

5 Binswanger und andere vaskuläre Demenzen

R. L. Haberl, A. K. Schreiber

Zum Thema

Nach der Alzheimer-Krankheit sind zerebrale Durchblutungsstörungen die zweithäufigste Demenzursache in Europa. Aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes ist die Einordnung und Klassifikation uneinheitlich. Begriffe wie chronische zerebrovaskuläre Insuffizienz, Binswanger-Erkrankung oder Multi-Infarkt-Syndrom werden ohne klare Abgrenzung verwendet.

5.1 Definition

Unter dem zuletzt weitgehend anerkannten Oberbegriff „vaskuläre Demenz“ (VD) werden unter Berücksichtigung klinischer, radiologischer, neuropathologischer und genetischer Kriterien im Folgenden alle dementiellen Syndrome, die auf Erkrankungen der Hirngefäße basieren, zusammengefasst.

Angelehnt an die NINDS-AIREN-Kriterien (Román et al. 1993) stützt sich die hier angewandte Definition „vaskuläre Demenz“ auf drei Hauptpunkte:

Kriterien zur Diagnose einer vaskulären Demenz

1. Vorhandensein eines dementiellen Syndroms nach ICD-10-Kriterien,
 2. anamnestischer, klinischer oder radiologischer Nachweis einer zerebrovaskulären Erkrankung sowie
 3. zeitlicher Zusammenhang von 1. und 2.
-

Erläuterungen zu den Diagnosekriterien „vaskuläre Demenz“

Nach der ICD-10-Klassifikation erfordert die Diagnose Demenz das Vorliegen einer alltagsrelevanten Abnahme von Gedächtnisleistung und kognitiven Fähigkeiten, die durch Anamnese und/oder neuropsychologische Testung verifiziert werden kann. Bei dem Verdacht auf eine VD müssen delirante Syndrome, Bewusstseinsveränderungen jeglicher Ursache sowie Aphasien, die keine zuverlässige Beurteilung erlauben, ausgeschlossen werden.

Nach NINDS-AIREN-Kriterien müssen neben Störungen der mnestischen Funktionen mindestens zwei der folgenden kognitiven Bereiche betroffen sein: Orientierung, Aufmerksamkeit, Sprache und Ausdruck, visuospatiale Funktionen, Kalkulation, exekutive Funktionen, Motorik, Abstraktion und Urteilsvermögen.

Die Diagnose einer zerebrovaskulären Erkrankung wird zum einen klinisch durch das plötzliche Auftreten fokalneurologischer Zeichen wie Hemiparese oder zentrale Fazialisparese gestellt. Zum anderen weist eine positive Anamnese für Schlaganfälle sowie der Nachweis ischämischer oder hämorrhagischer Läsionen in der zerebralen Bildgebung auf das Vorliegen einer zerebrovaskulären Erkrankung hin.

Ein zeitlicher Zusammenhang (3 Monate) zwischen zerebrovaskulären Ereignissen und dementieller Entwicklung macht eine vaskuläre Genese wahrscheinlich. Zusätzlich sollte bei einer plötzlichen und/oder schubförmigen Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten ohne klinisch manifesten Schlaganfall differentialdiagnostisch auch eine vaskuläre Erkrankung berücksichtigt werden und eine zerebrale Bildgebung veranlasst werden.

5.2 Epidemiologie

Aufgrund der Heterogenität des Krankheitsbildes sowie uneinheitlicher Diagnosekriterien sind epidemiologische Daten zu den VD nur eingeschränkt verfügbar und valide.

In Europa und Nordamerika stehen zerebrale Durchblutungsstörungen als Ursache einer dementiellen Entwicklung mit 10–30% an zweiter Stelle, in Asien mit mehr als 50% angeblich an der Spitze. Eine

breit angelegte europäische Studie zeigte eine kontinuierliche Zunahme der Prävalenz vaskulärer dementieller Syndrome mit fortschreitendem Alter. Jenseits des 80. Lebensjahres liegt sie zwischen 3 und 16%. Die Inzidenz wird auf 1–7 Neuerkrankungen pro 1000 Personen pro Jahr geschätzt. Im Gegensatz zur AD sind Männer in fast allen Altersklassen häufiger betroffen als Frauen (Román et al. 1993).

