

# Dementielle Syndrome nach Schlaganfall

T. Supprian

*Abt. Gerontopsychiatrie, Rheinische Kliniken Düsseldorf*

## Zusammenfassung

Neuropathologische Untersuchungen deuten darauf hin, dass sowohl vaskuläre als auch neurodegenerative Prozesse am Pathomechanismus sehr vieler dementieller Syndrome beteiligt sind. Bei Demenzsyndromen nach Schlaganfällen sind vaskuläre und neurodegenerative Einflüsse in vielen Fällen nicht eindeutig voneinander abzugrenzen. Das Bild wird am besten als gemischte Demenz (»mixed Dementia«) beschrieben. Vaskuläre Demenzen (VD) mit alleiniger vaskulärer Pathologie ohne neurodegenerative Einflüsse scheinen selten zu sein. Es gibt zunehmend Hinweise dafür, dass auch bei der Alzheimer-Demenz (AD) vaskuläre Mechanismen beteiligt sind. Eine Interaktion von neurodegenerativen mit vaskulären Pathomechanismen dürfte daher die häufigste Variante der Demenzformen sein. Es zeigte sich in verschiedenen Untersuchungen, dass auch bei Patienten mit gemischten Demenzen cholinerge Substanzen wie Acetylcholinesterasehemmer wirksam sind. Aufgrund des Wirkmechanismus ist davon auszugehen, dass auch die Glutamat-Rezeptor-modulierende Substanz Memantin bei diesen Demenzformen effektiv sein wird. Liegt bei Patienten mit Schlaganfällen und demenzieller Symptomatik zusätzlich eine relevante depressive Symptomatik vor, so erscheint der Einsatz einer antidepressiven Pharmakotherapie indiziert. Bei psychomotorischer Unruhe, aggressivem Verhalten und Schlafstörungen ist der Einsatz von atypischen Neuroleptika zu erwägen. Hierbei ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung zu treffen, denn der Einsatz von potenziell sedierenden Substanzen (nicht nur Neuroleptika, auch Benzodiazepine), erhöht statistisch das Risiko für thromboembolische Ereignisse.

**Schlüsselwörter:** gemischte Demenz, kognitive Störung, Multiinfarkt-Demenz

## Dementia syndromes after stroke

T. Supprian

### Abstract

Neuropathologic findings suggest that both vascular and neurodegenerative processes are involved in the majority of dementia syndromes. Vascular dementia (VD) with isolated vascular pathology occurs only rarely. If Alzheimer's dementia (AD) and vascular pathology overlap, the syndrome should be described as mixed dementia. A strict separation of AD and VD seems inappropriate, since vascular pathology is also involved in the etiology of AD. Treatment with cholinergic substances such as inhibitors of acetylcholinesterase or memantine showed to be effective in mixed dementia. In patients with mixed dementia and clinical relevant depressive symptoms, non-tricyclic antidepressants should be prescribed. In patients with agitation, aggressive behavior and sleep disorders, the use of atypical neuroleptics should be considered. However, the increased risk of thromboembolic events and cerebrovascular adverse events has to be considered when sedative drugs (neuroleptics, as well as benzodiazepines) are given.

**Key words:** vascular cognition impairment, vascular dementia, stroke

© Hippocampus Verlag 2008

Nach der internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) werden dementielle Erkrankungen unterschieden in Demenz vom Alzheimer-Typ (F00), vaskuläre Demenzen (F01), Demenz bei andernorts klassifizierten Erkrankungen (F02) und die nicht näher bezeichnete Demenz (F03). Atypische oder gemischte Demenz vom Alzheimer-Typ (F00.2) umfasst Mischformen der vasku-

lären Demenz und Alzheimer-Demenz. Die weitaus häufigste Demenz stellt dabei mit rund 65% die Alzheimer-Demenz dar, rein vaskuläre Demenzen machen vermutlich weniger als 5% der demenziellen Erkrankungen aus. Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ([www.dgn.org](http://www.dgn.org)) wird die heterogene Gruppe vaskulärer Erkrankungen unterschieden in:

