

KAPITEL
Degenerative Erkrankungen

Vaskuläre Demenzen

Entwicklungsstufe: S1
Stand: September 2012
Gültig bis: 15. November 2016
AWMF-Registernummer: 030/38
[COI-Erklärung](#)

Federführend
Prof. Dr. Gerhard F. Hamann, Wiesbaden
gerhard.hamann@hsk-wiesbaden.de

Was gibt es Neues?

Eine Übersichtsarbeit eines Expertengremiums der American Heart Association (AHA) hat eine nützliche Stellungnahme zu Diagnose, Therapie und Prognose der vaskulären Demenzen (VAD) entwickelt, die in Zukunft weitgehende Beachtung finden sollte (Gorelick et al. 2011).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- Die wichtigsten Kriterien für die Diagnose einer vaskulären Demenzform sind die ADDTC- und die NINDS-AIREN-Kriterien. Die 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. Wenn keine Kontraindikationen vorliegen, sollte eine MRT-Untersuchung mit den Sequenzen T1, T2, T2* und FLAIR (auch koronar und transversal-anguliert zur Beurteilung der Hippokampusformation) erfolgen. PET- und SPECT-Untersuchungen sollten diagnostisch sonst unklaren Fällen vorbehalten bleiben.
- Die Therapie umfasst
 1. die Behandlung der vaskulären Grundkrankheit und der vaskulären Risikofaktoren (insbesondere der Hypertonie),
 2. die Sekundärprophylaxe weiterer vaskulärer Ereignisse,
 3. die nicht medikamentöse Behandlung sowie die psychiatrische und internistische Begleittherapie,
 4. die spezifische Pharmakotherapie (siehe S3-Leitlinie Demenzen) und
 5. Maßnahmen der Neurorehabilitation.

Einführung

Bei deutlich steigender Lebenserwartung wird die Bedeutung kognitiver Veränderungen weiter zunehmen. Die Alzheimer-Demenz (AD) ist die häufigste diagnostizierte Demenz, aber kognitive Veränderungen durch vaskuläre Erkrankungen, insbesondere durch stumme oder klinisch klare Schlaganfälle, sind wichtig als unabhängige Ursache oder als Mitursache. Die Prävalenz einer Demenz in den westlichen Ländern liegt bei 5–10 % bei Menschen über 65 Jahre. Die Prävalenz der Alzheimer-Erkrankung verdoppelt sich alle 4,3, die Prävalenz der vaskulären Demenz (VAD) verdoppelt sich zirka alle 5,3 Lebensjahre. Altersadjustierte Prävalenzraten für die Alzheimer-Erkrankung gehen von 19,2 und für die VAD von 14,6 pro 1000 Personenjahre aus. Da in den letzten Jahren eine Änderung unseres

Verständnisses der vaskulären Veränderung von der VAD als Multiinfarktdemenz hin zum VCI („vascular cognitive impairment“) stattgefunden hat, nehmen die Raten der Betroffenen zu. Hinzu kommt eine erhöhte Aufmerksamkeit in der Gesellschaft für kognitive Erkrankungen. Besondere Bedeutung erlangt die Gruppe der VAD zudem durch die zunehmend bessere Behandelbarkeit der zugrunde liegenden zerebrovaskulären Grunderkrankungen und ihrer Risikofaktoren.

Definition und Klassifikation

Es wird zur Definition auf die [S3-Leitlinie Demenzen](#) verwiesen.

„Vaskuläre Demenzen“ bezeichnen einen Oberbegriff, keine spezielle Erkrankung. Der heute vor allem in den USA durch die AHA bevorzugte Begriff ist der Begriff des VCI („vascular cognitive impairment“ = ein Syndrom mit klinischen Schlaganfällen oder subklinischen vaskulären Hirnveränderungen und begleitenden kognitiven Beeinträchtigungen mindestens einer kognitiven Domäne). Der Begriff VCI soll das ganze Spektrum der Schwere vaskulärer Veränderungen erfassen (VCIND = Vascular Cognitive Impairment No Dementia, VAD = vaskuläre Demenz, Mixed-Disease-Alzheimer-Erkrankung mit vaskulärer Demenz).

Ätiologie und Symptomatik

Anders als bei der AD sind Klinik, kognitive Defizite und begleitende körperliche Symptome bei vaskulären Demenzformen nach Art und Ort der Schädigung variabel. Denkbar sind verschiedene Mechanismen dafür, wie zerebrale Ischämien zu einer vaskulären Demenz führen können, die Wesentlichen sind

- Multiinfarktsyndrom: Durch einen oder mehrere gleichzeitig oder zeitlich versetzt aufgetretene Hirninfarkte kommt es zum Untergang einer kritischen Masse an neuronalem 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. Klinisch am 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 ohne Entzündung, bedingt zu sein.
- 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).
- Seltener Schädigungsformen sind die zerebrale Amyloidangiopathie mit daraus resultierenden, ggf. multiplen, kleineren und größeren Blutungen, die zerebrale Vaskulitis, CADASIL, Läsionen durch Subarachnoidalblutungen (siehe Leitlinie SAB), Sinusvenenthrombosen oder multiple Fettembolien nach Trauma und andere.

Bei einigen Schädigungsformen liegt ein stabiles demenzielles Defektsyndrom vor, das sich spontan und durch Neurorehabilitation auch bessern kann, vor allem nach einmaligen Insulten, zum Teil auch bei SVE, deren Progress sich bei normalisiertem Blutdruck vermutlich verlangsamen oder sogar stoppen kann. Mögliche hirnlokale Symptome sind Aphasie, Neglect, Apraxie, Gedächtnisstörung, Frontalhirnsyndrom, Gesichtsfeldstörung u. a. m. Mögliche Allgemeinsymptome sind Verlangsamung, Antriebsstörung, Apathie, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörung, Wesensänderung.

