

Vaskuläre Demenzen



Entwicklungsstufe: S1

Federführend: Prof. Dr. M. Dichgans, München

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Version

Vollständig überarbeitet: 15. November 2016

Online auf www.dgn.org seit: 9. März 2017

Gültig bis: 14. November 2021

Kapitel: Degenerative Erkrankungen

lt. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*

Korrespondenz

martin.dichgans@med.uni-muenchen.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.de

Was gibt es Neues?

Die Diagnose einer vaskulär bedingten kognitiven Beeinträchtigung (Vascular Cognitive Impairment, VCI) kann auch bei Fehlen von Gedächtnisdefiziten gestellt werden, sofern Defizite in anderen kognitiven Domänen bestehen.

Die Inzidenzrate für Demenz ist nach Intrazerebraler Blutung hoch und bleibt auch über Jahre deutlich erhöht. Dies gilt insbesondere für Patienten mit lobärer Hirnblutung.

Multiple Mikroinfarkte und multiple Mikroblutungen sind als unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung kognitiver Defizite und Demenz anzusehen (Smith et al., 2012).

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

- [Die wichtigsten Kriterien für die Diagnose einer vaskulären Demenz (VaD) sind die ADLTC- und die NINDS-AIREN-Kriterien sowie die Kriterien der American Heart Association (AHA) (Gorelick et al., 2011). Letztere unterscheidet zwischen einer wahrscheinlichen VaD und einer möglichen VaD.
- [Die VaD ist keine Erkrankung und auch kein Syndrom im engeren Sinne, sondern ein Oberbegriff. Grundlage der diagnostischen Einordnung und Therapie vaskulärer Demenzen ist die Zuordnung zu einer der pathophysiologisch abgrenzbaren Unterformen vaskulärer Demenzursachen.
- [Bei Verdacht auf eine Demenz sollte eine bildgebende Untersuchung erfolgen. Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, sollte eine MRT Untersuchung mit folgenden Sequenzen durchgeführt werden: T1, T2, T2*/SWI und FLAIR (auch koronar und transversal anguliert zur Beurteilung der Hippokampusformation), ggf. ergänzt durch eine MRA. PET- und SPECT-Untersuchungen sollten diagnostisch unklaren Fällen vorbehalten bleiben.
- [Die Therapie umfasst:
 - [die Behandlung der vaskulären Grundkrankheit und der vaskulären Risikofaktoren (insbesondere der Hypertonie),
 - [die Sekundärprophylaxe weiterer vaskulärer Ereignisse,
 - [die nicht medikamentöse Behandlung sowie die psychiatrische Begleittherapie,
 - [die spezifische Pharmakotherapie (siehe S3-Leitlinie „Demenzen“),
 - [Maßnahmen der Neurorehabilitation.

Angesichts der steigenden Lebenserwartung, wird die Bedeutung von Demenzen weiter zunehmen. Die Alzheimer-Demenz (AD) ist die am häufigsten diagnostizierte Demenz. Vaskuläre Erkrankungen sind für sich eine wichtige Ursache von Demenz. Vaskuläre Komorbidität trägt darüber hinaus in vielen Fällen auch zur Klinik und zum Verlauf der

Alzheimer Erkrankung bei (Kalaria, 2016; Dichgans & Leys, in press). Die Prävalenz einer Demenz in den westlichen Ländern liegt bei 5–10% bei Menschen über 65 Jahre. Die Prävalenz der Alzheimer-Erkrankung verdoppelt sich etwa alle 4,3 Jahre, die der VaD etwa alle 5,3 Jahre. Die VaD ist wie die AD stark altersabhängig. Altersadjustierte Inzidenz-Raten für die Alzheimer-Erkrankung gehen von 19,2 und für die VaD von 14,6 pro 1000 Personenjahre aus. Das Konzept der VaD wurde in den letzten Jahren um das Konzept der vaskulär kognitiven Beeinträchtigung (Vascular Cognitive Impairment, VCI) erweitert, welches auch weniger ausgeprägte Formen der kognitiven Beeinträchtigung ohne relevante Alltagseinschränkung (Vascular Cognitive Impairment No Dementia, VCIND) und gemischte Demenzformen (mit zusätzlicher Alzheimer-Pathologie, Mixed Dementia) beinhaltet (Gorelick et al., 2011; Dichgans & Leys, invited review). Besondere Bedeutung erlangt die Gruppe der VaD durch die zunehmend bessere Behandelbarkeit der zugrunde liegenden vaskulären Erkrankungen und ihrer Risikofaktoren. Der nach neuen Untersuchungen zu verzeichnende Rückgang der altersadjustierten Inzidenz und Prävalenz von Demenzen in westlichen Industrienationen wird u.a. mit der besseren vaskulären Prävention in Zusammenhang gebracht.

Definition und Klassifikation

Begriffsdefinition

Der Begriff Vaskuläre Demenz bezeichnet die Konstellation einer Demenz in Verbindung mit einer, als ursächlich angenommenen vaskulären Hirnschädigung. Die American Heart Association (AHA) unterscheidet zudem zwischen einer wahrscheinlichen („probable“) und einer möglichen („possible“) VaD (Gorelick et al., 2011). Zu den diagnostischen Kriterien s.u. (Diagnostik). Des Weiteren wird u.a. auf die S3-Leitlinie „Demenzen“ verwiesen.

Klassifikation

Anders als bei der AD sind Verlauf und Profil kognitiver Defizite sowie die begleitenden neurologischen bzw. psychiatrischen Symptome bei vaskulären Demenzformen nach Art und Ort der Schädigung sehr variabel. Die meisten Patienten lassen sich einem der folgenden Mechanismen zuordnen (Dichgans & Leys, in press).

- [**Multiple Infarkte (Multiinfarkt-Demenz):** Multiple gleichzeitig oder zeitlich versetzt auftretende Hirninfarkte in strategisch mehr oder weniger relevanten Hirnregionen. Diese Infarktform ist die klassische, erstmals 1974 von Hachinski beschriebene vaskuläre Demenzform (Hachinski et al., 2006).
- [**Strategische Infarkte („strategic infarct dementia“):** Selbst einzelne, kleine Infarkte können bei entsprechender Lokalisation zu schwerwiegenden kognitiven Defiziten führen. Zu den klassischen Lokalisationen zählen im Besonderen Thalamus, hinteres Kapselknie, frontales Marklager und Gyrus angularis. Als wesentlicher Mechanismus gilt die Disruption strategisch relevanter Netzwerke und Leitungsbahnen (z.B. anteriore Thalamustrahlung,

Forceps minor). Am häufigsten wird diese Form bei bilateralen Thalamusinfarkten gesehen (Gold et al., 2005; Dichgans & Leys, invited review).

- [**Marklagerläsionen und Lakunen („subcortical ischemic VaD“):** Der häufigste bildgebende Befund bei VCI und VaD sind ischämische Marklagerläsionen (sogenannte white matter lesions) und Lakunen (zystisch umgewandelte Infarkte) in der Regel auf dem Boden einer zerebralen Mikroangiopathie. Pathologisch findet sich ein variables Ausmaß von Axonverlust, Demyelinisierung, Gliose und Ödem, möglicherweise auf dem Boden einer Bluthirnschrankenstörung.
- [**Hirnblutungen („hemorrhagic dementia“):** Sowohl makroskopische Hirnblutungen (Intrazerebrale Blutung, ICB) als auch zerebrale Mikroblutungen sind ein Risikofaktor für die Entwicklung von kognitiven Defiziten und Demenz. Ursache sind in der Regel eine zerebrale Mikroangiopathie bei langjährigem Hypertonus oder eine zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) (Moulin et al., 2016; Dichgans & Leys, invited review).

Weitere, wenngleich seltenere Ursachen einer VaD sind globale Hypoperfusion (z.B. bei beidseitigem Karotisverschluss, kardiale Erkrankungen), Subarachnoidalblutungen, Sinusvenenthrombosen, Vaskulitiden sowie genetische Erkrankungen (z.B. CADASIL). Neuere Arbeiten weisen zudem auf eine Rolle multipler Mikroinfarkte (Sonnen, 2007; Smith, 2012).

Bei einigen Schädigungsformen liegt ein stabiles dementielles Defektsyndrom vor, das sich gelegentlich spontan und evtl. auch durch Neurorehabilitation bessern kann. Bei anderen Patienten kommt es zu einer kontinuierlichen oder auch stufenweisen Verschlechterung kognitiver Funktionen. Mögliche Symptome sind Aphasie, Neglect, Apraxie, Gedächtnisstörung, Frontalhirnsyndrom, Gesichtsfeldstörung u.a.m. Mögliche Allgemeinsymptome sind Verlangsamung, Antriebsstörung, Apathie, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörung, Wesensänderung. Psychiatrische Symptome (i.B. Depression) kommen ebenfalls gehäuft vor.

Bei Patienten mit subkortikaler ischämischer VaD (früher „SAE“) findet sich häufig ein charakteristisches klinisches Bild mit Verlangsamung, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörung (dys-exekutives Syndrom), Vergesslichkeit, Antriebsstörung bis hin zur Apathie und rascher geistiger und körperlicher Erschöpfbarkeit. Ursache ist die diffuse Deafferentierung und Dis-konnektion zerebraler Netzwerke durch die Schädigung subkortikaler Faserverbindungen, Relaisneurone und unspezifisch stimulierender Afferenzen aus Hirnstamm, Thalamus und basalem Vorderhirn.