Die Prognose ist individuell und je nach Grunderkrankung verschieden, insgesamt liegt die durchschnittliche Überlebensdauer bei den VD aber deutlich unter der von Patienten mit AD.



Der weit verbreitete angloamerikanische Terminus „mixed dementia“ bzw. „gemischte Demenz“ beschreibt ein dementielles Syndrom, das sich aus Komponenten einer neurodegenerativen (z. B. Morbus Alzheimer) und einer zerebrovaskulären Erkrankung zusammensetzt (Gorelick 1997).

5.3 Klinische Symptomatik

Trotz der verschiedenen Subtypen der VD mit unterschiedlicher Pathogenese gibt es gruppenübergreifende charakteristische klinische Merkmale (Caplan 1995, Román et al. 1993). Siehe Seite 66.

5.4 Unterformen vaskulärer Demenzen

Vaskuläre Demenzen entstehen durch Infarkte im Versorgungsgebiet großer hirnzuführender Arterien oder im Rahmen einer Mikroangiopathie. Die Ursachen dieser Infarkte, und damit die ursächlich bezogene Therapie, sind unterschiedlich (Tabelle 5.1).

5.4.1 Große hirnzuführende Arterien

Multiple kortikale Infarkte („Multi-Infarkt-Demenz“)

Multiple kortikale Hirninfarkte können eine Demenz verursachen.

Charakteristische klinische Merkmale der vaskulären Demenz

1. *Plötzliches Auftreten* von kognitiven Störungen im zeitlichen Zusammenhang mit einer zerebrovaskulären Erkrankung und im Verlauf fluktuierender oder schubförmiger Ausprägung, weist auf eine vaskuläre Genese hin, ist jedoch keine notwendige Bedingung.
2. Schon im frühen Krankheitsstadium kommt es zu *Gangstörungen* mit kleinschrittigem, engbasigem, teilweise schlurfendem oder auch spastischem Gangbild mit gehäuftem *Stürzen*.
3. *Miktionsstörungen* im Sinne einer Frequenzzunahme, vermehrter Urge-Symptomatik bis hin zur Dranginkontinenz sind Frühsymptome.
4. In der klinisch-neurologischen Untersuchung finden sich *fokalneurologische Zeichen*, die je nach Lokalisation der Ischämie bzw. vaskulärem Subtyp variieren können:
 - Typisch sind *pyramidale* Symptome wie Hemiparese und/oder zentrale Fazialisparese mit positivem Babinski-Zeichen sowie *extrapyramidale* Symptome mit Tonussteigerung und Akinese. Häufig kommt es zum Auftreten eines *pseudobulbären* Syndroms, das durch Sprech- und Schluckstörungen sowie affektiver Labilität mit pathologischem Weinen und Lachen gekennzeichnet ist.
5. In der neuropsychologischen Beurteilung sind v.a. Veränderungen des Antriebs und der Affektivität im Sinne eines *Frontalhirnsyndroms* auffällig. Die Patienten wirken zurückgezogen, teilnahmslos und gleichgültig. Es kommt vermehrt zu Stimmungsschwankungen mit depressiv gefärbter Grundstimmung.

Inwieweit bestimmte kognitive Symptome im Vordergrund stehen, hängt von der Lokalisation, Größe, Anzahl und Ursache der vaskulären Läsionen ab.

