

# Verhaltensneurologische Störungen bei Alzheimer- und vaskulärer Demenz

NeuroGeriatric 2013; 10 (1): 11–21

© Hippocampus Verlag 2013

P. Calabrese<sup>1</sup> & B. Ibach<sup>2</sup>

## Zusammenfassung

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist die häufigste Demenzerkrankung und gilt als Prototyp eines Demenzsyndroms. Für die Diagnose einer AD wird das Vorliegen der allgemeinen Demenzkriterien (Beeinträchtigungen in mindestens zwei kognitiven Funktionsbereichen über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten und Einschränkungen der Alltagskompetenzen) sowie ein schleichender Krankheitsbeginn mit langsamer Progredienz verlangt. Die folgende Übersicht stellt klinisch-pathologische sowie neuropsychologische Aspekte am Beispiel der Alzheimer-Demenz dar. Beleuchtet werden dabei neben der ICD-10-Klassifikation auch stadienassoziierte Symptome und Verhaltensstörungen, Varianten sowie typische kognitive Auffälligkeiten des Krankheitsbildes.

Vaskuläre Demenzen stellen keine einheitliche Krankheitsentität dar, sondern repräsentieren eine klinisch und pathohistologisch äußerst heterogene Gruppe von Syndromen, basierend auf einer Vielzahl zerebrovaskulärer Erkrankungen, welche mit kognitiven Störungen bis hin zum klinischen Vollbild einer Demenz einhergehen können und die im Laufe der vergangenen Jahrhunderte in ihrer klinischen Beschreibung und neuropathologischen Einteilung einen erheblichen Wandel erfuhren. Seit einiger Zeit wird aus differentialdiagnostischer Warte infrage gestellt, ob es sich bei den vaskulären Demenzen und der Alzheimer-Demenz tatsächlich um zwei verschiedene Krankheitsentitäten oder um ein veritables Kontinuum zwischen diesen beiden Demenzformen handelt.

**Schlüsselwörter:** Alzheimer-Demenz (AD), vaskuläre Demenz, klinische Pathologie, neuropsychologische Aspekte, Verhaltensneurologie

<sup>1</sup>Psychologische Fakultät, Abteilung für Molekulare und Kognitive Neurowissenschaften, Universität Basel;

<sup>2</sup>Psychiatrische Dienste Thurgau, Bereich Alterspsychiatrie und Alterspsychotherapie

## Einleitung

Demenzen sind durch einen progredienten Verlust der geistigen Leistungsfähigkeit sowie durch eine Vielzahl von psychopathologischen Merkmalen charakterisiert. Formal müssen Beeinträchtigungen in mindestens zwei kognitiven Funktionsbereichen über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten und eine Einschränkung der Alltagskompetenzen vorliegen (s. Abb. 1).

Der zunehmende kognitive Leistungsabbau – sowie die sich hieraus ergebende Hilfsbedürftigkeit, selbst bei einfachsten alltäglichen Verrichtungen – lassen die dementiellen Syndrome nicht nur versorgungsmedizinisch, sondern auch gesundheitspolitisch und medizinökonomisch zu einer der größten Herausforderungen der kommenden Jahre werden [6]. Einerseits ließen sich durch die frühestmögliche Erkennung von erkrankten Individuen sowohl verhaltens- und pharmakotherapeutische sowie milieutherapeutische Strategien gezielter planen als auch sozialökonomische Optimierungen erzielen. Andererseits werden, trotz diagnostischer Leitlinien, die inzwischen mit einer recht hohen Wahrscheinlichkeit eine Diagnose *intra vitam* erlauben, nicht alle Demenzpatienten identifiziert. Ein Grund hierfür ist, dass das zur Demenzdiagnose

zur Verfügung stehende Instrumentarium nicht oder in einem nur unzureichenden Maße eingesetzt bzw. ausgeschöpft wird, sodass gerade in der Frühdiagnostik die Verwendung von sensitiven und spezifischen neuropsychologischen Tests von zunehmender Bedeutung ist. Im Folgenden werden klinisch-pathologische sowie neuropsychologische Aspekte verschiedener Demenzformen synoptisch dargestellt.

## Klinik und Pathologie der Alzheimer-Demenz

### Konzept und Klassifikation ICD-10

Die Alzheimer-Demenz (AD) ist die häufigste Demenzerkrankung und gilt als Prototyp eines Demenzsyndroms. Für die Diagnose einer AD wird das Vorliegen der allgemeinen Demenzkriterien (s. o.) und ein schleichender Krankheitsbeginn mit langsamer Progredienz verlangt. Tatsächlich gilt für die AD die langsame chronische Progredienz, die durchaus von Plateaus unterbrochen sein kann, als typisch. Weiterhin müssen andere Gehirnerkrankungen, die eine Demenz verursachen können, abgeklärt bzw. ausgeschlossen werden. Zur Abgrenzung gegenüber einem Delir wird eine Bewusstseinsklarheit gefordert, ferner sollte, ohne den Status eines obligaten

## Behavioural neurologic disorders in Alzheimer's disease and vascular dementia

P. Calabrese & B. Ibach

### Abstract

Alzheimer's disease is the most common form of dementia and is considered as prototype of demential syndromes. Its diagnosis demands the existence of general criteria for dementia (impairment of at least two functional aspects for a period of at least six months and limitations in activities of daily living) as well as a gradual onset and slow progression of the disease. The following survey presents clinico-pathological and neuropsychological aspects of Alzheimer's disease. We will highlight the diseases' classification according to the ICD-10 as well as stage-associated symptoms and behavioural disorders, variations, and typical cognitive abnormalities.

Vascular dementia should not be considered as a homogeneous entity of disease, but rather as a clinically and pathohistologically most heterogenic group of syndromes, which are based on a huge variety of cerebrovascular diseases leading from cognitive impairment to the point of clinical dementia. Over the past centuries, the clinical description as well as the neuropathological classification of those diseases changed massively. For a while now, it is challenged from a differential diagnostic point of view, whether vascular dementia and Alzheimer's disease really are two different entities of disease, or if they could be considered as a veritable continuum of both types of dementia.

**Key words:** Alzheimer's disease (AD), vascular dementia, clinical pathology, neuropsychological aspects, behavioural neurology

NeuroGeriatric 2012; 10 (1): 11 – 21  
© Hippocampus Verlag 2013

nen. Häufig wird eine zerebrale Komorbidität beobachtet, die eine eindeutige diagnostische Zuordnung nicht zulässt, da die klinischen Kriterien für eine vaskuläre Demenz nicht erfüllt werden [2]. Ferner bedürfen ein ausgesprochen schwankender Verlauf mit Fluktuationen über Minuten, Stunden oder auch länger anhaltenden Verbesserungen oder Verschlechterungen der Vigilanz der Abklärung auf das Vorliegen einer Demenz mit Lewy-Körperchen (DLK).

Die Erhebung einer detaillierten Selbst- und Fremdanamnese, ebenso das Vorliegen von Risikofaktoren oder relevanten Vorerkrankungen wie anderen psychischen Störungen, stattgehabten Operationen, Alkoholkonsum, Lösungsmittel- oder Drogen- bzw. Medikamentenmissbrauch sind, ebenso wie die Erhebung des psychopathologischen Befundes, unverzichtbar und sollten von der Anwendung einer kognitiven Leistungsüberprüfung begleitet sein.

Eine Verhaltensbeobachtung sowohl im Anamnese-gespräch als auch während der somatischen Untersuchung oder ggf. der neuropsychologischen Testung können wertvolle Hinweise auf die Beeinträchtigungsmuster oder auch vorhandene Ressourcen der Patienten liefern und im Einzelfall sogar diagnostisch wegweisend sein. Der Einsatz von bildgebenden Verfahren (zerebrale MRT), einer neurologischen und internistischen Untersuchung, des EEGs sowie eines Basis-Labors gehören heute zum Standard der AD-Diagnostik und anderen Demenzerkrankungen. Fakultativ können funktionelle Bildgebungsverfahren und die Bestimmung von Liquor-Biomarkern hinzugefügt werden [45].

### Stadienassoziierte Symptome

Kognitive Frühzeichen der AD, die der klinischen Manifestation als Demenzsyndrom um mehrere Jahre vorausgehen können, beziehen sich insbesondere auf das Informationsverarbeitungstempo, die Arbeitsgedächtnisleistung und die mentale Fluidität und sind mit dem Grad der Amyloid-Ablagerung und -Verteilung positiv korreliert [43]. In frühen Demenzstadien liegen zu > 80 % Gedächtnisstörungen vor. Betroffen hiervon sind das deklarative Neugedächtnis für Fakten, Wissen und stattgehabte Ereignisse. Die Zeitraster geraten durcheinander (episodisches Gedächtnis), das Altgedächtnis bleibt ebenso erhalten wie die Durchführbarkeit früher erlernter Fähigkeiten (prozedurales Gedächtnis). Die sprachlichen Fähigkeiten lassen nach. Die verbale Kommunikation wird oberflächlicher, Wortfindungsstörungen werden beobachtet, die Wortflüssigkeit nimmt ab, der Wortschatz wird enger [9].