Somatische Begleitsymptome bei subkortikaler ischämischer VaD: Anders als bei der AD bestehen häufig in variablem Ausmaß:

- [Gangstörung („frontale Gangapraxie“, „arteriosklerotisches Parkinson-Syndrom“, „lower body parkinsonism“, „magnetic gait“)
- [Miktionsstörung in Form von imperativem Harndrang oder Inkontinenz, v.a. bei Läsion des frontalen Marklagers

- [Schlaganfall-Symptome meist geringeren Schweregrades („minor strokes“), nicht selten mit guter Rückbildung
- [Pseudobulbärparese (Dysphagie, Dysarthrie) durch Läsion der kortikonukleären Bahnen
- [Disinhibiertes Lachen und Weinen ohne entsprechende Emotion
- [Schwindelgefühl

Diagnostik

Alle gängigen Diagnosekriterien der VCI bzw. VaD beruhen auf der Kombination folgender zwei Faktoren:

- [Dem Nachweis einer kognitiven Beeinträchtigung bzw. Demenz.
- [Dem Nachweis eines stattgehabten Schlaganfalls bzw. einer vaskulär bedingten Hirnschädigung.

Entscheidend ist die Kombination dieser beiden Faktoren beziehungsweise ihre kausale Verknüpfung.

Von der American Heart Association (Gorelick et al., 2011) wird folgende Klassifizierung vorgeschlagen:

- [„wahrscheinliche VaD“ – gefordert wird: 1) der bildgebende Nachweis einer Hirngefäßerkrankung und a) einer klaren zeitlichen Beziehung zwischen dem vaskulären Ereignis (z.B. Schlaganfall) und dem Beginn der kognitiven Defizite oder b) eine klare Beziehung zwischen der Schwere bzw. dem Muster der kognitiven Beeinträchtigung und dem Vorliegen einer diffusen sukortikalen vaskulären Pathologie; 2) das Fehlen einer Anamnese von sich schleichend entwickelnden kognitiven Defiziten, welche auf eine neurodegenerative Erkrankung hinweisen.
- [„mögliche VaD“ – gefordert wird der bildgebende Nachweis einer Hirngefäßerkrankung. Die Diagnose sollte gestellt werden, wenn a) sich keine klare Beziehung zwischen der Gefäßerkrankung und den kognitiven Defiziten nachweisen lässt (zeitlicher Zusammenhang, kognitives Ausfallmuster), wenn b) die Kriterien für eine wahrscheinliche VaD nicht erfüllt sind, wenn c) eine detaillierte kognitive Testung aufgrund einer Aphasie nicht möglich ist, oder wenn d) andere (z.B. psychiatrische) Erkrankungen vorliegen, welche zu kognitiven Ausfällen führen können.

Bei Patienten mit einem Medikamenten- oder Drogenabusus oder -Abhängigkeit kann die Diagnose einer wahrscheinlichen oder möglichen VaD nicht gestellt werden. Das Gleiche gilt für Patienten mit einem Delir.

Demenz nach Schlaganfall

Schätzungen zur Häufigkeit einer VAD nach einem Schlaganfall (einer sog. Post-Stroke-Demenz, PSD) variieren abhängig vom Setting (Krankenhaus-basiert vs. Populations-basiert),

dem Intervall nach Schlaganfall und davon, ob Patienten mit rekurrentem Schlaganfall, vorbestehender Demenz, und Aphasie eingeschlossen wurden. Nach einer Meta-Analyse aus 2009 liegt die Prävalenz der PSD im ersten Jahr nach Schlaganfall bei ca. 20%, wenn Patienten mit vorbestehender Demenz ausgeschlossen werden (Pendlebury & Rothwell, 2009). In einer finnischen Studie fanden sich unter 451 Patienten nach einem Schlaganfall bei 61,7% der neuropsychologisch Untersuchten kognitive Störungen und je nach verwendetem Diagnosekriterium bei 6,0–25,5% eine manifeste Demenz (Pohjasvaara et al., 1997). Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer PSD gehören: Höheres Alter, niedrigerer Bildungsstand, wiederholte Schlaganfälle, multiple vaskuläre Risikofaktoren (i.B.: Vorhofflimmern, Rauchen, Diabetes), Depression und frühe epileptische Anfälle (Pendlebury & Rothwell, 2009; Dichgans & Leys, in press).

Bei einem erheblichen Teil der Patienten mit PSD bestehen bereits vor dem Schlaganfall kognitive Defizite. Einer neueren Meta-Analyse zufolge sind zwischen 9,1% und 14,4% aller Schlaganfallpatienten bereits bei Manifestation des Schlaganfalls dement (Pendlebury & Rothwell, 2009). Risikofaktoren für eine Prä-Stroke-Demenz sind u.a. weibliches Geschlecht, eine positive Familienanamnese für Demenz, Vorhofflimmern, eine Leukoaraiose und eine Atrophie des medialen Temporallappens in der Bildgebung.

Gemischte Demenz

Das gleichzeitige Auftreten einer Alzheimer-Erkrankung sowie einer anderen für ein dementielles Syndrom ursächlichen zerebralen Pathologie wird als gemischte Demenz (mixed dementia) bezeichnet. Insbesondere bezieht sich dieses auf das Vorhandensein vaskulärer Veränderungen neben einer Alzheimer-Pathologie. Gemischte Pathologien finden sich vor allem bei älteren Patienten (Gorelick et al., 2011). Dabei ist von einem Kontinuum der vaskulären bzw. neurodegenerativen Veränderungen, die zur Demenz beitragen, auszugehen. Oftmals ist eine scharfe diagnostische Trennung der VaD von einer Alzheimer-Erkrankung somit nicht möglich. Es ist von wechselseitigen Wirkungen der verschiedenen Pathologien hinsichtlich Ausbildung einer Demenz auszugehen, Patienten mit gemischten Demenzen sind oftmals schwerer betroffen als diejenigen mit einer reinen Alzheimer-Erkrankung (Snowdon et al., 1997).

Wie auch bei der VaD allgemein, können die vaskulären Schädigungen unterschiedlicher Ursache sein, insbesondere finden sich bei den gemischten Formen mikroangiopathische Veränderungen. Angaben zur Häufigkeit der gemischten Demenz variieren: Mindestens bei 20% der Demenzen finden sich gemischte Pathologien, in einigen Studien fanden sich bei bis zu 50% der klinisch als Alzheimer-Demenz diagnostizierten Fälle vaskuläre Veränderungen (Schneider et al., 2009; Nolan et al., 1998; Schneider et al., 2007). Die klinische Präsentation kann – in Abhängigkeit von Art, Ausmaß und Lokalisation der vaskulären Schädigung – sehr variabel sein. Zudem hängt die Diagnosestellung maßgeblich von den eingesetzten neuropsychologischen Testverfahren ab. Letztendlich kann eine Diagnosesicherung nur

histopathologisch erfolgen (Kalaria, 2016). In der klinischen Praxis spielt vor allem die MR-Bildgebung eine entscheidende Rolle in der Diagnosestellung. Beide Pathologien können zu einer Gehirnatrophie, insbesondere auch hippocampalen Atrophie beitragen (Kalaria, 2016; Peters et al., 2006).

Diagnostische Kriterien der gemischten Demenz wurden von der International Working Group (IWG) erarbeitet (Dubois et al., 2014).

Diese umfassen:

- [Das Vorliegen von Hinweisen auf eine Alzheimer-Erkrankung, basierend auf der klinischen Präsentation sowie den paraklinischen Untersuchungsbefunden (insbesondere Bildgebung, PET, Liquor);
- [Das Vorliegen einer zerebrovaskulären Erkrankung basierend auf der klinischen Präsentation (stattgehabter Schlaganfall, fokale-neurologische Defizite) sowie passenden vaskulären Veränderungen in der zerebralen Bildgebung (Mikroangiopathie, strategische Infarkte, Blutungen, etc.).

Die weiterführende vaskuläre Diagnostik (Ultraschall, kardiologische Diagnostik) sollte analog zu den Empfehlungen bei der VaD erfolgen.

Spezifische therapeutische Empfehlungen zur gemischten Demenz können nicht ausgesprochen werden. Wichtiger Bestandteil der Therapie bei der gemischten Demenz stellt die Behandlung der zugrunde liegenden vaskulären Grunderkrankung bzw. der Einstellung der vaskulären Risikofaktoren dar. Bei stattgehabtem Schlaganfall sollte eine medikamentöse Sekundärprophylaxe gemäß den aktuellen Leitlinienempfehlungen zum Schlaganfall erfolgen. Der Einsatz von Antidementiva sollte bei der gemischten Demenz gemäß der Empfehlung zur Alzheimer-Demenz erfolgen. Insbesondere für Galantamin gibt es positive Berichte bei der gemischten Demenz (Erkinjuntti et al., 2002). Memantin hat benefitäre Effekte auf die Kognition, Alltagsfunktion, und den klinischen Gesamteindruck bei Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz und sollte entsprechend den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Demenzen“ auch bei Patienten mit gemischter Demenz zum Einsatz kommen. Neuro-psychiatrische Symptome sollten wie bei der VaD behandelt werden. Eine Behandlung mit dem Ginkgo Biloba Extrakt EGb 761 kann bei der gemischten Demenz in Betracht gezogen werden, da es Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit auf kognitive Funktionen wie auch Verhaltenssymptomen bei leichter bis mittelschwerer Demenz sowohl bei der Alzheimer-Demenz wie auch der VaD gibt (siehe Therapie) (Ihl et al., 2011; Ihl et al., 2012). Ginkgo ist aber ein starker Hemmer der von CYP2C9 und des Transportproteins P-Glykoprotein und kann so die Wirkung gerinnungshemmender Medikamente, die über Cytochrom-P-450-(CYP)-Enzyme oder P-gp eliminiert werden (DOAKs), verstärken. Insgesamt sollte die Therapie bei der gemischten Demenz einer gründlichen Abwägung gegenüber potentiellen Nebenwirkungen unterzogen werden.

