

## Vaskuläre Demenzen

### Was gibt es Neues?

Eine Übersichtsarbeit eines internationalen Expertengremiums hat eine sehr nützliche Stellungnahme zu Diagnose- und Studienkriterien entwickelt, die in Zukunft weitgehende Beachtung finden werden dürfte (Hachinski et al. 2006).

### Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die wichtigsten Kriterien für die Diagnose einer vaskulären Demenzform sind die ADDTC- und die NINDS-AIREN-Kriterien. Die vaskuläre Demenz (VAD) ist keine Erkrankung und kein Syndrom, sondern ein Oberbegriff. Grundlage der Beschreibung, Diagnose und Therapie vaskulärer Demenzformen ist die Zuordnung jedes Falles zu den unterschiedlichen, pathophysiologisch abgrenzbaren Unterformen vaskulärer Demenzursachen.
- Eine bildgebende Untersuchung sollte bei allen Patienten mit Verdacht auf eine Demenz erfolgen. Die nichtkontrastangehobene, native CCT kann genutzt werden, um chirurgisch zu therapierende Ursachen und (ausgeprägtere) vaskuläre Läsionen zu erfassen (**A**). Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, sollte wegen der höheren Spezifität eine MRT-Untersuchung mit den Sequenzen T1, T2 und FLAIR (auch koronar und transversal-anguliert zur Beurteilung der Hippokampusformation) erfolgen (**A**). PET- und SPECT-Untersuchungen sollten diagnostisch unklaren Fällen vorbehalten bleiben. Sie sollten auf der Grundlage klinischer und struktureller bildgebender Untersuchungen, nicht aber als einzige bildgebende Untersuchung veranlasst werden (**A**).
- Die Therapie umfasst:
  - Maßnahmen der Neurorehabilitation,
  - die Behandlung der vaskulären Grundkrankheit und der vaskulären Risikofaktoren (insbesondere der Hypertonie) (**A**),
  - die Sekundärprophylaxe weiterer vaskulärer Ereignisse (**A**),
  - die nichtmedikamentösen Behandlung sowie die psychiatrische und internistische Begleittherapie (**B**),
  - die spezifische Pharmakotherapie, ohne spezifische Zulassung in dieser Indikation (**A**). Aufgrund aktueller Studien kann ein Therapieversuch mit Memantin, Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin bei leichten bis mittelschweren Formen gleichermaßen erfolgen (**B**).

### Einleitung

Besondere Bedeutung erlangt die Gruppe der vaskulären Demenzen durch die zunehmend bessere Behandelbarkeit der zugrunde liegenden zerebrovaskulären Grunderkrankungen und ihrer Risikofaktoren. Wichtig für den klinisch tätigen Kollegen ist die Feststellung, dass es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit unterschiedlichen pathophysiologischen Ursachen und Grundlagen handelt.

### Definition

Vaskuläre Demenzen (VAD) sind eine Erkrankungsgruppe unterschiedlicher Formen, deren Gemeinsamkeit die im Vordergrund stehende gefäßbedingte Läsion des Gehirns ist. Die häufigsten Formen einer VAD sind:

- 1) Demenz als Defektsyndrom nach größeren, einzelnen oder multiplen, ischämischen oder hämorrhagischen Insulten. Die Symptomatik ist hochgradig variabel, abhängig von Ort und Größe der Läsion.
- 2) Demenz als prozesshaft verlaufende Erkrankung bei hypertensiver zerebraler Mikroangiopathie. Hauptmerkmale sind multiple Lakunen der tiefen Kerne, eine diffuse Marklagerschädigung (SVE) und ggf. Lakunen des Marklagers. Auch die Hirnrinde kann mikroangiopathische Läsionen aufweisen.
- 3) Daneben existieren weitere Formen von VAD bei Einengung oder Verschluss großer Gefäße (z. B. Grenzzoneninfarkte, Sinus-/Hirnvenenthrombose) und kleiner Gefäße (z. B. CADASIL, kongophile Angiopathie). Der Begriff „Multiinfarktdemenz“ sollte territorialen Insulten vorbehalten bleiben. „Strategische“ Insulte verursachen ausgeprägte kognitive Defizite bei kleinem Läsionsvolumen. „Mischdemenzen“ entstehen durch die Überlagerung von vaskulären und degenerativen Schädigungen. Der ICD ordnet die Mischdemenz der Alzheimer-Demenz zu, was die medikamentöse Behandlung erleichtert.

## Epidemiologie

In westlichen Populationen stellen die verschiedenen Formen der vaskulären Demenzen insgesamt die wahrscheinlich zweithäufigste Ursache einer Demenz dar.

### Prävalenz:

Aufgrund unterschiedlicher Diagnosekriterien und Studiendesigns finden sich verschiedene Angaben. In der Framingham-Studie konnte unter 2180 Probanden eine Prävalenz von 1,5% für VAD und Mixed Dementia ermittelt werden (Hebert u. Brayne 1995). Die Abhängigkeit der Prävalenz vom Alter zeigte die Untersuchung von Skoog (Skoog et al. 1993) mit einer Prävalenz von rund 14% für VAD bei über 85-Jährigen. In einer Metaanalyse kommen Hebert und Brayne (1995) zu einer Prävalenz der VAD bei Probanden über 65 Jahre von 1– 4% und von über 75-Jährigen von 2– 8%. Van Straaten et al. (2003) gaben bei über 55-Jährigen eine Prävalenz von 1% und bei den über 71-Jährigen von 4,2% an. Grundsätzlich sind Männer etwas häufiger betroffen als Frauen.

### Inzidenz:

Inzidenzraten werden von 6,4/1000 über 10/1000, 12/1000 bis zu 28/1000 angegeben (Hebert u. Brayne 1995). Die große Streubreite der Angaben kann auch durch neuere europäische Daten bestätigt werden, die eine Inzidenz von 0,7– 8,1/1000 pro Jahr angeben (Fratiglioni et al. 2000). Wie bei der Prävalenz wird eine Zunahme in höherem Alter festgestellt. Das gesamte Lebenszeitrisko, an einer Form der VAD zu erkranken, ist für Männer etwa doppelt so hoch wie für Frauen.

## Pathophysiologie

Denkbar sind verschiedene Mechanismen dafür, wie zerebrale Ischämien zu einer vaskulären Demenz führen können. Man kann im Wesentlichen 4 Hauptmechanismen unterscheiden:

- **Multiinfarktsyndrom:** Durch einen oder mehrere gleichzeitig oder zeitlich versetzt aufgetretene Hirninfarkte kommt es zum Untergang einer kritischen Masse an neuronalen Gewebe (wahrscheinlich ca. 100 ml). Diese Infarktform ist die klassische, erstmals 1974 von Hachinski beschriebene vaskuläre Demenzform (Hachinski et al. 2006).
- **Strategische Infarkte:** Durch Infarkte an strategisch wichtigen Stellen (Thalamus, hinteres Kapselknie, frontales Marklager) kommt es zur Unterbrechung von Leitungsbahnen und damit zu Effekten ähnlich derer bei großen Territorialinfarkten. Am klinisch häufigsten wird diese Form bei

- bilateralen Thalamusinfarkten gesehen (Gold et al. 2005).
- **Mikroangiopathische Läsionen** im Sinne eines multilakunären Syndroms oder **konfluierende Marklagerveränderungen** im Sinne einer subkortikalen vaskulären Enzephalopathie (SVE). Hierbei wird die klassische Lipohyalinose mit Verdickung der mikrovaskulären Gefäßwände betont im Bereich der penetrierenden Marklagerarteriolen gefunden. Die SVE scheint auch durch eine lokale Marklagerhypoperfusion mit Demyelinisierung von Marklagerzügen ähnlich demyelinisierender Erkrankungen, aber eben ohne Entzündung bedingt zu sein. Alternativ werden auch neuronale Schäden mit axonaler Depletion ohne umschriebene Infarkte der weißen Substanz beschrieben (Ball 2003).
  - **Mikrogefäßveränderungen mit Kapillarverlust** oder auch **Blut-Hirn-Schranken-Störungen** scheinen unabhängig von dem Auftreten von lakunären oder konfluierenden Marklagerveränderungen zu einer vaskulären Demenz mit neuronalem Zellverlust und Atrophie der Hirnmasse führen zu können (Brown et al. 2007, Zisper et al. 2007).

#### Bedeutung genetischer Veränderungen

Die **CADASIL-Erkrankung** wurde zum Paradebeispiel einer genetisch bedingten VAD durch mikrovaskuläre Veränderungen mit mittlerweile klar definiertem Genlokus der Mutation (auf Chromosom 19 im sog. Notch 3-Gen) bei autosomal-dominantem Erbgang. Andere genetisch determinierte Veränderungen im Apolipoprotein E (Polymorphismus im Epsilon4-Allel) scheinen gehäuft mit Arteriosklerose und damit indirekt auch mit Multiinfarktdemenz kombiniert zu sein. 1997 wurde bei einer chinesisch-stämmigen amerikanischen Familie das sog. **HERNS-Syndrom** (Hereditäre Endotheliopathie mit Retinopathie, Nephropathie und Schlaganfall) beschrieben. Es besteht aus der Kombination von Nephropathie, Retinopathie und Schlaganfällen. Ein Zusammenhang zum CADASIL-Syndrom besteht nicht. Das HERNS wird autosomal-dominant vererbt. In Japan wird über autosomal-rezessive CADASIL-ähnliche Fälle mit gleichzeitigem Auftreten von dünner, gealtert wirkender Haut, Alopezie, Bandscheibenerkrankungen und spinalen Deformitäten ohne Gefäßwandveränderungen berichtet. 1990 wurde eine Erkrankung in Großbritannien beschrieben, die als „**familial British dementia**“ (FBD) bezeichnet wurde. Bei den betroffenen Patienten liegen Demenz, Spastik und Ataxie vor, ursächlich ist eine Amyloiddeposition in zerebralen Arteriolen. 1999 gelang es, eine Stop-Codon-Mutation auf Chromosom 13 als Ursache zu ermitteln und gleichzeitig das Genprodukt aus Amyloidfibrillen zu isolieren. Es gibt zwei familiäre Formen der zerebralen Amyloidangiopathie, einmal die **HCHWA-D** (Hereditary Cerebral Hemorrhages with Amyloidosis of the Dutch Typ) oder holländische Variante und die **HCHWA-I** (Icelandic Type) oder isländische Variante. Beide unterscheiden sich im Amyloidprotein. Klinisch ist eine Unterscheidung von der spontanen Form der CAA nicht möglich. In Zukunft ist mit der Detektion vieler weiterer spezifischer Krankheiten aus dem Bereich der VAD zu rechnen, die ein klar definiertes genetisches Syndrom darstellen. Andere bekannte hereditäre Mikroangiopathien, wie MELAS (mitochondriale Erkrankung mit Myopathie, Enzephalopathie, Laktazidose und Stroke-like episodes), Morbus Fabry, Moya-Moya, Susac-Syndrom (Mikroangiopathie mit Retinopathie, Enzephalopathie und Taubheit) etc., bedingen nicht regelhaft eine Demenz (Übersicht bei Leblanc et al. 2006). Leider führen derzeit die genetischen Untersuchungen noch nicht zu therapeutischen Konsequenzen und einer gezielteren Therapie. Eine routinemäßige genetische Testung kann nicht empfohlen werden.