Bei Entscheidungen kann eine früher nicht vorhandene Unsicherheit beobachtet werden, was sich insbesondere störend auf die beruflichen Leistungen und die Haushaltsführung auswirken kann. Insbesondere unter Stress kann es zu einer Demaskierung dieser Beschwerden kommen. Leichte Gedächtnisstörungen und Probleme bei komplexen Tätigkeiten können als erster Aus-

ICD-10-Kriteriums zu erhalten, mindestens eine »nicht kognitive« Störung auf den Ebenen Affekt, Antrieb und Sozialverhalten feststellbar sein. Entscheidend für die diagnostische Einschätzung ist die klinische Eigen- und Fremdbeurteilung, wobei zu klären ist, ob es sich um eine tatsächliche Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit gegenüber einem früheren Niveau handelt. Die Umstände des ersten Auftretens von Symptomen sowie deren Auslöser sind ebenfalls relevant, da sowohl akute zerebrale Infarkte als auch medikamentöse Ursachen oder Infekte eine kognitiven Störung verursachen kön-

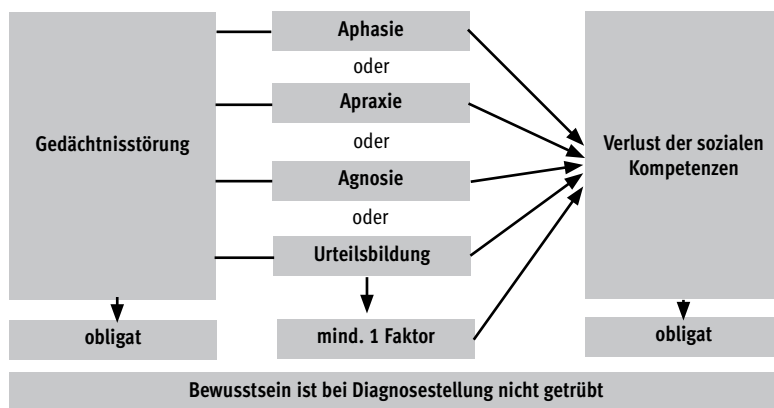


Abb. 5.1: Syndromdiagnose

druck einer leichten Beeinträchtigung der exekutiven Funktionen gedeutet werden. Diese Defizite lassen sich bei der Erfassung von Alltagskompetenzen unter Verwendung alltagsrelevanter Aufgaben (z. B. beim »virtuellen Realitätstest«) bereits in der frühesten Phase deutlich darstellen. Gelegentlich kommt es zur Manifestation des klinischen Vollbildes einer depressiven Störung.

### Emergenz von Verhaltensstörungen

Das mittlere Krankheitsstadium wird von einem raschen Verlust sämtlicher kognitiver Funktionen begleitet. Das deklarative Gedächtnis und das Altgedächtnis sind nun in hohem Maße betroffen. Überlernte Inhalte, wie z. B. das Geburtsdatum, können noch abgerufen werden, das erreichte Alter nicht mehr. Störungen im Bereich der Sprache, des Lesevermögens, des Schreibens, die Beeinträchtigung praktischer Verrichtungen und die hohe Ablenkbarkeit fallen nun im Alltag spontan auf. Rechnen, Praxis und Sprachverständnis sind ebenso schwer beeinträchtigt.

Neurologische Symptome wie extrapyramidalmotorische Zeichen sind nun ebenso häufiger zu beobachten wie frontale Enthemmungszeichen (Palmomentarreflex, Greifreflex, Schnauzreflex) oder räumlicher Neglekt.

Im Zusammenhang mit einer sich nun langsam einstellenden Wesensänderung werden in zunehmendem Maße (wie auch schon in früheren Krankheitsphasen möglich) über die kognitive Beeinträchtigung hinausgehende Symptome manifest. Die Prävalenz für diese Verhaltensstörungen (oder nicht kognitive Störungen, sog. behavioral and psychological signs of dementia = BPSD) wird auf bis zu 87 % geschätzt [51], und sie werden häufig bereits vor der Diagnosestellung einer Alzheimer-Demenz beobachtet. Aggressive und nicht aggressive Agitation werden bei ca. 20 % der Patienten mit AD beobachtet und erreichen in Pflegeeinrichtungen Häufigkeiten von bis zu 60 % [6].

Depressive Syndrome können sich hinter einer Apathie, Gereiztheit, Unruhe oder Nahrungsverweigerung verbergen und treten bei 20 % der Patienten auf. Affektstörungen zeigen sich gerne in Form von aggressivem Verhalten, das sehr häufig im Rahmen von körperlichen Pflegeverrichtungen auftritt. Der Tag-Nacht-Rhythmus ist bei vielen Patienten gestört. In der Folge kommt es zu einer Schlafpolyphasie mit entsprechenden Unruhezuständen, die zu einer schweren Belastung gerade in der häuslichen Versorgung führen kann. Ein Libidoverlust ist die Regel, eine Hypersexualität eher die Ausnahme. Sinnentleerte repetitive Bewegungsmuster sind zu beobachten, wie Umherräumen von Gegenständen oder ungerichtete Wischbewegungen [14]. Wahnhafte paranoide Syndrome werden in 16–25 % der Fälle im Krankheitsverlauf beobachtet. Sehr häufig sind Halluzinationen oder Fehlinterpretationen von gesehenen Dingen. Wahrnehmungsstörungen (z. B. Prosopagnosie, Capgras-Syndrom) können dazu führen, dass vertraute Partner mit Partnern aus früheren Beziehungen verwechselt werden,

sodass alte Verhaltensmuster wie z. B. Aggressionen reaktiviert werden können. Prospektive Untersuchungen zeigen, dass Halluzinationen (sie gelten als Prädiktor für einen schnelleren Krankheitsverlauf) und leichtere Depressionen öfters spontan remittieren, Verfolgungsängste, Agitationen und schwerere depressive Syndrome hingegen über die Zeit persistieren.

### Charakteristika des späten Krankheitsstadiums

Im späten und schweren Krankheitsstadium der AD ist keine formale neuropsychologische Testung mehr möglich, dies kann allenfalls noch im Übergang von mäßiggradigen bis schweren Krankheitsstadien erfolgen, z. B. unter Einsatz der Severe Impairment Battery (SIB). Verbale Äußerungen werden rudimentär, phrasenhaft, bestehen aus einzelnen Worten, führen zu Echolalie, Logoklonie und am Ende zu Mutismus. Die Kommunikation erfolgt in diesem Krankheitsstadium überwiegend nonverbal. Regelhaft sind eine Harn- und Stuhlinkontinenz beobachtbar, es kommt aufgrund diffuser motorischer Störungen zur Bettlägerigkeit sowie zu zerebralen Krampfanfällen, die sowohl komplex-fokaler als auch generalisierter Natur sein können. Im Rahmen einer Dysphagie besteht permanent das Risiko einer Aspirationspneumonie oder eines Bolustodes. Das Gewicht kann trotz adäquater Nahrungsaufnahme, durchaus aufgrund einer motorischen Hyperaktivität, kontinuierlich abnehmen. Eine zentrale vegetative Dysregulation kann die Ursache für eine verstärkte Transpiration sein.

Für Störungen des Verhaltens lassen sich bei genauer Exploration immer wieder Auslöser oder psychodynamische Zusammenhänge finden, die in direktem Kontakt mit den Betroffenen dazu dienen können, die Symptomatik zu lindern. Grundsätzlich muss davon ausgegangen werden, dass durch medikamentöse Maßnahmen allein diese Symptome in der Regel nicht vollständig in den Griff zu bekommen sind.

Ursachen für Verhaltensauffälligkeiten sind ausgesprochen vielfältig und können mit der Anwesenheit, aber auch Abwesenheit von nahestehenden Menschen zusammenhängen, ebenso mit behebbaren sensorischen Störungen (Hörgerät, Brille), unbehandelten oder unerkannten somatischen Erkrankungen, Schmerzen oder Arzneimittelnebenwirkungen.