 - *Kortikale vaskuläre Demenzen*, meist Folge von atherothrombotischen oder kardiogen-embolischen Schlaganfällen, sind durch plötzlich auftretende Lähmungen, sensible Störungen und aphasische Syndrome charakterisiert.
 - *Subkortikale vaskuläre Demenzen* dagegen bieten Pseudobulbärhirn-Symptome, isolierte Pyramidenbahnzeichen, Haltungs- und Tonusanomalien sowie Frontalhirnsyndrome mit Verlangsamung, Interessenverarmung, Perseverationen und Aufmerksamkeitsstörungen

Die Diagnose wird durch das kraniale Computertomogramm gestellt (multiple Territorialinfarkte mit kortikaler, keilförmiger Lokalisation). Typische Ursachen für multiple Hirngefäßverschlüsse sind eine persistierende kardiale Emboliequelle (z. B. unbehandeltes Vorhofflimmern, Herzwandaneurysma, rheumatische Klappenkrankung, Mitralstenose, Vorhofmyxom, Endocarditis lenta) oder

Tabelle 5.1. Unterformen vaskulärer Demenzen

Läsionsort	Große Arterien		Kleine Arterien	
<i>Infarkttyp</i>	Multiple territoriale Infarkte	Strategische territoriale Infarkte	Strategische lakunäre Infarkte	Multiple lakunäre Infarkte
<i>Pathogenese</i>	Kardiale Embolie, Arterio-arterielle Embolien, Karotisstenose	Arterio-arterielle Embolie, Kardiale Embolie, In-situ Thrombose	Hyalinose Amyloidose Vaskulitis	M. Binswanger CADASIL
<i>Therapieprinzip</i>	Antikoagulation Operation	Thrombozytenfunktionshemmer Antikoagulation Operation	Antihypertensiva Antidiabetika Vit. B12/Folsäure Immunsuppressiva	Antihypertensiva Antidiabetika

eine arterio-arterielle Emboliequelle (hochgradige Karotisstenosen, v.a. wenn beidseits vorhanden). Multiple kortikale Infarkte kommen auch bei Gerinnungsstörungen (Protein-S- oder Protein-C-Mangel, Antithrombin-Mangel, aktivierte Protein-C-Resistenz bei Faktor-V-Leiden, Kardiolipin-IgG-Antikörpersyndrom) vor. Klinisch zeigen sich in Abhängigkeit von der Lokalisation kortikale Funktionsstörungen wie Aphasie, Apraxie oder verschiedene Neglect-Syndrome.

Strategische Einzelinfarkt-Demenz

An entsprechender Stelle lokalisiert können auch einzelne ischämische Infarkte ein dementielles Syndrom verursachen. Folgende Lokalisationen sind beschrieben:

- Gyrus-angularis-Infarkte (hinterer Mediateilinfarkt der dominanten Hemisphäre),
- A.-cerebri-posterior-Infarkte mit Beteiligung des medialen Temporallappens,
- mediale frontale Infarkte (A. cerebri anterior),

- Ischämie im Bereich des Nucleus caudatus, v.a. linksseitig,
- bilaterale oder linksseitige paramediane Thalamusinfarkte (Abb. 5.1).

Diese Thalamusanteile werden z. T. unpaarig, d. h. beidseits durch eine Arterie aus dem Gabelungsbereich der A. basilaris versorgt, so dass ein einzelner Gefäßverschluss (meist eine Basilariskopfthrombose) einen beidseitigen Infarkt und eine Demenz häufig mit amnestischem Syndrom („thalamische Demenz“) verursachen kann.

Ursache dieser strategisch ungünstig gelegenen Infarkte können Arteriosklerose (in-situ Thrombose), arterio-arterielle Embolien oder kardiale Embolien sein.