#### Demenz nach Schlaganfall

Unterschiedliche Daten liegen zur Frage der Häufigkeit der Entwicklung einer VAD nach einem Schlaganfall vor. In einer finnischen Studie fanden sich unter 451 Patienten nach einem Schlaganfall bei 61,7% der neuropsychologisch Untersuchten kognitive Störungen und je nach verwendetem Diagnosekriterium bei 6,0– 25,5% eine manifeste Demenz (Pohjasvaara et al. 1997). Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer VAD nach Schlaganfall gehören: höheres Alter, niedrigerer Bildungsstand, frühere Schlaganfälle, linkshirnige Infarkte, größere Infarkte der dominanten

Hemisphäre, Sprachstörungen, Gangstörungen, Harninkontinenz, Rauchen, niedriger Blutdruck und Orthostasereaktion (Pohjasvaara et al. 1998). Ein wesentlicher Faktor für die Entwicklung einer VAD sind Begleiterkrankungen, die zu schlechter Oxygenierung oder globaler Ischämie führen können. Identifiziert als gefährliche Mitauslöser wurden hierbei kardiale Arrhythmien, Lungenentzündungen, epileptische Anfälle und vor allem Herzinsuffizienz (Moroney et al. 1996). Das relative Risiko für die Entwicklung einer Demenz nach einem Schlaganfall stieg durch eine der oben erwähnten Begleiterkrankungen auf 4,3 (95%-Konfidenzintervall: 1,9– 9,6).

Ein Hauptproblem aller Studien zur Häufigkeit der Post-Stroke-VAD ist die unbekannt Rate von Demenzen vor der Entwicklung eines Schlaganfalls. Irrigerweise wird oft davon ausgegangen, dass die Demenz lediglich durch den Infarkt bedingt sei, aber Henon et al. (1997) konnten zeigen, dass ca. 16,3% (95%-KI: 11,2– 21,4) der Patienten mit einem Schlaganfall vorher eine Demenz hatten. Eine Prä-Stroke-Demenz fand sich gehäuft bei Frauen, positiver Familienanamnese für Demenzen, Hirnatrophie und einer Leukoaraiosis. Nimmt man das Ergebnis der Untersuchung von Henon et al. (1997) und rechnet es mit den typischen Angaben der Post-Stroke-Demenz auf, kann man von ca. 10 – 15% Fällen mit neu aufgetretener VAD nach einem Schlaganfall ausgehen.

#### **Bedeutung von vaskulären Risikofaktoren und internistischen Begleiterkrankungen**

Sicher sind alle Risikofaktoren für eine zerebrovaskuläre Erkrankung auch gültig für die Entwicklung einer VAD. Besonders anzuschuldigen sind Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Rauchen, Blutfetterhöhung und Makroangiopathie sowie die demographischen Faktoren hohes Alter und männliches Geschlecht (Desmond 2004). In einer kanadischen Studie (Lindsay et al. 1997) wurden als Risikofaktoren einer VAD identifiziert:

- Anamnestisch bekannte Hypertonie (Odds Ratio: 2,8; 95%-KI: 1,29– 3,35)
- Alkoholmissbrauch (OR: 2,45)
- Herzerkrankungen (OR: 1,17)
- Umgang mit Herbiziden und Pestiziden (OR: 2,45)
- Umgang mit flüssigen Kunststoffen oder Gummilösungen (OR: 2,59)
- Niedrige Schulbildung (< 6 Jahre) (OR: 4,02)

Interessanterweise spielen vaskuläre Risikofaktoren auch für die Alzheimer-Demenz (AD) eine Rolle. So sind insbesondere Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Vorhofflimmern auch Risikofaktoren für die Entwicklung einer AD (Skoog 1998). Der Zusammenhang ist unklar, aber es erscheint wahrscheinlich, dass vaskuläre Schäden die Reservekapazität des Gehirns mindern und die Schwelle zur Manifestierung einer AD senken können.

#### **Bedeutung des Diabetes**

Epidemiologische Studien belegen eine Assoziation von Diabetes mellitus und kognitiven Störungen. So ist das Risiko von Diabetikern für eine vaskuläre Demenz oder Alzheimer-Erkrankung gegenüber Nicht-Diabetikern erhöht und der Diabetes mellitus stellt einen unabhängigen Risikofaktor für demenzielle Verläufe nach Schlaganfall dar (Roman 2005, Pasquier et al. 2006, Biessels u. Kappelle 2006). Unklar ist, ob für diese Assoziationen die Hyperglykämie oder die mit dem Diabetes mellitus assoziierten vaskulären Risikofaktoren wie Dyslipoproteinämie und Hypertonus verantwortlich sind (Onyike 2006). Am wichtigsten scheinen die mit dem Diabetes mellitus assoziierten vaskulären Risikofaktoren zu sein, daneben scheinen toxische Glukoseprodukte (advanced glycation end products, AGE) an Gehirngefäßen besonders schädlich zu sein (Niiya et al. 2006). Schließlich könnte Insulin auch eine direkte Rolle bei der Entwicklung der vaskulären Demenz spielen. Insulin kann die synaptische Plastizität modulieren, wie auch den Stoffwechsel von Beta-Amyloid und Tau beeinflussen (Biessels u. Kappelle 2005). An der Aufklärung der molekularen Verknüpfungspunkte zwischen Diabetes und Demenz wird derzeit intensiv geforscht (Cole et al. 2007). Aufgrund bisher publizierter Daten ist aber unklar, ob es eine direkte Insulinresistenz des Gehirns gibt oder ob die

beobachteten Veränderungen Folge einer allgemeinen Insulinresistenz und damit des metabolischen Syndroms sind (De La Monte u. Wands 2005).

Zusammenfassend gibt es eine gut belegte Assoziation zwischen Diabetes mellitus und vaskulärer Demenz. Diese wird durch klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren, toxische Glukoseprodukte und Insulineffekte vermittelt.

#### **Mixed Dementia**

In letzter Zeit konnte festgestellt werden, dass gerade bei älteren Patienten ein Kontinuum von Veränderungen besteht, das eher quantitativ denn qualitativ einer bestimmten Demenzunterform zugeordnet werden kann (Kalaria 2002). Eine Mixed Dementia (MD) könnte gerade bei alten und sehr alten Patienten viel häufiger sein und AD und VAD nur die beiden Extreme des oben beschriebenen Kontinuums darstellen. Diese Ähnlichkeiten zwischen AD und VAD gehen so weit, dass von einzelnen Autoren sogar hypothetisiert wird, dass die AD eigentlich doch eine vaskuläre Erkrankung sei (De la Torre 2002). Kalaria (2002) hat die Pathologien bei klaren AD und VAD verglichen und festgestellt, dass 98% der AD und 30% der VAD eine Amyloidangiopathie aufweisen, mikrovaskuläre Veränderungen werden bei 100% der AD und 30% der VAD gefunden, irgendeine Form eines Hirninfarktes bei 36% der AD und 100% der VAD, Mikroinfarkte bei 31% versus 65%, Blutungen bei 7% versus 15%, WML (white matter lesions) bei 35% versus 70%, Verlust von cholinergen Neuronen bei 70% versus 40% und eine begleitende kardiovaskuläre Erkrankung bei 77% versus 60%. Diese Daten belegen zumindest neuropathologisch die große Überlappung beider Syndrome und die Wichtigkeit der MD.

Klinisch imponiert die MD häufig als AD mit begleitenden vaskulären Veränderungen, die entweder unwesentlich sind oder zumindest so erscheinen.

## **Diagnostik**

#### **Demenzkriterien**

Sowohl die 10. Revision der Internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10; Weltgesundheitsorganisation 1994) als auch die 4. Auflage des US-amerikanischen Diagnostischen und Statistischen Manuals psychischer Erkrankungen (DSM-IV) definieren das Demenzsyndrom als einen Verlust ehemals vorhandener kognitiver Fähigkeiten von solcher Schwere, dass die gewohnte Alltagsbewältigung erheblich eingeschränkt wird. Beide Diagnosesysteme rücken dabei die Defizite im Bereich des Neugedächtnisses hinsichtlich Lernen und Erinnern in den Vordergrund, wobei obligat weitere kognitive Funktionen (z. B. Erkennen, Denken, Handeln, Sprechen etc.) beeinträchtigt sein müssen. Die ICD-10 erwähnt ferner eine Verminderung der Affektkontrolle, des Antriebs und des Sozialverhaltens. Zusätzlich wird in der ICD-10 ein Zeitkriterium angelegt (Dauer der Gedächtnisstörungen über 6 Monate). Beide Systeme lassen die Diagnose einer Demenz nur zu, wenn die Symptome nicht durch ein Delir erklärt sind. Das DSM-IV erwähnt explizit, dass eine Demenz nur diagnostiziert werden darf, wenn die Symptome nicht besser durch eine affektive Erkrankung oder eine Schizophrenie erklärt sind (**Tab. 1**).

Damit orientieren sich die am weitesten verbreiteten Diagnosesysteme bei der Definition des Demenzsyndroms am klinischen Bild der Alzheimer-Demenz, bei der aufgrund der typischen Topographie der Hirnveränderungen zumeist frühzeitige Störungen des Neugedächtnisses auffallen. Das Muster der Hirnveränderungen und das Mosaik der Symptome können bei unterschiedlichen Prototypen der vaskulären Demenzen vollkommen anders verteilt sein.

**Tabelle 1** Demenzformen nach ICD-10 und DSM-IV

		ICD-10		DSM-IV
Neurodegenerativ	F00 F00.0 F00.1 F00.2	<b>Alzheimersche Erkrankung</b> Früher Beginn Später Beginn Atypisch oder <b>gemischt</b>	290	<b>Demenz vom Alzheimer-Typ</b> Früher Beginn Später Beginn • Delirant • Wahnhaf • Depressiv
Vaskulär	F01 F01.0 F01.1 F01.2 F01.3 F01.8	<b>Vaskuläre Demenz</b> Mit akutem Beginn Multiinfarkt (vorwiegend kortikal) Subkortikale VAD Gemischt kortikale und subkortikale Andere VAD	290.4	<b>Vaskuläre Demenz</b> • Delirant • Wahnhaf • Depressiv
Anderorts klassifizierte Erkrankungen	F02.8	z. B. Progressive Paralyse, Neurosyphilis, Periarteriitis nodosa, systemischer Lupus erythematodes	291 / 292 294.x	Substanzinduziert HIV, Trauma, Parkinson etc.

Im Gegensatz zur ICD-10 werden im DSM-IV die Demenzkriterien ergänzt durch fokale neurologische Zeichen und Symptome (z. B. gesteigerte Muskeleigenreflexe, Babinski-Reflex, Pseudobulbärparalyse, Gangstörungen, Paresen) sowie apparative Befunde (Nachweis vaskulärer Hirnveränderungen, die in einem plausiblen Zusammenhang zur Symptomatik stehen). Das DSM-IV sieht ferner eine Kategorie ohne eigene Code-Ziffer vor, die „Demenz aufgrund multipler Ursachen“, jedoch sollen bei einer Ko-Morbidität von Alzheimer- und vaskulärer Demenz beide gleichzeitig kodiert werden.

Die Einordnung vaskulär (mit-)bedingter kognitiver Störungen in die durch ICD-10 und DSM-IV vorgesehenen Demenzformen erscheint vielfach unlogisch und zwingt zur Vernachlässigung wichtiger Krankheitsaspekte. Daher wurden in den letzten Jahren andere Konzepte zur Beschreibung vaskulär bedingter kognitiver Störungen erarbeitet (z. B. Bowler 2005, Hachinski et al. 2006).

