümpaatilist innervatsiooni) on vähenenud
11. Väljendunud aeglased lained EEG-s, temporaalsagaras mööduvad teravad lained
Diagnoosi ei toeta
1. Insult, neuroloogiline koldeleid või vastav leid visualiseerimisel
2. Mõne somaatilise haiguse esinemine (läbivaatuse ja uuringute alusel) või muu neuroloogilise haiguse esinemine raskusastmes, mis on küllaldane kliinilist pilti põhjustama.
3. Kui parkinsonism ilmneb esmakordselt alles dementsuse raskes staadiumis.

LISA 6. Frontotemporaalne dementsus. Diagnoosi kriteeriumid. (28,29).

Märkamatu algus, aeglane progresseerumine
Domineeriv sümptom on käitumishäire, mis ilmneb haiguse varases staadiumis.
Eneseteadvuse vähenemine (isiklik hügieen ja enese korrashoid halvenenud)
Sotsiaalsete vilumuste ja oskuste kadu
Pidurdamatus (nõudlik ja väljakutsuv seksuaalkäitumine, sobimatu naljatlemine)
Impulsiivsus, kerge ärrituvus, hüperoraalsus (dieedi muutused, liigsöömine alkoholipruukimine või suitsetamine)
Sotsiaalse suhtluse vähenemine ja kadu
Stereotüüpne ja perseveratiivne käitumine (ekslemine, korduv käteplaksutamine laulmine või ümismine, rituaalne riietumine)
Häiritud sõnaline eneseväljendus
Aspontaansus ja säästlik sõnakasutus
Stereotüüpsus
Ehholaalia
Kalduvus monopoliseerida vestlus
Kehalised sümptomid
Varased primitiivsed (frontaalsed) refleksid
Varane pidamatus
Hiline akineesia, rigiidsus, treemor
Madal ja labiilne AR
Sotsiaalne käitumine, arutlusoskus ja kõne on mälu funktsiooniga võrreldes ebaproportsionaalselt rohkem kahjustatud

LISA 7. Vaskulaarse dementsuse diagnoosimise kriteeriumid, NINDS- AIREN

Tõenäose vaskulaarse dementsuse kliinilise diagnoosi kriteeriumid
1. Dementsuse diagnoos, s.o mälu ja veel vähemalt kahe kognitiivse valdkonnas takistab igapäevatoiminguid
2. Ajuveresoonkonna haigus anamneesis Neuroloogilised ärajäämanähud Leid neurovisualiseerimisel: kas väikese veresoone varustusala infarkt, ül- strateegiliselt olulises piirkonnas või difuusne ulatuslik valgeainekahjustus
3. Dementsus on ajuveresoonkonna haigusega seotud ajaliselt: kujunenud 3 kuu jooksul pärast teadaolevat infarkti või siis kognitiivsete funktsioonide halvenemisega äkiliselt või astmeliselt
Tegurid, mis ei räägi vastu vaskulaarse dementsuse diagnoosile
Varane kõnnakuhäire
Tasakaaluhäired või sagedased kukkumised anamneesis
Varased põieprobleemid uroloogilise haiguse puudumisel
Pseudobulbaarparalüüs
Meeleolu- ja isiksusehäired
Tegurid, mille korral vaskulaarse dementsuse diagnoos on ebatõenäone
Varane mäluhäire ja selle ja teiste kognitiivsete funktsioonide häire progresseerum- visualiseeru vastutavate piirkondade fokaalne kahjustus
Peale kognitiivsete häirete ei esine teisi neuroloogilisi koldesümptome
KT ja MRT ei too ilmsiks ajuinsuldile viitavat leidu
Võimalik vaskulaarne dementsus
Esinevad dementsus ja neuroloogiline koldesümptomaatika, kuid neurovisualiseeri- kindel insult ei kinnitu
Puudub kindel ajaline seos insuldi ja dementsuse tekke vahel
Märkamatu algus, kulu iseärasused (stabiilsusperiood või paranemine) kui on tõe- insuldi esinemisest anamneesis
Kindel vaskulaarne dementsus
Vastavus tõenäose vaskulaarse dementsuse kliinilistele kriteeriumidele
Insult kinnitunud kas biopsial või autopsial
Amüloidnaastude ja neurofibrillaarsete kämpude arv ei ületa eale vastavat
Puuduvad teised haigused, mis võiksid põhjustada dementsust.