Klinische Untersuchung

Die Anamnese sollte folgende Aspekte erfassen: Ausbildungsstand, vaskuläre (i.B. zerebrovaskuläre) Erkrankungen, vaskuläre Risikofaktoren (i.B. Hypertonus, Diabetes, Fettstoffwechsel, Nikotin), körperliche Aktivität, Ernährungsgewohnheiten, Medikamente. Bei der körperlichen Untersuchung sollte der kardiovaskuläre Befund (i.B. Blutdruck, periphere Pulse, Herzaktion, Herzgeräusche, Herzinsuffizienz) und neurologische Status erhoben werden. Dabei ist neben Herzzeichen, auf Symptome einer ausgeprägten zerebralen Mikroangiopathie (z.B. Hypokinese, Dysarthrie, Zwangswenigen, -lachen, Gangstörung, Blasenstörung etc.) zu achten. Bei der psychopathologischen Untersuchung sollte u.a. nach einer Verminderung des Eigenantriebs, Zeichen einer Wesensänderung und Kritischschwäche gesucht werden.

Neuropsychologie

Im Gegensatz zur AD stehen bei der VaD häufig Defizite von frontallirnassoziierten und subkortikalen Leistungen (Störungen von Exekutiv- und Aufmerksamkeitsfunktionen) im Vordergrund. Dagegen ist die Gedächtnisleistung gelegentlich nur gering betroffen, was die Diagnose einer Demenz formal nach den klassischen Demenzkriterien erschwert. Für die Diagnose einer VCI ist das Vorliegen von Gedächtnisstörung nicht zwingend erforderlich. Im Gegensatz zur AD ist bei der VaD zudem typischerweise vor allem das Arbeitsgedächtnis betroffen.

Für den Erstkontakt bietet sich zumeist die Untersuchung mittels eines Screening-Verfahrens an. Dabei sollten folgende kognitiven Domänen erfasst werden (Sachdev et al., 2014): i) Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit; ii) Frontal-exekutive Funktionen; iii) Lernen und Gedächtnis; iv) Sprache; v) Visuo-konstruktiv-perzeptuelle Fähigkeiten; vi) Praxis-Gnosis-Körperschema; und vii) Soziale Kognition.

Als Screening Instrument stehen u.a. der MiniMental State Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) und der Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) (Nasreddine et al., 2005) www.mocatest.org zur Verfügung, wobei letzterem aufgrund der gezielten Erfassung der Exekutivfunktion der Vorzug zu geben ist. Eine Abwandlung dieser Testverfahren findet sich unter anderem in dem von Hachinski empfohlenen 5-Minuten-Test (Hachinski et al., 2006)

Für die eingehende neuropsychologische Testung eignet sich u. a. das von einer internationalen Expertengruppe empfohlene „30-Minuten Protokoll“ (Hachinski et al., 2006). Dieses umfasst:

- [eine Prüfung der semantischen Wortflüssigkeit (Tiernamen) sowie
- [eine Prüfung der lexikalischen Wortflüssigkeit (Wörter eines Anfangsbuchstabens),
- [einen Zahlen-Symbol-Test des Wechsler-Intelligenztests,
- [einen Test zum Wortlistenlernen, z.B. den California Verbal Learning Test,
- [eine Depressionsskala, die auch Fremdbeurteilung erlaubt und

[die Fragebogenversion des Neuropsychiatric Inventory (Kaufer et al., 2000).

Die Batterie ist gut geeignet, das charakteristische Defizitprofil bei subkortikaler ischämischer VaD zu erfassen. Dem variablen Profil bei Multiinfarktdemenz und strategischen Infarkten wird diese Batterie jedoch nur eingeschränkt gerecht. Zudem können bereits leicht aphasische Patienten mit der sehr sprachabhängigen Batterie nicht valide untersucht werden.

Gelegentlich kann es von Interesse sein, den kognitiven Status vor Schlaganfall zu ermitteln. Für diesen Zweck eignet sich in erster Linie das sogenannte Questionnaire for Cognitive Decline in the Elderly (Jorm, 1994), welches durch eine dem Patienten nahestehende Person ausgefüllt werden sollte.

Zerebrale Bildgebung

Die hier gemachten Empfehlungen berücksichtigen die S3-Leitlinie „Demenzen“ der DGN von Januar 2016 (Deschl et al., 2016).

Bedeutung der Bildgebung für die Diagnostik der VaD

Die zerebrale Bildgebung im Rahmen der Diagnostik der VaD hat zwei Ziele:

- [Den Nachweis einer vaskulären Läsion als Ursache der Demenz einschließlich der Zuordnung gemäß der oben aufgeführten Klassifikation der VaD.
- [Den Ausschluss bzw. Nachweis anderer, insbesondere behandelbarer Ursachen einer Demenz (z.B. Tumor, Subduralhämatom, Normaldruckhydrozephalus).

Die Frage, ob bei allen Patienten mit Demenz grundsätzlich eine zerebrale Bildgebung erfolgen soll, ist umstritten und wird in der S3-Leitlinie „Demenzen“ diskutiert. Die Autoren der vorliegenden S1-Leitlinie vertreten die Auffassung, dass bei Verdacht auf eine dementielle Entwicklung wie auch bei bestehender Demenz wenigstens einmalig eine Bildgebung durchgeführt werden sollte. Diese Empfehlung trifft insbesondere im Rahmen der Diagnostik vaskulärer Demenzen zu, um die vaskuläre Genese der Demenz zu belegen und potentielle therapeutische Konsequenzen zu ziehen (z.B. Gerinnungsmanagement bei Nachweis einer Hirnblutung oder Ätiologie bei Infarkten und spezifischer Sekundärprophylaxe).

Typische Befunde der Bildgebung

Keine der im Folgenden genannten zerebrovaskulären Läsionen geht zwangsläufig mit dem Auftreten einer Demenz einher. Sie sind daher immer, nur in Kombination mit dem klinischen Befund und dem kognitiven Profil, als Ursache einer VaD anzusehen. Zudem treten häufig Kombinationen der hier aufgeführten vaskulären Pathologien und auch Kombinationen von vaskulären Pathologien mit bildmorphologischen Veränderungen bei degenerativen Demenzen (Gehirnatrophie, v.a. des medialen Temporallappens) auf.

- [Multiinfarkt-Demenz: Es sind mehrere territoriale Infarkte und/oder hämodynamisch bedingte (Wasserscheiden) Infarkte nachweisbar (kortikal und/oder subkortikal) (Roman et

al., 1993). Eine minimale Anzahl oder Größe von Infarkten, die die Diagnose Multiinfarkt-Demenz rechtfertigt, ist nicht definiert. Um dem Begriff „Multiinfarkt Demenz“ gerecht zu werden und auch aus der klinischen Erfahrung heraus sind zwei Infarkte ausreichend.

- [Strategische Infarkte: Lokalisationen, die als „strategisch“ angesehen werden um auch bei kleineren singulären Infarkten eine VaD hervorzurufen, umfassen u.a. den Hippocampus, den linksseitigen Gyrus angularis, den Thalamus, die anteriore Thalamustrahlung, den Forceps minor und den Nucleus caudatus (Gorelick et al., 2011; Duering et al., 2011).
- [Marklagerläsionen und Lakunen: Marklagerläsionen („white matter lesions“, Leukaraiose) vaskulärer Genese (zerebrale Mikroangiopathie) sind eine Ursache der VaD (Gorelick et al., 2011). Dabei ergeben sich bei der Diagnostik des einzelnen Patienten Schwierigkeiten. Zum einen sind Marklagerläsionen bei vielen Menschen ab dem 30. Lebensjahr und mit ansteigendem Alter zunehmend nachweisbar, ohne dass eine Demenz auftritt (Gorelick et al., 2011). Zudem gibt es keinen Cut-off Wert für den Umfang von Marklagerläsionen, der eine VaD erklärt. Für Studienzwecke wurde ein Ausmaß von mindestens 25% der weißen Substanz definiert (Kreipe et al., 1993). Dieses Maß ist jedoch für den klinischen Alltag wenig hilfreich, da in der Regel keine Quantifizierung vorgenommen wird. Weiterhin sind Marklagerläsionen nicht ausschließlich vaskulärer Genese, sondern können auch entzündliche oder metabolische Ursachen haben. Pragmatisch gesehen können Marklagerläsionen insbesondere dann zur Diagnose einer vaskulären Demenz führen, wenn sie ausgeprägt sind, bei älteren Patienten (>70 Jahre) mit vaskulären Risikofaktoren auftreten und ein subkortikales Profil kognitiver Defizite vorliegt.
- [Hirnblutungen: Nach intrazerebralen Blutungen tritt gehäuft eine Demenz auf (Moulin et al., 2016). Dabei rufen sog. atypische (lobäre) Blutungen häufiger eine Demenz hervor als nicht-lobäre (meist hypertensiv bedingte) Blutungen (Stammganglien, Marklager, Kleinhirn, Hirnstamm). Das zusätzliche Vorliegen von mehr als fünf Mikroblutungen oder einer superfiziellen Siderose sind unabhängige Risikofaktoren für eine Demenz bei Patienten mit interazerebraler Blutung. Da Mikroblutungen, superfizielle Siderose und Lobärblutungen häufig Ausdruck einer Amyloidangiopathie sind, die wiederum mit der Alzheimer Demenz assoziiert ist (Boyle et al., 2015), kann das gehäufte Auftreten einer Demenz in diesen Patientengruppen auch Ausdruck einer gleichzeitig bestehenden Alzheimerpathologie sein.