Zusammenfassend gilt, dass der Verlauf der AD typischerweise zu einem langsam progredienten Demenzsyndrom mit kognitiver Verschlechterung führt, dieser Verlauf jedoch deutlichen Schwankungen unterliegen kann. Interkurrente Erkrankungen müssen daher gezielt therapiert werden. Längsschnittuntersuchungen sind jedoch aus methodischen Gründen ausgesprochen schwer durchzuführen, sodass auch aufgrund der hohen Mortalität der Patienten verhindert wird, langfristig zuverlässige Daten zu erheben. Die Mortalität bei Patienten mit AD ist gegenüber der Allgemeinbevölkerung um den Faktor 2,5 bis 3,5 erhöht. Die Lebenserwartung muss, nachdem heute diese Erkrankungen wesentlich früher als noch

vor wenigen Jahren erkannt und diagnostiziert werden, auf ca. zwölf Jahre erweitert werden. Bei ca. 60–70% der Patienten liegt zum Todeszeitpunkt eine Pneumonie vor, die durch Ess- und Schluckstörungen begünstigt wird.

#### Varianten

In der frühen Krankheitsphase kann eine Aphasie das klinische Bild der AD dominieren. Differentialdiagnostisch muss die AD dann gegenüber den primär nicht flüssigen Aphasien (PNFA) im Rahmen einer frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD) abgegrenzt werden, was dadurch gelingt, dass bei der PNFA zunächst isoliert eine aphasische Symptomatik vorliegt, ohne dass weitere kognitive Beeinträchtigungen auch in der neuropsychologischen Untersuchung nachweisbar sind. Weiterhin sind im klinischen Vergleich Benennstörungen eher bei einer AD vorzufinden, während die phonematische Fluidität für eine PNFA im Rahmen einer FTLD kennzeichnend sind.

Selten ist das Bild einer posterioren kortikalen Atrophie (PKA) zu beobachten, bei der eine visuell räumlich-pezeptive Störung (bei intakter primären Sehleistung) im Vordergrund steht. Es kommt zu komplexen visuellen Defiziten mit einer sakkadierten Blickfolge und einer topographischen Desorientiertheit (so haben die Patienten z. B. Schwierigkeiten, gezielt nach auf dem Tisch liegenden Gegenständen zu greifen). Eine visuelle Agnosie sowie eine Apraxie (ideomotorisch) sind ebenfalls typisch. Auch Alexien werden beschrieben [7]. Weitere neuropsychologische Beeinträchtigungen wie bei der typischen Alzheimer-Krankheit sind gleichfalls zu beobachten, dominieren in den frühen Krankheitsphasen allerdings nicht das Krankheitsbild. Zwar lässt sich neuropathologisch bei ca. 50% der Patienten mit PNFA und bei 100% mit einer PKA überwiegend eine typische Alzheimer-Pathologie nachweisen [3], jedoch ist zur klinischen Differentialdiagnose eine funktionelle Bildgebung der strukturellen Darstellung überlegen [12].

### Kognitive Störungen bei der Alzheimer-Demenz

#### Aufmerksamkeit und Konzentration

Der Beitrag der Aufmerksamkeitskomponente als Grundvoraussetzung für intakte Gedächtnisleistungen, insbesondere Arbeitsgedächtnisleistungen und Exekutivfunktionen, und deren frühe Beeinträchtigung in der Alzheimer-Demenz wird durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt [17, 40]. Das Konzept der Aufmerksamkeit bezieht sich auf die bewusste, selektive Verarbeitung des Informationsstroms. Funktionell-neuroanatomisch werden Aufmerksamkeitsleistungen von distinkt voneinander unterscheidbaren Subsystemen realisiert, deren individuelle Funktionsintegrität an unterschiedliche, wenn auch teilweise überlappende hemisphärendifferente neuronale Netzwerken gekoppelt ist. Hierbei kommt der linken Hemisphäre eher eine Bedeutung für

die Aufmerksamkeitsleistungen im Bereich des rechten extrapersonalen Raumes zu, während der rechten Hemisphäre eine besondere Rolle bei der Verarbeitung des links- und rechtsseitigen extrapersonalen Raumes [47] zugeschrieben werden. Innerhalb des Aufmerksamkeitspektrums wiederum lassen sich »Vigilanz« von »selektiver« und »geteilter« Aufmerksamkeit sowie »tonische« und »phasische Aktiviertheit« voneinander unterscheiden. Diese verschiedenen Aufmerksamkeitsaspekte lassen sich indirekt über visuell und/oder akustische Reaktions- bzw. Reizverarbeitungszeiten darstellen und werden in der klinischen Praxis sowohl apparativ-computergestützt als auch mittels einfacher Papier- und Bleistifttests erfasst. Da bei den apparativen Verfahren die motorischen Komponenten bzw. deren Kontamination bei der Testinterpretation kontrolliert bzw. herauspartialisiert werden können, setzen sich diese als Methode der Wahl immer mehr durch. Während sich die einfachen Vigilanzleistungen von AD-Patienten nicht von denjenigen von Kontrollprobanden unterscheiden [37, 46], erscheinen die selektiven und geteilten Aufmerksamkeitsprozesse jedoch als bereits in frühen Stadien der AD beeinträchtigt [17]. So konnte von verschiedenen Arbeitsgruppen eine deutlich höhere Fehlerrate bei AD-Patienten gegenüber Kontrollpersonen beim Orientierungswechsel der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit nachgewiesen werden [39]. Eine Einschränkung des Fokuswechsels bei AD-Patienten wird auch in der beeinträchtigten Identifikation von einander überlappenden Figuren deutlich. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass es bereits in Frühstadien der AD zu einer deutlichen Einbuße der Aufmerksamkeitskapazität kommt, und die geteilten Aufmerksamkeitsleistungen im Verlauf der Erkrankung in zunehmendem Maße eingeschränkt werden. Untersuchungen von Baddeley und Della Sala [5] bestätigen darüber hinaus den Zusammenhang zwischen Verhaltensstörungen und Aufmerksamkeitsdefiziten; Perry und Hodges [40] den Zusammenhang von Aufmerksamkeitsdefiziten und der Beeinträchtigung der Autonomie im Alltag. Für Rizzo und Mitarbeiter [41, 42] besteht in der Alzheimer-Demenz eine deutliche Korrelation zwischen Störung der Aufmerksamkeit und global kognitivem Abbau, was vor dem Hintergrund der Abhängigkeit der Aufmerksamkeitsfunktionen vom hauptsächlich cholinergen System interpretiert werden kann. Aktuelle bildgebende Untersuchungen stellen die Bedeutung der intraindividuellen Variabilität der weißen Substanz bei AD für die Aufmerksamkeitskomponente heraus [32].

#### Störungen des deklarativen (»expliziten«) Gedächtnisses

Das Gedächtnisdefizit gilt bei der AD als neuropsychologisches Kernsymptom und betrifft in frühen Stadien besonders die Arbeitsgedächtnisleistungen. In späteren Stadien ist die Gesamtheit der mnestischen Funktionen eingeschränkt, d. h. die Aufnahme von Informationen, mentales Manipulieren dieser Informationen, Speicher-



funktionen sowie den sofortigen und verzögerten Abruf. Dabei scheint die zunehmende Beeinträchtigung der Gedächtnisleistungen der Progredienz der Neuropathologie zu folgen. Neben einer chronologischen Achse lassen sich nach modernem Verständnis Gedächtnisleistungen auch nach einer inhaltlichen Dimension (domänenspezifisch) unterteilen. So unterscheidet man zwischen deklarativen (oder expliziten) und nicht deklarativen (oder impliziten) Gedächtnisleistungen. Während man unter den erstgenannten Gedächtnisleistungen den willentlichen, bewussten Abruf von entweder räumlich-zeitlich eingebundenen Informationen (episodisches Gedächtnis) oder aber kontextunabhängigem Wissensinhalt (semantisches Gedächtnis) versteht, werden unter dem nicht deklarativen Gedächtnis jene Gedächtnisleistungen gefasst, die sich in beobachtbaren und/oder messbaren Verhaltensänderungen äußern, ohne dass die Lernepisode als solche willentlich abgerufen oder erinnert werden kann. Nicht deklarative Gedächtnisleistungen können sich als erleichtertes Wiedererkennen von wiederholt präsentierten Merkmalen oder Merkmals-eigenschaften (sog. »Priming«) manifestieren oder aber sich in Form einer faziilitierten Wiedergabe motorischer Prozeduren bei vorangehender repetitiver Einübung (sog. »motorisches Lernen«) darstellen. Die nicht deklarativen Gedächtnisleistungen bleiben bei Alzheimer-Demenz, zumindest in den frühen Stadien, weitgehend erhalten, was eine Diagnosestellung noch zusätzlich erschweren kann, da erworbenes – in der Regel sprachgebundenes – Wissen oder motorisch überlernte Fertigkeiten von bestehenden Defiziten ablenken können.

