

Klinische Relevanz der Vaskulären Demenz

Vaskuläre Hirnschäden bei demenziellen Symptomen oft unterschätzt

von Priv.-Doz. Dr. Thomas Duning*

Das Konzept der Vaskulären Demenz geht auf eine Publikation aus dem Jahr 1974 von Hachinski et al. im Lancet zurück [1]. In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass nach einem Schlaganfall abhängig vom Alter der Patienten in zunehmender Häufigkeit kognitive Leistungseinbußen nachweisbar waren. Damit wurde die Assoziation von Schlaganfall und kognitiver Störung belegt, die Kausalität jedoch nicht. 20 Jahre später publizierte derselbe Erstautor einen Artikel mit dem Titel „Vascular Dementia: An obsolete concept“ [2]. In diesem Beitrag kam zum Ausdruck, dass es „die“ vaskuläre Demenz gar nicht gibt, sondern dass es sich um ein multiätiologisches und pathophysiologisch extrem heterogenes Syndrom handelt. Doch welchen Stellenwert hat „die“ Vaskuläre Demenz heute? Im folgenden Beitrag wollen wir die Relevanz vaskulärer Gehirnläsionen auf dementielle Syndrome beleuchten.

Definition der Vaskulären Demenz

Ischämische oder hämorrhagische, also „vaskuläre“ Gehirnschäden jedweder Genese können zu kognitiven Störungen bis zum Schweregrad einer Demenz führen, abhängig vom Ausmaß der Läsionen und der strategischen Relevanz der geschädigten Gehirnareale. Wegen der variablen klinischen Symptome und der z. T. unscharfen Definitionen ist die Sensitivität der internationalen Diagnosekriterien „Vaskuläre Demenz“ gering. In einer Studie, die klinische Symptome von Patienten mit deren postmortalen hirnbioptischen Befunden verglich, betrug die Sensitivität der DSM-IV Kriterien bei der Diagnose Vaskuläre Demenz nur 50 Prozent, die der NINDS-AIREN-Klassifizierung 55 Prozent und die der ICD-10 sogar nur 20 Prozent [3]. Bis zu 39 Prozent der Patienten mit zusätzlicher Alzheimer-Pathologie wurden anhand ihres klinischen Bildes fälschlicherweise als rein Vaskuläre Demenz klassifiziert und behandelt [3].

In der deutschen S3-Leitlinie Demenzen [4] wurde die Vaskuläre Demenz wie folgt definiert: „Der Begriff der vaskulären Demenz bezeichnet eine Demenz als Folge vaskulär bedingter Schädigung des Gehirns. Unter diesem Begriff werden makro- sowie mikrovaskuläre Erkrankungen zusammengefasst.“ Im klini-

schon Alltag sind jedoch in > 90 Prozent der MRT des Gehirns von Personen > 65 Jahre mikro- oder makroangiopathische zerebrale Läsionen nachweisbar [5], sodass die weitläufige und unkonkrete Definition der S3-Leitlinie prinzipiell bei fast jedem Patienten mit neurokognitiven Defiziten zutreffen könnte. Den internationalen Diagnosekriterien ist prinzipiell gemeinsam, dass 1. eine Demenz vorliegen muss, 2. eine zerebrovaskuläre Erkrankung und 3. eine sinnvolle Verknüpfung zwischen 1. und 2. bestehen muss.

Aufgrund der pathophysiologischen Heterogenität sind sowohl die Verknüpfung zwischen 1. und 2. als auch die Bildgebungskriterien bezüglich der Topographie und des Ausmaßes zumeist so detailliert und umfangreich festgelegt, dass auch diese Kriterien im klinischen Alltag nahezu unbrauchbar scheinen.

Klinisches Bild und Diagnose der Vaskulären Demenz

Prinzipiell können vaskuläre Gehirnläsionen jedweder Ätiologie eine Vaskuläre Demenz bedingen, weshalb die klinischen Symptome einer erheblichen Varianz unterliegen. Bei Schädigungen makroangiopathischer Genese (v. a. Infarkte oder Blutungen) treten je nach Lokalisation, Akuität und Ätiologie „fleckförmige“ kortikale Defizite (z. B. Aphasie, Apraxie, Neglect) auf. Mikroangiopathische zerebrale Läsionen (oft als subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie bezeichnet) führen hingegen zu subkortikalen neurokognitiven Defiziten (psychomotorische Verlangsamung oder exekutive Funktionsstörungen mit verminderter Aufmerksamkeit und Störung komplexer oder planerischer Handlungsfunktionen). Klinisch imponiert meist eine Umständlichkeit und leichte Ablenkbarkeit der Patienten, wohingegen die Gedächtnisleistung zunächst unbeeinträchtigt ist. Die etablierten Kurztests (z. B. MMSE oder DemTect) bilden diese Defizite nicht ab und sind deshalb diagnostisch wenig geeignet. Aufgrund der Schädigung frontaler Faserbahnen kommt es zudem häu-

fig zu Gangstörungen („Parkinson der Beine“) und einer Harninkontinenz.