Bei Demenz im Rahmen einer schweren SVE resultiert eine prozesshafte und progrediente subkortikale Demenz. Führende psychische Befunde sind Verlangsamung, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörung (dysexekutives Syndrom), Vergesslichkeit, Antriebs- und Sprachantriebsstörung bis zur Apathie und rasche geistige und körperliche Erschöpfbarkeit. Ursache ist die diffuse Deafferentierung und Diskonnektierung des zerebralen Netzwerkes durch Ausfall von kortikalen Verbindungen, Relaisneuronen der tiefen Kerne und unspezifisch stimulierenden Afferenzen aus Hirnstamm, Thalamus und basalem Vorderhirn.

Somatische Begleitsymptome bei schwerer SVE:

Anders als bei der AD bestehen häufig in variablem Ausmaß:

- Gangstörung (z. T. einem NPH, z. T. einem Parkinson-Syndrom ähnelnd; „frontale Gangapraxie“, „arteriosklerotisches Parkinson-Syndrom“, „lower body parkinsonism“, „magnetic gait“)
- Miktionsstörung in Form von imperativem Harndrang oder Inkontinenz, vor allem bei Läsion des frontalen Marklagers
- Insult-Symptome meist geringeren Schweregrades, oft mit guter Rückbildung, in der Regel ohne

Bewusstseinsstörung („minor strokes“)

- Pseudobulbärparese (vor allem Dysphagie, Dysarthrie) durch Läsion der kortikonukleären Bahnen
- disinhibiertes Lachen und Weinen ohne entsprechende Emotion

Diagnostik

Alle diagnostischen Kriterien der VCI beruhen auf der Kombination von 2 Faktoren:

1. der Darstellung einer kognitiven Beeinträchtigung,
2. dem Nachweis einer Vorgeschichte eines klinischen Schlaganfalls oder des bildgebenden Nachweises einer Hirngefäßerkrankung.

Der kritische Punkt ist natürlich die Kombination dieser beiden Faktoren bzw. ihre kausale Verknüpfung. Von der AHA (Gorelick et al. 2011) wird folgende Klassifizierung vorgeschlagen:

1. VCI für alle Formen kognitiver Beeinträchtigungen vaskulärer Ursache
2. Patienten mit Medikamenten- oder Drogenabusus oder -Abhängigkeit können die Kriterien nicht erfüllen.
3. Diese Kriterien können nicht für Patienten mit Delir gelten.

Demenz nach Schlaganfall

Eine kürzliche Metaanalyse der Epidemiologie der Rate von Demenzen nach einem Schlaganfall (Pendlebury u. Rothwell 2009) untersuchte insgesamt 22 krankenhausbasierte und 8 populationsbezogene Studien mit insgesamt 7511 Patienten in 73 Veröffentlichungen. Die gepoolte Prävalenz der Demenz vor dem Schlaganfall lag bei 14,4 % (95% KI 12,0–16,8) bei den krankenhausbasierten und bei 9,1 % (95% KI 6,9–11,3) bei den populationsbezogenen Studien. Die Rate der Post-Stroke-Demenz variierte von 7,4 % (95% KI 4,8–10,0) in populationsbezogenen Studien bis hin zu 41,3 % (95% KI 29,6–53,1). Die kumulative Inzidenz einer Demenz lag mit 3 % (95% KI 1,3–4,7) für jedes Jahr nach einem Schlaganfall relativ niedrig. Zu den Risikofaktoren für eine Demenz vor dem Schlaganfall gehörten eine temporale Atrophie, weibliches Geschlecht und eine familiäre Belastung mit Demenzerkrankungen, während zu den Risikofaktoren der Post-Stroke-Demenz vor allem multiple Läsionen, schwere und linkshirnige Schlaganfälle und Komplikationen des Schlaganfalls zählten.

Mixed Dementia

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 (Snowdon 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 den letzten Jahren wurde immer klarer, dass gerade bei älteren Patienten ein Kontinuum von Veränderungen besteht, das eher quantitativ denn qualitativ einer bestimmten Demenzunterform zugeordnet werden kann (Kalaria 2002). Eine gemischt neurodegenerativ-vaskuläre Demenz (= Mixed Dementia, MD) liegt gerade bei alten und sehr alten Patienten häufig vor, da AD und VAD nur die beiden Extreme eines Kontinuums darstellen (Sinka et al. 2010, Yaffe et al. 2011). Diese Ähnlichkeiten zwischen AD und VAD gehen so weit, dass von manchen Autoren sogar vermutet wurde, die AD sei eigentlich eine vaskuläre Erkrankung. 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 erscheint die MD häufig als AD mit begleitenden vaskulären Veränderungen von meist geringerer Bedeutung (Yaffe et al. 2011). Die Evidenz zur antidementiven Behandlung der MD ist ergänzungsbedürftig; in einer prospektiven RDC-Studie zu Galantamin und einigen retrospektiven Analysen von Cholinesterase-Hemmern und Memantin erschien eine Wirksamkeit dieser Antidementiva bei MD plausibel (Zekry u. Gold 2010).

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 Untersuchung

Im Vordergrund stehen bei VAD Defizite von frontalhirnassoziierten 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 lexikalischen 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.