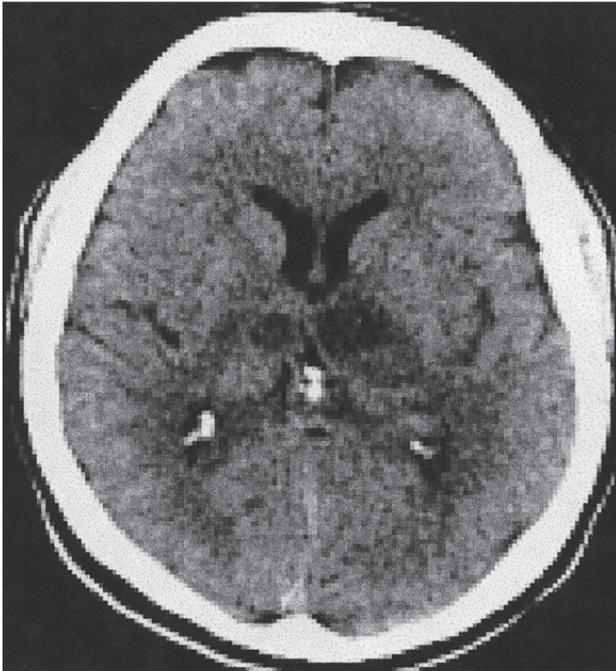


Abb. 5.1. Computertomogramm mit bilateralen paramedianen Thalamusinfarkten als Ursache für eine Demenz durch strategisch gelegene Hirninfarkte

Grenzzonenschämien

Infarkte im sog. Grenzzonengebiet zwischen zwei Hirnarterien können ein dementielles Syndrom verursachen, v.a. wenn sie *bilateral* und im *vorderen Grenzzonengebiet* (zwischen dem Versorgungsgebiet der vorderen und mittleren Hirnarterie) auftreten. Ursache sind hochgradige Stenosen oder Verschlüsse der A. carotis interna mit unzureichender Kollateralversorgung.

5.4.2 Kleine Arteriolen und Kapillaren

Häufiger werden vaskuläre Demenzen durch eine Erkrankung der kleinen und kleinsten Hirngefäße verursacht, v.a. der Endabschnitte langer penetrierender Marklagerarterien.

Multiple lakunäre Infarkte

Durch den Verschluss kleiner zerebraler Endarterien entstehen sog. Lakunen, d. h. kleine, runde oder ovaläre Infarkte bis zu 1,5 cm Durchmesser und einer bevorzugten Lokalisation in den Stammganglien (v.a. innere Kapsel), Thalamus, Brücke und periventrikulärem Marklager. Lakunen werden durch das CT und weitaus sensitiver durch das MRT diagnostiziert. Sie verlaufen z. T. asymptomatisch oder aber werden klinisch durch sog. lakunäre Syndrome erkennbar:

- Paresen ohne sensible Beteiligung („pure motor stroke“),
- Sensibilitätsstörungen eines Armes und/oder Beines ohne Lähmung („pure sensory stroke“),
- Hemiballismus,
- Artikulationsstörungen mit Feinmotorikstörungen („dysarthria clumsy hand“-Syndrom) oder halbseitige Zeigeataxien mit nur geringer Armparese („atactic hemiparesis“).

Eine dementielle Entwicklung beginnt häufig erst dann, wenn Lakunen konfluieren („Status lacunaris“) und sich in der zerebralen Bildgebung als periventrikuläre, fleckige Dichteminderungen darstellen (in der T2-gewichteten Sequenz sind dies hyperintense, d. h.

helle Marklagerläsionen, die auch als „Leukaraiose“ bezeichnet werden). Patienten mit Lakunen haben meist mehrere vaskuläre Risikofaktoren, v.a. arterielle Hypertonie >140/90 mmHg, Diabetes mellitus, und – wohl häufiger als bislang angenommen – einen Homocysteinspiegel >15 mmol/l im Blut, welcher nicht nur zu einer arteriosklerotischen Makroangiopathie, sondern auch zu einer Verschlusskrankheit der kleinen zerebralen Gefäße führen kann (Faßbender et al. 1999).

Morbus Binswanger

(Synonym: Subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, SAE)

Dieses 1894 erstmals beschriebene Syndrom stellt eine Sonderform einer mikroangiopathischen vaskulären Demenz dar, deren Eigenständigkeit und Abgrenzbarkeit zu multiplen lakunären Infarkten nicht allgemein anerkannt ist. Die Patienten haben eine schleichend beginnende, chronisch progrediente Symptomatik mit kognitiver Beeinträchtigung, Frontalhirnzeichen wie Antriebsverlust und Verlangsamung, Gangstörungen, Blaseninkontinenz und Zeichen der Pseudobulbärparalyse (Caplan 1995). In der Bildgebung – am sensitivsten ist die Kernspintomographie – zeigen sich periventrikuläre Dichteminderungen („Leukaraiose“) sowie eine Erweiterung der Ventrikel. Die klinische Abgrenzung zum Status lacunaris, manchmal auch zum Normaldruckhydrozephalus (Trias Demenz, Gangstörung, Blaseninkontinenz) ist unscharf.