#### Abgrenzung zur Alzheimer-Demenz

Bei den vaskulären Demenzen existiert ein notwendiges klinisches Diagnosekriterium, nämlich der **Nachweis vaskulärer Hirnveränderungen in CT oder MRT**. Sind mit bildgebenden Verfahren keine vaskulären Hirnveränderungen nachzuweisen, ist dies ein hinreichender Grund, um die Verdachtsdiagnose einer vaskulären Demenz abzuweisen. Ein weiterer bedeutender Unterschied zwischen den neurodegenerativen Alzheimer-Veränderungen und den vaskulären Hirnerkrankungen besteht in deren Häufigkeit (z. B. Snowden et al. 1997). Während Alzheimer-Plaques und -Neurofibrillen in nahezu allen Gehirnen älterer Menschen nachzuweisen sind, finden sich die vaskulären Veränderungen nur in Teilstichproben (Zaccai et al. 2006).

Selbst beim Nachweis ausgeprägter vaskulärer Hirnveränderungen, die bei einem alten Menschen das Ausmaß der Demenz erklären können, ist bei gleichzeitigem Vorliegen von Alzheimer-Veränderungen eine genaue Abgrenzung der Bedeutung beider Pathologien unmöglich (Agüero-Torres et al. 2006).

In diesem Zusammenhang wird auf die Leitlinie „ Diagnostik degenerativer Demenzen“ (Seite 154ff.) verwiesen.

#### Diagnosestellung

Die Demenzkriterien des ICD-10 oder DSM-IV müssen erfüllt sein, das heißt, es ist eine die Alltagsfunktionen beeinträchtigende Gedächtnisstörung zu fordern. Dabei kann es sich allerdings um eine Störung des Arbeitsgedächtnisses handeln, das bei der subkortikalen vaskulären Enzephalopathie häufig beeinträchtigt ist.

Weiterhin müssen neurologische Fokalzeichen oder Befunde bildgebender Untersuchungen vorliegen, die auf eine zerebrovaskuläre Erkrankung hinweisen, die als ursächlich für das Krankheitsbild eingeschätzt wird. Erst in den letzten Jahren wurde damit begonnen, Kriterien für diese Einschätzung zu konsentieren (Hachinski et al. 2006).

Der vaskulären Demenz können unterschiedliche Ätiologien zugrunde liegen, die unterschiedliche klinische und neuropsychologische Symptomkonstellationen nach sich ziehen:

- Diffuse subkortikale Mikroangiopathie (SVE)
- Regionale kortexnahe Mikroangiopathie (Amyloidangiopathie)
- Makroangiopathie (Multiinfarktdemenz, Demenz bei strategischem Infarkt, Hypoperfusionsdemenz)
- Demenz nach Schlaganfall (Leys et al. 2005)
- Demenz nach Massenblutung
- Demenz bei Vaskulitis, CADASIL u. v. a.

#### Klinische Untersuchung

Die **Anamnese** sollte kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen, Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes, Alkohol, Nikotin, körperliche Inaktivität und Medikamente erfassen.

Bei der **körperlichen Untersuchung** sollte der kardiovaskuläre (z. B. Blutdruck, periphere Pulse, Herzaktion, Herzgeräusche, Herzgröße) und neurologische Status erhoben werden. Dabei ist neben Herzzeichen auf Symptome der diffusen subkortikalen Enzephalopathie (z. B. Hypokinese, zentral-paretische Dysarthrie, Affektinkontinenz, Zwangsweinen, -lachen) zu achten.

Bei der **psychopathologischen Untersuchung** ist auf die vor allem bei subkortikaler vaskulärer Enzephalopathie häufige Wesensänderung mit Nivellierung der Persönlichkeit, Kritischschwäche und Verminderung des Eigenantriebs zu achten.

#### Neuropsychologische Ausfälle

Im Vordergrund stehen bei SVE Defizite von frontallhirnassoziierten und subkortikalen Leistungen (Störungen von Exekutiv- und Aufmerksamkeitsfunktionen), Gedächtnisleistungen sind oft nur gering betroffen, was formal die Stellung der Diagnose einer Demenz erschwert. Unter den Gedächtnisfunktionen ist vor allem das Arbeitsgedächtnis betroffen.

Hachinski et al. (2006) empfehlen als klinisch-diagnostisches Instrument für eine etwa 30-minütige Untersuchung:

- Prüfung der semantischen Wortflüssigkeit (Tiernamen) sowie
- der lexikalische Wortflüssigkeit (Wörter eines Anfangsbuchstabens),

- einen Zahlen-Symbol-Test des Wechsler-Intelligenztests,
- einen Test zum Wortlistenlernen, z. B. den California Verbal Learning Test,
- eine Depressionsskala, die auch Fremdbeurteilung erlaubt, und
- die Fragebogenversion des Neuropsychiatric Inventory (Kaufer et al. 2000).

Diese Batterie ist gut geeignet, das charakteristische Defizitprofil der SVE zu erfassen, wird jedoch den sehr variablen Störungsmustern der Multiinfarktdemenz und der Demenz bei strategischem Infarkt nicht gerecht. Außerdem können bereits leicht aphasische Patienten mit der sehr sprachabhängigen Batterie nicht valide untersucht werden.

#### 5-Minuten-Test

Aus pragmatischen Gründen wird immer wieder ein schneller zur Orientierung dienender Test auf vaskuläre Demenzformen gefordert. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankungsgruppe ist es klar, dass ein solches Werkzeug schwer vorstellbar ist. Die AHA-Gruppe um Hachinski (Hachinski et al. 2006) hat einen 5-Minuten-Test zum Screening auf eine beginnende kognitive Beeinträchtigung im Sinne einer vaskulären MCI (mild cognitive impairment) vorgeschlagen:

- einen 5-Wort-Erinnerungstest,
- ein 6-Item-Orientierungstest und
- ein Abschnitt Leseflüssigkeit.

Dieser Test ist dem MOCA-(Montreal Cognitive Assessment-)Test entnommen und unter [www.mocatest.org](http://www.mocatest.org) im Internet verfügbar. Es gibt eine deutsche Übersetzung, jedoch keine Normierung, was die Anwendung derzeit erschwert.

#### Neuroradiologische Diagnostik und Differenzialdiagnostik der vaskulären Demenz

Der Nachweis von vaskulären Läsionen im Hirnparenchym mit bildgebenden Verfahren ist – neben der klinisch-neuropsychologischen Diagnose einer Demenz – die Voraussetzung für die Diagnose einer VAD nach Kriterien der NINDS-AIREN (Roman et al. 1993). Diese forschungsorientierten Kriterien sind in der Diskussion und bedürfen der Prüfung besonders der postulierten quantitativen Zusammenhänge zwischen Ausmaß der Läsion und Demenzdiagnose (“ ... NINDS-AIREN criteria do not distinguish between older patients with and without poststroke dementia” , Ballard et al. 2004; “ ... NINDS-AIREN criteria have insufficient reliability” , Vander Flier et al. 2005). Infratentorielle vaskuläre Läsionen werden nicht berücksichtigt, da sie nicht mit der kognitiven Einbuße korreliert sind (Bastos Leite et al. 2006).

Gegenstand der bildgebenden Untersuchung sind der Ausschluss inzidenter Befunde wie Raumforderung, extrazerebrale intrakranielle Blutungen, Normaldruckhydrozephalus und die Differenzialdiagnosen der Demenzen. Zu differenzieren sind neurodegenerative versus vaskuläre Demenzen und hypoxische versus hämorrhagische Genese der Hirnparenchymläsion. Bezüglich der hypoxischen Genese sind die Differenzierung zwischen Makro- und Mikroangiopathie und deren Lokalisation bedeutsam. Die mikroangiopathischen Hirngewebeläsionen sind nicht diagnosespezifisch und nehmen mit dem Alter zu. Da sie sich in ihrer altersassoziierten, physiologischen Ausprägung gegenüber der pathologischen Ausprägung bei den Demenzen bildmorphologisch nicht unterscheiden, ergibt sich die diagnostische Bewertung aus der Korrelation mit klinisch-anamnestischen Daten (Risikofaktoren, mutmaßlich vaskuläre Ereignisse etc.) und den psychologischen Testergebnissen (Diagnose einer Demenz). Den „strategischen“ Infarkten und den Befunden in beiden Hemisphären kommt zusätzlich eine prognostische Bedeutung zu. Da die vaskulären Hirnparenchymläsionen altersassoziiert und pathophysiologisch begründbar auch bei neurodegenerativen Demenzen vorkommen, schließt der Nachweis von vaskulären Hirnparenchymläsionen eine neurodegenerative Demenz nicht aus. Vielmehr ist als weiterer Aspekt der Bildgebung die fokale Akzentuierung der Atrophie, d. h. das Atrophiemuster, in die Diagnose einzubeziehen. Es ist daher notwendig, aus der

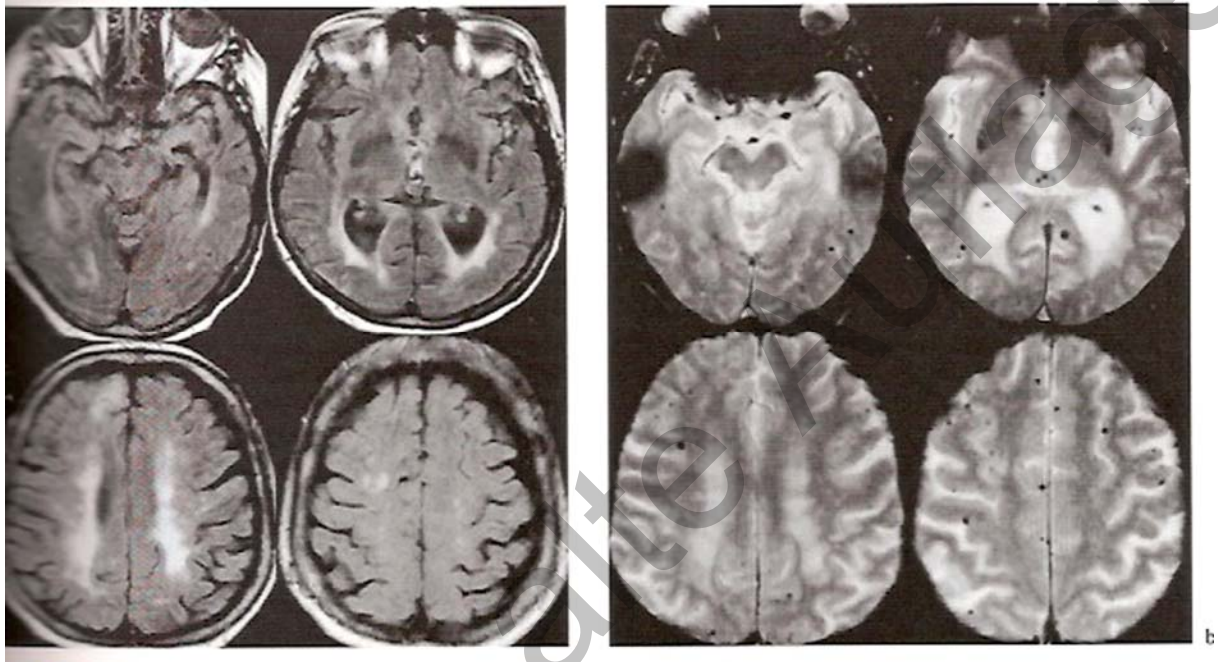


Ausprägung von vaskulären Läsionen und dem Atrophiemuster in der (neuro-)radiologischen Beurteilung die mutmaßliche Prävalenz des einen oder anderen Faktors für die klinisch diagnostizierte Demenz abzuleiten. Das (neuro-)radiologische Diagnosespektrum erstreckt sich somit unter Berücksichtigung des klinischen Primats auf:

1. die alterskorrelierte „normale“ Ausprägung der Mikroangiopathie;
2. die pathologische Ausprägung der Mikroangiopathie, d. h. vaskuläre Enzephalopathie, bei vaskulärer Enzephalopathie ohne klinisch diagnostizierte Demenz, d. h. keine VAD, vaskulärer Enzephalopathie mit klinisch diagnostizierter Demenz, also VAD;
3. keine vaskuläre Enzephalopathie, aber klinisch diagnostizierte Demenz und fokal akzentuierte Hirnatrophie unter Berücksichtigung des medialen Temporallappens (Hippokampusformation in koronarer oder transversal-angulierter Schnittführung), d. h. primär neurodegenerative Demenz;
4. die Koinzidenz von vaskulärer Enzephalopathie, fokal akzentuierter Hirnatrophie und klinisch diagnostizierte Demenz bei demenziellem Prozess vom MIX-Typ.