Nicht erfasst in dieser Klassifikation ist die Tatsache, dass auch nach einem einzelnen, in einer nicht für strategische Infarkte klassischen Lokalisation eine VaD auftreten kann (Post-Stroke-Demenz) (Pendlebury & Rothwell, 2009). Dies trifft insbesondere für größere Infarkte beliebiger Lokalisation zu.

Verfahren der Bildgebung

Die S3-Leitlinie „Demenzen“ der DGN empfiehlt die Durchführung einer cCT oder cMRT zur Differentialdiagnostik von Demenzen (Deschl et al., 2016). Zur Erfassung größerer Infarkte, zerebraler Blutungen und ausgedehnter Marklagerläsionen ist das cCT zumeist ausreichend, zudem zum Ausschluss eines Subduralhämatoms oder eines Normaldruckhydrozephalus. Da die Sensitivität der cMRT zur Beurteilung vaskulärer Läsionen und auch bei der

Differentialdiagnose nicht-vaskulärer und nicht-degenerativer Ursachen einer Demenz (z.B. bei entzündlichen Läsionen) höher ist, sollte sie in Zweifelsfällen durchgeführt werden. Insbesondere lassen sich mittels spezifischer, blutungssensitiver Sequenzen (T2*/GE/SWI) im cMRT Mikroblutungen und eine superfizielle Siderose nachweisen. Kontrastmittelgaben sind in der Regel weder beim cCT noch beim cMRT in der Demenzdiagnostik erforderlich.

Gefäßdarstellung

Besteht der Verdacht auf eine VaD sollte eine Gefäßdarstellung hirnversorgender Gefäße erfolgen, um mögliche Konsequenzen für die Sekundärprophylaxe ziehen zu können (Deschl et al., 2016). Dabei sollten vorrangig Duplexuntersuchungen zur Diagnostik eingesetzt werden.

Laboruntersuchungen

Bislang sind keine spezifischen serologischen oder biochemischen Marker mit diagnostischer Wertigkeit bei VaD bekannt. Grund hierfür ist vermutlich auch die Heterogenität der zugrundeliegenden vaskulären Mechanismen und Parenchymläsionen bei VaD. Als diagnostische Marker gelegentlich diskutiert werden u.a. ein erhöhter Albuminquotient (Hinweis auf Bluthirnschrankenstörung), Sulfatit (Marker für Demyelinisierung), das Neurofilament-Protein (Marker für axonale Degeneration) und spezifische Proteasen (als Marker für Neuroinflammation) (Hachinski et al., 2006). Aufgrund unzureichender Sensitivität und Spezifität, können diese Marker jedoch nicht für die klinische Routine empfohlen werden.

Folgende Laborparameter gehören hingegen zur Basisdiagnostik bei Patienten mit unklarer Demenz: Blutbild, Elektrolyte (Na, K, Ca), Nüchtern-Blutzucker, TSH, Blutsenkung und CRP, GOT, Gamma-GT, Kreatinin, Harnstoff, Vitamin B12, Folsäure, Gerinnungsstatus. Dies dient nicht zuletzt dem Ausschluss behandelbarer Ursachen, wie z.B. einer Hypothyreose oder Leberfunktionsstörung. Je nach klinischer Konstellation könne weitere Laboruntersuchungen erforderlich werden (siehe auch S3-Leitlinie „Demenzen“).

Die Liquoruntersuchung ist nicht generell Baustein der Diagnostik, kann aber in unklaren Fällen indiziert sein, vorzugsweise zum Ausschluss von entzündlich/immunologisch bedingten Erkrankungen der weißen oder grauen Substanz (z.B. Vaskulitis, Encephalomyelitis disseminata) oder zur Erhärtung der Differenzialdiagnose einer Alzheimer-Krankheit (Tau-Amyloid-Peptid-Quotient).

Zur Differenzialdiagnostik siehe S3-Leitlinie „Demenzen“.

Technische Zusatzuntersuchungen

Auf die neurologische Ultraschalluntersuchung (extra- und transkranielle Duplexsonographie) wurde oben eingegangen.

Die Bedeutung des EEGs bei VaD ist trotz gelegentlich nachweisbarer unspezifischer Allgemeinveränderungen, fokaler Herdbefunde oder auch epilepsiespezifischer Potenziale aufgrund des häufigen (>60%) Vorliegens von Normalbefunden sehr begrenzt. Ein normales EEG schließt eine VaD keineswegs aus.

Zur Erfassung und diagnostischen Einordnung der bei VaD Patienten häufigen begleitenden kardialen Erkrankungen ist eine kardiologische Untersuchung mit EKG, Langzeit-EKG und Herzecho je nach klinischer Konstellation indiziert. Besondere Bedeutung hat hier die Detektion von Vorhofflimmern als wesentlicher Risikofaktor für eine VaD und prognoserelevanter Faktor.

Genetische Testung

Eine Reihe genetisch bedingter Gefäßerkrankungen (zumeist Mikroangiopathien) geht mit einer vaskulären Demenz einher (Haffner et al., 2016). Am häufigsten ist die auf Mutationen im NOTCH3 Gen beruhende **CADASIL**-Erkrankung, welche die kleinen Gefäße betrifft (Peters et al., 2005). Das kognitive Ausfallmuster ist durch Defizite exekutiver Funktionen und eine reduzierte Verarbeitungsgeschwindigkeit gekennzeichnet (Peters et al., 2005). Besonders sensitiv in der Erfassung dieser Defizite ist der Trail Making Test (eine Kurzversion ist im MOCA enthalten) (Peters et al., 2005; Dichgans, 2009). Als bildgebendes Erkennungsmerkmal haben viele Patienten ischämische Marklagerläsionen im temporo-polaren Marklager und in der Capsula externa (Auer et al., 2001). Die Diagnosesicherung erfolgt molekulargenetisch oder mittels einer Hautbiopsie (elektronenmikroskopischer Nachweis typischer Ablagerungen).

Eine sehr viel seltenere rezessiv vererbte Erkrankung der kleinen Gefäße ist die auf Mutationen im HTR1A Gen beruhende **CARASIL**-Erkrankung. Neben Schlaganfällen und der Entwicklung einer vaskulären Demenz zeigen diese Patienten oft eine Alopezie und Bandscheibenprobleme (Hara et al., 2009; Beaufort et al., 2015). Ebenfalls selten ist die auf Mutationen im TREX1 Gen beruhende autosomal dominant vererbte **Retinale Vaskulopathie mit zerebraler Leukodystrophie**, eine proliferative Gefäßerkrankung mit zumeist frontal gelegenen Pseudotumoren, retinalen Gefäßveränderungen (diagnostisch wegweisend) und variablen systemischen Manifestationen inklusive einer Nephropathie (Richards et al., 2007). Die Diagnosesicherung erfolgt in beiden Fällen mittels Mutationsnachweis.

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

Die Kombination von Demenz und intrazerebralen Blutungen bei jungen Patienten muss bei positiver Familienanamnese auch an eine hereditäre Amyloidangiopathie (CAA) mit Mutationen im APP Gen denken lassen. Dazu zählen die vorwiegend in Holland beschriebene **HCHWA-D** (Hereditary Cerebral Hemorrhages with Amyloidosis of the Dutch Typ) und die

HCHWA-I (Icelandic Type) (Zhang-Nunes et al., 2006). Klinisch ist eine Unterscheidung von sporadischen Formen der CAA nicht möglich. Die Diagnosesicherung erfolgt auch hier mittels Mutationsanalyse.

Weitere erbliche Gefäßerkrankungen mit noch nicht identifizierten oder identifizierten (z.B. COL4A1) Gendefekten sind bekannt. Eine molekulargenetische Testung oder Biopsie sollte nur bei begründetem Verdacht und stets gezielt erfolgen.

Therapie

Allgemeine Empfehlungen zur Therapie

Aktuell existiert keine zugelassene, wissenschaftlich belegte medikamentöse Therapie der VaD. Die Behandlung muss sich an den modifizierbaren Risikofaktoren, vaskulären Grunderkrankungen, Begleiterkrankungen und klinischen Symptomen orientieren. Daher steht die genaue diagnostische Einordnung am Beginn. Eckpfeiler der Behandlung sind:

- [die Sekundärprophylaxe zur Verhinderung eines Fortschreitens der kognitiven Defizite durch (Re-)Infarkte, Blutungen oder disseminierte vaskuläre Läsionen. Die medikamentöse Behandlung vaskulärer Risikofaktoren nach Schlaganfall, insbesondere eines Hypertonus, oder die Behandlung von Vorhofflimmern, kann die Inzidenz eines Rezidiv-Schlaganfalls senken und hat damit wahrscheinlich auch positive Auswirkungen auf die Progression einer bereits bestehenden VaD.
- [Maßnahmen der Neurorehabilitation, v.a. nach Schlaganfall, ausnahmsweise auch bei Demenz im Rahmen einer schweren subkortikalen ischämischen VaD.
- [die symptomatische Pharmakotherapie von neuro-psychiatrischen Symptomen, wobei spezifische Zulassungen für die VaD nicht bestehen.
- [Die nicht-medikamentöse Begleittherapie.