! Die kernspintomographisch darstellbaren Marklagerveränderungen sind unspezifisch, und können in ähnlicher Weise altersbedingt ohne neurologische Symptome, bei lakunären Infarkten mit oder ohne Demenz, bei CADASIL (s. unten), bei zerebralen Vaskulitiden oder bei Entmarkungskrankheiten (z. B. multiple Sklerose, Leukodystrophien oder Neuroborreliose im Stadium III) auftreten.

Pathologisch zeigen sich ischämische Läsionen im periventrikulären Grenzzonenbereich, mit Erweiterung der perivaskulären

Räume, Elongation der medullären Arteriolen, Arteriosklerose und sekundären Demyelinisierungsherden.

Patienten mit der Binswangererkrankung haben meist vaskuläre Risikofaktoren. Besonders ungünstig waren langfristig erhöhte Blutdruckwerte, hypertensive Krisen und das Fehlen des zirkadianen nächtlichen Blutdruckabfalls. Bei manchen Binswangerpatienten wurden erhöhte Fibrinogenwerte im Blut, Hyperviskosität, Thrombozytenaggregation oder eine Aktivierung der Gerinnungskaskade während der Krankheitsprogression festgestellt – eine der theoretischen Grundlagen für Behandlungsversuche mit Substanzen wie Pentoxifyllin oder Propentofyllin.

CADASIL („Cerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie“)

Eine Demenz bei jüngeren Menschen (ab 30–40 Jahren) ohne vaskuläre Risikofaktoren mit kernspintomographischen Charakteristika der Binswangererkrankung sollte an CADASIL denken lassen (Mellies et al. 1999). Seit der erstmaligen Beschreibung als genetisch bedingte Krankheitsentität 1993 sind in Deutschland etwa 100 CADASIL-Fälle bekannt geworden, die Prävalenz liegt vermutlich jedoch viel höher. Es handelt sich um eine autosomal-dominant vererbte (Chromosom 19p13.1, Mutation im Notch-3 Gen), nichtarteriosklerotische Erkrankung der leptomeningealen und penetrierenden Mikrogefäße im Gehirn ohne Amyloidablagerungen. Möglicherweise liegt eine Schädigung der elastischen Fasern der Gefäßwände zugrunde. Die jungen Patienten fallen klinisch durch episodisch auftretende affektive Störungen (30%) z. T. mit Wahn und Halluzinationen, Migräneattacken mit Aura (40%), epileptische Anfälle (10%) und im Verlauf progredienter Demenz auf. Kernspintomographisch zeigen sich in der T2-gewichteten Sequenz bei allen symptomatischen Genträgern konfluierende Dichteminderungen periventrikulär, im Marklager und später im gesamten Hirn unter Aussparung des Kortex und des Kleinhirns (Abb. 5.2). Die Krankheit schreitet langsam fort und ist bislang nicht behandelbar. Zur Diagnosesicherung eignet sich neben der direkten DNS-Analyse eine Hautbiopsie, da elektronen-