- Multiinfarktdemenz (mehrere territoriale Infarkte führen durch Untergang einer kritischen Zahl von Neuronen zur Demenz)
- Strategische Infarkte (typische zerebrale Schaltstellen sind betroffen, z. B. Thalamus, Striatum, Kopf des Nucleus caudatus oder Gyrus angularis der linken Seite)
- Multiple lakunäre Infarkte (Status lacunaris)
- Binswanger-Erkrankung (subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie mit diffusen Marklagerveränderungen)
- Mischung obiger Formen (z. B. Territorialinfarkte und lakunäre Infarkte)
- Einzelne oder multiple intrazerebrale Hämatomate
- Subkortikale familiäre Demenz (CADASIL-Syndrom, (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy))
- Mixed Dementia (vaskuläre Demenz plus Alzheimer-Demenz)

### NINDS AIREN Kriterien

Zur klinischen Diagnose vaskulärer Demenzen haben sich international die NINDS-AIREN-Kriterien etabliert (Tab. 1, [10]). Für die Diagnose einer VD müssen eine zerebrovaskuläre Störung, neuropsychiatrische Defizite und ein zeitlicher Zusammenhang zwischen beiden vorliegen.

#### NINDS-AIREN-Kriterien

- Demenzsyndrom (Definition: Abnahme des Gedächtnisses und zwei oder mehr anderer kognitiver Funktionen, die ein vermindertes Funktionieren im Alltag bedingt, Ausschluss eines Delirs, einer Psychose, einer schweren Aphasie, sensomotorischer Defizite, Systemerkrankungen, einschließlich der Alzheimer-Erkrankung)
- Zerebrovaskuläre Krankheit definiert als fokale Zeichen in der neurologischen Untersuchung und Nachweis einer relevanten zerebrovaskulären Erkrankung in der CT/MRT (multiple Territorialinfarkte oder einzelner strategischer Infarkt oder multiple Lakunen in Basalganglien und weißer Substanz oder ausgedehnte periventriculäre Veränderungen in der weißen Substanz oder eine Kombination dieser Möglichkeiten)
- Zusammenhang zwischen beiden (d. h. entweder Demenzbeginn innerhalb von drei Monaten nach Schlaganfall und/oder abrupter Beginn, fluktuierender Verlauf, stufenweise Verschlechterung)

Tab. 1: NINDS-AIREN-Kriterien (nach [10])

Allerdings ist die Nutzbarkeit der NINDS-AIREN-Kriterien in der klinischen Praxis begrenzt. So ist z. B. der zeitliche Zusammenhang zwischen einem vaskulären Ereignis und einem Demenzsyndrom retrospektiv oft nur schwer darzustellen und eine Alzheimer-Erkrankung kann sicher nur post-mortem ausgeschlossen werden. Außerdem findet eine Berücksichtigung der gemischten Demenzen in diesen Kriterien keine hinreichende Beachtung. Unsicherheiten in der Auslegung von Kriterien erklären erhebliche

Unterschiede in der Häufigkeit von Alzheimer-Demenz, vaskulären Demenzen und gemischten Demenzen in einem europäischen Vergleich (5).

### Dichotomie vaskuläre Demenz versus Alzheimer-Demenz?

Die Demenz vom Alzheimer-Typ kann in vielen Fällen auch nur schwer von vaskulären Demenzen abgegrenzt werden, da ein beträchtlicher Anteil von Patienten sowohl neurodegenerative als auch vaskuläre Faktoren aufweist. Vaskuläre Mechanismen spielen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung einer AD [3]. Eine vaskuläre Pathologie scheint die Entstehung einer Demenz zu beschleunigen und auch die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass Menschen mit vorhandenen Alzheimer-Plaques und Fibrillen relevante Gedächtnisstörungen und kognitive Einbußen erleiden [11].

Umgekehrt führt auch die Alzheimer-Demenz zu Gefäßveränderungen. Marklagerveränderungen vaskulären Ursprungs können die Alzheimer-Pathologie überlagern. Dabei scheint das Volumen der Marklagerveränderungen nicht mit dem Ausmaß kognitiver Beeinträchtigungen assoziiert zu sein, sondern mit dem Auftreten neurologischer Symptome [4]. Amyloidablagerungen in den Hirngefäßen führen bei der zerebralen Amyloidangiopathie zu einer Rupturneigung mit spontanen intrazerebralen Blutungen (Abb. 1).