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

Bedeutung vaskulärer Risikofaktoren

Die meisten der bekannten Risikofaktoren für Schlaganfall sind etablierte Risikofaktoren für eine Demenz. Hierzu zählen nicht behandelbare Risikofaktoren (Alter) und behandelbare Risikofaktoren (Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung, Vorhofflimmern, vorangegangener Schlaganfall, KHK, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz sowie Lebensstilfaktoren [Rauchen, Bewegungsmangel, Übergewicht]) (Dichgans & Zietemann, 2012). Viele dieser Faktoren sind zwischenzeitlich auch als Risikofaktoren für eine VaD etabliert. Das Gleiche gilt interessanterweise für die AD. Als Ursache für die Assoziation zwischen vaskulären Risikofaktoren und AD wird u.a. angesehen, dass vaskuläre Läsionen die Schwelle zur klinischen Manifestation einer Demenz herabsetzen (Mixed Dementia) (Dichgans

& Zietemann, 2012; Dichgans & Leys, in press). Eine rezente Meta-Analyse und ein systematischer Review der Literatur legen nahe, dass bei bestehender Demenz das Vorhandensein der Risikofaktoren Diabetes, Rauchen und Herzinsuffizienz mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist (van de Vorst et al., 2016).

Sekundärprävention der zerebrovaskulären Grundkrankheit

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

Antihypertensiva

Die PROGRESS-Studie mit 6105 Patienten nach transitorisch ischämischer Attacke (TIA) oder ischämischem Insult zeigte bei Patienten, die im Verlauf einen weiteren Insult erlitten, ein reduziertes Risiko, eine Demenz zu entwickeln, wenn sie mit dem ACE-Hemmer Perindopril in Kombination mit dem Diuretikum Indapamid behandelt wurden (Tzourio et al., 2003). Durch diese Therapie wird auch die Entwicklung von WML verlangsamt (Dufouil et al., 2005). Es ist anzunehmen, dass dieser Effekt nicht ein spezifischer Substanzeffekt, sondern ein Effekt der Blutdruckreduktion ist.

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

Die SPS3 Studie war eine Sekundärpräventionsstudie an 3020 Patienten mit einem lakunären Schlaganfall (Pearce et al., 2014). In einer prädefinierten Sekundäranalyse wurde der Effekt einer intensiven Blutdrucksenkung (Ziel: systolischer Blutdruck <130mmHg) mit einer moderaten Blutdrucksenkung (Ziel: 130–149mmHg) auf kognitive Funktion (gemessen mittels CASI Z score) untersucht. Die mediane Behandlungsdauer betrug 3 Jahre. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und auch keine Interaktion mit der begleitenden Blutdruckbehandlung (2. Behandlungsarm, s.u.).

Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzen

In einer prädefinierten Subgruppenanalyse der PROFESS-Studie wurde untersucht, ob Telmisartan bzw. Thrombozytenfunktionshemmer die Entwicklung einer Demenz bei Patienten verhindern, die bereits eine zerebrale Ischämie erlitten haben (Diener et al., 2008). PROFESS

war eine randomisierte Studie mit einem faktoriellen Design, die Telmisartan mit Placebo verglich und die Kombination von Acetylsalicylsäure und retardiertem Dipyridamol mit Clopidogrel (Yusuf et al., 2008; Sacco et al., 2008). Bei allen Patienten wurde 4 Wochen nach Studieneinschluss sowie am Ende der Studie das Vorliegen einer Demenz mit dem MMSE untersucht. Für den Vergleich von Telmisartan mit Placebo ergab sich kein Unterschied. Dies galt auch für Patienten mit einem MMSE-Wert von <24. Ebenso bestand kein Unterschied zwischen Clopidogrel und der Kombination von Acetylsalicylsäure und retardiertem Dipyridamol. Dies wäre theoretisch möglich gewesen, da Dipyridamol auch neuroprotektive Eigenschaften im Tierexperiment hat.

In SPS wurde in einem 2x2 faktoriellen Design neben der antihypertensiven Therapie (s.o.) auch die einmal tägliche Gabe von Acetylsalicylsäure plus Clopidogrel mit der Gabe von Acetylsalicylsäure plus Placebo verglichen. Zwischen den Behandlungsgruppen fand sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des sekundären, kognitiven Endpunkts (Entwicklung der CASI scores von Baseline zu follow-up) (Pearce et al., 2014).

Studien zum Einsatz von Antikoagulanzen zur Prophylaxe oder Progression einer VaD liegen nicht vor.

Lipidsenker

Auch wenn in Beobachtungsstudien keine oder nur eine schwache Assoziation zwischen Dyslipoproteinämien und Schlaganfallinzidenz nachgewiesen werden konnte, zeigen Studien an Patienten mit und ohne nachgewiesener koronarer Herzkrankheit (KHK), dass durch eine LDL-Cholesterinsenkung mit Statinen oder Statinen mit Ezetimib das Risiko für ischämische Schlaganfälle gesenkt werden kann (Cholesterol Treatment Trialists et al., 2015; Cannon et al., 2015). Patienten mit Nachweis einer Atherosklerose sollten deshalb, ähnlich aggressiv wie KHK-Patienten, hinsichtlich Lipidstoffwechselstörungen behandelt werden. Nachdem ursprünglich davon ausgegangen worden war, dass eine Lipidsenkung insbesondere mit Statinen kognitive Funktionen günstig beeinflussen kann, legen neuere Studien und Metaanalysen nahe, dass eine Statintherapie keinen günstigen Effekt auf die Demenzentwicklung hat (weder auf eine VaD noch auf eine Alzheimer Demenz) (Miida et al., 2007; Burns et al., 2006; McGuinness et al., 2016). Dies wird auch durch eine Cochrane-Analyse bestätigt, die zeigt, dass eine Statintherapie weder eine kognitive Verschlechterung noch eine Demenz verhindern kann (McGuinness et al., 2016). Gleichzeitig zeigt eine Metaanalyse aber auch, dass es zu keiner Verschlechterung der kognitiven Funktion unter einer Statintherapie kommt.

Von besonderer Bedeutung ist dies, angesichts der neu zugelassenen PCSK9 Inhibitoren (Alirocumab und Evolocumab), bei welchen in Phase 3, Studien eine Häufung von sogenannten „neuro-cognitive events“ beobachtet worden war (Robinson et al., 2015; Sabatine et al., 2015). Ein entsprechendes Signal findet sich auch in einer Metaanalyse (Lipinski et al., 2016). Ob sich

dies auch in größeren, länger andauernden Studien bestätigt, ist offen und wird derzeit intensiv untersucht. Mit diesbezüglichen Daten ist 2017 zu rechnen.

Die Indikation zur lipidsenkenden Therapie sollte deshalb gegebenenfalls aufgrund begleitender vaskulärer Manifestationen gestellt werden, nicht jedoch aufgrund kognitiver Defizite. Die bisher publizierten Daten beziehen sich auf Statine sowie auf Ezetimib. Zu anderen Lipidsenkern (Fibrate, Gallensäurebinder, Nikotinsäure, PCSK9 Inhibitoren) liegen keine Daten vor.

Diabetes

Epidemiologische Studien belegen eine Assoziation von Diabetes mellitus und kognitiven Störungen. So ist das Risiko von Diabetikern für eine vaskuläre Demenz oder Alzheimer-Erkrankung gegenüber Nicht-Diabetikern erhöht und der Diabetes mellitus stellt einen unabhängigen Risikofaktor für demenzielle Verläufe nach Schlaganfall dar (Pasquier et al., 2006; Ahtiluoto et al., 2010; Arntzen et al., 2011; Biessels et al., 2005; Murthy et al., 2010). Unklar ist, ob für diese Assoziationen die Hyperglykämie oder die mit dem Diabetes mellitus assoziierten vaskulären Risikofaktoren wie Dyslipoproteinämie und Hypertonus verantwortlich sind (Onyike, 2006). Für letztere Hypothese spricht, dass auch Adipositas ohne Diabetes mit Demenz assoziiert ist (Xu et al., 2011). Daneben scheinen toxische Glukoseprodukte (advanced glycation end products, AGE) an Gehirngefäßen besonders schädlich zu sein (Niiya et al., 2006). Schließlich könnte Insulin auch eine direkte Rolle bei der Entwicklung der vaskulären Demenz spielen. Insulin kann die synaptische Plastizität modulieren, wie auch den Stoffwechsel von Beta-Amyloid und Tau beeinflussen (Biessels et al., 2005). An der Aufklärung der molekularen Verknüpfungspunkte zwischen Diabetes und Demenz wird derzeit intensiv geforscht (Cole et al., 2007). Aufgrund bisher publizierter Daten ist aber unklar, ob es eine direkte Insulinresistenz des Gehirns gibt oder ob die beobachteten Veränderungen Folge einer allgemeinen Insulinresistenz und damit des metabolischen Syndroms sind (de la Monte & Wands, 2005). Weiterhin stellen rezidivierende schwere Hypoglykämien (als Therapiefolge) einen Risikofaktor für VaD dar (Whitmer et al., 2009). Zusammenfassend gibt es eine gut belegte Assoziation zwischen Diabetes mellitus und vaskulärer Demenz. Diese wird durch klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren, toxische Glukoseprodukte, Insulineffekte und möglicherweise rezidivierende, schwere Hypoglykämien vermittelt.

Zu den übrigen der o.g. vaskulären Risikofaktoren für eine VaD liegen bislang nur wenige oder gar keine Daten aus kontrollierten Therapiestudien vor (Dichgans & Zietemann, 2012).

Weitere, spezielle Therapieformen

Nichtmedikamentöse Therapie

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

Experimentelle Therapien

Der überzeugendste Hinweis auf einen Einfluss diätetischer Faktoren auf kognitive Funktionen findet sich in Studien zu Vitamin E (einem Antioxidans), Fisch, n-3 ungesättigten Fettsäuren, Vitamin B12 und Folsäure, d.h. Bestandteilen der sogenannten Mediterranen Diät (Scarmeas et al., 2009; Dichgans & Zietemann, 2012). Verschiedene prospektive Beobachtungsstudien legen nahe, dass die Einhaltung einer Mediterranen Diät mit einem niedrigeren Risiko für eine Alzheimer Demenz und mit einem niedrigeren Risiko für kognitiven Abbau assoziiert ist (Scarmeas et al., 2009; Martínez-Lapiscina et al., 2013; Ngandu et al. 2015). Jedoch fehlen bislang spezifische Daten zur VaD (Dichgans & Zietemann, 2012). Die postmenopausale Östrogensubstitution führt nicht zu einer Reduktion der vaskulären Demenz.