In der deklarativen Gedächtnisdomäne sind sowohl der episodische als auch der semantische Anteil betroffen. Besonders indikativ für eine AD ist eine deutlich reduzierte, verzögerte Abrufleistung. Im Rahmen einer neuropsychologischen Testung äußert sich dies insbesondere durch eine attenuierte Lernkurve innerhalb eines Listen-Lernparadigmas mit markanter Unterrepräsentation der zuerst gehörten Worte einer Liste in der freien Wiedergabe nach zeitlicher Verzögerung (»fehlender Primacy-Effekt«; [16]). Dieser Effekt ist auch von differentialdiagnostischem Nutzen, da depressive Patienten mit kognitiven Einschränkungen zwar ebenfalls eine insgesamt reduzierte Lernkurve aufweisen, der Primacy-Recency-Unterschied jedoch nicht so drastisch ausfällt [16]. Die Tatsache, dass AD-Patienten in einem nur geringen Maße von einem indizierten Abruf profitieren, legt darüber hinaus eher ein Konsolidierungsdefizit nahe. Hierbei scheint bei der semantischen Gedächtnisverarbeitung in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium und der hiermit vergesellschafteten Ausweitung der neuronalen Degeneration zunächst die prozessuale Komponente und im weiteren Verlauf das semantische Netzwerk per se defizitär zu sein [8].

#### Nondeklarative (»implizite«) Gedächtnisleistungen

Den bereits im Frühstadium der AD deutlich reduzierten deklarativen Gedächtnisleistungen stehen die

selbst in fortgeschritteneren Stadien dieser Erkrankung verhältnismäßig gut erhaltenen impliziten Gedächtnisleistungen gegenüber [15]. Tatsächlich kann diese domänenspezifische Leistungsdissoziation in der differentialdiagnostischen Betrachtung kortikal gegenüber subkortikal bedingter Demenzen ebenfalls von Nutzen sein. Bezüglich der Alzheimer-Demenz ist nachzuweisen, dass implizite Lernleistungen eher subkortikale Strukturen beanspruchen, die bei der Neurodegeneration der Alzheimer-Pathologie lange ausgespart bleiben. So konnten Heindel und Mitarbeiter in einer vielbeachteten Vergleichsstudie [27] zeigen, dass AD-Patienten von Parkinsonpatienten und Patienten mit einer Chorea-Huntington anhand ihrer implizit-motorischen Lernleistung klar zu differenzieren waren. Gleichwohl ist festzuhalten, dass bei AD-Patienten innerhalb des impliziten Gedächtnisses das Perzeptuelle (Formbezogene) sowie mit lexikalischem Priming verbundene Leistungen (gegenseitige abruf erleichternde Wirkung häufig miteinander assoziierter Begriffe verschiedener Kategorien, z.B. Käse – Kuchen) gegenüber den mit semantischem Priming verbundenen (Abruf erleichterung bei Verwendung von Begriffen der gleichen semantischen Kategorie, z.B. Zebra – Giraffe) ungleich besser gelingen [20]. Diese Befunde unterstützen die semantische Defizit-Hypothese, nach welcher die bei AD-Patienten gefundenen Benenn- und Verständnisstörungen auf einer progredienten Desintegration des semantisch-konzeptuellen Wissenssystems beruhen. Unterstützt wird diese Hypothese durch eine Vielzahl experimenteller Studien, die sich mit der impliziten und expliziten semantischen Informationsverarbeitung beschäftigen (vgl. [37]). So haben beispielsweise AD-Patienten sowohl Schwierigkeiten im auditiven Verständnis bei Objekten, die sie spontan nicht benennen können als auch in der Bestimmung spezifischer semantisch-funktioneller Konzepte, und dies trotz intakter Fähigkeit der kategorialen Zuweisung der Einzelmerkmale [15].

#### Störungen der Sprache und der Kommunikation

Syntaktisch-grammatikalische Aspekte der Sprache sowie das Nachsprechen und laut Lesen bleiben im Zuge einer AD lange erhalten und tragen auf der klinischen Ebene zur Aufrechterhaltung einer diagnoseerschwerenden Fassade bei. Hier sei die »Informational Load Hypothesis« erwähnt, die darüber hinaus referentielle Defizite in der Sprache von AD-Patienten als Ergebnis eines beeinträchtigten Arbeitsgedächtnisses ansieht [4]. Darüber hinaus sind schon im Frühstadium der AD Störungen der Semantik (Wortfindung und Wortwahl) und der Kommunikation (Sprachpragmatik) zu beobachten, die nicht ausschließlich auf attentionelle oder Abrufdefizite zurückzuführen sind. Durch die zunehmende Reduktion des semantischen Netzwerkes kommt es zu Wortfindungsstörungen mit vermehrten semantisch übergeordneten (Rasierzeug statt Klinge) und semantisch assoziativen Fehlern (Musik statt Orchester)

[31]. Dementsprechend ist die Benennleistung bei AD-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen reduziert.

So bestätigen Hodges et al. [30], dass eine subtile Untersuchung der Defizite bzgl. semantischer Fähigkeiten in der Differentialdiagnostik der AD von Nutzen sein kann: AD-Patienten weisen Defizite in Semantik und Visuokonstruktion auf, während Patienten mit semantischer Demenz eher eine isolierte, schwere Störung der semantischen Gedächtnisleistungen mit Anomie und Dyslexie aufweisen. Glosser, Wiley und Barnoski ziehen in einer Untersuchung von gestischer Kommunikation [21] sogar die Störungen der zentralen konzeptuellen Semantik als mögliche Ursache für die bei pantomimischen Gesten beobachteten Defizite heran, wonach sich die vielfach beobachteten apraktischen Störungen bei AD-Patienten hieraus kausal ableiten ließen.

Die Tatsache, dass sich bei Alzheimer-Patienten in kontrollierten Studien sowohl in der Spontansprache als auch bei Benennaufgaben überzufällig mehr semantische als syntaktische oder phonologische Fehler finden, unterstreicht auch neurolinguistischerseits die Plausibilität der bereits erwähnten semantischen Defizit-Hypothese. Spezifische Leistungsdissoziationen zwischen erhaltenem Satzverständnis und beeinträchtigter verbaler Kategorienbildung bei AD-Patienten sind einem umgekehrten Defizitprofil bei Patienten mit frontotemporaler Demenz gegenüberzustellen. Eine in beiden Leistungsdimensionen erhaltene Sprachkompetenz bei Patienten mit vaskulärer Demenz wird von Grossmann und Mitarbeitern [24] berichtet. Die reduzierte Wortproduktion unter thematisch vorgegebenen Suchbedingungen verdeutlicht den erschwerten Zugang zum semantischen Lexikon und findet als Wortflüssigkeitsaufgabe Anwendung in der funktionsspezifischen Diagnostik. Hierbei scheint aber die Beeinträchtigung der verbalen Fluidität nicht nur auf Schwierigkeiten bei der Wortgenerierung, sondern eher auf eine beeinträchtigte Konzeptualisationsfähigkeit zurückzuführen zu sein [33]. Schließlich zeigt sich bei systematischer Analyse der Spontansprache hinsichtlich obengenannter Variablen, dass das verbale Kommunikationsverhalten von AD-Patienten ebenfalls beeinträchtigt ist. Heller, Dobbs und Rule [28] bestätigen eine verminderte Fähigkeit bei AD-Patienten, Ereignisse zu beschreiben und essentielle Punkte aus einer beschriebenen Situation zu extrahieren. Die Patienten erwiesen sich ebenfalls trotz Wissens um die wichtigen Elemente als unfähig, diese in ihren Beschreibungen hervorzuheben, was die Hypothese möglicher Defizite bzgl. pragmatischen und semantischen Sprachvermögens als Frühzeichen beginnender AD zu bestätigen scheint. Eine neuere Untersuchung von Forbes, Venneri und Shanks [13], in welcher einfache vs. komplexe Bildsituation beschrieben werden sollen, stellt AD-Patienten ebenfalls als erneut deutlich beeinträchtigt heraus. Veränderungen in der Spontansprache sowie Auffälligkeiten bei Sprachautomatismen bei ausgesparter phonemischer Strukturierung werden ebenfalls

beschrieben. Romero und Mitarbeiter konnten bei AD-Patienten mit leichter bis mittelgradiger Demenz zeigen, dass ein Sprachpragmatik-Muster vorherrscht, welches durch eine mangelnde Antwortklarheit und, insbesondere bei mittelgradig dementen Patienten, durch einen reduzierten Informationsgehalt gekennzeichnet ist.