13. Kasutatud kirjandus

1. Gifford DR, Cummings JL. Rating dementia screening test: methodologic standards to rate their performance. *Neurology* 1999;52:224-7.
2. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population based cohorts. *Neurology* 2000;54:S4-S9.
3. Hebert LE, Scherr PA, Bienias JL, et al. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003; 60:1119-22.
4. Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Evans DA. Annual incidence of Alzheimer disease in the United States projected to the years 2000 through 2050. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001;15:169-73.
5. Knopman DS, Braedly BF, Petersen RC. Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1290-308.
6. Morris JC. Dementia update 2005. *Alz Dis Assoc Disord* 2005;19:100-17.
7. Wilson RS, Bennet DA, Bienias JL. Cognitive activity and incident AD in a population based sample of older persons. *Neurology* 2002;59:1910-14.
8. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003;348:2508-16.
9. Holzman RE, Rebock GW, Saczynski JS. Social network characteristics and cognition in middle aged and older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2004;59:278-84.
10. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 2004;3:343-53
11. Larson EB, Podewils L, Guallar E. Regular exercise may delay onset of dementia. *Ann Intern Med* 2006;144:73-81.
12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini- mental status: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975;12:189-198.
13. Psüühika ja käitumishäirete klassifikatsioon RHK 10., Kliinilised kirjeldused ja diagnostilised juhised, Tartu Ülikool, Tartu 1995.
14. Knopman DS, Braedly BF, Petersen RC. Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1290-308.
15. Cummings J. Neuropsychiatric and behavioural alterations and their management in moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology* 2005;S18-S24.
16. Lopez OL, Becker JT, Sweet RA. Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15:346-53.
17. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, Dekosky ST. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence based review). report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-42.

18. Petersen RC. Conceptual overview. In: Petersen PC, ed. *Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer disease*. Oxford, England, Oxford University press; 2003:1-14.
19. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer Disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
20. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-9.
21. McKeith I, Galasko D, Kosaka K et al, Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB: International workshop. *Neurology* 1996; 47: 1113-24.
22. McKeith, IG., Dickson DW, Lowe J, Emre M., O'Brien JT, Feldman. H, Cummings J, et al Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005;65:1863-72.
23. The Lund and Manchester groups. Consensus statement. Clinical and Neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 416-8.
24. Neary D, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M et al., Frontotemporal lobar degeneration:a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51:1546-54.
25. Roman GC et al, Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43:250-60.
26. Green J. *Neuropsychological evaluation of the older adult*. 311 p. San diega, San Fransisco, New york, Boston, London, Sydney, Tokyo. Academic Press 2000.
27. Petrella JR, Coleman RE, Doraiswamy PM. Neuroimaging and early diagnosis of Alzheimer disease: a look to the future. *Radiology* 2003;226:315–336.
28. Johnson BA. Imaging strategies for dementia. In: *Advanced MRI 2002 – from head to toe (syllabus)*. 2002. p.83–5.
29. Chirita AI, Marinescu A, Nechifor R, Iana G. CT and MRI aspects of the aging brain. *Brain Aging* 2002;2(2):57–63.
30. Osborn AG, Blaser SI, Saltzman KL, et al, eds. *Diagnostic imaging*. Brain. Manitoba, Canada: Amirsys Inc; 2004.
31. The Neuroimaging Work Group of the Alzheimer's Association. The use of MRI and PET for clinical diagnosis of dementia and investigation of cognitive impairment: a consensus report. www.alz.org/Research/Papers/Imaging-consensus-report.pdf
32. Englund E. White matter pathology of vascular dementia. In: Chiu E, Gustafson L, Ames D, Folstein MF, eds. *Cerebrovascular disease and dementia*. UK: Martin Dunitz Ltd; 2000. p.77–84.
33. Pucci E, Belardinelli N, Regnicolo L, Nolfi G, Signorino M, Salvolini U, Angeleri F. Hippocampus and parahippocampal gyrus linear measurements based on magnetic resonance in Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 1998;39:16–25.
34. Korf ESC, Barkhof F, Scheltens P. Visual rating of the medial temporal lobe on MRI in Alzheimer's disease. In: Vellas B, Fitten LJ, Winbald B, et al., eds. *Research and Practice in Alzheimer's Disease* 2002;6:169–76.