Die Qualität der (neuro-)radiologischen Diagnose ist vom Nervenarzt zu beeinflussen, indem er relevante klinisch-anamnestische Daten umfassend mitteilt und konkrete Fragen an den (Neuro-)Radiologen formuliert. Der Nervenarzt kann das Ergebnis der bildgebenden Untersuchung anhand von Bildmaterial nachvollziehen, sofern er die technischen Voraussetzungen für eine zunehmend filmlose Bilddatenübermittlung auf digitalen Speichermedien und die Betrachtung an einem zertifizierten PC-Bildschirmssystem schafft.

Mit der CT werden regelhaft nur vaskuläre Befunde sicher beschrieben, die in der MRT mindestens 5 mm Durchmesser aufweisen. Auch die MR-Sequenzen sind unterschiedlich sensitiv für vaskuläre Hirnparenchymläsionen. Neben den Routine-Sequenzen T1w (MP-RAGE) und Doppel-Echo (T2 und PD) sind die FLAIR- (fluid-attenuated inversion recovery) und die Gradienten-Echo-(GE-)Sequenz von besonderer Bedeutung. Die FLAIR-Sequenz ist sensitiv für Störungen der Anisotropie in der weißen Hirnsubstanz. Zu beachten ist aber, dass Läsionen im Thalamus häufig besser in der T2w- als in der FLAIR-Sequenz nachzuweisen sind (Bastos Leite et al. 2004). Die GE-Sequenz weist die durch Eisenabbauprodukte bedingten Suszeptibilitätsstörungen nach Blutungen sensitiv nach (**Abb. 1**) und kann so – im Gegensatz zu publizierten Meinungen (Hachinski et al. 2006) – auch in alten Infarkten die hämorrhagische von der hypoxischen Läsion differenzieren.



**Abbildung 1** MRT. Klinische Diagnose: vaskuläre Demenz bei Amyloidangiopathie. **a** FLAIR: multiple, periventrikulär-okzipital und supraventrikulär konfluierende hyperintense Signale wie bei WML (white matter lesions); isolierte Lakune frontal rechtssubkortikal (unten links) und Centrum semiovale, präzentral rechts. **b** Gradienten-Echo: multiple, scharf abgrenzbare hypointense Signalgebung subkortikal, mit und ohne Beziehung zu den hyperintensiven Signalen der WML in der FLAIR-Sequenz, die hier unscharf konfluierend hyperintens abgebildet werden.

Zum Ausschluss organischer Demenzen und zur (groben) Orientierung bezüglich der Ursachen vaskulärer Demenzen ist die CT mit Einschränkung indiziert. Für die weitere Differenzierung und besonders für die Unterscheidung von altersphysiologischen versus pathologischen, mit der Demenz assoziierten vaskulären Hirnparenchymläsionen und deren Quantifizierung ist die MRT unverzichtbar.

Das betrifft besonders die subkortikale vaskuläre Demenz als die häufigste Form der vaskulären Demenzen. Die Bedeutung der MRT begründet sich auch damit, dass sich innovative, die Diagnostik verbessernde Untersuchungen der radiologischen Bildgebung auf die MRT-Techniken mit diffusionsgewichteten Sequenzen einschließlich Fiber Tracking, Spektroskopie und molekularem Imaging konzentrieren. Auf diesem Gebiet ist – im Gegensatz zur akuten Hirninfarkt-Diagnostik – für die CT keine innovative Entwicklung abzusehen, so dass die CT für wissenschaftliche Untersuchungen auf diesem Gebiet als unzureichend angesehen wird (Hachinski et al. 2006).

Entsprechend der Häufigkeit kommt der Mikroangiopathie gegenüber der Makroangiopathie die größere Bedeutung als Ursache der VAD zu, eine postulierte Beziehung zwischen Infarktvolu-

Demenzrisiko hat sich als nicht relevant erwiesen (Englund 2002).

Vielmehr ist die (auch „strategische“) Lokalisation bedeutsam. Mit der Diagnose einer Mikroangiopathie ohne Demenz eröffnen sich Möglichkeiten der Sekundärprophylaxe eines demenziellen Prozesses. Die Bildgebung ändert die Diagnosehäufigkeit und verbessert die Diagnosesicherheit (Hentschel et al. 2005b).

Die VAD ist eine heterogene Krankheitsgruppe als Resultat unterschiedlicher pathophysiologischer Vorgänge, denen richtungsweisende bildmorphologische Veränderungen zuzuordnen sind (**Tab. 2**).

**Tabelle 2** Ursache und bildmorphologische Befunde der vaskulären Demenzen

Ursache	Befunde bildgebender Verfahren
Thromboembolischer Prozess/ Makroangiopathie	Komplette subkortikale und/oder kortikale Infarkte Strategische Infarkte; Waller'sche Degeneration
Mikroangiopathie/ Gefäßwandprozesse	WML (inkomplette subkortikale Infarkte) und lakunäre komplette Infarkte*
Ohne strukturelle Gefäßprozesse	Ischämisch-hypoxische Läsionen, besonders in den Grenzstromgebieten
Hirngefäßruptur (Hypertonie, AVM, Aneurysma etc.)	Hirnblutung an „typischer Stelle“ mit Gewebeuntergang in der Region der Blutung und in funktionell abhängigen Strukturen (Residuen)
Amyloidangiopathie	Blutungs- und Infarktresiduen an „atypischer Stelle“, Nachweis von Eisenablagerung in entsprechender MRT-Sequenz (Gradienten-Echo)
Andere Prozesse, z. B. CADASIL, Vaskulitis, nichtentzündliche Angiopathien	(Multiple) Residuen von Infarkten und/oder Blutungen CADASIL (flächige Marklagerhyperintensität im FLAIR-MR, im vorgerückten Stadium Ausdehnung bis in die Temporallappen)

WML = white matter lesions

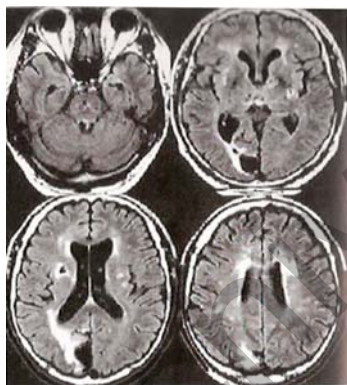
\* Terminologie: synonym = SVE (subkortikale vaskuläre Enzephalopathie), „Binswanger disease“ (nur bei erheblicher, konfluierender Ausprägung der Läsionen); „Leukoaraiose“ in der CT-Untersuchung

Neben diesen spezifischen Veränderungen zeichnet sich eine mehr oder weniger lokalisierte kortikale und subkortikale Atrophie ab, die aus dem pathophysiologischen Prozess und seiner Lokalisation folgt (Übersicht bei Guermazi et al. 2007).

Komplette Infarkte sind in Beziehung zu den Versorgungsgebieten der intrakraniellen Hirngefäße als Hirngewebedefekt (Hypointensität in T1w) und Störung der Anisotropie (Hyperintensität in T2w, FLAIR) nachzuweisen (**Abb. 2** und **3**). Sensitive MR-Sequenzen, z. B. FLAIR, erfassen die inkompletten Infarkte („white matter lesions“ [WML] und die kompletten kleinen Infarkte (Lakunen) als Folge einer Mikroangiopathie („small vessel disease“; **Abb. 4**). Sie sind gegenüber den nichtmikroangiopathischen hyperintensiven Strukturen wie Virchow-Robinsche Räume und periventrikulärer Randsaum durch Vergleich der Signalgebung in den unterschiedlichen Sequenzen zu differenzieren (**Tab. 3**).



**Abbildung 2** MRT. Klinische Diagnose: Demenz bei Medialinfarkt rechts. Obere Reihe, T1w: hypointenses Infarktresiduum im Stromgebiet der A. cerebri media rechts mit konsekutiver Erweiterung der subarachnoidalen Liquorräume resp. der Cella media des rechten Seitenventrikels. Untere Reihe, FLAIR: randständige Störung der Anisotropie; einzelne subkortikale WML (white matter lesions) okzipital beidseits (unten links) resp. in Höhe der Cella media links (unten rechts).



**Abbildung 3** MRT, FLAIR. Klinische Diagnose: Demenz bei Multiinfarktgeschehen. Oben links: mikroangiopathische Ponsläsionen. Oben rechts: lakunäre Läsionen in den Stammganglien beidseits; isolierter lakunärer Infarkt im Thalamus rechts basal; Infarkt der A. occipitotemporalis rechts; diskrete WML (white matter lesions) frontal. Unten links: kompletter (großer lakunärer) Infarkt der A. centralis anterolateralis rechts; Infarkt der A. occipitotemporalis mit konsekutiver Atrophie; einzelne WML periventrikulär und subkortikal. Unten rechts: lakunäre Infarkte frontal links, Stromgebiet der A. frontalis mediomedialis und A. centralis anteromedialis konfluierend, Infarktresiduum okzipital rechts.)



**Abbildung 4** MRT, FLAIR. Klinische Diagnose: subkortikale vaskuläre Demenz. Oben links: konfluierende pontine mikroangiopathische Hyperintensitäten. Oben rechts: Verbreiterung des periventrikulären Randsaumes, konfluierende WML (white matter lesions) okzipital; einzelne Virchow-Robin'sche Räume und WML in den Stammganglien und im temporalen Marklager. Unten links und rechts: subkortikale und periventrikuläre konfluierende WML.