Diese Testserie ist gut geeignet, das charakteristische Defizitprofil 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 Testserie 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 mit deutscher Übersetzung im Internet verfügbar.

Neuroradiologische Untersuchung

Gegenstand der bildgebenden Untersuchungen sind der Ausschluss inzidenter Befunde wie Raumforderungen, intrakranielle intra- und extrazerebrale 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). Dem Nachweis „strategischer“ Infarkte und solchen in beiden Hemisphären kommt eine prognostische Bedeutung zu. Für die „single strategic infarct dementia“ (SSID) kann der einzelne Infarkt temporal differenzialdiagnostisch gegenüber der klinischen Diagnose einer frontotemporalen Degeneration bedeutsam sein (Warsch u. Wright 2010).

Das (neuro-)radiologische Diagnosespektrum erstreckt sich somit unter Berücksichtigung des klinischen Primats auf:

- die alterskorrelierte „normale“ Ausprägung der Mikroangiopathie
- die pathologische Ausprägung der Mikroangiopathie, d. h. vaskuläre Enzephalopathie
- keine vaskuläre Enzephalopathie, aber klinisch diagnostizierte Demenz und fokale akzentuierte Hirnatrophie unter Berücksichtigung des medialen Temporallappens (Hippokampusformation in koronarer oder transversal-angulierter Schnittführung), d. h. primär neurodegenerative Demenz
- die Koinzidenz von vaskulärer Enzephalopathie, fokale akzentuierter Hirnatrophie und klinisch diagnostizierte Demenz bei demenziellem Prozess vom Mixed-Typ

Zum Ausschluss organischer Demenzen und zur (grob) Orientierung bezüglich der Ursachen vaskulärer Demenzen ist die CT indiziert. Bezüglich der Diagnostik und Differenzialdiagnostik der Demenzen ist – im Gegensatz zur akuten

Hirnfarkt-Diagnostik – für die CT keine innovative Entwicklung abzusehen, sodass die CT für wissenschaftliche Untersuchungen auf diesem Gebiet unzureichend ist (Hachinski et al. 2006).

Für die weitere Differenzierung von altersphysiologischen versus pathologischen, mit der Demenz assoziierten vaskulären Hirnparenchymläsionen und deren Quantifizierung ist die MRT unverzichtbar. Von den diagnostischen Sequenzen sind die T2w- und besonders die FLAIR-Sequenzen sensitiv für Störungen der Anisotropie in der weißen Hirnsubstanz. Als Ausnahme gilt, dass Läsionen im Thalamus häufig besser in der T2w- als in der FLAIR-Sequenz nachzuweisen sind (Bastos Leite et al. 2004).

Die GE- oder T2*-Sequenz weist die durch Eisenabbauprodukte bedingten Suszeptibilitätsstörungen nach Blutungen nach. Die Sensitivität für die Blutabbauprodukte ist proportional zur Feldstärke des Magneten. Unterschiedliche Angaben zur Häufigkeit von Mikroblutungen oder die Ausprägung von superfizieller Siderose nach Blutungen sind auf untersuchungstechnische Unterschiede zurückzuführen. Die Siderose ist bei zerebraler Amyloidangiopathie mit Mikroblutungen mit etwa 47 % häufig, bei Mikroblutungen anderer Genese wird keine superfizielle Siderose beobachtet (Linn et al. 2010).

Die innovativen MRT-Techniken mit diffusionsgewichteten Sequenzen einschließlich Fiber Tracking, Spektroskopie und molekularem Imaging sind derzeit noch nicht individualdiagnostisch bedeutsam, da diagnostetypische oder spezifische Biomarker noch nicht individuell identifiziert sind. DWI, DTI und Traktografie, resp. Arterial Spin Labeling (ASL) sind geeignet, das Netzwerk bzw. den Zusammenhang von Hirnstruktur und Funktion zu untersuchen. Die Ergebnisse beziehen sich vornehmlich auf das Infarkt- und nicht auf das Demenzrisiko (Robson et al. 2010). Die Metaboliten in der MR-Spektroskopie sind primär alterskorreliert. Die Minderung der NAACr-Ratio wird im Sinne einer retrograden Wallerschen Degeneration interpretiert. Die qualitativen – nicht quantitativen – Metabolitenveränderungen sind bei VAD im frontalen Marklager ausgeprägter als bei AD (Hauser et al. 2011).

Die Zunahme der WMH ist auch im mittleren und höheren Lebensalter bei MDD („major depressive disorder“) ebenso wie bei Entwicklung einer vaskulären Demenz zu beobachten (Smith et al. 2010). WMH und extensive WMH sind korreliert mit dem Demenzrisiko (HR 2,22; 95% KI 1,32–3,72) resp. (HR 3,97; 95% KI 1,10–14,30) (DeBette et al. 2010).

Als Modell für die subkortikale vaskuläre Demenz gilt die „cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy“ (CADASIL) (► [siehe dort](#)).

Die VAD ist eine heterogene Krankheitsgruppe als Resultat unterschiedlicher pathophysiologischer Vorgänge, denen richtungsweisende bildmorphologische Veränderungen zuzuordnen sind (► Tab. 17.1).

Tab. 17.1 Ursache und bildmorphologische Befunde der vaskulären Demenzen.