35. George AE, Holodny AI, Karimi S. Neurodegenerative disorders of the brain. In: Latchaw RE, Kucharczyk J, Moseley ME, eds. *Imaging of the nervous system*. Vol.II. Elsevier Mosby; 2005.
36. Sartor K, ed. *Diagnostic and interventional neuroradiology. A multimodality approach*. Stuttgart, New York: Georg Thime Verlag; 2002.
37. Varma AR, Laitt R, Lloyd JJ, Carson KJ, Snowden JS, Neary D, Jackson A. Diagnostic value of high signal abnormalities on T2 weighted MRI in the differentiation of Alzheimer's frontotemporal and vascular dementias. *Acta Neurol Scand* 2002;105:355–364.
38. Erkinjuntti 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.
39. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, et al, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Clinical correlates of white matter finding on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996;27:1274–82.
40. Bach D, Bach M Bohmer F. Reactivating occupational therapy: a method to improve cognitive performance in geriatric patients. *Age Ageing* 1995;24:222-6.
41. Reichenback V, Kirchman M. Effects of a multi-strategy program upon elderly with organic brain syndrome. In: Taira ED, ed. *The mentally impaired elderly*. Binghamton, NY: Haworth Press, 1991:131-51.
42. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, et al., Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *2004 Proc Natl Acad Sci* 101:3316-21.
43. Kramer AF, Erickson KI, Colcombe SJ. Researche evidence: physical and cognitive activity decrease probability of developing Alzheimer's disease. APA 114th Annual Convention, August 11, 2006. Symposium: Optimal ageing and cognition – Moderators of Cognitive change and decline. Presented on session 2028.
44. Cotelli M, Calabria M, Zanetti O. Cognitive rehabilitation in Alzheimer's Disease. *Aging Clin Exp Res* 2006;18:141-3.
45. Hanley I, McGuire R, Boyd W. Reality orientation and dementia: a controlled trial of two approaches. *Br J Psychiatry* 1981;138:10-14.
46. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt H-P, van den Bussche H, Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005 331:321-7.
47. Takeda A, Loveman E, Clegg A, Kirby J, Picot J, Payne E, Green C. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21:17-28.
48. Green C, Picot J, Loveman E, Takeda A, Kirby J, Clegg A. Modelling the cost effectiveness of cholinesterase inhibitors in the management of mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2005;23:1271-82.
49. Orgonzo JM. Treatment of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitors. An update on currently used drugs. In: *Alzheimer's disease and related disorders: Research Advances*. Iqbal K, Winblad B (editors). Bucharest: Ana Aslan International Academy of Aging;2003. p.237–47.
50. Raskind MA, Peskind ER, Truyen L, Kershaw P, Damaraju CV. The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months. A long-term extension trial. *Arch Neurol* 2004;61:252-6.

51. Johannsen P. Long-term cholinesterase inhibitor treatment of Alzheimer's disease. *CNS drugs* 2004;18:757–68.
52. Winblad B, Jelic V. Long-term treatment of Alzheimer disease. Efficacy and safety of acetylcholinesterase inhibitors. *Alz Dis Assoc Disord* 2004;18:S2-S8.
53. Hsiung G-Y R. Current pharmacological management of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Geriatrics Aging* 2006;9(1):22-8.
54. Lopez OL. Cholinesterase inhibitors postpone nursing home placement for Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:310–4.
55. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E, and the Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:613–620.
56. Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1590–1599.
57. Blasko I, Bodner T, Knaus G, Walch T, Monsch A, Interhuber H, et al. Efficacy of donepezil treatment in Alzheimer patients with and without subcortical lesions. *Pharmacology* 2004;72:1–5.
58. Seltzer B, Zolnouni P, Nunez M, Goldman R, Kumar D, Ieni J, Richardson S; Donepezil "402" Study Group. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004 Dec;61:1852-6.
59. Courtney C, Farrell D, Gray R, et al. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15.
60. Passmore AP, Bayer AJ, Steinhagen-Thiessen E. Cognitive, Global and functional benefits of donepezil in Alzheimer disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2005;229-230:141-6
61. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C, and the Galantamine USA-10 Study Group. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000;54:2269–76.
62. Wilkinson DG, Hock C, Farlow M, Van Baelen B, Schwalen S. Galantamine provides broad benefits in patients with 'advanced moderate' Alzheimer's disease (MMSE < or = 12) for up to six months. *Int J Clin Pract* 2002;56:509–14.
63. Bullock R, et al management of patients with Alzheimer disease plus cerebrovascular disease: 12 month treatment with galantamine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:29-34.
64. Erkijuntti et al. Efficacy of Galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease:A randomized trial. *Lancet* 359:1283-90.
65. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004: DOI : 10. 1002/14651858. CD001747. pub 2.
66. Finkel SI. Effects of rivastigmine on behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease. *Clin Ther* 2004;26:980–90.
67. Edwards K, Goodman W, Khoury K. Rapid changeover from donepezil to rivastigmine well tolerated. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:S91–2.