Eine deutliche Verschiebung der klinischen AD-Diagnose im Zusammenhang mit Mehrsprachigkeit wird ebenfalls beschrieben und im Sinne einer Erhöhung der Funktionsreserve interpretiert [22].

#### Störungen der Zahlenverarbeitung

Die Leistungen im Umgang mit Zahlen sind mit dem Schweregrad der Demenz negativ korreliert. Dementsprechend bietet die klinische Untersuchung der Zahlenverarbeitung (d. h. die Fähigkeit, Zahlen und Zahlenfolgen sowohl zu verstehen als auch zu reproduzieren) sowie die Überprüfung des Transkodierens von Zahlen (d. h. die Fähigkeit, eine arabische Zahl in ein lateinisches Zahlwort [et vice versa] zu überführen) einen vielversprechenden frühdiagnostischen Ansatz. In einer Pionierstudie konnten Tegner und Nybäck [50] zeigen, dass die Transkodierung von Zahlen zu Zahlwörtern in elf von 13 untersuchten Fällen gestört war. Ein charakteristischer Fehler von AD-Patienten war hierbei die Intrusion einer arabischen Ziffer in das lateinische Zahlwort. Diese Befunde ließen sich im Sinne einer ineffizienten Suppressionsfähigkeit gegenüber automatisiertem Antwortverhalten interpretieren und weisen indirekt auf die frühe Störung kontrollierter Informationsverarbeitung bei relativ lang erhaltenen, implizit-motorischen Verhaltensschablonen hin. Tatsächlich fügen sich diese Befunde vor diesem Interpretationshintergrund bestätigend in die bereits oben geschilderten Dissoziationen zwischen kortikalen und subkortikalen Demenzen ein [27]. Wenngleich die arithmetischen Grundfertigkeiten im Frühstadium einer AD erhalten sind, zeigen sich bei Aufgabenstellungen, bei denen verschiedene, grundlegende Rechenoperationen in variiertem Reihenfolge dargeboten werden, bereits Defizite. Diese können i. S. eines eingeschränkten Zugriffs auf notwendige extranumerische Fertigkeiten interpretiert werden [53].

#### Störungen der räumlich-konstruktiven Leistungen

Die Prüfung visuokonstruktiver Leistungen im Rahmen einer neuropsychologischen Demenzdiagnostik ist ebenfalls von hohem Stellenwert, da Störungen in diesem Bereich mit Orientierungsstörungen im Raum vergesellschaftet sind und zu alltagspraktischen Problemen führen [29]. Sie sind im klinischen Verlauf einer AD zunehmend ausgeprägt und können im Einzelfall sogar bereits im Initialstadium als führendes Symptom imponieren. Hierfür findet sich der Ausdruck »visual variant of AD« ([VVAD]; [34]). Obschon bereits in Frühformen der AD visuokonstruktive Beeinträchtigungen zu beobachten sind, eignet sich dieser kognitive Bereich

zur Abgrenzung von anderen Demenzformen scheinbar weniger gut, da Patienten mit einer frontotemporalen Demenz (FTD) laut Untersuchungen von Grossi und Mitarbeitern [23] entgegen bisherigen Vermutungen einer ausgesparten räumlichen Wahrnehmung scheinbar ähnliche Defizite aufweisen wie AD-Patienten, was eine differentialdiagnostische Entscheidung erschwert. In einer aktuellen Studie konnten Giannakopoulos und Mitarbeiter [19] herausstellen, dass assoziativ-agnostische Störungen zwar mit der Dichte der Neurofibrillen im visuellen Assoziationskortex korrelierten, jedoch nicht mit der Dichte der senilen Plaques im selben Areal vergesellschaftet waren. Von klinischer Relevanz scheint das sog. »Closing-in«-Phänomen zu sein. Die so bezeichnete Tendenz der Alzheimer-Patienten, im Rahmen einer Abzeichnen-Aufgabe in die graphische Vorlage hineinzuzichnen, erwies sich in einer klinischen Studie von Gainotti und Mitarbeitern als differentialdiagnostisch relevantes Kriterium im Vergleich zwischen AD-Patienten und solchen mit einer vaskulären Demenz vergleichbaren Schweregrades [18]. Bereits in der Frühdiagnostik bietet sich der leicht und in kurzer Zeit durchzuführende Uhrentest/CDT (Clock Drawing Test) an, der zwar über hohe Sensitivität, aber nur geringe Spezifität verfügt, was jedoch durch Hinzunahme anderer neuropsychologischer Verfahren kompensiert werden kann [48]. Über die eigentliche visuokonstruktive Störung hinaus erfordert der Uhrentest auch abstraktes Denken und organisatorische Fähigkeiten und erlaubt nach Heinik et al. auch eine Differenzierung von Alzheimer- vs. vaskulären Demenzpatienten. Neuere Untersuchungen ergaben bei Alzheimer-Patienten hohe Korrelationen zwischen dem Grad der Hirnatrophie und der progressiven Abnahme in Uhrentest-Leistungen [52]. Neuroanatomisch stehen diese Defizite im Zusammenhang mit einem neuronalen Verlust besonders in rechtshemisphärisch temporal und temporo-parietal gelegenen Arealen [26].

### Vaskuläre Demenzen

Vaskuläre Demenzen stellen keine einheitliche Krankheitsentität dar, sondern repräsentieren eine klinisch und pathohistologisch äußerst heterogene Gruppe von Syndromen, basierend auf einer Vielzahl zerebrovaskulärer Erkrankungen, welche mit kognitiven Störungen bis hin zum klinischen Vollbild einer Demenz einhergehen können und die im Laufe der vergangenen Jahrhunderte in ihrer klinischen Beschreibung und neuropathologischen Einteilung einen erheblichen Wandel erfuhren. Unter dem nosologischen Zelt der vaskulären Demenzen wurden so makroskopisch sichtbare degenerative Veränderungen der Marklager und eine Erweiterung der Ventrikel, auf der mikroskopischen Ebene arteriosklerotische Ablagerungen an Gefäßwänden und zerebrale Infarkte beschrieben. Hierbei wird die Infarzierung von Hirngewebe als das zentrale pathophysiologische Korrelat der dementiellen Entwicklung betrachtet. Zerebrale

Insulte führen bei ca. 40% der Betroffenen zu einer bleibenden Behinderung mit Pflegebedürftigkeit, einschließlich Demenz. Seit einiger Zeit wird aus differentialdiagnostischer Warte infrage gestellt, ob es sich bei den vaskulären Demenzen und der Alzheimer-Demenz tatsächlich um zwei verschiedene Krankheitsentitäten oder um ein veritables Kontinuum zwischen diesen beiden Demenzformen handelt.

### Klassifikation

Die klinische Routine orientiert sich bei der Diagnose einer vaskulären Demenz an der ICD-10-Klassifikation [11]. Die systematischere Basis zur Diagnosestellung einer vaskulären Demenz stellen bis heute die NINDS-AIREN-Kriterien (National Institute of Neurological Disorders and Stroke und Association International pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) dar [44]. Beide Varianten verlangen als ein zentrales Diagnosekriterium das gleichzeitige Vorliegen eines Demenzsyndroms sowie einer zerebrovaskulären Erkrankung. Die Diagnose des Demenzsyndroms setzt das Vorliegen von kognitiven Defiziten sowie eine hierdurch bedingte Beeinträchtigung der Alltagskompetenzen voraus. Der Nachweis der zerebrovaskulären Erkrankung erfolgt über die Präsenz eines zentralen fokalen neurologischen Defizits und den Nachweis einer zerebrovaskulären Erkrankung in den gängigen bildgebenden Verfahren. Ferner muss sich das Demenzsyndrom innerhalb von drei Monaten nach dem Auftreten eines neurologischen Defizits (Schlaganfall) manifestieren (Zeitkriterium). Klinisch können die kognitiven Störungen im Krankheitsverlauf abrupt oder fluktuierend bzw. stufenweise beobachtbar und progredient sein. Einerseits gewährleisten diese Kriterien also einen engen zeitlichen Zusammenhang zwischen kognitiver und somatischer Symptomatik, andererseits stehen sie aufgrund der unspezifisch breit gehaltenen klinischen Kriterien für die Heterogenität der zugrundeliegenden Erkrankungen.