Ursache	Befunde bildgebender Verfahren
thromboembolischer Prozess/Makroangiopathie	komplette subkortikale und/oder kortikale Infarkte strategische Infarkte, Wallersche Degeneration
Mikroangiopathie/Gefäßwandprozesse	WML (inkomplette subkortikale Infarkte) und lakunäre komplette Infarkte, SVE, „Binswanger disease“**
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, nicht entzündliche Angiopathien	(multiple) Residuen von Infarkten und/oder Blutungen CADASIL (flächige Marklagerhyperintensität im FLAIR-MR, im vorgerückten Stadium Ausdehnung bis in die Temporallappen)
<i>WML = white matter lesions, mikroangiopathische Hirnparenchym-läsionen im engeren Sinne, oft synonym gebraucht zu WMH = white matter hyperintensities, im weiteren Sinne</i>	
<i>* Terminologie: synonym = SVE (subkortikale vaskuläre Enzephalopathie), „Binswanger disease“ (nur) bei erheblicher, konfluierender Ausprägung der Läsionen; „Leukoaraiose“ in der CT-Untersuchung</i>	
<i>** Das Postulat „ohne strukturellen Gefäßprozess“ wird revidiert durch die Aussage, dass Grenzzoneninfarkte Folge einer Karotisstenose und/oder einer sekundären Mikroembolie auf der Basis von entzündlichen Plaqueränderungen sind (Roman et al. 2010).</i>	

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. Sensitive MR-Sequenzen, z. B. FLAIR, erfassen die inkompletten Infarkte als WML und die kompletten kleinen Infarkte (Lakunen) als Folge einer Mikroangiopathie („small vessel disease“). Sie sind gegenüber den nicht mikroangiopathischen hyperintensiven Strukturen wie den Virchow-Robinschen Räumen (VRR) und dem periventrikulären Randsaum durch Vergleich der Signalgebung in den unterschiedlichen Sequenzen zu differenzieren (► Tab. 17.2). Die VRR sind physiologisch und werden in etwa 38–100 %, davon in bis zu 21 % erweitert, in MRT-Untersuchungen gefunden. Erweiterte VRR sind korreliert mit Hypertension, Alter und männlichem Geschlecht (Zhu et al. 2010). Erweiterte VRR sind differenzialdiagnostisch abzugrenzen gegen Lakunen, gegen ein zystisches Astrozytom oder auch pseudozystische Läsionen bei Meningokokken-Enzephalitis. Im Einzelfall können erweiterte, raumfordernde VRR zu Liquorzirkulationsstörungen und Hydrozephalus führen. Im Gegensatz zu früheren Meinungen kommunizieren VRR nicht mit dem Subarachnoidalraum, sondern mit dem subpialen Raum und enthalten daher nicht Liquor, sondern interstitielle Flüssigkeit mit im Vergleich geringerem Signal in der MRT (Hutchings u. Weller 1986).

Tab. 17.2 Bildgebung von inkompletten (WML) und kompletten (lakunären) Infarkten sowie Virchow-Robinschen Räumen, bezogen auf Intensität (MRT) resp. Densität (CT) des Hirngewebes.

Bildgebung	Inkompletter Infarkt (white matter lesion, WML)	Kompletter „lakunärer“ Infarkt	Virchow-Robinsche Räume
Intensität in MRT			
• T1-gewichtet	hypo-/isointens	hypointens	hypointens
• T2-gewichtet	hyperintens	hyperintens	hyperintens
• FLAIR	hyperintens	hypointens/mit hyperintensem Saum	hypointens
Kontrastmittel- Enhancement	negativ	negativ	negativ
• T1-gewichtet			
Densität im CT	Leukoaraisosis		
<i>FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery</i>			

Neben den spezifischen vaskulären Läsionsmustern besteht bei SVE eine eher globale Atrophie, eine fokal akzentuierte Atrophie entspricht den Versorgungsarealen bei der Makroangiopathie. Lakunäre pontine Infarkte und paramediane Infarkte sind Folge einer Basilaris-Arteriosklerose (Moustafa et al. 2010).

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 Straten 2006), die aber bezüglich der räumlichen Zuordnung der WML und den gesicherten Beziehungen von bildmorphologischen Signalen und neuropathohistologischen Befunden nicht optimal konfiguriert sind. Wegen des größeren Aufwands wird dabei 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“). Die automatisierte Quantifizierung ist bezüglich der Differenzierung 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 regelhaft die Notwendigkeit von interaktiven Eingriffen eingeräumt, 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 VAD zusammenhängen. Gegenwärtig wissenschaftlich als potenzielle diagnostische Marker untersuchte Parameter sind der unspezifische, aber häufig bei der vaskulären Demenz erhöhte Albuminquotient (Hinweis auf Blut-Hirn-Schranken-Störung), 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 differenzialdiagnostische 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 S3-Leitlinie Demenzen.

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 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 transkraniale Doppler-, Farbduplex-, Duplexsonografie) ist wichtig zur zerebrovaskulären Abklärung (Stenosen, Verschlüsse). Ultraschall- und kardiologische Untersuchungen sind vor allem bei territorialen Infarkten von Bedeutung.

Genetische Testung

Eine Reihe genetisch bedingter Gefäßerkrankungen (zumeist Mikroangiopathien) geht mit einer vaskulären Demenz einher. Am häufigsten ist die auf Mutationen im NOTCH3-Gen beruhende CADASIL-Erkrankung, die die kleinen Gefäße betrifft (Chabriat et al. 2009). Das kognitive Ausfallmuster ist durch Defizite exekutiver Funktionen und eine reduzierte Verarbeitungsgeschwindigkeit gekennzeichnet. Besonders sensitiv in der Erfassung dieser Defizite ist der Trail-Making-Test (eine Kurzversion ist im MOCA enthalten) (Peters et al. 2005, Dichgans 2009). Als bildgebendes Erkennungsmerkmal haben viele Patienten ischämische Marklagerläsionen im temporopolareren Marklager und in der Capsula externa (Auer et al. 2001). Die Diagnosesicherung erfolgt molekulargenetisch oder mittels einer Hautbiopsie (elektronenmikroskopischer Nachweis typischer Ablagerungen).