Um eine vaskuläre Komponente der demenziellen Symptome zuverlässig zu diagnostizieren, ist eine Bildgebung grundsätzlich unverzichtbar. Aufgrund der überlegenen Sensitivität sollte wenn möglich eine MRT des Gehirns erfolgen. Grundsätzlich darf jedoch alleine aufgrund eines MR-tomographischen Befundes nicht leichtfertig die Diagnose einer Vaskulären Demenz gestellt werden. Aus dem klinischen Alltag weiß man, dass auch Patienten mit z. B. ausgedehnter zerebralen Mikroangiopathie oft ohne kognitive Einschränkungen bleiben. Vielmehr müssen die neurokognitiven Defizite und die vaskulären Gehirnläsionen sowohl von der Lokalisation als auch vom zeitlichen Verlauf her zueinander

passen. Um vaskuläre Gehirnläsionen als Grund für dementielle Symptome im klinischen Alltag zu benennen, sollten deshalb zumindest MRT- (oder CT-) Befunde des Gehirns vorliegen, die kortikalen Symptome zeitlich und lokalisatorisch zu den kognitiven Defiziten passen bei einer zerebralen Mikroangiopathie die subkortikalen Symptome dominieren, ggf. gepaart mit einer Gangstörung und Inkontinenz.

Als Kurztest eignet sich z. B. der MoCA-Test (Montreal Cognitive Assessment; www.mocatest.org) oder die ACE-Testbatterie (Addenbrooke's Cognitive Examination; www.dementia-assessment.com.au), weil hiermit auch subkortikale Funktionsstörungen erfasst werden. Beide Tests sind kostenfrei im Internet zu beziehen. Bleibt der Zusammenhang zwischen den bildmorphologischen Befunden und den Ergebnissen der kognitiven Kurztests unklar, sollte eine ausführliche neuropsychologische und neurologische Diagnostik erfolgen.

*Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Duning, Klinik für Allgemeine Neurologie, Leiter der Gedächtnisambulanz des UKM, Universitätsklinikum Münster, Thomas.duning@ukmuenster.de Tel. +49 251 83-48197, <http://klinikum.uni-muenster.de/index.php?id=6765>



Neue pathophysiologische Konzepte

Die wissenschaftlichen Fortschritte in der Aufklärung des genetischen und molekularbiologischen Hintergrundes des Morbus Alzheimer haben in den letzten 20 Jahren unter anderem dazu geführt, dass eine scharfe Trennung zwischen Morbus Alzheimer und Vaskulärer Demenz propagiert wurde [6,7]. Systematische und umfangreiche hirnbioptische Untersuchungen der letzten Jahre haben jedoch erwiesen, dass reine Demenzen vom Alzheimer- oder vaskulären Typ selten vorkommen. So zeigte eine Studie an Patienten, die zu Lebzeiten alle Kriterien einer wahrscheinlichen Alzheimerdemenz zeigten (die sichere Diagnose ist nur post mortem durch den Pathologen möglich), dass sich bei etwa 50 Prozent der Patienten post mortem kein histopathologisch ausreichendes Korrelat fand, sondern in den meisten Fällen eine Kombination aus vaskulären und neurodegenerativen Gehirnläsionen [8]. Klinische und autoptische Studien an betagten (> 90 Jahre) Nonnen ergaben, dass trotz hoher Last an Alzheimer-Pathologie der Alltag zu Lebzeiten noch erstaunlich gut bewältigt wurde, wenn eine zusätzliche Gefäßpathologie fehlte oder nur minimal ausgeprägt war [9]. Das Milieu und der Lebensstil können die klinische Ausprägung der Alzheimer-Pathologie trotz gleichartiger genetischer Belastung stark beeinflussen, wie auch in Tierversuchen gezeigt werden konnte [10].

Heute weiß man, dass die sporadische Demenz im Alter meistens eine „Mischform“ aus M. Alzheimer und Vaskulärer Demenz darstellt. Reine, genetisch determinierte Alzheimer-Demenzen sind ebenso selten wie die reine Vaskuläre Demenz.

Zwei pathomechanistische Zusammenhänge zwischen Morbus Alzheimer und Vaskulärer Demenz werden diskutiert:

1. Das menschliche Gehirn ist auch im Alter noch plastisch und kann auf eine singuläre Pathologie wie z. B. Alzheimerplaques reagieren und sich funktionell anpassen. Diese „Kompensationsreserve“ wird jedoch aufgebraucht, wenn eine weitere Pathologie wie z. B. vaskuläre Läsionen auftreten. Es kommt zu alltagsrelevanten kognitiven Defiziten.
2. Der neurodegenerative Prozess des Morbus Alzheimer und die (auch subtilen) vaskulären Schädigungen des Gehirnparenchyms interagieren in einer sich verstärkenden Weise

miteinander, die zu einer Beschleunigung der Demenzkrankheit führt [12]. Durch die vaskulären Schädigungen kommt es zu einer verminderten Perfusion, was zu einer Abnahme der Amyloid-Clearance führt. Gleichzeitig verursachen die Amyloidablagerungen ihrerseits vaskuläre Regulationsstörungen, die wiederum zerebrale Neuronen schädigen.