Unwirksame Therapien

Die alte Vorstellung eines „Bedarfshochdrucks“ bei „zerebrovaskulärer Insuffizienz“ wurde verlassen, da eine Senkung des Blutdrucks wesentlich für die Sekundärprophylaxe ist. Eine schrittweise Senkung soll eine Anpassung der zerebralen Autoregulation an den sinkenden systemischen Druck ermöglichen.

Antidementiva und Nootropika

Siehe S3-Leitlinie „Demenzen“.

Psychiatrische Therapie

Demenz-assoziierte psychiatrische Symptome, d.h. Störungen des Erlebens und Verhaltens, führen u.U. zu hohen emotionalen und lebenspraktischen Belastungen. Sie können z.T. durch Maßnahmen der „Milieuthherapie“, z.T. mit Medikamenten behandelt werden. In Bezug auf Medikamente gelten die folgenden Empfehlungen:

- [Vor der Gabe von Psychopharmaka sollte geprüft werden, ob ein äußerer Stressor oder innerer Auslöser besteht und behoben werden kann, z.B. Schmerz, Hunger, Dehydratation, Schlafstörung, Abführprobleme, internistische Erkrankungen, zwischenmenschliche Konflikte, ungeeignete Medikamente etc.
- [Wenn eine begleitende Alzheimer- oder Lewy-Körperchen-Demenz möglich oder wahrscheinlich erscheint, sollte zunächst ein Acetylcholinesterasehemmer angesetzt und in der Dosis aufgebaut werden.
- [Für Patienten mit allein vaskulärer Demenz reicht die vorliegende Evidenz nicht aus wissenschaftlich fundierte und differenzierte Empfehlungen zu geben. Daher werden hier allgemeine Empfehlungen gegeben, die z.T. aus den bei der Alzheimer Demenz gewonnenen Erkenntnissen abgeleitet sind.
- [Psychopharmaka sind wirksam zur Linderung von Symptomen wie Wahn, Angst, Reizbarkeit, Halluzinationen, Unruhe, Schlafstörung und Depression. Wenn eine begleitende Alzheimer- oder Lewy-Körperchen-Demenz möglich oder wahrscheinlich erscheint, gelten allein die für diese Erkrankungen vorliegenden Leitlinien. Insbesondere ist Vorsicht geboten bei der Verwendung von allen anticholinerg wirksamen Mitteln, Benzodiazepinen, Opioid-Analgetika und klassischen Neuroleptika. Die Dosierungen müssen niedrig gewählt werden. Grundsätzlich geeignet sind u.a. Risperidon (cave: potentielle vaskuläre Risiken bei VaD) und Haloperidol gegen wahnhaftige Störungen und gereizt/aggressive Verhaltensweisen, SSRIs und SSNRIs gegen Depression, kurzwirksame Benzodiazepine bei akuten Angst- und Erregungszuständen, Melperon und Dipiperon bei Unruhe und Schlafstörung. Wenn sehr wahrscheinlich eine allein vaskuläre Schädigung vorliegt, sind die Anwendungsbeschränkungen gegenüber den o.g. Medikamentengruppen weniger streng.
- [Benzodiazepine: Diese Medikamente sollten wegen ihrer Nebenwirkungen, u.a. auf die Kognition, nur ausnahmsweise und in Einzeldosen gegeben werden. Abweichend hiervon können Sie bei Benzodiazepin-abhängigen Patienten regelmäßiger zur Behandlung von Angst, Agitation und Aggressivität eingesetzt werden, sollten aber generell sparsam verwendet werden. Vorteile sind u.a. der rasche Wirkungseintritt und der angstlösende Effekt. Nachteile sind u.a. die Gefahr von Abhängigkeit und Stürzen.
- [Antidepressiva: Unterschiedliche Antidepressiva können in folgenden Indikationen wirksam sein: Depression, Angststörungen, gestörte Impulskontrolle, Affektlabilität, Unruhe, Schlafstörung. Sie sind i.A. nebenwirkungsärmer als Benzodiazepine und Neuroleptika (Seitz et al., 2011), wenngleich nicht alle Studien einen überzeugenden Effekt bei Demenzkranken ergaben (Weintraub et al., 2010). Auf klassische trizyklische Antidepressiva sollte wegen des erhöhten Nebenwirkungspotentials bei Demenz und allgemein bei geriatrischen Patienten ganz verzichtet werden (auch Trimipramin). SSRIs wie Sertralin und Cipramil und SSNRIs wie Venlafaxin und Duloxetin können eingesetzt werden, wenn erforderlich auch zur Mitbehandlung von Angehörigen, die unter Depression leiden (Lavretsky et al., 2010). Anders als die vorgenannten Wirkstoffe hat Mirtazapin einen mild sedierenden und Schlaf-anstoßenden Effekt.

- [Hochpotente Neuroleptika: Konventionelle Neuroleptika mit dem Risiko eines symptomatischen Parkinson-Syndroms sowie anderen erheblichen Nebenwirkungsrisiken dürfen bei Demenz-Patienten mit Bewegungsstörungen nicht eingesetzt werden. Dies gilt, eingeschränkt, auch für Risperidon. Quetiapin ist grundsätzlich geeignet. Clozapin ist aufgrund seiner zentral-anticholinergen Wirkung nicht geeignet. Atypische Neuroleptika zeigten in Zulassungsstudien ein erhöhtes Sterberisiko (Schneider et al., 2005). Ein randomisierter, verblindeter Absetzversuch langfristig verordneter Neuroleptika steigerte die Überlebenschancen der Medikamenten-freien dementen Patienten signifikant (Ballard et al., 2009). Risikofaktoren für Todesfälle waren hohes Alter, fortgeschrittene Demenz, kardiale und zerebrovaskuläre Risiken und andere somatische Erkrankungen. Bei Patienten mit vaskulären Hirnveränderungen liegen diese Risikofaktoren häufiger vor als bei Patienten mit einer reinen Alzheimer-Demenz. Entsprechend restriktiv hinsichtlich Dosierung und Behandlungsdauer müssen atypische Neuroleptika eingesetzt werden (z.B. Risperidon 0,5 bis 1mg/d, Quetiapin 25 bis 50mg/d). Die Nutzen-Risiko-Relation muss im Einzelfall sorgfältig und wiederholt abgewogen werden. Auslassversuche sollten unternommen werden um zu prüfen, ob diese Substanzen noch gebraucht werden.
- [Niedrigpotente Neuroleptika: Melperon (Einzeldosis: 25mg) und Dipiperon (Einzeldosis: 40mg) sind geeignete und zugelassene Sedativa, um Unruhe und Schlafstörung bei Demenzpatienten zu behandeln. Die Wirkdauer ist zeitlich begrenzt, so dass bei abendlicher Gabe die Wirkung i.d.R. nicht bis zum nächsten Morgen anhält. Bei Bedarf kann die Dosis schrittweise auf zunächst 2 bis 4 Einzeldosen gesteigert werden, im Einzelfall höher. Die Verträglichkeit ist i.A. gut, es kann jedoch zu orthostatischer Hypotension mit nächtlicher Sturzgefahr kommen. Anticholinerg wirksame Sedativa und niedrigpotente Neuroleptika wie z.B. Promethazin, Levomeprozazin sollten nicht gegeben werden.

Besonderheiten für die Schweiz

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

Expertengruppe

Prof. Dr. Martin Dichgans, Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung, Klinikum der Universität München

Prof. Dr. Michael Böhm, Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg/Saar

Prof. Dr. Hans-Christoph Diener, Neurologische Klinik, Universitätsklinik Essen

Prof. Dr. Gerhard F. Hamann, Klinik für Neurologie und Neurologische Rehabilitation,

Bezirkskrankenhaus Günzburg

Dr. med. Dipl. Psych. Heinz-Peter Herbst, Neurozentrum Sophienstraße, Stuttgart

Prof. Dr. Jens Minnerup, Klinik für Allgemeine Neurologie, Münster

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

Prof. Dr. Gabor Petzold, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. (DZNE),

Bonn; Schwerpunkt Vaskuläre Neurologie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinik Bonn

Prof. Dr. Klaus Schmidtke, Rehabilitationsklinik Klausenbach, Nordrach, und Abt.

Neurogeriatrie, Ortenau-Klinikum Offenburg

Prof. Dr. Inga Zerr, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. (DZNE),

Göttingen

Für Österreich:

Prof. Dr. Stefan Kiechl, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck

Für die Schweiz:

PD Dr. Nils Peters, Neurologische Klinik und Stroke Center, Basel

PD Dr. Simon Jung, Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital Bern

Federführend

Prof. Dr. Martin Dichgans, Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung, Klinikum der Universität München

E-Mail: martin.dichgans@med.uni-muenchen.de

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S1

Erklärung und Prüfung von Interessen

Alle Mitwirkenden der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen mit dem Formular der AWMF (Version vom 30. Juni 2016) rechtzeitig und vollständig ausgefüllt beim Koordinator eingereicht.