**Tabelle 3** Bildgebung von inkompletten (white matter lesions), kompletten (lakunären) Infarkten und Virchow-Robin'schen Räumen, bezogen auf Intensität (MRT) resp. Densität (CT) des Hirngewebes

Bildgebung	Inkompletter Infarkt (white matter lesion, WML)	Kompletter „lakunärer“ Infarkt	Virchow-Robin'sche Räume
Intensität in MRT			
• T1-gewichtet	Hypo-/iso-	Hypo-	Hypo-
• T2-gewichtet	Hyper-	Hyper-	Hyper-
• FLAIR*	Hyper-	Hypo-/mit hyperintensem Saum	Hypo-
Kontrastmittel-Enhancement			
• T1-gewichtet	Negativ	Negativ	Negativ
Densität im CT	Leukoaraisosis		

\* FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery

Die Quantifizierung der WML erfolgt in der klinischen Praxis allgemein durch „erfahrungsdeterminiertes Rating“ und führt damit regelhaft nicht zu reproduzier- und vergleichbaren Aussagen. Besonders für Studien stehen eingeführte Rating-Skalen zur Verfügung (Fazekas et al. 2002, van Straaten et al. 2006), die aber bezüglich der räumlichen Zuordnung der WML und den gesicherten Beziehung von bildmorphologischen Signalen und neuropathohistologischen Befunden nicht optimal konfiguriert sind. Auch wird wegen des größeren Aufwands die komplexe Abhängigkeit von Alter und WML-Scores nicht ausreichend berücksichtigt (Hentschel et al. 2007). So sind die Ergebnisse unterschiedlicher Skalen in ihrer diagnostischen Aussage nur bedingt vergleichbar („poor discrimination“; van Straaten et al. 2006).

Die automatisierte Quantifizierung ist bezüglich der Differenzierung der WMH in relevante WML und nicht relevante Hyperintensitäten in der Realität überfordert und hat bisher keine Bedeutung in der praktisch-klinischen Diagnostik erlangt (Thacker u. Jackson 2001). In wissenschaftlichen Studien wird

regelmäßig auf die Notwendigkeit von interaktiven Eingriffen hingewiesen, auch wenn von einer „vollautomatischen“ Quantifizierung ausgegangen wird (z. B. Maillard et al. 2008).

#### Laboruntersuchungen

Spezifische Biomarker stehen gegenwärtig nicht zur Verfügung. Dies könnte mit der heterogenen Pathophysiologie der vaskulären Demenz zusammenhängen. Gegenwärtig wissenschaftlich als potenzielle diagnostische Marker untersuchte Parameter sind der unspezifische, aber häufig bei der vaskulären Demenz erhöhte Albuminquotient (Hinweis auf Bluthirnschrankenstörung), das Sulfatit (Marker der Demyelinisierung), das Neurofilament-Protein (Marker der axonalen Degeneration) oder Proteasen (Marker der Neuroinflammation) (Hachinski et al. 2006). Diese Marker können noch nicht für die klinische Routine empfohlen werden. Hingegen gehören die Untersuchungen der Serumelektrolyte, Glukose, Leberwerte, etc. heute zur routinemäßigen Abklärung. Diese erlauben in der täglichen Praxis, je nach individueller Konstellation eine differentialdiagnostische Zuordnung zu anderen, potenziell reversiblen Demenzursachen wie Hypothyreose oder Leberfunktionsstörung und sind wichtig zur Erkennung von behandelbaren vaskulären Risikofaktoren.

Die Liquoruntersuchung ist nicht genereller Baustein der Diagnostik, kann aber in unklaren Fällen wichtig sein zum Ausschluss von differenzialdiagnostisch erwogenen entzündlich/immunologisch bedingten Erkrankungen der weißen oder grauen Substanz (z. B. Vaskulitis, Encephalomyelitis disseminata) oder zur Erhärtung der Differenzialdiagnose einer Alzheimer-Krankheit (Tau-Amyloid-Peptid-Quotient).

Zur Differenzialdiagnostik siehe Leitlinie „Diagnostik degenerativer Demenzen“, Seite 154ff.

#### Technische Zusatzuntersuchungen

Der Wert des EEGs bei der vaskulären Demenz ist trotz gelegentlich nachweisbarer diffuser Allgemeinveränderungen, fokaler Herdbefunde oder auch epilepsiespezifischer Potenziale aufgrund des häufigen (> 60%) Vorliegens von Normalbefunden (Kloß et al. 1994) sehr begrenzt. Ein normales EEG schließt keinesfalls eine Form der VAD aus.

Zur Einordnung der oft begleitenden kardialen Erkrankung und Abschätzung weiterer Organwirkung ist eine kardiologische Abklärung mit EKG, Langzeit-EKG und Herzecho je nach klinischer Konstellation wichtig.

Die neurologische Ultraschalluntersuchung (extra- und transkranielle Doppler-, Farbduplex-, Duplexsonographie) ist wichtig zur zerebrovaskulären Abklärung (Stenosen, Verschlüsse). Ultraschall- und kardiologische Untersuchungen sind vor allem bei territorialen Infarkten von Bedeutung.

## Therapie

Die wesentlichen Therapieprinzipien bei Defektsyndromen nach stattgehabten Insulten sind die Neurorehabilitation sowie die Sekundärprophylaxe zur Verhütung neuerlicher Insulte. Es gibt keine überzeugenden oder speziell zugelassenen Medikamente zur Behandlung von kognitiven Störungen bei fokaler zerebrovaskulärer Schädigung oder bei SVE. Die medikamentöse Behandlung vaskulärer Risikofaktoren kann die Inzidenz von (Re-)Insulten und einer daraus resultierender Demenz senken. Eine Verlangsamung der Progression einer SVE durch Blutdrucksenkung ist plausibel, jedoch nicht belegt. Es existiert eine eingeschränkte Evidenz zum adjuvanten Einsatz von Piracetam in der Rehabilitation von Aphasie nach Insult (C). Eine Anwendung von Antidementiva bei unterschiedlichen Formen einer VAD kommt nur im Rahmen eines individuellen Heilversuchs in Betracht.

## Antidementiva

Eine Zulassung zur Behandlung der vaskulären Demenz liegt weder für die verschiedenen Cholinesterasehemmer noch für Memantin vor, so dass die Behandlung hier off-label erfolgen würde.

Bisher gibt es noch keine symptomatische medikamentöse Standardbehandlung der kognitiven Störungen bei vaskulären Hirnveränderungen. In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Antidementiva-Studien an dementen Patienten mit Erkrankungen der Hirngefäße durchgeführt. Ein Teil davon war plazebokontrolliert, randomisiert, doppelt verblindet und hatte eine Beobachtungsdauer von im Mittel 26 Wochen.

Für **Donepezil** liegen zwei große Studien an insgesamt 1219 Patienten mit leichter und mittelschwerer Demenz vor (Black et al. 2003, Wilkinson et al. 2003). Die Cochrane-Analyse bestätigte die Wirksamkeit von Donepezil hinsichtlich der kognitiven Leistung (gemessen mit Mini-Mental State und ADAS-cog), jedoch waren die Ergebnisse hinsichtlich der Alltagsbewältigung (activities of daily living, ADL) und des klinischen Gesamteindrucks uneinheitlich (Malouf u. Birks 2005; der Versuch, Donepezil für die Behandlung vaskulärer Demenzen zuzulassen, scheiterte in den USA, weil die zuständige Behörde das Konzept der „vaskulären Demenz“ nicht akzeptierte). Die Nebenwirkungen waren dosisabhängig und unspezifisch (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Diarrhö).

**Galantamin** wurde bei Patienten mit klinisch diagnostizierten „rein“ vaskulären und mit gemischten Demenzen untersucht, wobei sich in der letztgenannten Subgruppe die Wirkungen auf Kognition (ADAS-cog), Alltagsbewältigung (DAD), klinischen Gesamteindruck (CIBIC-plus) und Verhalten (NPI) als signifikant erwiesen (Erkinjuntti et al. 2002, Craig u. Birks 2006). Eine aktuelle Studie (Auchus et al. 2007) bestätigt die Wirksamkeit von Galantamin auf die kognitive Leistung nach 26 Wochen, jedoch ergaben sich keine verwertbaren Anhaltspunkte für eine signifikante Wirkung auf Alltagsbewältigung, Gesamteindruck, Verhalten und exekutive Leistungen.

Für **Rivastigmin** liegen derzeit nur offene Studien vor (z. B. Moretti et al. 2004), die insgesamt den Eindruck einer potenziellen Wirksamkeit vermitteln, jedoch keine abschließende Einschätzung zulassen (Craig u. Birks 2005).

Bei den Cholinesterasehemmern Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind grundsätzliche Kontraindikationen zu beachten (Ulkus, chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen, Synkopen, Sick-Sinus-Syndrom und höhergradige kardiale Reizleitungsstörungen), die bei Patienten mit vaskulären Hirnveränderungen häufiger und stärker ausgeprägt sein können als bei Patienten mit wahrscheinlicher Alzheimer-Krankheit.

**Memantin**, ein NMDA-Rezeptor-Modulator, wurde an Patienten mit leichter bis mittelschwerer vaskulärer Demenz untersucht (Orgogozo et al. 2002, Wilcock et al. 2002) und zeigte dabei signifikante Effekte auf Kognition und Verhalten, nicht jedoch auf den klinischen Gesamteindruck.

Die Datenlage zu **Ginkgo biloba** ist uneinheitlich (Birks u. Grimley-Evans 2007). Insgesamt ist anzumerken, dass die Untersuchung der Antidementiva bei Patienten mit vaskulären Demenzen im Vergleich zur Alzheimer-Demenz durch die Heterogenität dieser Erkrankungen, die zerebrale und somatische Komorbidität sowie die kognitiven Effekte durch der Mitbehandlung dieser Erkrankungen methodisch kompliziert wird.

Bei Mischdemenzen wird auf die Therapieleitlinie der Alzheimer-Demenz in diesem Buch verwiesen (siehe S. 154ff.). Zusammenfassend erscheint die Datenlage derzeit ausreichend, um bei Patienten mit gemischten Demenzen einen symptomatischen Behandlungsversuch mit Donepezil, Galantamin oder Memantin zu empfehlen. Der Nutzen einer Kombination von Cholinesterasehemmern und Memantin wurde in einer Studie an Patienten mit AD nachgewiesen, im Rahmen der Therapiefreiheit sind Behandlungsversuche bei Patienten mit vaskulären Demenzkomponenten vertretbar.

### Internistische Basistherapie

Häufig liegt bei Patienten mit Demenz eine internistische Multimorbidität vor. Auch können internistische Begleiterkrankungen die kognitive Leistungsfähigkeit akut verschlechtern. Besondere Aufmerksamkeit erfordert das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Wegen Veränderungen der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik im alternden Organismus ist besonders auf Arzneimittelinteraktionen zu achten.

### Spezifische internistische Therapien

#### Hypertonie

Die Hypertonie ist der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor bei älteren Patienten. Bei Männern, die mit 50 Jahren normotensiv sind, entwickeln mehr als 90% eine arterielle Hypertonie im späteren Leben. Sowohl in Therapiestudien als auch in epidemiologischen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und dem Auftreten einer Demenz beobachtet werden (Staessen et al. 2007). Eine konsequente Blutdruckeinstellung auch zur Verminderung des Schlaganfallrisikos ist dementsprechend unabdingbar (**A**) (↑↑).

#### Hypotonie

Bei Patienten mit Demenz ist der Blutdruck tendenziell niedriger als bei altersgleichen Kontrollgruppen (Skoog et al. 1996). Obwohl am ehesten inaktive Lebensumstände hierfür verantwortlich gemacht werden, ist es möglich, dass Blutdruckabfälle, insbesondere orthostatische oder postprandiale Hypotonien, auch zur Progredienz einer Demenz beitragen können (Kario et al. 2001). Dementsprechend ist auf eine ausreichende Volumenzufuhr zur Blutdruckstabilisierung, aber auch auf potenziell auftretende Hypotonien nach Gabe antihypertensiver Medikamente zu achten (Kario et al. 2001) (**B**) (↑).