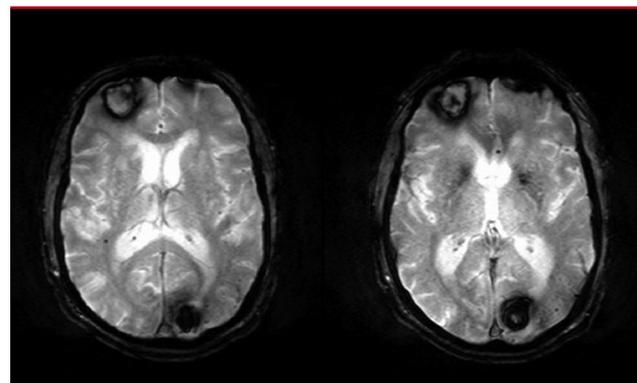


Abb. 1: Zerebrale Amyloidangiopathie mit spontanen intrazerebralen Blutungen

### Gemischte Demenzen (Mixed Dementia)

Die klare Trennung von vaskulärer Demenz und Alzheimer-Demenz ist demnach pathophysiologisch nicht haltbar. Möglicherweise wird auch aufgrund zunehmender Erfahrungen mit der Wirksamkeit der antidementiven Substanzen die tradierte Trennung der Demenzformen in AD und VD durchlässiger werden. Das Konzept der gemischten Demenzen erscheint derzeit noch nicht ausreichend etabliert und die einseitige Festlegung auf eine VD blockiert Therapieoptionen. Wird die Diagnose einer gemischten Demenz gestellt, bestehen die Therapieoptionen wie bei der AD. Es ist davon auszugehen, dass gemischte Demenzen

nach der AD die zweithäufigste Ursache von Demenzen sind. Zerebrale Mikroangiopathie allein korreliert nicht mit kognitiven Defiziten [2]. Es erscheint aber wahrscheinlich, dass Mikroangiopathie den Krankheitsverlauf einer neurodegenerativen Demenz modifiziert. So erscheint das Risiko für das Auftreten deliranter Syndrome durch zerebrale Mikroangiopathie erhöht zu werden. Eine ausgeprägte subkortikale vaskuläre Enzephalopathie zeigt häufig ein Demenzsyndrom mit Pseudobulbärparalyse, extrapyramidalmotorischen Symptomen, Gangpraxie und Harninkontinenz. Bei einer solchen subkortikalen Symptomatik finden sich psychopathologisch häufig ausgeprägte gehemmt-depressive Störungen. Hier erscheint ein antidepressiver Behandlungsversuch mit Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern oder antidepressiven Substanzen mit dualen Wirkmechanismus angezeigt. Bei der Behandlung einer Harninkontinenz sollten unbedingt Substanzen ohne zentrale anticholinerge Effekte eingesetzt werden (z.B. Trosipiumchlorid).

### Diagnostik bei vaskulären und gemischten Demenzsyndromen

Einfache Screeningtests, z.B. der DemTect, der Test zur Früherkennung von Demenz mit Depressionsabgrenzung (TFDD), der Mini Mental Status Test (MMST) und der Uhrentest können effizient in der klinischen Praxis Anwendung finden. Eine isolierte Betrachtung der Testergebnisse kann aber schnell irreführend sein. Die Ergebnisse müssen immer im Rahmen des biographischen Hintergrundes eines Patienten interpretiert werden und das prämorbid Leistungs-niveau muss bei der Auswertung Berücksichtigung finden. Bei Patienten mit einem hohen prämorbidem Leistungs-niveau (überdurchschnittliche Begabung) und bei Patienten in frühen Demenzstadien sind die genannten Screening-Verfahren zur Abgrenzung eines Demenzsyndroms ungeeignet, hier sollten ausführliche Testbatterien, wie die CERAD-Testbatterie, zum Einsatz kommen. Bei aphasischen Patienten muss die neuropsychologische Diagnostik erweitert werden. Hier empfehlen sich zur Beurteilung des Demenzsyndroms non-verbale Tests wie die Bogenhausener Semantik-Untersuchung.