In jüngster Zeit wird zunehmend das bereits 1994 von Haschinski vorgeschlagene Konzept des »Vascular Cognitive Impairment« (VCI) diskutiert [36]. Diese Einteilung geht über das Konzept des klassischen Demenzsyndroms hinaus und erlaubt, analog zum aktuellen Konzept des Mild Cognitive Impairment als Risikosyndrom für primär neurodegenerative Demenzen, den Einschluss von Syndromen leichterer kognitiver Einbußen mit angenommener vaskulärer Genese, welche eben noch nicht die diagnostischen Kriterien einer Demenz erfüllen (VCI-nondementia) [49]. Das VCI-Konzept schließt außerdem eine Erweiterung der pathophysiologischen Bereiche über die der traditionellen zerebralen Infarzierung hinausgehend mit ein (chronische Hypoperfusion). Außerdem wurden inzwischen standardisierte Kriterien zur Klassifikation und Diagnostik der VCI erarbeitet, ohne dass diese wissenschaftlich validiert oder allgemeine Gültigkeit erlangt hätten [25].

Vaskuläre Demenzen stellen hinsichtlich ihrer Klinik und den zugrundeliegenden Ursachen eine ausgeprägt heterogene Gruppe von Demenzsyndromen dar, denen ischämisch-toxisch bedingte Funktionsstörungen oder Läsionen des Hirngewebes zugrundeliegen. Traditionell kann eine klinische Klassifikation in zwei Unterformen vorgenommen werden, nämlich in die kortikale (*large vessel vascular dementia*) und die subkortikale (*small vessel vascular dementia*) Demenz, die sich auch hinsichtlich ihrer pathogenetischen Grundlagen unterscheiden.

## Klinik

### *Kortikale vaskuläre Demenz*

Die klinische Symptomatik bestimmt sich nach den jeweils betroffenen kortikalen Arealen. Typisch sind in zeitlichem Zusammenhang mit dem zerebralen Ereignis stehende neuropsychologische Beeinträchtigungen. Neben aphasischen Syndromen können Agnosie, Dyspraxie, Dysgraphie, Dyslexie und Neglekt beobachtet werden. Sowohl die Aufmerksamkeitsleistungen als auch das Urteilsvermögen können beeinträchtigt sein. Die Anzahl der Infarktgeschehen und der Volumina an zerstörtem Kortex scheinen einen signifikanten Einfluss, zuvor stattgehabte transitorische ischämische Attacken hingegen kaum einen Einfluss auf die Klinik zu haben. Die Begriffe »post stroke dementia« oder »vaskuläre Demenz mit akutem Beginn« werden verwendet, wenn einer dementiellen Entwicklung einzelne abgrenzbare Schlaganfälle vorausgehen. Unter dem Konzept der strategischen Infarkte wird das Auftreten von singulären kleinen Infarktvolamina an kritischen Lokalisationen mit bedeutsamen neuropsychologischen Defiziten als unmittelbare Folge verstanden, wozu prototypisch bithalamische Infarzierungen zählen, die direkt zu einem akut auftretenden Demenzsyndrom führen können. Diese Form der vaskulären Demenz lässt sich klinisch gut von der Alzheimer-Demenz unterscheiden.

### *Subkortikale ischämische vaskuläre Demenz (SIVD)*

Die SIVD stellt eine eigenständige und relativ homogene Form der vaskulären Demenz dar, die überwiegend auf hypertensiv bedingte Veränderungen der Arteriolen in den Stammganglien und den angrenzenden Marklagerregionen zurückzuführen ist. Die in erster Linie durch Gefäßverschlüsse oder Hypoperfusion entstehenden Infarkte werden als Lakunen bezeichnet. In der Regel kommt es zur Unterbrechung von funktionellen Regelkreisen zwischen Frontalhirn, Basalganglien und Thalamus durch Marklagerläsionen bzw. subkortikale Infarkte, was als Dyskonnektion bezeichnet wird. Bei der auch als Morbus Binswanger bezeichneten Erkrankung ist die Leukenzephalopathie in der Regel periventrikulär betont und entsteht durch konfluierende Lakunen mit frontaler und okzipitaler Betonung, die sekundär zu einer Erweiterung des Ventrikelsystems führen. Im Rahmen dieser oft flächenhaften Entmarkung kann der

Kortex sehr lange unbeteiligt bleiben. Wichtig ist der Nachweis von vaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder einer arteriellen Hypertonie. Differentialdiagnostisch müssen grundsätzlich ein Normaldruckhydrozephalus, aber auch ein idiopathisches Parkinsonsyndrom ausgeschlossen werden. Insbesondere in der fünften bis siebten Lebensdekade gilt es seltenere Ursachen wie Infektionen (Herpes, HIV, Lues, progressive multifokale Leukenzephalopathie), Kollagenosen (z.B. CADASIL-Syndrom, Lupus erythematodes, Panarteriitis nodosa), die Adrenoleukodystrophie (autosomal rezessiv vererbte Erkrankung bei Männern) und die sehr seltene metachromatische Leukodystrophie auszuschließen. Grundsätzlich muss bei der Diagnosestellung beachtet werden, dass die in der Bildgebung beobachtbaren leuko-enzephalopathischen Veränderungen nicht unmittelbar mit dem Ausmaß des klinischen Syndroms der kognitiven Störungen korrelieren.

Typischerweise werden sehr früh eine Wesensveränderung bis hin zur Persönlichkeitsstörung beobachtet, die häufig mit einer psychomotorischen Verlangsamung und leichten mnестischen Defiziten kombiniert ist. Letztgenannte stehen allerdings bei weitem nicht im Vordergrund, wie das bei der Alzheimer-Demenz der Fall ist. Insbesondere das verbale Kurzzeitgedächtnis ist deutlich besser erhalten. Die sogenannten Exekutivfunktionen gehören ebenfalls zu den frühesten klinisch beobachtbaren Veränderungen. Sie gelten als höchste Form menschlichen Verhaltens, steuern und modulieren elementare kognitive Prozesse, die erfassbar sind über das abstrakte Denkvermögen, die Fähigkeit zur Planung, Auslösung, Sequenzierung, Überwachung und Beendigung von komplexem Verhalten, und dürfen nicht mit einem Frontalhirnsyndrom gleichgesetzt werden. Häufig wird eine Affektlabilität im Sinne eines schnellen Stimmungswechsels oder einer starken Ablenkbarkeit der Gefühle beobachtet, die ohne ausreichenden Anlass und von nur kurzer Dauer in entgegengesetzte Richtungen ausgelenkt sein kann. Die Urteilsfähigkeit ist ebenfalls sehr früh reduziert. Nicht selten kommt es zu einer Abulie, die sich durch eine Willensschwäche oder eine Antriebsminderung, verbunden mit einem Rückzug aus sozialen Bezügen, äußern kann.

Eine beobachtbare Dysathrie beruht meist auf einer Störung der motorischen Efferenzen. Das klinische Bild einer Pseudobulbärparalyse manifestiert sich, wenn es zu einer doppelseitigen Unterbrechung kortikobulbärer Bahnen z.B. durch Läsionen in der Capsula interna kommt. Motorische Herdsymptome, eine Harninkontinenz sowie Zeichen einer Para- oder Tetraspastik können im Zusammenhang mit Schädigungen des Traktus kortikospinalis auftreten. Das klinische Bild eines Parkinsonoid mit kleinschrittigem Gang, Ataxie oder von aktivierten Primitivreflexen (z.B. Palmomentarreflex, Schnauzreflex) kann ebenfalls zum Bild einer SIVD gehören.

Die Abgrenzung zur häufigsten Form eines Demenzsyndroms, der Alzheimer-Krankheit, kann sich im Einzel-



fall als sehr schwierig bzw. aufgrund der ausgesprochen hohen Komorbidität von primär neurodegenerativen und vaskulären Prozessen als unmöglich erweisen [38]. Deshalb sollte insbesondere bei dem Vorliegen der klinischen Kriterien für beide Entitäten die Diagnose einer gemischten Demenz gestellt werden.

#### CADASIL

CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) ist eine äußerst seltene hereditäre Mikroangiopathie, die monogen durch Mutationen im Notch-3-Gen vererbt wird. Klinisch charakteristisch sind rezidivierende transiente ischämische Attacken und Schlaganfälle sowie vaskuläre kognitive Störungen bis zur Ausbildung einer SIVD [10]. Wichtiges Frühsymptom von CADASIL sind migräneartige Kopfschmerzen, die Vorboten einer dementiellen Entwicklung repräsentieren und gepaart sein können mit heterogenen psychiatrischen Symptomen und einer Pseudobulbärparalyse, an der die Patienten häufig versterben. Vaskuläre Risikofaktoren müssen nicht vorliegen.