#### Antikoagulation

Thrombozytenaggregationshemmung und Antikoagulation sind beim älteren und dementen Patienten mit kardiovaskulären Ursachen häufig relevant. Hier ist es besonders wichtig, dass einerseits die Einnahmetreue hoch ist und andererseits Dosierungsfehler vermieden werden. Ältere Patienten besitzen ein höheres Risiko für Blutungskomplikationen. Diesem muss in der Dosierung der Medikamente leitliniengetreu Rechnung getragen werden (De Caterina et al. 2007).

#### Wasser- und Elektrolytstörungen

Das Gesamtkörperwasser des älteren Menschen ist reduziert. Eine Hyperhydratation kann bei einer Herzinsuffizienz auftreten. Eine Dehydratation kann die Vigilanz und die kognitive Leistungsfähigkeit erheblich einschränken. Häufigste Ursachen sind Diuretikatherapie, Erbrechen und Durchfallerkrankungen durch interkurrierende Infekte mit Fieber. Die therapeutischen Maßnahmen sind abhängig von der zugrunde liegenden Störung.

#### Ernährung

Bei dementen älteren Patienten mit Malnutrition ist insbesondere der Protein- und Energiemangel relevant. Dieser tritt in 4% selbst bei sogenannten „gesunden“ Senioren auf. Pathogenetisch sind insbesondere Inappetenz (bei Demenz und Depressionen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen), allerdings auch Dysphagien durch neurologische Begleiterkrankungen oder Ösophaguserkrankungen sowie Kauprobleme bei schlecht angepasstem Zahnersatz, Kiefergelenkarthrosen und -arthritiden beachtenswert. Sozioökonomische Faktoren wie die Verminderung der Kontaktaufnahme können das Durst- und Hunger-Wahrnehmungsgefühl reduzieren. Der Nährstoff- und Kalorienbedarf ist bei älteren Menschen auf das Körpergewicht und das Aktivitätsmuster bezogen nicht vermindert. Durch begleitende Erkrankungen (auch Morbus Parkinson mit Tremor) kann der Energiebedarf erhöht sein



und ältere Patienten schneller in eine Mangelernährung treiben. Außerdem können Fehlernährungen mit spezifischen Nährstoffdefiziten, z. B. Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel nach Magen- oder Ileumresektionen, Eisenmangel bei latenten Blutungen oder pathologischen Darmbesiedelungen und Zinkmangel bei chronischen Wunden bedeutsam sein. Die Kostanpassung nach optimaler Therapie der Grunderkrankung, die Medikamentenumstellung, aber auch die Verordnung von Hilfsmitteln wie Zahnprothesen und Hilfe bei der Nahrungsaufnahme sind neben der Anpassung der Nahrung durch Nahrungssupplemente und ggf. Einleitung einer enteralen Ernährungstherapie über nasale Sonden oder PEG mit intermittierender parenteraler Ernährung (Ausnahmesituation) notwendig.

#### Dekubitalulzera

Dekubitalulzera sind ischämische Hautläsionen, die zu Schmerzen und Immobilisation führen. Sie prädestinieren daher zu weiteren Komplikationen wie Infekten, Thrombosen, Lungenembolien etc. Die Mikrozirkulation sistiert bei einem mechanischen Druck um ca. 30– 35 mmHg, der den intramuralen Kapillardruck übersteigt. Insbesondere die Prädilektionsstellen wie Os sacrum, Tuber ischiadica, Trochanter major, Tuber calcanei und Malleoli externi sind regelmäßig zu inspizieren. Zur Prophylaxe gehören die Verkürzung der Druckeinwirkzeit durch regelmäßiges Umlagern des Patienten (30° Schräglage), die Reduktion des Auflagedruckes an Prädilektionsstellen durch Verwendung von Lagerungshilfen, insbesondere weichen Matratzen, sowie die Optimierung des Allgemeinzustandes des Patienten durch Verbesserung der Mobilität, Blutdruckoptimierung, Vermeidung von Mangelernährung und Anämien. Nach Auftreten von Dekubitalulzera sind eine komplette Druckentlastung, das Debridement von Nekrosen, die Therapie lokaler und systemischer Infekte sowie eine optimale und strukturierte Wundversorgung nach Reduzierung aller prädilektierenden Begleitumstände notwendig.

#### Diabeteseinstellung

Der Diabetes mellitus ist ein Risikofaktor für die Entwicklung einer vaskulären Demenz. Deshalb kommt der Diabetesbehandlung in der Primär- und Sekundärprävention der vaskulären Demenz eine wichtige Rolle zu. Allerdings gibt es keine Studien, die belegen, dass durch eine antidiabetische Therapie kognitive Funktionen beeinflusst werden können ( $\leftrightarrow$ ). Es muss aber davon ausgegangen werden, dass ähnlich wie für andere vaskuläre Prozesse eine möglichst euglykämische Blutzuckereinstellung anzustreben ist (**B**) ( $\leftrightarrow$ ). Eine solche euglykämische Einstellung setzt allerdings meist gute kognitive Funktionen voraus. Außerdem ist sie auch mit vermehrten Hypoglykämien assoziiert, die wiederum kognitive Funktionen beeinträchtigen können. Bei der Behandlung von Diabetikern mit vaskulärer Demenz sollten deshalb vor allem einfache medikamentöse Ansätze zum Einsatz kommen, die nicht zu Hypoglykämien führen und gleichzeitig mit einer Verbesserung anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren assoziiert sind (z. B. Metformin, Glitazone, Acarbose) (**B**) ( $\leftrightarrow$ ). Allerdings müssen die häufig vorliegenden Kontraindikationen beachtet werden. Sulfonylharnstoffe und Insulin, die weniger Kontraindikationen haben, können zu Hypoglykämien führen. Inwieweit neueren Therapieansätzen wie GLP1-Analoga oder DPP-IV Inhibitoren bei der Behandlung dieser Patienten eine Bedeutung zukommt, ist noch ungeklärt. Eine intensivierete Insulintherapie (mit dem Vorteil einer großen Flexibilität) spielt in der Behandlung von Patienten mit vaskulärer Demenz nur eine untergeordnete Rolle.

Zusammenfassend muss die Diabetesbehandlung bei diesen Patienten individualisiert erfolgen. Da es keine eindeutige Evidenz dafür gibt, dass eine gute Blutzuckereinstellung die vaskuläre Demenz verbessert, sollte sich die Diabetesbehandlung an der Vermeidung anderer Komplikationen und an Sicherheitsaspekten (Verhinderung von Hypoglykämien, starken Blutzuckerschwankungen und Nebenwirkungen) orientieren.

## Behandlung der zerebrovaskulären Grundkrankheit

Die Behandlung vaskulärer Risikofaktoren kann die Entwicklung einer vaskulären Demenz hinauszögern und die Progression verlangsamen (C).

Leider gibt es keine prospektiven Therapiestudien, die dezidiert zur Prävention der vaskulären Demenz durchgeführt wurden. Daher wird aufgrund theoretischer Überlegungen empfohlen, die Risikofaktoren für eine vaskuläre Demenz, nämlich arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie und Rauchen, zu behandeln (Jick et al. 2000, Goldstein et al. 2001, Desmond 2004). Mit Statinen lässt sich nach derzeitiger Datenlage zumindest aber eine Demenz vom Alzheimer-Typ nicht verhindern (Zhou et al. 2007) (Tab. 4).

In 5 Primär- und einer Sekundärpräventionsstudien zur **Behandlung einer arteriellen Hypertonie** wurde auch die Entwicklung einer Demenz oder die Verschlechterung kognitiver Funktionen analysiert (Feigin et al. 2005). Keine der Studien untersuchte jedoch gezielt die mögliche Entwicklung einer vaskulären Demenz. Ein negatives Ergebnis zeigten eine kleine Untergruppe der HOPE-Studie, wobei die Patienten mit dem ACE-Hemmer Ramipril behandelt wurden (Starr et al. 1996), die SCOPE-Studie mit dem Angiotensinrezeptorblocker Candesartan (Lithell et al. 2003) und die UK MRC-Studie, die ein Diuretikum und einen Betablocker (Atenolol) untersuchte (Prince et al. 1996). Die Syst-Eur-Studie war die einzige Primärpräventionsstudie, die eine 50%ige relative Risikoreduktion für die Entwicklung einer Demenz durch eine antihypertensive Behandlung mit einem Kalziumantagonisten und einem ACE-Hemmer fand (Forette et al. 1998) (Tab. 4).

**Tabelle 4** Primär- und Sekundärprävention der (vaskulären) Demenz

Behandlung oder Strategie	Evidenz	Anmerkungen
<b>Primärprävention</b>		
Antidiabetische Therapie	↔	Bis keine Ergebnisse prospektiver Studien verfügbar; Diabetes mellitus ist aber ein wesentlicher Risikofaktor für die zerebrale Mikroangiopathie
Statine	↓	In der Primärprävention kein präventiver Effekt auf „Demenz“
Antihypertensiva	↓	Negative Studien für Captopril, Candesartan, Diuretika und Atenolol
Antihypertensiva	↑	Positive Studie für Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer – Studie war aber nicht auf VD abgestellt
Thrombozytenfunktionshemmer	↔	Bisher keine ausreichende Evidenz verfügbar, Daten liegen nur zu ASS vor
<b>Sekundärprävention</b>		
Perindopril plus Indapamid	↑	Reduktion einer Demenz nach einem Rezidivinsult
Orale Antikoagulanzen	↓	Zerebrale Mikroangiopathie und Amyloidangiopathie erhöhen das zerebrale Blutungsrisiko

Behandlung oder Strategie	Evidenz	Anmerkungen
Statine	↔	Reduktion vaskuläre Rezidivereignisse, Wirkung auf Demenz bisher nicht belegt, aber anzunehmen

Zur Gabe von **Thrombozytenfunktionshemmern** gibt es nur eine kleine Studie an 70 Patienten mit Multiinfarktdemenz, die über 15 Monate mit Acetylsalicylsäure (ASS) oder Placebo behandelt wurden (Meyer et al. 1989). Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Cognitive Capacity Screening Evaluation zugunsten von ASS. Ein Cochrane Review untersuchte die Effekte von ASS auf die vaskuläre Demenz und kam zum Schluss, dass ASS nicht effektiv ist in der Behandlung von Patienten mit vermutlicher vaskulärer Demenz (Rands et al. 2006). Gibt es keine sonstige Indikation für ASS, sollten Patienten mit alleiniger vaskulärer Demenz ohne weitere Erkrankungen kein ASS erhalten (**B**) (↑).

Die **Modifikation des Lebensstils** hat protektive Eigenschaften für die Entwicklung einer Demenz. Dazu zählen Reduktion von Stress, regelmäßige körperliche Aktivität, regelmäßige geistige Betätigung und ausreichende soziale Kontakte. Ob dies auch die Entwicklung einer vaskulären Demenz verhindert, wurde bisher nicht prospektiv untersucht.

#### Sekundärprävention der zerebrovaskulären Grundkrankheit (Tab. 4)

- Die Sekundärprävention von Schlaganfällen wird empfohlen, da die Rezidivrate neuerlicher Insulte reduziert wird (**A**) (↑↑). Siehe dazu die Leitlinie „ Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie“ , Seite 261ff.
- Die Gabe des ACE-Hemmers Perindopril in Kombination mit dem Diuretikum Indapamid reduziert das Risiko einer Demenz nach einem Rezidivschlaganfall (**B**) (↑).
- Die Sekundärprävention nach TIA oder ischämischem Insult mit Thrombozytenfunktionshemmern, Statinen und Antidiabetika kann möglicherweise die Entwicklung oder Progression einer Demenz verhindern oder verlangsamen (**C**).
- Eine ausgeprägte Mikroangiopathie erhöht das Risiko zerebraler Blutungen bei oraler Antikoagulation (**B**) (↑).