Entscheidend ist nach wie vor eine genaue Anamnese und Fremdanamnese. Außerdem muss eine körperliche und neurologische Untersuchung zum Ausschluss körperlicher Ursachen (z.B. Mangelernährung, Systemerkrankungen, usw.) durchgeführt werden. Die Routinelabor Diagnostik sollte TSH, Vit B1, B12 und Folsäure einschließen, ggf. kann die Diagnostik um Homocystein und Apolipoprotein-E erweitert werden. Liquordiagnostik erscheint insbesondere bei atypischen Demenzverlaufsformen, präseniler Krankheitsmanifestation und sehr rasch progredienten Demenzsyndromen sinnvoll. Obligat ist bei jedem Demenzsyndrom der Einsatz einer bildgebenden Diagnostik, wobei die Computer-Tomografie in der Routine-Diagnostik klassischer seniler Demenzsyndrome ohne fokale neurologische Befunde meist ausreichende Informationen liefert.

### Therapieansätze bei vaskulären und gemischten Demenzsyndromen

Auch bei vaskulären und gemischten Demenzformen besteht ein cholinerges Defizit, das z.B. durch Cholinesterase-Hemmer verbessert werden kann. Eine erste Cochrane-Analyse weist auf eine Wirksamkeit von Donepezil bei vaskulärer Demenz hin [6]. In diese Analyse flossen die Ergebnisse aus zwei Studien mit insgesamt 1.219 Patienten mit leichter bis mittelschwerer vaskulärer Demenz ein. Sowohl im Mini Mental Status Test (MMST), Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAScog) als auch im CIBIC-plus Interview wurden signifikante Verbesserungen beobachtet.

Auch Studien mit Rivastigmin wiesen auf eine Wirksamkeit bei vaskulärer Demenz und Alzheimer-Demenz mit zerebraler Mikroangiopathie hin [8, 12]. Bei einer gemischten Demenz ist nach der vorliegenden Datenlage ein Behandlungsversuch mit einem Cholinesterase-Hemmer sinnvoll. Die Evidenz bei vaskulären und gemischten Demenzformen zu Memantin ist ebenfalls gut. In der MMM 300-Studie [9] erhielten 321 Patienten 10 mg Memantin vs. Placebo über 28 Wochen. Die kognitiven Fähigkeiten nach der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-Cog) verbesserten sich unter Verum signifikant gegenüber Placebo. Analoges zeigte die MMM 500-Studie (14) mit 579 Patienten (MMST 10–22), die für 28 Wochen mit 20 mg Memantin vs. Placebo behandelt wurden. Allerdings erreichten die Unterschiede in beiden Studien hinsichtlich des globalen Gesamturteils (Clinical Global Impressions of Change, CGI-C) keine Signifikanz gegenüber Placebo. Dies ist möglicherweise auf methodische Probleme der Studien zurückzuführen. Hier sind weitergehende Untersuchungen erforderlich.

Eine weitere Therapieoption bei vaskulären und gemischten Demenzformen könnte Naftidrofuryl bieten. In einer Studie von Möller und Mitarbeitern [7] verschlechterten sich

#### Tipp für die Praxis

- Bei der Heparinisierung beachten, dass die Patienten dazu genau eingestellt und compliant sein müssen
- Eine Pharmakotherapie bei vaskulären Demenzsyndromen mit cholinergen Substanzen kann im Rahmen eines Behandlungsversuchs erwogen werden. Für Acetylcholinesterasehemmer und Memantine besteht gute Evidenz, allerdings keine Zulassung (off label, strikte Aufklärung und Dokumentation)
- Bei psychiatrischem Leitsymptom («Antriebsstörung») können Antidepressiva sinnvoll sein
- Bei extrapyramidalen Symptomen und Unruhe, aggressivem Verhalten, Schlafstörungen kann unter Umständen der Einsatz atypischer Neuroleptika indiziert sein. Dabei sollte aber Nutzen/Risiken sorgfältig abgewogen werden, da Neuroleptika auch das Schlaganfallrisiko erhöhen können
- Bei Harninkontinenz – wenn anticholinerge Therapie, dann möglichst mit Trosipiumchlorid (Spasmex®, Spasmolyt®)