Auswirkungen auf zukünftige Therapieansätze

Die genannten Studien belegen eindrucksvoll, dass es trotz aller etablierten Diagnosekriterien eine erhebliche Diskrepanz zwischen der klinischen Diagnose und der histopathologischen Realität gibt. Ebenfalls von Hachinski et al. wurde deshalb bereits 2011 formuliert: „Um den Feind zu kennen, ist es verführerisch, eine einzelne Diagnose zu stellen. Bei Demenzerkrankungen des älteren Menschen ist das jedoch nicht ausreichend und entspricht nicht der Realität.“ Für eine effektive Therapie der Demenz ist es deshalb nicht ausreichend, nur einen krankhaften Prozess zu behandeln. Mit dem derzeitigen Konzept der Demenz sind die Aussagen grundlagenwissenschaftlicher und klinischer Studien deshalb nur begrenzt verwertbar. Dies könnte ein Grund für den Misserfolg der bisherigen therapeutischen Strategien zur Behandlung der Alzheimerdemenz sein.

Die Auffassung eines großen Teils der Demenzen als „gemischte Demenz“ und damit als Folge einer kumulativen Gehirnschädigung aufgrund neurodegenerativer und vaskulärer, chronisch progredienter oder rezidivierender Läsionen eröffnet auf der anderen Seite ein enormes Präventionspotential. Deswegen hat das National Institute of Health (Bethesda, USA) in seiner Publikation „Healthy People 2010“ pointiert festgestellt, „die Behandlung vaskulärer Risikofaktoren ist derzeit der effektivste Weg, um kognitiven Abbau zu verhindern“.

Tabelle 1 zeigt eindrucksvoll, dass die beeinflussbaren Risikofaktoren (neben Alter und Veranlagung), die die Gefahr eines Schlaganfalls steigern, nahezu identisch sind mit den Faktoren, die auch das Demenzrisiko erhöhen. Grundsätzlich gilt, dass das Demenzrisiko durch zusätzliche vaskuläre Läsionen in etwa verdoppelt wird [14]. Gelänge es, durch Prävention den Ausbruch der Demenzkrankheit im Alter um nur zwei Jahre zu verzögern, so könnte in Deutschland die Zahl der Demenzkranken in der Altersgruppe um 85 Jahre von ca. 240.000 auf 170.000 reduziert werden.

Gelänge es gar, eine Verzögerung des Krankheitsausbruchs um zehn Jahre zu erreichen, würde der Morbus Alzheimer als Volkskrankheit nahezu verschwinden [15].

Fazit für die Praxis

■ Die klinische Diagnose „Vaskuläre Demenz“ ist aufgrund der variablen Ätiologien und der unscharfen klinischen Kriterien schwierig zu stellen.

■ Vaskuläre Gehirnschäden bei demenziellen Symptomen sind unterschätzt und unterdiagnostiziert.

■ Vaskuläre Schäden des Gehirns bewirken einen verstärkenden Effekt auf andere altersabhängige neurodegenerative Prozesse und verdoppeln das Risiko einer Demenz.

■ Die senile sporadische Demenz ist in den meisten Fällen eine Mischform aus Alzheimerpathologie und vaskulären Läsionen. Die reine Alzheimer- oder Vaskuläre Demenz ist selten.

■ Derzeit wird das primäre und sekundäre vaskuläre Präventionspotential zur Verhinderung und Verlangsamung von Demenzerkrankungen zu wenig genutzt.

■ Die Aussagen vieler klinischer Studien zur Behandlung der Demenz sind aufgrund ihres mono-ätiologischen Therapieansatzes wahrscheinlich sehr begrenzt.

Literatur beim Verfasser

TABELLE 1		
Die Risikofaktoren des Schlaganfalls und der Demenz sind fast kongruent		
Risikofaktor für	Hirninfrakt	Demenz
Hypertonie	+	+
Rauchen	+	(+)
Übergewicht	+	+
Obstruktive Schlafapnoe	+	+
Diabetes mellitus	+	+
APOE Epsilon 4	(+)	+
Hyperlipid-/Cholesterinämie	+	+
Vorhofflimmern	+	+
Offenes Foramen ovale	+	?
Herzinfarkt	+	+
Herzinsuffizienz	+	+
Thrombophilie	+	+
Hyperhomozysteinämie	+	+
Moderater Alkoholkonsum	(-)	(-)

+ : eindeutige Evidenz für Zusammenhang;
 (+) : Hinweise für möglichen Zusammenhang;
 (-) : Hinweise für Risikominderung
 Modifiziert nach [14]