Die PROGRESS-Studie mit 6105 Patienten nach transitorisch ischämischer Attacke (TIA) oder ischämischem Insult zeigte bei den Patienten, die einen weiteren Insult erlitten, ein reduziertes Risiko, eine Demenz zu entwickeln, wenn sie mit dem ACE-Hemmer Perindopril in Kombination mit dem Diuretikum Indapamid behandelt wurden (Tzourio et al. 2003). Durch diese Therapie wird auch die Entwicklung von WML verlangsamt (Dufouil et al. 2005). Es ist anzunehmen, dass dieser Effekt nicht ein spezifischer Substanzeffekt, sondern Effekt der Blutdruckreduktion ist.

Studien zum Einsatz von Thrombozytenfunktionshemmern, Antikoagulanzen, Statinen oder bestimmten Antidiabetika zur Prophylaxe einer vaskulären Demenz liegen nicht vor. Bei einer Mikroangiopathie hat aber eine orale Antikoagulation zur Sekundärprävention bei Vorhofflimmern ein erhöhtes Risiko (Ariesen et al. 2004, Hart et al. 2005).

Auch wenn in Beobachtungsstudien keine oder nur eine schwache Assoziation zwischen Dyslipoproteinämien und Schlaganfallinzidenz nachgewiesen werden konnte, zeigen Studien an Patienten mit und ohne nachgewiesener koronarer Herzkrankheit (KHK), dass durch eine Statintherapie das Risiko für ischämische Schlaganfälle und für TIA gesenkt werden kann (Panza et al. 2006). Patienten mit zerebrovaskulärer Atherosklerose sollten deshalb ähnlich aggressiv wie KHK-Patienten hinsichtlich Lipidstoffwechselstörungen behandelt werden. Nachdem ursprünglich davon ausgegangen worden war, dass eine Lipidsenkung insbesondere mit Statinen kognitive

Funktionen günstig beeinflussen kann, legen neuere Studien und Metaanalysen nahe, dass eine Statintherapie keinen günstigen Effekt auf die Demenzentwicklung hat (weder auf die vaskuläre Demenz noch die Alzheimer-Erkrankung) (Burns et al. 2006, Miida et al. 2007, Zuhou et al. 2007). Die Indikation zur lipidsenkenden Therapie sollte deshalb gegebenenfalls aufgrund der zerebrovaskulären Atherosklerose, nicht jedoch der Demenz gestellt werden. Die bisher publizierten Daten beziehen sich einzig auf Statine, zu anderen Lipidsenkern (Fibrate, Cholesterinresorptionshemmer, Nikotinsäure) liegen keine Daten vor.

Zusammenfassend können durch eine Statintherapie vaskuläre Ereignisse verhindert werden, ein Einfluss auf die Entwicklung bzw. Progression einer vaskulären Demenz lässt sich jedoch nicht nachweisen.

#### **Nichtmedikamentöse Therapie**

Die nichtmedikamentöse Therapie bei akuten und chronischen, kognitiven und somatischen Defiziten nach zerebrovaskulären Schädigungen folgt den allgemeinen Prinzipien der Neurorehabilitation, Soziotherapie und Psychoedukation.

#### **Psychiatrische Therapie**

Störungen des Erlebens und Verhaltens repräsentieren für Patienten und Pflegende eine größere Belastung und Gefährdung als die kognitiven Defizite allein. Für die Behandlung empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

- Lässt sich ein äußerer Stressor oder innerer Auslöser (Schmerz, Hunger, Dehydratation etc.) identifizieren und beeinflussen?
- Ist die kognitive Leistungsfähigkeit optimal unterstützt (kardiovaskuläre und metabolische Situation, anticholinerge Medikation, Antidementiva)?

Wenn diese beiden Fragen geklärt sind und die Störungen des Erlebens und Verhaltens fortauern bzw. wenn aufgrund der Gefährdung sofortiges Eingreifen erforderlich ist, kommen die folgenden Substanzgruppen in Frage:

- Benzodiazepine: Sie dürfen nur im Notfall oder bei bereits Benzodiazepin-abhängigen Patienten zur Behandlung von Angst, Agitation und Aggressivität eingesetzt werden. Rascher Wirkungseintritt und geringe akute Nebenwirkungen sind die Vorteile. Nachteile sind die Gefahr von Abhängigkeit, Stürzen und Hirninfarkten.
- Antidepressiva: Sie eignen sich zur Behandlung von Angst, Depression, gestörter Impulskontrolle wie auch Affektinkontinenz sowie zur Sedierung oder leichten Antriebssteigerung. Auf anticholinerg wirksame trizyklische Antidepressiva muss verzichtet werden (auch auf Trimipramin!). Selektive Serotoninwiederaufnahme-Hemmer (SSRI, z. B. Escitalopram, Sertralin) oder selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (Venlafaxin, Duloxetin, Mirtazapin) können zur Behandlung eingesetzt werden. Eine „ vaskuläre Depression“ im engeren Sinne gibt es nicht (Rainer et al. 2006).
- Neuroleptika: In randomisierten, plazebokontrollierten, doppelt verblindeten Zulassungsstudien zeigten sich zweifelfrei statistisch erhöhte Hirninfarkt- und Todesraten bei jenen Patienten, die mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden (Schneider et al. 2005). Die Risikofaktoren für das Auftreten dieser schwerwiegenden Komplikationen waren hohes Alter, fortgeschrittene Demenz, kardiozerebrovaskuläre Risiken und andere somatische Erkrankungen. Bei Patienten mit vaskulären Hirnveränderungen liegen diese Risikofaktoren häufiger vor als bei Patienten mit einer reinen Alzheimer-Demenz. Entsprechend restriktiv hinsichtlich Dosierung und Behandlungsdauer müssen atypische Neuroleptika eingesetzt werden (z. B. Risperidon 0,5 mg/d, Quetiapin 0,25 mg/d). Erst ein Auslassversuch z. B. nach einer Woche kann zeigen, ob diese Substanzen überhaupt noch gebraucht werden. Der Einsatz von konventionellen Neuroleptika (z. B. Haloperidol)

oder Benzodiazepinen ist keine Alternative, da diese Substanzen mit einem höheren Risiko anderer erheblicher Nebenwirkungen und auch zerebrovaskulärer Komplikationen assoziiert sind. Die Nutzen-Risiko-Relation muss daher im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden.

Die Evidenz reicht für wissenschaftlich fundierte und differenzierte Empfehlungen bei Patienten mit vaskulären Demenzen und Verhaltensstörungen nicht aus.

#### Experimentelle Therapieansätze

Eine Hyperhomozysteinämie wurde in epidemiologischen Studien gehäuft bei vaskulärer Demenz, insbesondere der subkortikalen vaskulären Enzephalopathie, nachgewiesen (Fassbender et al. 1999), aufgrund noch fehlender Daten in Interventionsstudien muss eine Substitution mit Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure derzeit allerdings noch als experimentelle Therapie aufgefasst werden. Die postmenopausale Östrogensubstitution führt nicht zu einer Reduktion der vaskulären Demenz (A). Statine werden bei vaskulären degenerativen Demenzen untersucht, bislang fehlen allerdings belastbare Ergebnisse in prospektiven Interventionsstudien. Insbesondere könnte in einer großen randomisierten Studie bei älteren Menschen das Neuauftreten einer Demenz nicht signifikant durch Statine beeinflusst werden (Rockwood et al. 2002).

#### Unwirksame Therapien

Es besteht keine ausreichende Evidenz für die Wirksamkeit von Medikamenten zur Behandlung kognitiver Störungen nach fokaler zerebrovaskulärer Schädigung oder bei SVE. Dies gilt unter anderem auch für Acetylcholinesterasehemmer und für Ginkgo-Präparate. ASS ist bei vaskulären Demenzformen nicht symptomatisch wirksam. Eine Wirksamkeit in der Sekundärprophylaxe lakunärer Insulte durch ASS ist nicht belegt. ASS kann bei SVE (unter anderem) das zerebrale Blutungsrisiko erhöhen, Nutzen und Risiko müssen daher genau abgewogen werden.

### Besonderheiten für Österreich

Die österreichischen Kollegen haben eine eigene Leitlinie erarbeitet und publiziert und sehen dort vor allem eine differenziertere Pharmakotherapie der Antidementiva (Ergänzung zu Punkt Antidementiva) für erforderlich:

- Donepezil oder Memantin sind bei vaskulären Demenzen Mittel der ersten Wahl. Der globale klinische Eindruck wird nicht beeinflusst (B) (↑).
- Rivastigmin kann mit niedrigerer Empfehlungsstärke angewendet werden (C) (↑).
- Galantamin ist wahrscheinlich bei Mischformen der Demenz effektiv und kann empfohlen werden (C).
- Der Einsatz von Ginkgo biloba kann in Teilaspekten kognitiver Funktionen effektiv sein und ist ebenso wie der Einsatz von Hydergin, Pentoxifyllin, Piracetam oder Naftidrofuryl bei Unwirksamkeit von Cholinesterasehemmern oder in weiterer Folge Memantin in Erwägung zu ziehen (C).

#### Expertengruppe

*Prof. Dr. Michael Böhm, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg/Saar*

*Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Neurologische Klinik, Universitätsklinik Essen*

*Prof. Dr. Klaus Fassbender, Klinik für Neurologie, Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg/Saar*

*Prof. Dr. Hans Förstl, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, TU München*

*Prof. Dr. Gerhard F. Hamann, Neurologische Klinik, Dr. Horst-Schmidt-Klinik GmbH, Wiesbaden*

*Dr. Heinz Herbst, Arzt für Neurologie, Neurologische Gemeinschaftspraxis, Stuttgart*

*Prof. Dr. Frank Hentschel, Abteilung Neuroradiologie, Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Universität Heidelberg*

*Prof. Dr. Klaus G. Parhofer, Medizinische Klinik II – Großhadern, Klinikum der Universität München*

*Prof. Dr. Klaus Schmidtke, Zentrum für Geriatrie und Gerontologie Freiburg (ZGGF), Universitätsklinikum Freiburg*

*Prof. Dr. Claus-Werner Wallesch, Neurologische Klinik, Universitätsklinik Magdeburg*

#### **Für Österreich:**

*Prof. Dr. Reinhold Schmidt, Abteilung für Klinische Neurologie 1, Universität Graz*

#### **Für die Schweiz:**

*Dr. Borbala Keserue, Neurologische Klinik, Inselspital der Universität Bern*

**Federführend:** *Prof. Dr. Gerhard F. Hamann, Neurologische Klinik, Dr. Horst-Schmidt-Klinik GmbH, Ludwig-Erhard-Straße 100, 65199 Wiesbaden*

*E-Mail: [gerhard.hamann@hsk-wiesbaden.de](mailto:gerhard.hamann@hsk-wiesbaden.de)*

Für die Konsensbildung kam ein modifiziertes Delphiverfahren zum Einsatz.