Eine sehr viel seltenere rezessiv vererbte Erkrankung der kleinen Gefäße ist die auf Mutationen im HTR1A-Gen beruhende CARASIL-Erkrankung. Neben Schlaganfällen und der Entwicklung einer vaskulären Demenz zeigen diese Patienten oft eine Alopezie und Bandscheibenprobleme (Hara et al. 2009). Ebenfalls selten ist die auf Mutationen im TREX1-Gen beruhende autosomal-dominant vererbte retinale Vaskulopathie mit zerebraler Leukodystrophie, eine proliferative Gefäßerkrankung mit zumeist frontal gelegenen Pseudotumoren, retinalen Gefäßveränderungen (diagnostisch wegweisend) und variablen systemischen Manifestationen inklusive einer Nephropathie (Richards et al. 2007). Die Diagnosesicherung erfolgt in beiden Fällen mittels Mutationsnachweis.

Mutationen im BRI2-Gen sind die Ursache der seltenen Familial British Dementia (FBD) und Familial Danish Dementia (FDD), die mit Amyloidablagerungen in zerebralen Arteriolen einhergehen. Klinisch wegweisend ist die Trias aus Demenz, Spastik und zerebellärer Ataxie. Die Diagnosesicherung erfolgt molekulargenetisch oder mittels Biopsie (Mead et al. 2000).

Die Kombination von Demenz und intrazerebralen Blutungen bei jungen Patienten muss bei positiver Familienanamnese auch an eine hereditäre Amyloidangiopathie (CAA) mit Mutationen im APP-Gen denken lassen. Dazu zählen die vorwiegend in Holland beschriebene HCHWA-D („Hereditary Cerebral Hemorrhages with Amyloidosis of the Dutch Type“) und die HCHWA-I („Icelandic Type“) (Zhang-Nunes et al. 2006). Klinisch ist eine Unterscheidung von sporadischen Formen der CAA nicht möglich. Die Diagnosesicherung erfolgt auch hier mittels Mutationsanalyse.

Weitere erbliche Gefäßerkrankungen, für die die ursächlichen Gene noch nicht identifiziert werden konnten, sind bekannt. Eine molekulargenetische Testung oder Biopsie sollte nur bei begründetem Verdacht und stets gezielt erfolgen.

Therapie

Eine kausale Therapie ist nicht möglich. Eine zugelassene, wissenschaftlich belegte medikamentöse Behandlung existiert nicht. Die mögliche Behandlung muss sich an der Form der vaskulären Schädigung orientieren, daher steht die genaue diagnostische Zuordnung am Beginn. Eckpfeiler der Behandlung sind:

1. die Sekundärprophylaxe einer weiteren Verschlechterung durch Re-Insult und/oder Progression einer SVE. Die medikamentöse Behandlung vaskulärer Risikofaktoren nach Schlaganfall, insbesondere der Hypertonie und einer eventuellen proximalen Emboliequelle, kann die Inzidenz neuer Insulte und einer daraus resultierenden Demenz senken. Eine Verlangsamung der Progression einer Demenz bei SVE durch Blutdrucksenkung ist plausibel, jedoch nicht belegt.
2. Maßnahmen der Neurorehabilitation, vor allem nach Insulten, ausnahmsweise auch bei Demenz im Rahmen einer schweren SVE
3. die symptomatische Pharmakotherapie von psychiatrischen Symptomen, wobei spezifische Zulassungen für vaskuläre Demenzformen nicht bestehen
4. die nicht medikamentöse Begleittherapie

Zu den Punkten 3–4 wird auf die S3-Leitlinie Demenzen verwiesen.

Behandlung der zerebrovaskulären Grundkrankheit

Sicher sind alle Risikofaktoren für eine zerebrovaskuläre Erkrankung auch gültig für die Entwicklung einer vaskulären Demenz. Besonders anzuschuldigen sind Hypertonie, Diabetes mellitus, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Rauchen, Blutfettveränderung und Makroangiopathie sowie die demografischen Faktoren hohes Alter und männliches Geschlecht. 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)

Sekundärprävention der zerebrovaskulären Grundkrankheit

Hier wird auf die S3-Leitlinie zur Sekundärprävention des Schlaganfalls verwiesen.

Antihypertensiva

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.

SCOPE war eine Primärpräventionsstudie an älteren Menschen, in der untersucht werden sollte, ob der Angiotensin-II-Rezeptorblocker Candesartan vaskuläre Ereignisse und eine Demenz verhindern kann (Lithell et al. 2003, Saxby et al. 2008). In die Studie wurden 2477 Personen eingeschlossen, die mit Candesartan behandelt wurden, und 2460 Kontrollen. Für die meisten vaskulären Endpunkte ergab sich kein Unterschied. Nicht tödliche Schlaganfälle waren allerdings in der Candesartan-Gruppe signifikant seltener. In einer Unterstudie mit 257 Patienten wurden auch kognitive Funktionen neuropsychologisch erfasst. Die mit Candesartan behandelten Patienten zeigten eine geringere Abnahme der Aufmerksamkeit und des episodischen Gedächtnisses im Vergleich zu Placebo. Keine Unterschiede fanden sich für das Arbeitsgedächtnis und exekutive Funktionen.

Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzen

In einer prädefinierten Subgruppenanalyse der PROFESS-Studie wurde untersucht, ob Telmisartan bzw. Thrombozytenfunktionshemmer die Entwicklung einer Demenz bei Patienten verhindern, die bereits eine zerebrale Ischämie erlitten haben (Diener et al. 2008). PROFESS war eine randomisierte Studie mit einem faktoriellen Design, die Telmisartan mit Placebo verglich und die Kombination von Acetylsalicylsäure und retardiertem Dipyridamol mit Clopidogrel (Sacco et al. 2008, Yusuf et al. 2008). Bei allen Patienten wurde 4 Wochen nach Studieneinschluss sowie am Ende der Studie das Vorliegen einer Demenz mit dem Mini-Mental-State-Examination-(MMSE-)Test untersucht. Für den Vergleich von Telmisartan mit Placebo ergab sich kein Unterschied. Dies galt auch für den Prozentsatz der Patienten mit einem MMSE-Wert von ≤ 24 . Auch in der Gruppe, die mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt wurden, ergab sich kein Unterschied zwischen Clopidogrel und der Kombination aus Acetylsalicylsäure und retardiertem Dipyridamol. Dies wäre theoretisch möglich gewesen, da Dipyridamol auch neuroprotektive Eigenschaften im Tierexperiment gezeigt hat. Studien zum Einsatz von Antikoagulanzen 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.

Lipidsenker

Auch wenn in Beobachtungsstudien keine oder nur eine schwache Assoziation zwischen Dyslipoproteinämien und Schlaganfallinzidenz nachgewiesen werden konnte, zeigen Studien an Patienten mit und ohne nachgewiesene koronare Herzkrankheit (KHK), dass durch eine Statintherapie das Risiko für ischämische Schlaganfälle und für TIA gesenkt werden kann (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels [SPARCL] Investigators 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) (Shepardson et al. 2011). Zwei Studien, nämlich die Primärpräventionsstudie PROSPER (Shepherd et al. 2002) und die Sekundärpräventionsstudie SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels [SPARCL] Investigators 2006) untersuchten, ob Statine Schlaganfälle reduzieren und eine vaskuläre Demenz verhindern können. Die Rate der Schlaganfälle war in der SPARCL-Studie unter einer Behandlung mit 80 mg/d Atorvastatin signifikant vermindert. Ein Einfluss auf kognitive Fähigkeiten ergab sich nicht (Waters 2010). In der Primärpräventionsstudie war Pravastatin bezüglich der Verhinderung von Schlaganfällen nicht wirksamer als Placebo.

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.

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 (Ahtiluoto et al. 2010, Murthy et al. 2010, Arntzen et al. 2011). Unklar ist, ob für diese Assoziationen die Hyperglykämie oder die

mit dem Diabetes mellitus assoziierten vaskulären Risikofaktoren wie Dyslipoproteinämie und Hypertonus verantwortlich sind. Für letztere Hypothese spricht, dass bereits Adipositas mit Demenz assoziiert ist (Xu et al. 2011). Wichtig 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. 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. An der Aufklärung der molekularen Verknüpfungspunkte zwischen Diabetes und Demenz wird derzeit intensiv geforscht. 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. Zudem stellen rezidivierende schwere Hypoglykämien (als Therapiefolge) einen Risikofaktor für vaskuläre Demenz dar (Whitmer et al. 2009). Zusammenfassend gibt es eine gut belegte Assoziation zwischen Diabetes mellitus und vaskulärer Demenz. Diese wird durch klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren, toxische Glukoseprodukte, Insulineffekte und möglicherweise rezidivierende, schwere Hypoglykämien vermittelt.

Weitere, spezielle Therapieformen

Nicht medikamentöse Therapie

Vaskuläre Demenzformen sind nicht grundsätzlich progredient, daher sind Rehabilitationsmaßnahmen sinnvoll. Die Neurorehabilitation nach Insulten orientiert sich an kognitiven und somatischen Symptomen und zielt auf die Wiedererlangung von Funktionen und Eigenständigkeit. Soziotherapeutische und psychoedukative Maßnahmen erfolgen symptomorientiert und gemäß allgemeiner Standards in der Betreuung von Demenzpatienten. Patienten mit Gangunsicherheit benötigen Gehhilfen und regelmäßiges Gehtraining. Bei Kontinenzproblemen ist neben der Inkontinenzversorgung ein konsequentes Toilettentraining sinnvoll, ggf. ergänzt durch eine urologisch indizierte Medikation.

Experimentelle Therapien

Eine Hyperhomozysteinämie wurde in epidemiologischen Studien gehäuft bei vaskulärer Demenz, insbesondere der subkortikalen vaskulären Enzephalopathie, nachgewiesen. Aufgrund noch fehlender Daten in Interventionsstudien muss eine Substitution mit Vitamin B₁, B₁₂ und Folsäure derzeit allerdings noch als experimentelle Therapie aufgefasst werden. Die postmenopausale Östrogensubstitution führt nicht zu einer Reduktion der vaskulären Demenz.

Unwirksame Therapien

Die alte Vorstellung eines „Bedarfhochdrucks“ bei „zerebrovaskulärer Insuffizienz“ wurde verlassen, da eine Senkung des Blutdrucks wesentlich für die Sekundärprophylaxe ist. Eine schrittweise Senkung soll eine Anpassung der zerebralen Autoregulation an den sinkenden systemischen Druck ermöglichen. Acetylsalicylsäure (ASS) und andere Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) sind bei vaskulären Demenzformen nicht symptomatisch wirksam. Auch eine Wirksamkeit von ASS und TAH in der Sekundärprophylaxe lakunärer Insulte ist nicht belegt. Sie können das zerebrale Blutungsrisiko erhöhen, Nutzen und Risiko müssen daher genau abgewogen werden.

