

# Vaskulær demens – et dårlig definert begrep

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Vaskulær demens defineres som demens forårsaket av cerebrovaskulær sykdom. Ifølge epidemiologiske studier er dette den hyppigste form for demens etter demens av Alzheimers type. Vi mener at begrepet vaskulær demens er upresist, og det blir diskutert i denne artikkelen.

**Materiale og metode.** Vi har belyst problemstillingen ved gjennomgang av publisert litteratur og på bakgrunn av egen klinisk erfaring.

**Resultater.** Prevalensen av vaskulær demens i ulike studier varierer sterkt, og det eksisterer flere ulike diagnostiske kriterier. Det er usikkerhet knyttet til hvilke radiologiske funn som skal legges til grunn for å stille diagnosen, og det kan settes spørsmålstegn ved om nevropatologiske forandringer kan anses som gullstandard. Flere undersøkelser har gitt holdepunkter for at det er likheter mellom demens av Alzheimers type og vaskulær demens både med hensyn til risikofaktorer og symptomatologi.

**Fortolkning.** Vi konkluderer med at begrepet vaskulær demens bør revurderes. Det er viktig å komme frem til valide og reliable kriterier for vaskulær demens, ikke minst med tanke på terapeutiske konsekvenser.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Oppgitte interessekonflikter:** Ingen

### Anne Brækhus

[anne.brakhus@rikshospitalet.no](mailto:anne.brakhus@rikshospitalet.no)  
Nevrologisk avdeling  
Rikshospitalet  
0027 Oslo

### Knut Engedal

Nasjonalt kompetansesenter for aldersdemens  
Ullevål universitetssykehus

Vaskulær demens er ifølge epidemiologiske studier den hyppigste formen for demens etter demens av Alzheimers type (1) og defineres som demens forårsaket av cerebrovaskulær sykdom. Formålet med artikkelen er å diskutere ulike aspekter knyttet til diagnosen vaskulær demens.

I begynnelsen av forrige århundre ble vaskulær demens oppfattet som en tilstand forårsaket av kronisk hypoperfusjon på grunn av forsnævring av arteriene i hjernen («åreforkalkning») (2). I slutten av 1960-årene endret denne oppfatningen seg, og begrepet multiinfarktdemens ble lansert (2). Multiinfarktdemens ble definert som demens forårsaket av flere hjerneinfarkter. Etter at nevroradiologiske metoder rutinemessig er tatt i bruk i utredningen av mental svikt, har man igjen antatt at cerebral iskemi kan forårsake en snikende utvikling av demens uten forekomst av slagepisoder (2). Ramme 1 viser ulike former for vaskulær demens.

### Prevalens og kliniske funn

Vaskulær demens forekommer hos 20–25 % av alle med demens, men enkelte studier har rapportert høyere og lavere tall (2, 3). I tillegg antar man at cerebrovaskulære forhold er medvirkende årsak hos mange av pasientene som utvikler demens av Alzheimers type (4). I et tilfeldig utvalg av 250 pasienter utredet ved Hukommelsesklinikken, Ullevål universitetssykehus de siste fem årene fant vi at 47 % av pasientene med diagnosen demens eller mild kognitiv svikt hadde cerebrovaskulær sykdom eller risikofaktorer for cerebrovaskulær sykdom, og 40 % var hypertensive. I kun fem tilfeller (2 %) kunne vi stille diagnosen vaskulær demens, (ifølge ICD-10-kriteriene for bruk i forskning (5) (ramme 2).

Skader i hjernen forårsaket av cerebrovaskulær sykdom kan ramme mange ulike områder, og det er ikke påvist noen generell profil av nevropsykologiske utfall ved vaskulær demens (6, 7). Noen studier har vist at frontale nevropsykologiske utfall er typiske

ved vaskulær demens, men disse undersøkelsene er beheftet med metodologiske problemer, blant annet i form av seleksjons-skjevhet (6). Ingen nevropsykologiske tester eller testbatterier kan ifølge en nylig publisert kunnskapsbasert oversikt skille vaskulærdemens fra andre former for demens. Forfatterne angir at det er få studier som tilfredsstillende kriteriene for å være med i denne oversikten, og angir positiv sannsynlighetskvote (likelihood ratio, LR+) til mellom 2 og 3 for å skille vaskulær demens fra demens av Alzheimers type. Det finnes således per i dag ikke entydige holdepunkter for at vaskulær demens utvikler seg med andre symptomer enn demens av Alzheimers type (8).