Alle Interessenerklärungen wurden durch einen anonymen, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN auf potenzielle thematisch relevante Interessenkonflikte geprüft. Danach liegen keine die Objektivität der Beiträge einschränkende potenziellen Interessenkonflikte vor:

„Die Leitlinie ist ausgewogen und die Autoren erwähnen explizit, dass aktuell keine zugelassene, wissenschaftlich belegte medikamentöse Therapie existiert. Zudem wird auf veröffentlichte S3-Leitlinien verwiesen. Die in der Leitlinie erwähnten Medikamente basieren auf evidenzbasierten Studien, sodass keine themenbezogenen relevanten Interessenkonflikte zu erkennen sind. In der Gesamtschau sind insbesondere unter Berücksichtigung der 50-Prozent-Regel der DGN (d.h., mindestens die Hälfte der Mitwirkenden dürfen keine themenbezogenen potenziellen Interessenkonflikte besitzen) keine themenbezogenen potenziellen Interessenskonflikte zu erkennen. Es wurden Interessenerklärungen von 13 Autoren durchgesehen, die allesamt keinen Interessenkonflikt attestieren.“

Die ausführlichen Interessenerklärungen aller Mitwirkenden sind beim Koordinator hinterlegt und können bei berechtigtem Interesse angefordert werden.

Finanzierung der Leitlinie

Die Arbeit aller Mitglieder der Leitliniengruppe erfolgte ehrenamtlich und ohne Honorar.

Methodik der Leitlinienentwicklung

Es handelt sich um eine S1-Leitlinie.

Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Die Mitglieder der Leitliniengruppe wurden von den Fachgesellschaften bestätigt (Prof. Böhm für die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie)

Recherche und Auswahl der wissenschaftlichen Belege

Es erfolgte eine aktualisierte Literaturrecherche unter Hinzuziehung von PubMed und anderen gängigen Datenbanken.

Verfahren zur Konsensfindung

Für die Konsensbildung kam ein modifiziertes Delphiverfahren zum Einsatz.

Abkürzungen

AD: Alzheimer Demenz

AHA: American Heart Association

CAA: zerebrale Amyloidangiopathie

ICB: Intrazerebrale Blutung

PSD: Post-Stroke-Demenz

SSID: Single Strategic Infarct Dementia

VaD: Vaskuläre Demenz

VCI: Vascular Cognitive Impairment

VaMCI: Vascular Milde Cognitive Impairment

VCIND: Vascular Cognitive Impairment No Dementia

Literatur

- [Ahtiluoto, S., Polvikoski, T., Peltonen, M., Solomon, A., Tuomilehto, J., Winblad, B., Sulkava, R., and Kivipelto, M. (2010). Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. *Neurology* 75, 1195-1202.
- [Arntzen, K.A., Schirmer, H., Wilsgaard, T., and Mathiesen, E.B. (2011). Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: the Tromso study. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 18, 737-743.
- [Auer, D.P., Putz, B., Gossli, C., Elbel, G., Gasser, T., and Dichgans, M. (2001). Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology* 218, 443-451.
- [Ballard, C., Hanney, M.L., Theodoulou, M., Douglas, S., McShane, R., Kossakowski, K., Gill, R., Juszcak, E., Yu, L.M., Jacoby, R., et al. (2009). The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet neurology* 8, 151-157.
- [Beaufort, N., Scharrer, E., Lux, V., Ehrmann, M., Haffner, C., and Dichgans, M. (2015). Reply to Liu et al.: Loss of TGF-beta signaling in CARASIL pathogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112, E1694.
- [Biessels, G.J., Kappelle, L.J., and Utrecht Diabetic Encephalopathy Study, G. (2005). Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem Soc Trans* 33, 1041-1044.
- [Boyle, P.A., Yu, L., Nag, S., Leurgans, S., Wilson, R.S., Bennett, D.A., and Schneider, J.A. (2015). Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. *Neurology* 85, 1930-1936.
- [Burns, A., O'Brien, J., group, B.A.P.D.C., Auriacombe, S., Ballard, C., Broich, K., Bullock, R., Feldman, H., Ford, G., Knapp, M., et al. (2006). Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 20, 732-755.
- [Cannon, C.P., Blazing, M.A., Giugliano, R.P., McCagg, A., White, J.A., Theroux, P., Darius, H., Lewis, B.S., Ophuis, T.O., Jukema, J.W., et al. (2015). Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine* 372, 2387-2397.
- [Cholesterol Treatment Trialists, C., Fulcher, J., O'Connell, R., Voysey, M., Emberson, J., Blackwell, L., Mihaylova, B., Simes, J., Collins, R., Kirby, A., et al. (2015). Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 385, 1397-1405.
- [Cole, A.R., Astell, A., Green, C., and Sutherland, C. (2007). Molecular connexions between dementia and diabetes. *Neurosci Biobehav Rev* 31, 1046-1063.
- [de la Monte, S.M., and Wands, J.R. (2005). Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 7, 45-61.
- [Deuschl, G., Maier, W., et al. (2016). S3-Leitlinie Demenzen. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien

- [Dichgans, M. (2009). Cognition in CADASIL. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 40, S45-47.
- [Dichgans, M., and Leys, D. (in press). Vascular Cognitive Impairment. *Circulation research*.
- [Dichgans, M., and Zietemann, V. (2012). Prevention of vascular cognitive impairment. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 43, 3137-3146.
- [Diener, H.C., Sacco, R.L., Yusuf, S., Cotton, D., Ounpuu, S., Lawton, W.A., Palesch, Y., Martin, R.H., Albers, G.W., Bath, P., et al. (2008). Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) trial: a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet neurology* 7, 875-884.
- [Dubois, B., Feldman, H.H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J.L., Blennow, K., DeKosky, S.T., Gauthier, S., Selkoe, D., Bateman, R., et al. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet neurology* 13, 614-629.
- [Duering, M., Zieren, N., Herve, D., Jouvent, E., Reyes, S., Peters, N., Pachai, C., Opherk, C., Chabriat, H., and Dichgans, M. (2011). Strategic role of frontal white matter tracts in vascular cognitive impairment: a voxel-based lesion-symptom mapping study in CADASIL. *Brain: a journal of neurology* 134, 2366-2375.
- [Dufouil, C., Chalmers, J., Coskun, O., Besancon, V., Bousser, M.G., Guillon, P., MacMahon, S., Mazoyer, B., Neal, B., Woodward, M., et al. (2005). Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation* 112, 1644-1650.
- [Erkinjuntti, T., Kurz, A., Gauthier, S., Bullock, R., Lilienfeld, S., and Damaraju, C.V. (2002). Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 359, 1283-1290.
- [Folstein, M.F., Folstein, S.E., and McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189-198.
- [Gold, G., Kovari, E., Herrmann, F.R., Canuto, A., Hof, P.R., Michel, J.P., Bouras, C., and Giannakopoulos, P. (2005). Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia, and deep white matter lacunes in brain aging and dementia. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 36, 1184-1188.
- [Gorelick, P.B., Scuteri, A., Black, S.E., Decarli, C., Greenberg, S.M., Iadecola, C., Launer, L.J., Laurent, S., Lopez, O.L., Nyenhuis, D., et al. (2011). Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 42, 2672-2713.
- [Hachinski, V., Iadecola, C., Petersen, R.C., Breteler, M.M., Nyenhuis, D.L., Black, S.E., Powers, W.J., DeCarli, C., Merino, J.G., Kalra, R.N., et al. (2006). National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 37, 2220-2241.
- [Haffner, C., Malik, R., and Dichgans, M. (2016). Genetic factors in cerebral small vessel disease and their impact on stroke and dementia. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 36, 158-171.

- [Hara, K., Shiga, A., Fukutake, T., Nozaki, H., Miyashita, A., Yokoseki, A., Kawata, H., Koyama, A., Arima, K., Takahashi, T., et al. (2009). Association of HTRA1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *The New England journal of medicine* 360, 1729-1739.
- [Ihl, R., Bachinskaya, N., Korczyn, A.D., Vakhapova, V., Tribanek, M., Hoerr, R., Napryeyenko, O., and Group, G.S. (2011). Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 26, 1186-1194.
- [Ihl, R., Tribanek, M., Bachinskaya, N., and Group, G.S. (2012). Efficacy and tolerability of a once daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761(R) in Alzheimer's disease and vascular dementia: results from a randomised controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 45, 41-46.
- [Jorm, A.F. (1994). A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychol Med* 24, 145-153.
- [Kalaria, R.N. (2016). Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. *Acta neuropathologica* 131, 659-685.
- [Kaufer, D.I., Cummings, J.L., Ketchel, P., Smith, V., MacMillan, A., Shelley, T., Lopez, O.L., and DeKosky, S.T. (2000). Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12, 233-239.
- [Kreipe, H., Alm, P., Olsson, H., Hauberg, M., Fischer, L., and Parwaresch, R. (1993). Prognostic significance of a formalin-resistant nuclear proliferation antigen in mammary carcinomas as determined by the monoclonal antibody Ki-S1. *Am J Pathol* 142, 651-657.
- [Lavretsky, H., Siddarth, P., and Irwin, M.R. (2010). Improving depression and enhancing resilience in family dementia caregivers: a pilot randomized placebo-controlled trial of escitalopram. *Am J Geriatr Psychiatry* 18, 154-162.
- [Lipinski, M.J., Benedetto, U., Escarcega, R.O., Biondi-Zoccai, G., Lhermusier, T., Baker, N.C., Torguson, R., Brewer, H.B., Jr., and Waksman, R. (2016). The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *European heart journal* 37, 536-545.
- [Lithell, H., Hansson, L., Skoog, I., Elmfeldt, D., Hofman, A., Olofsson, B., Trenkwalder, P., Zanchetti, A., and Group, S.S. (2003). The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *Journal of hypertension* 21, 875-886.
- [Martínez-Lapiscina, E.H., Clavero, P., Toledo, E., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., San Julián, B., Sanchez-Tainta, A., Ros, E., Valls-Pedret, C., and Martinez-Gonzalez, M.Á. (2013). Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84, 1318-25.
- [McGuinness, B., Craig, D., Bullock, R., and Passmore, P. (2016). Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD003160.
- [Mead, S., James-Galton, M., Revesz, T., Doshi, R.B., Harwood, G., Pan, E.L., Ghiso, J., Frangione, B., and Plant, G. (2000). Familial British dementia with amyloid angiopathy: early clinical, neuropsychological and imaging findings. *Brain : a journal of neurology* 123 (Pt 5), 975-991.
- [Miida, T., Takahashi, A., and Ikeuchi, T. (2007). Prevention of stroke and dementia by statin therapy: experimental and clinical evidence of their pleiotropic effects. *Pharmacol Ther* 113, 378-393.