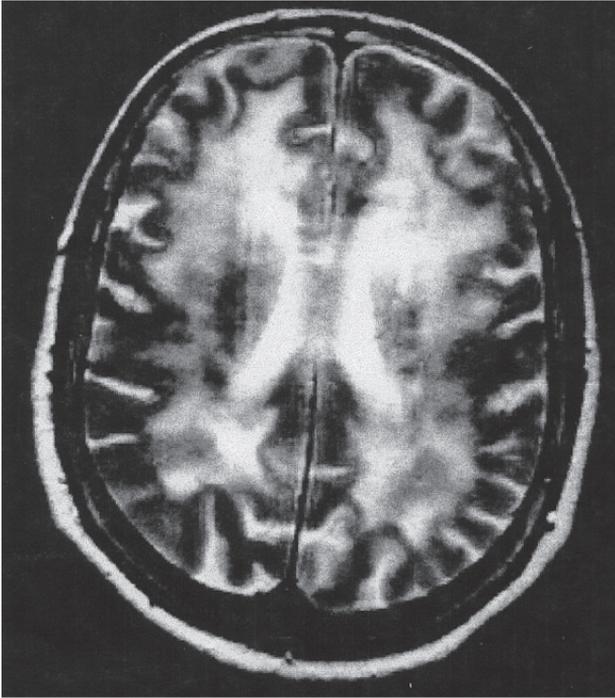


Abb. 5.2. Kernspintomogramm eines Patienten mit zerebraler autosomal-dominanter Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie (CADASIL). Ähnlich wie bei M. Binswanger zeigen sich in der T2-gewichteten Sequenz multiple periventrikuläre Dichteminderungen

mikroskopisch in der Basalmembran der Haut charakteristische osmophile Granula nachgewiesen werden können.

Amyloidangiopathie

Demenzen bei älteren, nicht hypertensiven Patienten können auch auf einer Amyloidangiopathie beruhen. Amyloidablagerungen in zerebralen Gefäßen führen einerseits zu intrazerebralen Blutungen wie Mikro- und Lobärhämatomen, andererseits auch zu ischämischen Mikroinfarkten mit konsekutiver dementieller Entwicklung. Betroffen sind (im Gegensatz zu M. Binswanger und CADASIL) die Arteriolen und Kapillaren von Leptomeningen und zerebralem

Kortex – nur in geringem Maße auch von Marklagerarterien. Durch fibrinoide Nekrosen und Gefäßverschlüsse führt dies zu kleinen, kortikal gelegenen Ischämien. Ätiologisch unterscheidet man sporadische von autosomal-dominant vererbten Formen (isländischer oder holländischer Typ).

Zerebrale Vaskulitiden

Multiple Hirninfarkte im Rahmen von Vaskulitiden mit zerebraler Beteiligung können ebenfalls ein dementielles Syndrom bedingen: beispielsweise im Rahmen von Kollagenosen (v.a. Lupus erythematoses, seltener Panarteriitis nodosa, Wegenersche Granulomatose), der Arteriitis cranialis Bing Horton, einiger infektiöser Gefäßentzündungen (z. B. Lues cerebrospinalis, Heubnersche Endarteriitis bei Tuberkulose, Herpes zoster, Lyme Borreliose) oder als paraneoplastisches Syndrom. Die entsprechenden serologischen Tests gehören zum erweiterten diagnostischen Repertoire vaskulärer Demenzen (antinukleäre Antikörper, anti-DNS-Antikörper, antizytoplasmatische Antikörper, Komplementkomponenten C3 und C4, Blutsenkung, TPHA, Lyme- und Zoster-Antikörper in Serum und Liquor, Liquorpunktion). Größere diagnostische Schwierigkeiten bereitet die „*isolierte Angiitis des zentralen Nervensystems*“. Diese immer wieder sporadisch auftretende Vaskulitis ausschließlich der kleinen leptomeningealen und kortikalen parenchymatösen Hirngefäße verursacht eine rasch progrediente Demenz, typischerweise ohne alle o. g. Laborauffälligkeiten. Die angiographische Gefäßdarstellung ist meist normal, Computertomogramm und Kernspintomogramm zeigen unspezifische, subkortikal gelegene Infarkte. Zur Diagnosesicherung wird eine leptomeningeale und kortikale Hirnbiopsie benötigt, die in Anbetracht der therapeutischen Konsequenz – mit Remissionen unter Kortikosteroiden und Cyclophosphamid – auch immer dann durchgeführt werden sollte, wenn eine anderweitig ungeklärte, rasch progrediente Demenz mit zusätzlichen, plötzlichen fokalneurologischen Zeichen auftritt.