### Diagnostikk/kriterier

Det finnes ulike kliniske kriterier for vaskulær demens. I Norge brukes vanligvis ICD-10-kriterier (5, 9). Andre definisjoner er DSM-IV-kriterier (10), kriterier ifølge National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) (11) samt kriterier ifølge Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC) (11). Tabell 1 viser på hvilke punkter kriteriene er ulike. Både Wetterling (11) og Gold (12) har vist at de ulike kriteriene samsvarer dårlig, og det er åpenbart at ingen av dem kan dekke alle subformer for vaskulær demens, som er vist i ramme 1.

I henhold til ICD-10-kriterier for vaskulær demens skal den kognitive svikten være

## Ramme 1

### Klassifisering av vaskulær demens

- Kortikal vaskulær demens eller multiinfarktdemens
- Subkortikal demens eller småkarsykdom
- Strategisk infarktdemens
- Hypoperfusjonsdemens
- Hemoragisk demens
- Arvet vaskulær demens (CADASIL)
- Annen vaskulær demens
- Kombinasjon av demens av Alzheimers type og vaskulær demens eller demens av Alzheimers type og cerebrovaskulær sykdom

**Hovedbudskap**

- Basert på dagens kriterier er vaskulær demens en vanskelig diagnose å stille
- Det finnes mange likhetspunkter mellom demens av Alzheimers type og vaskulær demens, både når det gjelder risikofaktorer og symptomatologi

ujevnt fordelt (5). Det er uklart hva «ujevnt fordelt» betyr og hvordan man skal vurdere dette. Videre skal det finnes bevis for fokale symptomer. Fokale symptomer er ofte fraværende hos mange av pasientene med lakunære infarkter. Det kreves bevis for cerebrovaskulær lidelse som man antar er årsak til symptomene. Det er ikke alltid lett å få pålitelige opplysninger om pasienten tidligere har gjennomgått et hjerneslag, og enda vanskeligere kan det være å avgjøre om hjerneslaget er omfattende nok til å forårsake utvikling av demens.

**Nevropatologiske undersøkelser**

Validiteten av skalaer og kriterier for å stille en diagnose baseres vanligvis på en gullstandard. Nevropatologisk undersøkelse er blitt oppfattet som gullstandard for vaskulær demens, men dette kan man stille spørsmål ved. Mange endringer kan skje mellom tidspunktet for diagnosesetting og dødstidspunktet. Det er dessuten ingen enighet om hvor omfattende de vaskulære forandringene må være for å kunne forårsake demens. Det er ikke utviklet allment aksepterte nevropatologiske kriterier for diagnosen, og de fleste undersøkelser der man har sammenliknet kliniske kriterier med nevropatologiske funn viser dårlig samsvar (12, 13).

I Nolan og medarbeideres studie fikk 13 av totalt 87 pasienter diagnosen vaskulær demens, basert på omfattende undersøkelser, inkludert nevropsykologiske tester og nevrologiske undersøkelser (13). Nevropatologisk undersøkelse av de samme pasientene påviste degenerative forandringer forenlig med demens av Alzheimers type hos seks av de 13. Hos seks ble det påvist degenerative forandringer og cerebrovaskulær sykdom, mens hos én pasient fant man forandringer forenlig med Parkinsons sykdom og cerebrovaskulære forandringer. De påviste cerebrovaskulære forandringene var ikke så uttalte at de ble vurdert som eneste etiologiske faktor til demens.

I Gold og medarbeideres studie av 89 pasienter ønsket man å validere de mest brukte kliniske kriterier for vaskulær demens mot nevropatologisk undersøkelse. Sensitiviteten var 0,5 for DSM-IV, 0,7 for ADDTC-kriteriene (sannsynlig vaskulær demens), 0,55 for NINDS-AIREN-kriteriene (sannsynlig vaskulær demens), 0,2 for ICD-10, 0,25 for ADDTC (mulig vaskulær demens) og 0,2 for NINDS-AIREN-kriteriene (mulig vas-

kulær demens) (12). Spesifisiteten var henholdsvis 0,84, 0,78, 0,84, 0,94, 0,91 og 0,93. En betydelig begrensning av denne studien, som forfatterne også diskuterer i artikkelen, er at man bare har vurdert kortikale vaskulære forandringer som potensielle årsaksfaktorer (12).