68. Bullock R Connolly C. Switching cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer disease. *Int J Clin Pract Suppl* 2002;127:64–72.
69. Gauthier S, Emre M, Farlow MR, Bullock R, Grossberg GT, Potkin SG. Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors. *Curr Med Res Opin* 2003;19:707–14
70. Bartorelli L, Giraldi C, Saccardo M, Cammarata S, Bottini G, Fasanaro AM, Trequattrini A. Effects of switching from an AChE inhibitor to a dual AChE-BuChE inhibitor in patients with Alzheimer's disease. *Curr Medical Res Opinion* 2005 21:1809-18.
71. Emre M, Farlow M, Bullock R. Cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease: a consensus view on managing treatment failure. *Prim Care Psych* 2003;9:19-26.
72. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the M-Best Study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:135–146.
73. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;384:1333-41.
74. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:317-324
75. Reisberg B, Doody R, t Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ. A 24-Week Open-Label Extension Study of Memantine in moderate to severe Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006;63:49-54.
76. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, et.al., Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24 week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:704-15.
77. Huey ED, Putnam KT, Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology* 2006;66:17-22.
78. Orgogozo JM et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM300). *Stroke* 2002;33:1834-9.
79. Wilkinson D, et al., Donepezil in vascular dementia: A randomized, placebo controlled study. *Neurology* 2003;61:479-86.
80. Black S, Roman GC, Geldmacher DS, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke* 2003;34:2323-30.
81. Erkinjuntti T, Roman G, Gauthier S. Treatment of vascular dementia—evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors. *J Neurol Sci* 2004;226:63-6.
82. Roman GC, Wilkinson DG, Doody RS, et al. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;20:338-44.
83. Neuropsychiatric and behavioural alterations and their management in moderate to severe Alzheimer disease. *Neurology* 2005;65 (S3):S18-S24.
84. Kahan J, Kemp B, Staples FR, et al., Decreasing the burden in families caring for a relative with a dementing illness: a controlled study. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:664-70.
85. Chiverton P, Caine E. Education to assist spouses in coping with Alzheimer's disease a controlled trial. *J Am Ger Soc* 1989;37:593-8.

86. Brodaty H, Gresham M. Effect of a training programme to reduce stress in carers of patient with dementia. *Br Med J* 1989;299:1375-9.
87. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M for the risperidone Study Group. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioural disturbances associated with dementia: a randomized double blind study. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:107-15.
88. Brodaty H, Ames D, Snowdown J. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:134-43.
89. Kurz A, Schwalen S, Schmitt A. Effects of risperidone on behavioural and psychological symptoms associated with dementia in clinical practice. *Int Psychogeriatr* 2005;17:1-12.
90. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PLJ, Eriksson S, Lawlor et al. A randomised trial of risperidone, placebo and haloperidol for behavioural symptoms of dementia. *Neurology* 1999;53:946-55.
91. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608.
92. Sink KM. Review: atypical antipsychotics drugs modestly improve neuropsychiatric symptoms of dementia. *ACP J Club* 2005;143:14 .
93. McKeith IA, Fairbairn. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* 1992; 305:673-8.
94. Meehan KM, Wang H, David SR. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam, and placebo: a double blind, randomized study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology* 2002;26:494-504.
95. Lykestos CG, DelCampo L, Steinberg M, Miles Q, Steele CD, Munro C et al. Treating depression in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:737-46.
96. Petracca GM, Chemerinski E, Sarkstein A double blind placebo controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001;13:233-40.
97. Mizukami K, Tanaka Y, Takashi A. Efficacy of milnacipram on the depressive state in patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006 (in press).
98. Puozzo C, Lens S, Reh C et al. Lack of interaction of Milnacipram with the cytochrome P450 isoenzymes frequently involved in the metabolism of antidepressants. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:977-88.
99. McCurry SM, Gibbons LE, Logsdon RG, Vitiello MV, Teri L. Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:793-802.

Praktiseerimisjuhised, millele on toetatud selle ravijuhise valmimisel

- Waldemar G, Dubois B, Emre M, Scheltens P, Tariska P, Rossor M. Diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. The role of neurologist in Europe. *Eur J Neurol* 2000;7:133-44.
- Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *Am J Psych* 1997; 154:1-39.

- Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter for diagnosis of evaluation of dementia (summary statement). *Neurology* 1994;44:2203-6
- Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56:1154-66.
- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al.,. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence based review). report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56:1143-53.
- Coclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *J Can Med Association*, 1999, 160,12 Suppl.
- Treatment of mental conditions in patients with dementia. Recommendations. The Norwegian Medecines Control Authority, Norway, 1995.