Antidementiva und Nootropika

Siehe S3-Leitlinie Demenzen.

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 hinsichtlich der Pharmakotherapie folgendes Vorgehen:

- Lässt sich ein äußerer Stressor oder innerer Auslöser (psychischer Stress, Schmerz, Hunger, Dehydratation etc.) identifizieren und beeinflussen?
- Ist die kognitive Leistungsfähigkeit optimal unterstützt (kardiovaskuläre und metabolische Störungen, 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 sowie die paradoxe Wirkungsmöglichkeit mit der Auslösung von Erregungszuständen oder Verstärkung der eigentlich zur Behandlung führenden Symptomatik.
- Antidepressiva: Sie können sich zu Behandlungsversuchen von Angst, Depression, gestörter Impulskontrolle wie auch Affektinkontinenz eignen sowie zur Sedierung oder leichten Antriebssteigerung und sind

nebenwirkungsärmer als Benzodiazepine und Neuroleptika (Seitz et al. 2011), wenngleich nicht alle Studien einen überzeugenden Effekt ergaben (z. B. Weintraub et al. 2010). Auf anticholinerg wirksame trizyklische Antidepressiva muss grundsätzlich 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. Möglicherweise können sie auch in der Behandlung stark belasteter Angehöriger im Rahmen einer Umfeldtherapie Verwendung finden und damit die längere Kompensation des häuslichen Umfeldes erreichen (Lavretsky et al. 2010).

- Neuroleptika: In randomisierten, placebokontrollierten, doppelt verblindeten Zulassungsstudien zeigten sich zweifelfrei statistisch erhöhte Hirninfarkt- und Todesraten bei jenen Patienten, die mit atypischen Neuroleptika behandelt wurden (Schneider et al. 2005). Ein randomisierter, verblindeter Absetzversuch langfristig verordneter Neuroleptika steigerte die Überlebenschancen der medikamentenfreien dementen Patienten signifikant (Ballard et al. 2010). 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 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 günstige 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 und wiederholt abgewogen werden.

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

Besonderheiten für die Schweiz

In der Schweiz besteht keine offizielle Zulassung der Antidementiva zur Behandlung der vaskulären Demenzen. Hinsichtlich eines Neuroleptika-Einsatzes ist Risperidon derzeit die einzige Substanz, die für die zeitlich befristete Therapie von Demenzen zugelassen ist. Als Indikationen gelten Demenzen mit schwerer Aggression oder Psychose.

Redaktionskomitee

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. Martin Dichgans, Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD), Klinikum der Universität München

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, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg

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

Prof. Dr. Klaus Schmidtke, Ortenau-Klinikum Offenburg-Giengenbach, Zentrum für Geriatrie und Gerontologie Freiburg (ZGGF), Universitätsklinikum Freiburg

Prof. Dr. Claus-Werner Wallesch, BDH-Klinik, Elzach

Für Österreich:

Prof. Dr. Franz Aichner, Neurologische Klinik, Wagner-von-Jauregg-Klinik, Linz

Für die Schweiz:

Dr. Simon Jung, Neurologische Klinik, Inselspital, 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

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

Finanzierung der Leitlinie

Die Arbeit aller Mitglieder der Leitliniengruppe erfolgte ehrenamtlich und ohne Honorar. Finanzmittel wurden nur für eine Telefonkonferenz benötigt und von den Dr. Horst Schmidt Kliniken GmbH Wiesbaden getragen.

Methodik der Leitlinienentwicklung

Es handelt sich um eine S-1-Leitlinie.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Die Mitglieder der Leitliniengruppe wurden von den Fachgesellschaften bestätigt (Prof. Böhm für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Prof. Förstl für die DGPPN, Prof. Hentschel für die Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie)

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Das amerikanische Konsensuspapier (Gorelick et al. 2011) wurde als Basis der Arbeit herangezogen.

Verfahren zur Konsensfindung

Für die Konsensbildung kam ein modifiziertes Delphiverfahren zum Einsatz.

Es gab neben e-mail Korrespondenzen, persönliche Treffen der Leitliniengruppenmitglieder und eine gemeinsame Telefonkonferenz.