På bakgrunn av nevropatologiske undersøkelser utført av Tomlinson og medarbeidere i 1970 ble det hevdet at de fleste pasientene med vaskulær demens hadde et eller flere store infarktomer, og at det var få tilfeller av demens assosiert med små iskemiske områder (14). Etter deres oppfatning måtte minst 100 ml hjernevev gå tapt for at demens skulle oppstå. Andre har hevdet at infarktets lokalisasjon har større betydning enn størrelsen (15).

**Radiologiske kriterier**

Det er uavklart hvilke radiologiske kriterier som skal legges til grunn for diagnosen vaskulær demens (6). Det råder usikkerhet om hvor omfattende forandringene må være på CT og MR for å antas å være årsak til vaskulær demens. Det er dessuten ofte vanskelig å avgjøre om det finnes en tidsmessig sammenheng mellom hjerneforandringene og utvikling av demens, det vil si om forandringene på CT eller MR kommer før eller etter debut av de første symptomene på demens.

Leukoaraiose er en radiologisk diagnose som beskriver forandringer i hvit substans, fortrinnsvis rundt ventriklene. Det diskuteres hvilken betydning dette funnet har i for-

hold til vaskulær demens (2). Mange oppfatter leukoaraiose synonymt med iskemi, men det finnes mange årsaker, som for eksempel arteriovenøse malformasjoner, multipel sklerose, vitamin B<sub>12</sub>-mangel, traume, polycytemi og inflammatoriske arteriopatii (2). Leukoaraiose diagnostiseres hos om lag 75 % av pasientene som har demens av Alzheimers type, og finnes hos ca. 25 % av eldre uten kognitiv svikt. I noen undersøkelser er det pekt på at graden av leukoaraiose kan skille mellom vaskulær demens og demens av Alzheimers type, men en omfattende kunnskapsbasert oversikt kan ikke bekrefte dette, positiv sannsynlighetskvote (LR+) er angitt til å være omkring 2 for dette formål (16).

Mange forfattere har hevdet at apoE-genotyping kan brukes til å skille ulike former for demens. Dette er ikke riktig. Resultater fra populasjonsbaserte undersøkelser har vist at forekomst av apoE e4 er omtrent lik for pasienter som utvikler vaskulær demens som demens av Alzheimers type (17).

**Demens av Alzheimers type og vaskulær demens**

Flere undersøkelser indikerer at det finnes mange likheter mellom demens av Alzheimers type og vaskulær demens. Risikofaktorer som tidligere ble knyttet til vaskulær demens, øker også risikoen for demens av Alzheimers type (ramme 3) (18, 19).

Det er holdpunkter for at cerebrovaskulær sykdom ikke bare sameksisterer med de-

**Ramme 2**

ICD-10-forskningskriterier for vaskulær demens

- De generelle demens-kriterier må være oppfylt
- Ujevn fordeling av kognitiv svikt
- Bevis for fokal lidelse ≥ 1 av følgende
  - Spastisk hemiparese
  - Ensidig refleksovervekt
  - Patologisk plantarrefleks unilateralt
  - Pseudobulbær parese
- Bevis for cerebrovaskulær lidelse som man antar er årsak til problemene

**Ramme 3**

Felles risikofaktorer for vaskulær demens og demens av Alzheimers type

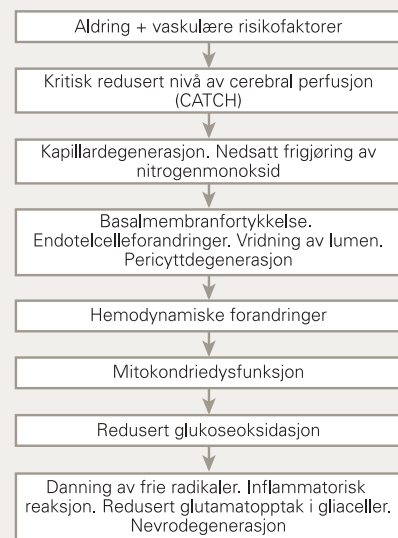
- Alder
- Aterosklerose
- Hjerneslag
- Diabetes mellitus
- Røyking
- Alkoholmisbruk
- Hjertesykdom
- ApoE-e4
- Høyt serum-homocysteinnivå
- TIA-anfall