unter Naftidrofuryl (400 mg/d oder 600 mg/d Verum) über sechs Monate signifikant weniger Patienten in ihren kognitiven Leistungen (ADAScog und SCAG) als unter Placebo. Dies bestätigte die Befunde einer placebokontrollierten 12-Monats-Studie mit 600 mg Naftidrofuryl/d vs. Placebo [1].

Eine 24-wöchige doppelblinde, randomisierte, multizentrische Parallelgruppenstudie untersuchte den Einsatz des peripheren Vasodilatators, Thrombozytenaggregationshemmers und Ca-Antagonisten Cyclandelat bei vaskulären und gemischten Demenzformen [13]. 196 Patienten erhielten randomisiert 1.600 mg/d Cyclandelat vs. Placebo. Die Patienten verbesserten sich zwar in ihren kognitiven Leistungen und im Gesamteindruck unter Verum, der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo. Es gab aber Hinweise darauf, dass die Wirksamkeit mit der Schwere der Erkrankung zusammenhängen könnte, und die Patientengruppe war hinsichtlich der Schwere der Symptomatik sehr heterogen.

## Literatur

1. Emeriau JP et al: Efficacy of naftidrofuryl in patients with vascular or mixed dementia: results of a multicenter, double-blind trial. *Clin Ther* 2000; 22: 834-844
2. Fein G et al: Preservation of normal cognitive functioning in elderly subjects with extensive white-matter lesions of long duration. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(3): 220-223
3. Hentschel F et al: Alzheimer Demenz versus vaskuläre Demenz – Dichotomie oder Interaktion? *Fortschr Neurol Psychiat* 2005; 73: 317-326
4. Hirono N, Kitagaki H, Kazui H, Hashimoto M, Mori E: Impact of white matter changes on clinical manifestation of Alzheimer's disease. *Stroke* 2000; 31:2182-2188
5. Lobo A et al: Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population based cohorts. *Neurology* 2000; 54(11) Suppl 5: S4-S9
6. Malouf R, Birks J: Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 18 (CD 004394)
7. Möller HJ et al: Naftidrofuryl in the treatment of vascular dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2001) 251: 247-254
8. Moretti R et al: Rivastigmine superior to aspirin plus nimodipine in subcortical vascular dementia: an open, 16-month, comparative study. *Int J Clin Pract* 2004; 58(4) 346-353
9. Orgogozo JM et al: Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia. *Stroke* 2002; 33: 1834-1839
10. Román GC et al: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-260
11. Snowdon DA et al: Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. *JAMA* 1997; 277: 813-817
12. Supprian T et al: Wirksamkeit von Rivastigmin bei vaskulärer Demenz und Alzheimer-Demenz mit zerebraler Mikroangiopathie. *Psychopharmakotherapie* 2004; 11: 50-57
13. Weyer G et al: Cyclandelate in the treatment of patients with mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or vascular dementia: experience from a placebo controlled multi-center study. *Pharmacopsychiatry* 2000; 33: 89-97
14. Wilcock G et al: A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 297-305

### Interessenvermerk:

Der Autor erklärt, in den vergangenen fünf Jahren Honorarvereinbarungen für Vorträge mit den Firmen Pfizer Pharma GmbH, Eisai GmbH, Novartis Pharma GmbH, Janssen-Cilag GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH und Merz Pharmaceuticals GmbH geschlossen zu haben. Die Darstellung in dieser Übersicht erfolgte ohne jede Einflussnahme und unabhängig von den pharmazeutischen Unternehmen.

### Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Tillmann Supprian  
 Abt. Gerontopsychiatrie  
 Rheinische Kliniken Düsseldorf  
 Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
 Bergische Landstr. 2  
 40629 Düsseldorf  
 E-Mail: tillmann.supprian@ivr.de