#### Zerebrale Amyloidangiopathien

Die zerebralen Amyloidangiopathien (CAA) sind charakterisiert durch ein vielfältiges Bild von zerebralen Blutungen und kleineren Infarkten, die auf eine Amyloidablagerung in den zerebralen Blutgefäßen zurückzuführen sind. Aus klinischer Sicht ist die Entwicklung eines unspezifischen Demenzsyndroms typisch.

#### Neuropsychologische Aspekte

Neuropsychologische Untersuchungsinstrumente zur spezifischen Diagnostik von vaskulären Demenzen existieren nicht. Dementsprechend orientiert sich die klinisch-neuropsychologische an den klinischen Syndromen und schließt Aspekte der Tempoleistungen, der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und Exekutivfunktionen ein. Das Netzwerk NINDS/CNS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke/Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards) hat eine Reihe von neuropsychologischen Tests zur Diagnostik von vaskulären Demenzen vorgeschlagen. Insbesondere die Untersuchung der Orientierungsfähigkeit, des phonetischen Sprachflusses und der Delayed-Recall-Gedächtnisfunktion werden als Screening propagiert. Unabdingbar in diesem Zusammenhang ist die Erhebung eines differenzierten psychopathologischen Befundes, dem bei der differentialdiagnostischen Zuordnung der zugrundeliegenden Erkrankung eine zentrale Bedeutung zukommt. Instrumente wie der Mini Mental State Examination, der Demtact oder die CERAD neuropsychologische Testbatterie wurden am Konzept der Alzheimer-Demenz erarbeitet und bilden insbesondere das beschriebene subkortikale Syndrom nicht in ausreichendem Maße ab. Dies kann dazu führen, dass Patienten mit vaskulärer Demenz relativ spät erkannt werden. Eine Gegenüberstellung

von episodischer Gedächtnisleistung und eher exekutiv-abhängigen (Benenn-)Leistungen kann im Frühstadium differentialdiagnostische Hinweise geben.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine vaskuläre Demenz die gemeinsame Endstrecke einer ausgesprochen heterogenen Gruppe von zerebrovaskulären Grunderkrankungen repräsentiert, die sich klinisch-pragmatisch in ein kortikales und subkortikales Symptommuster unterteilen lässt. Anhand des Krankheitsverlaufs, des klinischen Bildes und der zur Verfügung stehenden bildgebenden Verfahren sowie unter Hinzuziehung der Möglichkeiten moderner Liquorbio-marker lässt sich einerseits eine sehr gute Abgrenzung zu anderen Krankheitsbildern erzielen, andererseits muss dem Umstand einer sehr hohen zerebralen Komorbidität bei hochbetagten Menschen Rechnung getragen werden. Das sich derzeit in Entwicklung befindliche Konzept des Vascular Cognitive Impairment ist vielversprechend und erlaubt analog zur Alzheimer-Krankheit und dem MCI-Konzept einen Weg hin zur frühen Diagnostik von leichten psychopathologischen vaskulären Syndromen, die einen wichtigen Beitrag zur Prävention von vaskulären Demenzen leisten könnte.

#### Literatur

1. Agrell B, Dehlin O. The clock-drawing test. *Age Ageing* 2012 Nov; 41 (Suppl 3): iii41-iii45.
2. Aguero-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? A study from the kungsholmen project. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22 (3): 244-249.
3. Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, Hodges JR. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130 (Pt 10): 2636-2645.
4. Almor A, Kempler D, MacDonald MC, Andersen ES, Tyler LK. Why do Alzheimer patients have difficulty with pronouns? Working memory, semantics, and reference in comprehension and production in Alzheimer's disease. *Brain Lang* 1999 May; 67 (3): 202-227.
5. Baddeley A, Della Sala S. Working memory and executive control. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1996 Oct 29; 351 (1346): 1397-1403; discussion 1403-1404. Review.
6. Ballard C, Corbett A, Chitramohan R, Aarsland D. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer's disease: controversies and possible solutions. *Curr Opin Psychiatry* 2009; 22 (6): 532-540.
7. Catricalà E, Rosa PA, Ortelli P, Ginex V, Marcone A, Perani D, Cappa SF. The evolution of alexia in two cases of posterior cortical atrophy. *Behav Neurol* 2011; 24(3): 229-236. doi: 10.3233/BEN-2011-0334.
8. Corbett F, Jefferies E, Burns A, Ralph MA. Unpicking the semantic impairment in Alzheimer's disease: qualitative changes with disease severity. *Behav Neurol* 2012; 25 (1): 23-34.
9. Cuetos F, Rodríguez-Ferreiro J, Sage K, Ellis AW. A fresh look at the predictors of naming accuracy and errors in Alzheimer's disease. *J Neuropsychol* 2012 Sep; 6 (2): 242-256. doi: 10.1111/j.1748-6653.2011.02025.x. Epub 2012 Jan 27.
10. Dichgans M, Mayer M, Uttner I, Brüning R, Müller-Höcker J, Rungger G, Ebke M, Klockgether T, Gasser T. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. *Ann Neurol* 1998; 44 (5): 731-739.
11. Dilling H, Freyberger HJ (Hrsg). ICD Klassifikation psychischer Störungen. 3. Auflage, Verlag Hans Huber, Bern 2006.
12. Finelli PF. Positron emission tomography in diagnosis of visual variant Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 2009 Jun; 29 (2): 149-150.