**Tabell 1** Ulikheter mellom forskjellige kriterier for vaskulær demens

	ICD-10	DSM-IV	NINDS-AIREN	ADDC
Nevroradiologiske funn påkrevd	-	-	+	+
Påvisning av fokal patologi påkrevd	+	+	+	-
Redusert hukommelse påkrevd	+	+	+	-
Temporal sammenheng påkrevd	+	+	+	- <sup>1</sup>
Kognitiv svikt på flere psykologiske områder	≥ 2	≥ 2	≥ 1	≥ 2

<sup>1</sup> Bortsett fra i de tilfellene der det foreligger bare ett enkelt infarkt

Figur 1



Mulig utvikling av demens av Alzheimers type. Gjengitt med tillatelse av de la Torre & Stefano (20)

mens av Alzheimers type, men også bidrar i patogenesen til denne sykdommen. de la Torre & Stefano har fremsatt en hypotese om at demens av Alzheimers type forårsakes av kronisk redusert cerebral perfusjon (fig 1) (20). Kanskje Gold og medarbeidere har rett

i sin hypotese: Nevropatologisk kan vaskulær demens ses på som en generalisert vaskulær sykdom som involverer både små og store kar, mens demens av Alzheimers type er karakterisert av en langsom progredierende kapillær dysfunksjon i fravær av uttalt fokal patologi (4).

#### Litteratur

- Engedal K, Haugen PK. Alder demens. Fakta og utfordringer. Sem: INFO-banken, 1996.
- Desmond DW. Vascular dementia: a construct in evolution. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1996; 8: 296–325.
- Skoog I, Nilsson L, Palmertz B, Andreasson LA, Svanborg A. A population based study of dementia in 85-years olds. *N Engl J Med* 1993; 328: 153–8.
- Gold G, Giannakopoulos P, Bouras C. Reevaluating the role of vascular changes in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Eur Neurol* 1998; 40: 121–9.
- Verdens helseorganisasjon. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Genève: WHO, 1993.
- Rao R, Howard R. Vascular dementia: dead or alive? *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 277–84.
- Fahlander K, Wahlin Å, Almkvist O, Bäckman L. Cognitive functioning in Alzheimer's disease and vascular dementia: further evidence for similar patterns of deficit. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24: 734–44.
- Tierny MC. Neuropsychological assessment. I: Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J et al. Evidence-based dementia practice. Oxford: Blackwell Science, 2002: 129–33.
- Verdens helseorganisasjon. ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Genève: WHO, 1993.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4. utg. DSM-IV. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
- Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ. Comparison of different criteria for vascular dementia (ADDC, DSM-IV, ICD-10, NINDS-AIREN). *Stroke* 1996; 27: 30–6.
- Gold G, Bouras C, Canuto A, Bergallo MF, Herrmann FR, Hof PR et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 82–7.
- Nolan KA, Lino MM, Seligmann AW, Blass JP. Absence of vascular dementia in an autopsy series from a dementia clinic. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 597–604.
- Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 1970; 11: 205–42.
- Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I, Cross DT, Gropen TI, Mohr JP et al. Confusion and memory loss from capsular genu infarction: a thalamocortical disconnection syndrome? *Neurology* 1992; 42: 1966–79.
- Scheltens P, Kittner B. Preliminary results from an MRI/CT base database for vascular dementia and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 903: 542–6.
- Slooter AJC, Cruets M, Kalmijn S, Hefman A, Breteler MM, Van Broeckhoven C et al. Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study: the Rotterdam study. *Arch Neurol* 1998; 55: 964–8.
- Stewart R. Cardiovascular factors in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 143–7.
- de la Torre JC. Alzheimer's disease as a vascular disorder. Nosological evidence. *Stroke* 2002; 33: 1152–62.
- de la Torre JC, Stefano GB. Evidence that Alzheimer's disease is a microvascular disorder, the role of constitutive nitric oxide. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 34: 119–36.