## **Literatur**

- Agüero-Torres H, Kivipelto M, von Strauss E. Rethinking the dementia diagnoses in a population-based study: what is Alzheimer's disease and what is vascular dementia? *Dementia Geriatr Cogn Disord* 2006;22:244– 249.
- Ariesen M, Algra A, Koudstaal P, Rothwell P, van Walraven C, AFASAK Trial Investigators, DTT Trial Investigators, PATAF Trial Investigators, EAFT Trial Investigators, SPAF Trial Investigators, SPIRIT Trial Investigators, UK-TIA Trial Investigators. Risk of intracerebral hemorrhage in patients with arterial versus cardiac origin of cerebral ischemia on aspirin or placebo: analysis of individual patient data from 9 trials. *Stroke* 2004;35:710– 714.
- Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, et al. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology* 2007;69: 448– 458.
- Ball MJ. White matter lesions, dementia, and ischemic axonopathy. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003;17:55.
- Ballard CG, Burton EJ, Barber R, et al. NINDS-AIREN neuroimaging criteria do not distinguish stroke patients with and without dementia. *J Neurol* 2004;63:983– 988.
- Baston Leite AJ, vanStraaten ECW, Scheltens P, et al. Thalamic lesions in vascular dementia. Low sensitivity of FLAIR imaging. *Stroke* 2004;35:415– 419.
- Baston Leite AJ, vanderFlier WM, vanStraaten ECW, et al. Infratentorial abnormalities in vascular dementia. *Stroke* 2006;37:105 – 110.
- Biessels GJ, Kapelle LJ. Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem Soc Trans* 2005;33:1041– 1044.
- Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;1: 64– 74.
- Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD 003120.
- Black S, Roman G, Geldmacher DS, Salloway S, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia. *Stroke* 2006; 34:2323– 2332.
- Bowler JV. Vascular cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(Suppl V):35– 44.
- Brown WR, Moddy DM, Thore CT, Challa VR, Anstrom JA. Vascular dementia in leukoaraiosis may be a consequence of capillary loss not only in the lesions, but in normal-appearing white matter and cortex as well. *J Neurol Sci* 2007;257:62– 66.
- Burns A, O'Brien, Auriacombe S, et al. Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2006;20:732– 755.

- Cole AR, Astell A, Green C, Sutherland C. Molecular connexions between dementia and diabetes. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31:1046– 1063.
- Craig D, Birks J. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2005.
- Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
- De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Agnelli G et al. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J* 2007;28:880– 913.
- De la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005;7:45– 61.
- De La Torre JC. Alzheimer's disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke* 2002;33:1152– 1162.
- Desmond DW. Vascular dementia. *Clin Neuroscience Res* 2004;3: 437– 448.
- Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, Besancon V, Bousser MG, Guillon P, et al. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 2005;112:1644– 1650.
- Englund E. Neuropathology of white matter lesions in vascular cognitive impairment. *Cerebrovascular Dis* 2002;13(Suppl 2):11 – 15.
- Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1283– 1290.
- Fassbender K, Mielke O, Hennerici M, Bertsch T. Plasma homocysteine concentrations in cerebrovascular disease. *Stroke* 1999;30: 2244– 5.
- Fazekas F, Barkhof F, Wahlund LO, et al. CT and MRI rating of white matter lesions. *Cerebrovascular Dis* 2002;13(S 2):31– 36.
- Fazekas F, Schmidt R, Scheltens P. Pathophysiologic mechanisms in the development of age-related white matter changes of the brain. *Dementia* 1998;9(Suppl 1):2– 5.
- Feigin V, Ratnasabapathy Y, Anderson C. Does blood pressure lowering treatment prevents dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? *J Neurol Sci* 2005;229– 230:151– 155.
- Forette F, Seux M, Staessen J, Thijs L, Birkenhager W, Babarskiene M, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347– 1351.
- Fratiglioni L, Launer LJ, Anderssen K, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study on population-based cohorts. *Neurology* 2000;54:10– 15.
- Gold G, Kövari E, Herrmann FR, Canuto A, Hof PR, Michel JP, et al. Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia, and deep white matter lacunes in brain aging and dementia. *Stroke* 2005;36:1184– 1188.
- Goldstein LB, Adams R, Becker KJ, Furberg CD, Gorelick PB, Hademenos G, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;32:280– 299.
- Guermazi A, Miaux Y, Rovira-Canellas A, et al. Neuroradiological findings in vascular dementia. *Neuroradiology* 2007;49:1– 12.
- Hachinski V, Iadecola C, Petersen, RC et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization standards. *Stroke* 2006;37:2220– 2241.
- Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: recent data and ideas. *Stroke* 2005;36:1588– 1593.
- Hebert R, Brayne C. Epidemiology of vascular dementia. *Neuroepidemiology* 1995;14:240– 257.
- Henon H, Pasquier F, Durieux I, Godefroy O, Lucas C, Lebert F, et al. Preexisting dementia in stroke patients. Baseline frequency, associated factors, and outcome. *Stroke* 1997;28:2429– 2436.
- Hentschel F, Kreis M, Damian M, et al. Reliabilität der quantitativen Diagnostik von vaskulären Läsionen der weißen Hirnsubstanz. *Fortschr Röntgenstr* 2005a;177:105– 113.
- Hentschel F, Kreis M, Damian M, et al. The clinical utility of structural neuroimaging with MRI for diagnosis and differential diagnosis of dementia: a memory clinic study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005b;20:645– 650.
- Hentschel F, Kreis M, Damian M, Krumm B, Frölich L. Quantifizierung mikroangiopathischer Hirnparenchymläsionen zur Abgrenzung altersnormaler gegenüber pathologischer Ausprägung bei Altersdemenzen. *Fortschr Röntgenstr* 2005c;177:864– 871.
- Hentschel F, Damian M, Krumm B, Frölich L. White matter lesions – age-adjusted values for cognitively healthy and demented subjects. *Acta Neurol Scand* 2007;115:174– 180.
- Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627– 1631.
- Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002;15:29– 34.

- Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38:852– 7.
- Kaufner DI, Cummings JL, Ketchel P, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the neuropsychiatric inventory. *J Neuropsych Clin Neurosci* 2000;12:233– 239.
- Leblanc GG, Meschia JF, Stuss DT, Hachinski V. Genetics of cognitive impairment. *Stroke* 2006;37:248– 255.
- Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurology* 2005;4:752– 759.
- Lindsay J, Hebert R, Rockwood K. The canadian study of health and aging: risk factors for vascular dementia. *Stroke* 1997;28: 526– 530.
- Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al., SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003;21:875– 886.
- Loeb C, Meyer JS. Vascular dementia: still a debatable entity? *J Neurol Sci* 1996;143:31– 40.
- Maillard P, Delcroix N, Crivello F, et al. An automated procedure for the assessment of white matter hyperintensities by multispectral (T1, T2, PD) MRI and an evaluation of its between-centre reproducibility based on two large community databases. *Neuroradiology* 2008;50:31– 42.
- Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2004.
- Meyer JS, Rogers RL, McClintic K, Mortel KF, Lotfi J. Randomized clinical trial of daily aspirin therapy in multi-infarct dementia. A pilot study. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:549– 555.
- Miida T, Takahashi A, Ikeuchi T. Prevention of stroke and dementia by statin therapy: Experimental and clinical evidence of their pleiotropic effects. *Pharmacol Therapeut* 2007;113:378– 393.
- Moretti R, Torre P, Anonello RM, et al. Cholinesterase inhibition as a possible therapy for delirium in vascular dementia: a controlled open 24-month study of 246 patients. *Am J Alzheimer Dis Other Dement* 2004;19:333– 339.
- Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Paik MC, Stern Y, Tatemichi TK. Risk factors for incident dementia after stroke, role of hypoxic and ischemic disorders. *Stroke* 1996;27:1283– 1289.
- Niiya Y, Abumiya T, Shichinohe H, et al. Susceptibility of brain microvascular endothelial cells to advanced glycation end products-induced tissue factor upregulation is associated with intracellular reactive oxygen species. *Brain Res* 2006;1108:179– 187.
- Onyike CU. Cerebrovascular disease and dementia. *Int Rev Psychiatry* 2006;18:423– 432.
- Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomised placebo-controlled trial. *Stroke* 2002;33: 1834– 1839.
- Panza F, Solfrizzi V, Colacicci AM, et al. Cerebrovascular disease in the elderly: lipoprotein metabolism and cognitive decline. *Aging Clin Exp Res* 2006;18:144– 148.
- Pasquier F, Boulogne A, Leys D, et al. Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab* 2006;32:403– 414.
- Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Dementia three months after stroke. *Stroke* 1997;28:785– 792.
- Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R, Hietanen M, Vataja R, Kaste M. Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke* 1998; 29:75– 81.
- Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *Br Med J* 1996;312:801– 805.
- Rands G, Orrel M, Spector A, Williams P. Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Library* 2006:1.
- Rainer MK, Mucke AM, Zehetmayer S, et al. Data from the VITA study do not support the concept of vascular depression. *Am J Geriatr Psychiat* 2006;14:531– 537.
- Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, MacKnight C et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002;59:223– 7.
- Roman GC. Vascular dementia prevention: a risk for analysis. *Cerebrovasc Dis* 2005;20(Suppl 2):91– 100.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International workshop. *J Neurol* 1993;43:250– 260.
- Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Am Med Ass* 2005;294: 1934– 1943.
- Skoog I. Status of risk factors for vascular dementia. *Neuroepidemiology* 1998;17:2– 9.
- 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– 158.



- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B et al. 15 year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996;347:1141– 5.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer' s disease: the Nun study. *J Am Med Ass* 1997;277: 813– 817.
- Staessen JA, Richart T, Birkenhäger WH. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension* 2007;49:389– 400.
- Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function: results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc* 1996;44:411– 415.
- Treves TA, Aronovich BD, Bornstein NM, Korczyn AD. Risk of dementia after a first-ever ischemic stroke: a 3-year longitudinal study. *Cerebrovasc Dis* 1997;7:48– 52.
- Thacker NA, Jackson A. Mathematical segmentation of grey matter, white matter and cerebral spinal fluid from MR image pairs. *Br J Radiology* 2001;74:234– 242.
- Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, Chalmers J, PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1069– 1075.
- Van der Flier WM, van Straaten ECW, Barkhof F, Scheltens P. NINDS AIRE; neuroimaging criteria do not distinguish stroke patients with and without dementia. *J Neurol* 2005;65:1341.
- Van Straaten ECW, Fazekas F, Rostrup E, et al. Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data. The LADIS study. *Stroke* 2006;37:836– 840.
- Van Straaten ECW, Scheltens P, Knol DL, et al. Operational definitions for the NINDS-AIREN criteria for vascular dementia. An interobserver study. *Stroke* 2003;34:1907– 1912.
- van Swieten JC, Hijdra A, Koudataal PJ, van Gijn J. Grading white matter lesions on CT and MRI: a simple scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:1080– 1083.
- Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001;32:1318– 1322.
- Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et al. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2003;32:1318– 1333.
- Wilcock G, Möbius HK, Stoeffler A et al. A double-blind placebo-controlled multi-centre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:297– 305.
- Wilkinson D, Doody R, Heleme R, et al. Donepezil in vascular dementia. *Neurology* 2003;61:479– 486.
- Zaccai J, Ince P, Bryne C. Population-based neuropathological studies of dementia: design, methods and areas of investigation – a systematic review. *BMC Neurology* 2006;6:2.
- Zhou B, Teramukai S, Fukushima M. Prevention and treatment of dementia or Alzheimer's disease by statins: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:194– 201.
- Zisper BD, Johansen CE, Gonzales L, Berzin TM, Tavares R, Hulette CM, et al. Microvascular injury and blood-brain barrier leakage in Alzheimer' s disease. *Neurobiol Ag* 2007;28:977– 986.