13. Forbes KE, Venneri A, Shanks MF. Distinct patterns of spontaneous speech deterioration: an early predictor of Alzheimer's disease. *Brain Cogn* 2002 Mar-Apr; 48 (2-3): 356-361.
14. Förstl H. Alzheimer-Demenz: Diagnose, Symptome und Verlauf. In: Förstl H. *Lehrbuch der Gerontopsychiatrie und Psychotherapie*. 2. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart 2003, 324-345.
15. Gabrieli JD, Keane MM, Stanger BZ, Kjelgaard MM, Corkin S, Growdon JH. Dissociations among structural-perceptual, lexical-semantic, and event-fact memory systems in Alzheimer, amnesic, and normal subjects. *Cortex* 1994 Mar; 30 (1): 75-103.
16. Gainotti G, Marra C. Some aspects of memory disorders clearly distinguish dementia of the Alzheimer's type from depressive pseudo-dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994 Feb; 16 (1): 65-78.
17. Gainotti G, Marra C, Villa G. A double dissociation between accuracy and time of execution on attentional tasks in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Brain* 2001 Apr; 124 (Pt 4): 731-738.
18. Gainotti G, Parlato V, Monteleone D, Carlomagno S. Neuropsychological markers of dementia on visual-spatial tasks: a comparison between Alzheimer's type and vascular forms of dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 1992 Mar; 14 (2): 239-252.
19. Giannakopoulos P, Gold G, Duc M, Michel JP, Hof PR, Bouras C. Neuroanatomic correlates of visual agnosia in Alzheimer's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1999 Jan 1; 52 (1): 71-77.
20. Glosser G, Friedman RB. Lexical but not semantic priming in Alzheimer's disease. *Psychol Aging* 1991 Dec; 6 (4): 522-527.
21. Glosser G, Wiley MJ, Barnoski EJ. Gestural communication in Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1998 Feb; 20 (1): 1-13.
22. Gollan TH, Salmon DP, Montoya RI, Galasko DR. Degree of bilingualism predicts age of diagnosis of Alzheimer's disease in low-education but not in highly educated Hispanics. *Neuropsychologia* 2011 Dec; 49 (14): 3826-3830. Epub 2011 Oct 4.
23. Grossi D, Fragassi NA, Chiacchio L, Valoroso L, Tuccillo R, Perrotta C, Rapone P, Conchiglia G, Trojano L. Do visuospatial and constructional disturbances differentiate frontal variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease? an experimental study of a clinical belief. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002 Jul; 17 (7): 641-648.
24. Grossman M, D'Esposito M, Hughes E, Onishi K, Biassou N, White-Devine T, Robinson KM. Language comprehension profiles in Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, and frontotemporal degeneration. *Neurology* 1996 Jul; 47 (1): 183-189.
25. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, Powers WJ, DeCarli C, Merino JG, Kalra RN, Vinters HV, Holtzman DM, Rosenberg GA, Wallin A, Dichgans M, Marler JR, Leblanc GG. National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 2006; 37 (9): 2220-2241.
26. Hänggi J, Streffer J, Jäncke L, Hock C. Volumes of lateral temporal and parietal structures distinguish between healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011; 26 (4): 719-734.
27. Heindel WC, Salmon DP, Shults CW, Walicke PA, Butters N. Neuropsychological evidence for multiple implicit memory systems: a comparison of Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's disease patients. *J Neurosci* 1989 Feb; 9(2): 582-587.
28. Heller RB, Dobbs AR, Rule BG. Communicative function in patients with questionable Alzheimer's disease. *Psychol Aging* 1992 Sep; 7 (3): 395-400.
29. Henderson VW, Mack W, Williams BW. Spatial disorientation in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1989 Apr; 46 (4): 391-394.
30. Hodges JR, Patterson K, Ward R, Garrard P, Bak T, Perry R, Gregory C. The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease: a comparative neuropsychological study. *Neuropsychology* 1999 Jan; 13 (1): 31-40.
31. Hodges JR, Salmon DP, Butters N. The nature of the naming deficit in Alzheimer's and Huntington's disease. *Brain* 1991 Aug; 114 (Pt 4): 1547-1558.
32. Jackson JD, Balota DA, Duchek JM, Head D. White matter integrity and reaction time intraindividual variability in healthy-aging and early-stage Alzheimer disease.
33. Lazzara MM, Yonelinas AP, Ober BA. Conceptual implicit memory performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2001 Oct; 15 (4): 483-491.
34. Levine DN, Lee JM, Fisher CM. The visual variant of Alzheimer's disease: a clinicopathologic case study. *Neurology* 1993 Feb; 43 (2): 305-313.
35. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Neuropathology Group. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet* 2001; 357 (9251): 169-175.
36. Moorhouse P, Rockwood K. Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments. *Lancet Neurol* 2008; 7 (3): 246-255. Review.
37. Nebes RD. Semantic memory in Alzheimer's disease. *Psychol Bull* 1989 Nov; 106 (3): 377-394. Review.
38. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 2001 Jan 20; 357 (9251): 169-175.
39. Palmer BW, Ryan KA, Kim HM, Karlawish JH, Appelbaum PS, Kim SY. Neuropsychological Correlates of Capacity Determinations in Alzheimer Disease: Implications for Assessment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012 Mar 15 [Epub ahead of print].
40. Parasuraman R, Greenwood PM, Haxby JV, Grady CL. Visuospatial attention in dementia of the Alzheimer type. *Brain* 1992 Jun; 115 (Pt 3): 711-733.
41. Perry RJ, Hodges JR. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain* 1999 Mar; 122 (Pt 3): 383-404. Review.
42. Rizzo M, Anderson SW, Dawson J, Myers R, Ball K. Visual attention impairments in Alzheimer's disease. *Neurology* 2000 May 23; 54 (10): 1954-1959.
43. Rizzo M, Anderson SW, Dawson J, Nawrot M. Vision and cognition in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2000; 38 (8): 1157-1169. PMID: 10838150 [PubMed - indexed for MEDLINE] Related citations.
44. Rodrigue KM, Kennedy KM, Devous MD Sr, Rieck JR, Hebrank AC, Diaz-Arrastia R, Mathews D, Park DC. -Amyloid burden in healthy aging: regional distribution and cognitive consequences. *Neurology* 2012 Feb 7; 78 (6): 387-395. Epub 2012 Feb 1.
45. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43 (2): 250-260.
46. S3-Leitlinie Demenz 2009. [http://www.dgppn.de/fileadmin/user\\_upload/\\_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/s3-leitlinie-demenz-kf.pdf](http://www.dgppn.de/fileadmin/user_upload/_medien/download/pdf/kurzversion-leitlinien/s3-leitlinie-demenz-kf.pdf)
47. Sahakian BJ, Downes JJ, Eagger S, Evenden JL, Levy R, Philip MP, Roberts AC, Robbins TW. Sparing of attentional relative to mnemonic function in a subgroup of patients with dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia* 1990; 28 (11): 1197-1213.
48. Sarter M, Givens B, Bruno JP. The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Res Brain Res Rev* 2001 Apr; 35 (2): 146-160. Review.
49. Schramm U, Berger G, Müller R, Kratzsch T, Peters J, Frölich L. Psychometric properties of Clock Drawing Test and MMSE or Short Performance Test (SKT) in dementia screening in a memory clinic population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002 Mar; 17 (3): 254-260.
50. Stephan BC, Matthews FE, Khaw KT, Dufouil C, Brayne C. Beyond mild cognitive impairment: vascular cognitive impairment, no dementia (VCIND). *Alzheimers Res Ther* 2009; 1 (1): 4.
51. Tegnér R, Nybäck H. »Tohundredand twentyfour«: a study of transcoding in dementia. *Acta Neurol Scand* 1990 Feb; 81 (2): 177-178.

52. Testad I, Aasland AM, Aarsland D. Prevalence and correlates of disruptive behavior in patients in Norwegian nursing homes. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22 (9): 916-921.
53. Ueda H, Kitabayashi Y, Narumoto J, Nakamura K, Kita H, Kishikawa Y, Fukui K. Relationship between clock drawing test performance and regional cerebral bloodflow in Alzheimer's disease: a single photon emission computed tomography study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002 Feb; 56 (1): 25-29.
54. Zamarian L, Semenza C, Domahs F, Benke T, Delazer M. Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: effects of shifting and interference in simple arithmetic. *J Neurosci* 2007 Dec 15; 263 (1-2): 79-88. Epub 2007 Jul 12.

**Interessenvermerk:**

Es besteht kein Interessenkonflikt.

**Korrespondenzadresse:**

PD Dr. med. Bernd Ibach  
 Leitender Arzt des Bereichs Alterspsychiatrie und  
 Alterspsychotherapie  
 Psychiatrische Klinik Münsterlingen  
 Postfach 154  
 CH-8596 Münsterlingen  
 E-Mail: bernd.ibach@stgag.ch

Prof. Dr. Pasquale Calabrese  
 Fakultät f. Psychologie  
 Universität Basel  
 Neurowissenschaften-  
 Birmannsgasse 8  
 CH-4055 Basel  
 E-Mail: pasquale.calabrese@unibas.ch

**NEU!**

**PRAXISREIHE  
 EIGENTRAINING**



M. Hartwig  
**FAZIALISPROGRAMM**

**Gesicht – Mund – Zunge**

Umfassende und gezielte Übungen zur Wiedererlangung notwendiger Muskelfunktionen nach Fazialisparase sowie autonome Bewegungsübungen zur Verbesserung der Zungen-Mundmotorik.

32 S. | Einzelheft D 7,80,- | ab 5 Expl. Stück à € 4,-



M. Hartwig  
**HANDFUNKTIONSTRaining**

**zur Verbesserung der Feinmotorik**

Übungen für eingeschränkte Handfunktion infolge einer zentralen Schädigung z. B. nach Schlaganfall, bei Nervenverletzungen und Erkrankungen des orthopädischen und chirurgischen Bereiches.

20 S. | Einzelheft € 5,80,- | ab 5 Expl. Stück à € 3,-



M. Hartwig  
**KORKENPROGRAMM**

**zur Verbesserung der Feinmotorik**

Das Übungsprogramm ermöglicht ein intensives Eigentaining der betroffenen Hand zur Verbesserung der Handfunktion. Die jeweiligen Übungen berücksichtigen die Aktivierung aller beteiligten Strukturen der Hand.

44 S. | Einzelheft € 7,80,- | ab 5 Expl. Stück à € 4,-



M. Hartwig  
**HEMIPLEGIEPROGRAMM**

**Schulter – Arm – Rumpf**

Das klinisch erprobte Programm ermöglicht vor allem Patienten mit Hemiplegie ein auf die jeweiligen motorischen Defizite abgestimmtes Training. Patienten lernen, ihre paretische Extremität verantwortungsvoll und gezielt einzusetzen.

32 S. | Einzelheft € 7,80,- | ab 5 Exemplare Stück à € 4,-



M. Hartwig  
**MOBILISATION DER SPASTISCHEN HAND**

**Anleitung für Angehörige, Helfer und Therapeuten**

Das 12-seitige Programm bietet Angehörigen, Pflegern und Therapeuten Anleitung und Hilfestellung für die optimale Behandlung einer spastischen oder hypertonen Hand.

24 S. | Einzelheft € 5,80,- | ab 5 Exemplare Stück à € 3,-



M. Hartwig  
**HANDÖDEMPROGRAMM**

**zur Entlastung der Hand**

Das vorliegende Programm bietet Angehörigen und Therapeuten mit gut nachvollziehbaren Griffen und Handlings die Möglichkeit der gezielten passiven Behandlung des neurologisch bedingten Handödems.

20 S. | Einzelheft € 5,80,- | ab 5 Exemplare Stück à € 3,-

**Bestellung per Fon +49 (0) 22 24 . 91 94 80,  
 Fax +49 (0) 22 24 . 91 94 82 oder verlag@hippocampus.de**