- [Moulin, S., Labreuche, J., Bombois, S., Rossi, C., Boulouis, G., Henon, H., Duhamel, A., Leys, D., and Cordonnier, C. (2016). Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *Lancet neurology* 15, 820-9.
- [Murthy, S.B., Jawaid, A., Qureshi, S.U., Kalkonde, Y., Wilson, A.M., Johnson, M.L., Kunik, M.E., and Schulz, P.E. (2010). Does diabetes mellitus alter the onset and clinical course of vascular dementia? *Behav Neurol* 23, 145-151.
- [Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bedirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J.L., and Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 53, 695-699.
- [Niiya, Y., Abumiya, T., Shichinohe, H., Kuroda, S., Kikuchi, S., Ieko, M., Yamagishi, S., Takeuchi, M., Sato, T., and Iwasaki, Y. (2006). Susceptibility of brain microvascular endothelial cells to advanced glycation end products-induced tissue factor upregulation is associated with intracellular reactive oxygen species. *Brain Res* 1108, 179-187.
- [Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälähti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T., et al. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 6, 2255-63.
- [Nolan, K.A., Lino, M.M., Seligmann, A.W., and Blass, J.P. (1998). Absence of vascular dementia in an autopsy series from a dementia clinic. *Journal of the American Geriatrics Society* 46, 597-604.
- [Onyike, C.U. (2006). Cerebrovascular disease and dementia. *Int Rev Psychiatry* 18, 423-431.
- [Pasquier, F., Boulogne, A., Leys, D., and Fontaine, P. (2006). Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab* 32, 403-414.
- [Pearce, L.A., McClure, L.A., Anderson, D.C., Jacova, C., Sharma, M., Hart, R.G., and Benavente, O.R. (2014). Effects of long-term blood pressure lowering and dual antiplatelet treatment on cognitive function in patients with recent lacunar stroke: a secondary analysis from the SPS3 randomised trial. *Lancet neurology* 13, 1177-1185.
- [Pendlebury, S.T., and Rothwell, P.M. (2009). Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet neurology* 8, 1006-1018.
- [Peters, N., Holtmannspotter, M., Opherk, C., Gschwendtner, A., Herzog, J., Samann, P., and Dichgans, M. (2006). Brain volume changes in CADASIL: a serial MRI study in pure subcortical ischemic vascular disease. *Neurology* 66, 1517-1522.
- [Peters, N., Opherk, C., Danek, A., Ballard, C., Herzog, J., and Dichgans, M. (2005). The pattern of cognitive performance in CADASIL: a monogenic condition leading to subcortical ischemic vascular dementia. *Am J Psychiatry* 162, 2078-2085.
- [Pohjasvaara, T., Erkinjuntti, T., Vataja, R., and Kaste, M. (1997). Dementia three months after stroke. Baseline frequency and effect of different definitions of dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) cohort. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 28, 785-792.
- [Richards, A., van den Maagdenberg, A.M., Jen, J.C., Kavanagh, D., Bertram, P., Spitzer, D., Liszewski, M.K., Barilla-Labarca, M.L., Terwindt, G.M., Kasai, Y., et al. (2007). C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nature genetics* 39, 1068-1070.

- [Robinson, J.G., Farnier, M., Krempf, M., Bergeron, J., Luc, G., Averna, M., Stroes, E.S., Langslet, G., Raal, F.J., El Shahawy, M., et al. (2015). Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 372, 1489-1499.
- [Roman, G.C., Tatemichi, T.K., Erkinjuntti, T., Cummings, J.L., Masdeu, J.C., Garcia, J.H., Amaducci, L., Orgogozo, J.M., Brun, A., Hofman, A., et al. (1993). Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43, 250-260.
- [Sabatine, M.S., Giugliano, R.P., Wiviott, S.D., Raal, F.J., Blom, D.J., Robinson, J., Ballantyne, C.M., Somaratne, R., Legg, J., Wasserman, S.M., et al. (2015). Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 372, 1500-1509.
- [Sacco, R.L., Diener, H.C., Yusuf, S., Cotton, D., Ounpuu, S., Lawton, W.A., Palesch, Y., Martin, R.H., Albers, G.W., Bath, P., et al. (2008). Aspirin and extended-release dipyridamole versus clopidogrel for recurrent stroke. *The New England journal of medicine* 359, 1238-1251.
- [Sachdev, P., Kalaria, R., O'Brien, J., Skoog, I., Alladi, S., Black, S.E., Blacker, D., Blazer, D.G., Chen, C., Chui, H., et al. (2014). Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 28, 206-218.
- [Saxby, B.K., Harrington, F., Wesnes, K.A., McKeith, I.G., and Ford, G.A. (2008). Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology* 70, 1858-1866.
- [Scarmeas, N., Stern, Y., Mayeux, R., Manly, J.J., Schupf, N., and Luchsinger, J.A. (2009). Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Archives of neurology* 66, 216-225.
- [Scarmeas, N., Luchsinger, J.A., Schupf, N., Brickman, A.M., Cosentino, S., Tang, M.X., and Stern, Y. (2009). Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 302, 627-37.
- [Schneider, J.A., Arvanitakis, Z., Bang, W., and Bennett, D.A. (2007). Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 69, 2197-2204.
- [Schneider, J.A., Arvanitakis, Z., Leurgans, S.E., and Bennett, D.A. (2009). The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Annals of neurology* 66, 200-208.
- [Schneider, L.S., Dagerman, K.S., and Insel, P. (2005). Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 294, 1934-1943.
- [Smith, E.E., Schneider, J.A., Wardlaw, J.M., and Greenberg S.M. (2012). Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. *Lancet Neurol* 11, 772-82.
- [Sonnen, J. A., Larson, E. B., Crane, P. K., Haneuse, S., Li, G., Schellenberg, G.D., Craft, S., Leverenz, J. B., and Montine, T. J. (2007). Pathological correlates of dementia in a longitudinal, population-based sample of aging. *Ann Neurol* 62, 406-413.
- [Seitz, D.P., Adunuri, N., Gill, S.S., Gruneir, A., Herrmann, N., and Rochon, P. (2011). Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, CD008191.
- [Snowdon, D.A., Greiner, L.H., Mortimer, J.A., Riley, K.P., Greiner, P.A., and Markesbery, W.R. (1997). Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 277, 813-817.

- [Tzourio, C., Anderson, C., Chapman, N., Woodward, M., Neal, B., MacMahon, S., Chalmers, J., and Group, P.C. (2003). Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 163, 1069-1075.
- [Weintraub, D., Rosenberg, P.B., Drye, L.T., Martin, B.K., Frangakis, C., Mintzer, J.E., Porsteinsson, A.P., Schneider, L.S., Rabins, P.V., Munro, C.A., et al. (2010). Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease: week-24 outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry* 18, 332-340.
- [Whitmer, R.A., Karter, A.J., Yaffe, K., Quesenberry, C.P., Jr., and Selby, J.V. (2009). Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 301, 1565-1572.
- [van de Vorst, I.E., Koek, H.L., de Vries, R., Bots, M.L., Reitsma, J.B., and Vaartjes, I. (2016). Effect of Vascular Risk Factors and Diseases on Mortality in Individuals with Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc* 64, 37-46.
- [Xu, W.L., Atti, A.R., Gatz, M., Pedersen, N.L., Johansson, B., and Fratiglioni, L. (2011). Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study. *Neurology* 76, 1568-1574.
- [Yusuf, S., Diener, H.C., Sacco, R.L., Cotton, D., Ounpuu, S., Lawton, W.A., Palesch, Y., Martin, R.H., Albers, G.W., Bath, P., et al. (2008). Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 359, 1225-1237.
- [Zhang-Nunes, S.X., Maat-Schieman, M.L., van Duinen, S.G., Roos, R.A., Frosch, M.P., and Greenberg, S.M. (2006). The cerebral beta-amyloid angiopathies: hereditary and sporadic. *Brain Pathol* 16, 30-39.



Impressum

© 2017 Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Reinhardstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Christian Gerloff (stellv.)

Redaktionsleitung

Prof. Dr. med. Christian Weimar

Mitglieder (alphabetisch)

Prof. Dr. med. Peter Berlit (Vertreter der Chefarzte), Prof. Dr. med. Günther Deuschl, Prof. Dr. med. Christian Elger, Prof. Dr. med. Matthias Endres, Prof. Dr. med. Ralf Gold, Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, Prof. Dr. med. Andreas Hufschiemdt, Prof. Dr. med. Thomas Lempert, Prof. Dr. med. Heinrich Mattle (Vertreter der SNG), Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen), Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. med. Hans Walter Pfister, Prof. Dr. med. Heinz Reichmann, PD Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff, Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch, Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN), Prof. Dr. med. Christian Weimar, Prof. Dr. med. Michael Weller

Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN: Christian Weimar, Essen;
Redaktion: Frank Miltner, Katja Ziegler, albertZWEI media GmbH, Oettingenstr. 25, 80538 München;
Clinical Pathways: Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschiemdt

Kontakt: leitlinien@dgn.org