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
- Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M et al. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. *Neurology*. 2010; 75: 1195–202
- Arntzen KA, Schirmer H, Wilsgaard T et al. Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: the Tromsø study. *Eur J Neurol*. 2011; 18: 737–743
- Auer DP, Pütz B, Gössl C et al. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology* 2001; 218: 443–451
- Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M et al.; DART-AD investigators. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 151–157
- Bastos Leite AJ, vanStraaten ECW, Scheltens P et al. Thalamic lesions in vascular dementia. Low sensitivity of FLAIR imaging. *Stroke* 2004; 5: 415–419
- Brown WR, Moddy DM, Thore CT et al. 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
- Carmelli D, Reed T, DeCarli C. A bivariate genetic analysis of cerebral white matter hyperintensities and cognitive performance in elderly male twins. *Neurobiol Aging* 2001; 23: 413–420
- Chabriat H, Joutel A, Dichgans M et al. Cadasil. *Lancet Neurol* 2009; 8: 643–653
- Debette S, Beiser A, DeCarli C et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality. The Framingham offspring study. *Stroke* 2010; 41: 600–606
- Dichgans M. Cognition in CADASIL. *Stroke* 2009; 40 (Suppl. 3): S45–S57
- Diener HC, Sacco RL, Yusuf S et al. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 875–884
- Dufouil C, Chalmers J, Coskun O et al.; PROGRESS MRI Substudy Investigators. 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. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (Suppl. 2): 11–15
- Fazekas F, Wahlund LO, Barkhof F et al. CT and MRI rating of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 (Suppl. 2): 31–36
- Gold G, Kövari E, Herrmann FR et al. Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia, and deep white matter lacunes in brain aging and dementia. *Stroke* 2005; 36: 1184–1188
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672–2713
- 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
- Hara K, Shiga A, Fukutake T et al. Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 1729–1739
- Hauser T, Gerigk L, Giesel F et al. MR-Spektroskopie bei Demenz. *Radiologe* 2011; 50: 791–798
- Hentschel F, Damian M, Krumm B et al. White matter lesions – age-adjusted values for cognitively healthy and demented subjects. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 174–180
- Hutchings M, Weller RO. Anatomical relationship of the pia mater to cerebral blood vessels in man. *J Neurosurg* 1986; 65: 316–325
- Joutel A, Corpechot C, Ducros A et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing

- stroke and dementia. *Nature* 1996; 383: 707–710
- Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2002; 203–204: 29–34
 - Lavretsky H, Siddarth P, Irwin MR. Improving depression and enhancing resilience in family dementia caregivers: a pilot randomized placebo-controlled trial of escitalopram. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18: 154–162
 - Lindsay J, Hébert R, Rockwood K. The Canadian Study of Health and Aging: risk factors for vascular dementia. *Stroke* 1997; 28: 526–530
 - Linn J, Halpin A, Demaerel P et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol* 2010; 74: 1246–1350
 - Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. 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
 - 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
 - Mead S, James-Galton M, Revesz T et al. Familial British dementia with amyloid angiopathy: early clinical, neuropsychological and imaging findings. *Brain* 2000; 123: 975–991
 - Moustafa RR, Izquierdo-Garcia D, Jones S et al. Watershed infarcts in transient ischemic attack/minor stroke with ≥ 50% carotid stenosis. Hemodynamic or embolic? *Stroke* 2010; 41: 1410–1416
 - Murthy SB, Jawaid A, Qureshi SU et al. Does diabetes mellitus alter the onset and clinical course of vascular dementia? *Behav Neurol* 2010; 23: 145–151
 - Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009; 8: 973–975
 - Peters N, Opherk C, Danek A et al. The pattern of cognitive performance in CADASIL: a monogenic condition leading to subcortical ischemic vascular dementia. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2078–2085
 - Richards A, van den Maagdenberg AM, Jen JC et al. C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nat Genet* 2007; 39: 1068–1070
 - Robson PM, Dai W, Shankaranarayanan A et al. Time-resolved vessel-selective digital subtraction MR angiography of the cerebral vasculature with arterial spin labeling. *Radiology* 2010; 257: 507–515
 - Roman GC, Salloway S, Black SE et al. Randomized, placebo-controlled, clinical trial of donepezil in vascular dementia. Differential effects by hippocampal size. *Stroke* 2010; 41: 1213–1221
 - Sacco RL, Diener HC, Yusuf S et al. Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1238–1251
 - Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA et al. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology* 2008; 70: 1858–1866
 - 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
 - Seitz DP, Adunuri N, Gill SS et al. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2: CD008191
 - Shepardson NE, Shankar GM, Selkoe DJ. Cholesterol level and statin use in Alzheimer disease: I. Review of epidemiological and preclinical studies. *Arch Neurol* 2011; 68: 1239–1244
 - Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630
 - Sinka L, Kövari E, Gold G, Hof PR et al. Small vascular and Alzheimer disease-related pathologic determinants of dementia in the oldest-old. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010; 69: 1247–1255
 - Smith PJ, Blumenthal JA, Babyak MA et al. Cerebrovascular risk factors and cerebral hyperintensities among middle-aged and older adults with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18: 848–852
 - 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
 - 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
 - The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–559
 - Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al. 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 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
 - Warsch JRL, Wright CB. The aging mind: Vascular health in normal cognitive aging. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: S319–S324
 - Waters DD. Exploring new indications for statins beyond atherosclerosis: Successes and setbacks. *J Cardiol* 2010; 55: 155–162
 - Weintraub D, Rosenberg PB, Drye LT et al.; DIADS–2 Research Group. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease: week–24 outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18: 332–340
 - Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Med Ass* 2009; 301: 1565–1572

- Xu WL, Atti AR, Gatz M et al. Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study. *Neurology* 2011; 76: 1568–1574
- Yaffe K, Middleton LE, Lui LY et al. Mild cognitive impairment, dementia, and their subtypes in oldest old women. *Arch Neurol* 2011; 68: 631–636
- Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1225–1237
- 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
- Zekry D, Gold G. Management of mixed dementia. *Drugs Aging* 2010; 27: 715–728
- Zhang-Nunes SX, Maat-Schieman ML, van Duinen SG et al. The cerebral beta-amyloid angiopathies: hereditary and sporadic. *Brain Pathol* 2006; 16: 30–39
- Zhu YC, Ttourio C, Soumare A et al. Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease. *Stroke* 2010; 41: 2483–2490
- Zisper BD, Johansen CE, Gonzales L et al. Microvascular injury and blood-brain barrier leakage in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 977–986

Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.)
Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie
Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für
Neurologie
Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie