

Gemischte Demenz

Alzheimer-Krankheit und vaskuläre Demenz treten oft kombiniert auf

Bis anhin werden die Alzheimer-Krankheit und die vaskuläre Demenz oft noch separat betrachtet und voneinander abgegrenzt; gerade bei Hochbetagten kommt es jedoch häufig zu Interaktionen zwischen beiden Demenzformen. Eine solche Kombination wird heute oft als gemischte Demenz bezeichnet. Kenneth M. Langa et al. beleuchten das Thema in einem JAMA-Beitrag.

JOURNAL OF THE AMERICAN
MEDICAL ASSOCIATION

Dass die beiden Demenzformen miteinander zusammenhängen, zeigen nicht nur klinische Erfahrungen, sondern auch zahlreiche Autopsiebefunde. Die charakteristischen Hirnläsionen der Alzheimer-Krankheit, namentlich die extrazellulären Plaques und intrazellulären neurofibrillären Tangles, sowie jene der vaskulären Demenz, wie multiple subkortikale lakunäre Infarkte und infarktischämische periventriculäre Leukoencephalopathie, treten demnach oft gemeinsam auf. Autopsiestudien, die an Demenzkliniken durchgeführt wurden, zeigten eine koexistierende Pathologie bei mindestens jedem vierten Patienten. In bevölkerungsbasierten Autopsiestudien findet sich die Kombination von vaskulärer und Alzheimer-Demenz noch viel häufiger – in bis zu 60 Prozent der Fälle. Die Unterschiede erklären sich, nach Auffassung der JAMA-Autoren, wahrscheinlich aus dem Umstand, dass die Patienten älter sind und mehr Komorbiditäten aufweisen als jene, die an Demenzzentren überwiesen werden.

Merksätze

- Im höheren Lebensalter steigt die Prävalenz der gemischten Demenz deutlich an.
- Bis anhin bestehen aber noch keine einheitlichen Auffassungen über die diagnostischen Kriterien und die genaue Definition der gemischten Demenz.
- Cholinesterasehemmer und NMDA-Antagonisten (Memantin) scheinen gewisse und zeitlich befristete Therapieeffekte zu haben.
- Die Therapie eines Bluthochdrucks hat offenbar präventive Wirkung, wie vor allem Untersuchungen mit dem Kalziumantagonisten Nitrendipin gezeigt haben.
- Statine senken zwar das kardiovaskuläre Risiko, vermögen aber nach derzeitigem Kenntnisstand keinen Einfluss auf kognitive Parameter zu nehmen.
- Die Bedeutung von Vitamin E wird unterschiedlich beurteilt. Eine eindeutige Therapieempfehlung gibt es zurzeit nicht.
- Zum präventiven Effekt von Aspirin gibt es Beobachtungen, aber keine aussagekräftigen randomisierten Studien.

Uneinheitliche Begriffslage

Die Betrachtung der gemischten Demenz ist allerdings durch den Umstand verkompliziert, dass es bis anhin an einer übereinstimmenden Auffassung hinsichtlich Diagnosekriterien und Terminologie mangelt. Die diagnostischen Kriterien des National Institute of Neurological Disorders and Stroke Association (NINDS) und der Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN) führen den Begriff der gemischten Demenz überhaupt nicht. Stattdessen wird dort von «Alzheimer-Krankheit mit zerebrovaskulärer

Tabelle: **Hachinski-Ischämie-Score**

abrupter Beginn	2	_____
stufenweise Verschlechterung	1	_____
fluktuierender Verlauf	2	_____
nächtliche Verwirrtheit	1	_____
relativ erhaltene Persönlichkeit	1	_____
Depression	1	_____
somatische Beschwerden	1	_____
emotionale Labilität	1	_____
Hypertonie in der Anamnese	1	_____
Schlaganfall in der Anamnese	2	_____
Hinweis auf Arteriosklerose	1	_____
fokale neurologische Symptome	2	_____
fokale neurologische Zeichen	2	_____

Total _____

< 4 Punkte: Hinweis auf Alzheimer-Krankheit

> 7 Punkte: Hinweis auf vaskuläre Demenz

Erkrankung» gesprochen. Hingegen kennen der DSM-IV und die ICD-10 die gemischte Demenz, aber die spezifischen diagnostischen Kriterien differieren jeweils.

Von Bedeutung ist zudem der Hachinski-Ischämie-Score (Tabelle), in dem charakteristische Merkmale der vaskulären Demenz zusammengefasst sind. Der Score ermöglicht allerdings keine Differenzierung zwischen gemischter Demenz und vaskulärer Demenz.

Zudem muss bedacht werden, so die Autoren, dass weitere Pathologien bei Demenz häufig anzutreffen sind: 20 Prozent aller Alzheimer-Patienten leiden am Parkinson-Syndrom, 50 Prozent gleichzeitig an einer Lewy-Body-Demenz.

Ungeachtet dessen ist der Begriff der gemischten Demenz gebräuchlich geworden. Die Autoren definieren ihn wie folgt: ein kognitiver Leistungsabfall, der die Betroffenen in der Verrichtung der Alltagsgeschäfte behindert, bei Koexistenz pathologischer Merkmale von Alzheimer-Krankheit und vaskulärer Demenz, die durch klinische und/oder MRI-Befunde gesichert sind.

Interaktion zwischen Alzheimer und vaskulärer Demenz

Die Alzheimer-Krankheit und die vaskuläre Demenz koexistieren nicht nur, sie interagieren auch miteinander. Vor allem haben vaskuläre Risikofaktoren, wie arterielle Hypertonie und zerebrovaskuläre Krankheiten, einen Einfluss darauf, wie und wann sich die Alzheimer-Krankheit klinisch manifestiert. «Die kognitiven Konsequenzen der Gefässschädigung sind kumulativ, sodass vaskuläre Demenz und vielleicht auch die gemischte Demenz potenziell verhinderbar sind, wenn die zerebrovaskulären Risikofaktoren unter Kontrolle gebracht

werden und kein (weiterer) Schlaganfall auftritt», meinen die JAMA-Autoren.

Es gibt auch immer mehr Hinweise darauf, dass die Bildung der Amyloid-Plaques und der neurofibrillären Bündel durch die vaskuläre Erkrankung angestoßen wird. Die Assoziation eines bestimmten Apolipoprotein-E-Genotyps mit einem erhöhten Risiko für Alzheimer-Krankheit und kardiovaskuläre Erkrankungen legt einen Zusammenhang zwischen Atherosklerose respektive zerebrovaskulärer Erkrankung und Alzheimer-Krankheit nahe.

Umgekehrt können Amyloid-Ablagerungen in den Gefäßen das Risiko für hämorrhagische Insulte mit anschließender Ausbildung einer vaskulären Demenz bei Alzheimer-Patienten erhöhen.

Welche medikamentöse Therapie ist geeignet?

In einer umfangreichen Literaturrecherche haben die Autoren versucht, die verfügbaren respektive in Diskussion stehenden medikamentösen Therapien einer Bewertung auf ihre Wirksamkeit zu unterziehen. Im Folgenden werden die Substanzen vorgestellt.

Cholinesterasehemmer

Galantamin (Reminyl®): Mit dieser Substanz liegt eine prospektive und randomisierte Studie bei insgesamt knapp 600 Patienten vor. Die Hälfte der Patienten hatte die Diagnose «Alzheimer mit vaskulärer Beteiligung», 42 Prozent die Diagnose einer vaskulären Demenz, bei den Übrigen war keine Differenzierung möglich. Im Mini-Mental-State-Examination-Test (MMSE-Test) zeigte sich nach sechsmonatiger Behandlung mit Galantamin eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit, der neuropsychologischen Symptomatik (Angst und Apathie) und des klinischen Gesamteindrucks. Unter Plazebo nahm die Alltagsbewältigung dagegen ab. Die ADAS-Cog-Skala (Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale) lieferte ähnliche Ergebnisse. Eine Subgruppenanalyse von Patienten mit gemischter Demenz (Alzheimer mit vaskulärer Krankheit) zeigte ähnliche Ergebnisse wie die mit vaskulärer Demenz.

Rivastigmin (Exelon®): Eine randomisierte, plazebokontrollierte Studie kam zu vergleichbaren Ergebnissen wie bei Galantamin beschrieben. Die Patienten, die mit 6 und 12 mg/Tag Rivastigmin behandelt wurden, wiesen nach einem Follow-up von 26 Wochen ebenfalls leichte Verbesserungen auf im Vergleich mit Plazebo. Eine Intention-to-treat-Analyse wurde jedoch bisher nicht publiziert.

Donepezil (Aricept®): Prospektive, randomisierte Studien haben einen moderaten und befristeten Therapienutzen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Krankheit und bei Patienten mit vaskulärer Demenz gezeigt. Untersuchungen mit Patienten, die ausdrücklich an einer gemischten Demenz litten, fanden die JAMA-Autoren nicht. Ein Cochrane-Review kam in Bezug auf die vaskuläre Demenz zum Ergebnis,

dass Donepezil sicher ist und eine «gewisse Wirksamkeit» entfaltet. Die JAMA-Autoren erwähnen auch die AD2000-Studie, die seinerzeit für gewisse Diskussionen gesorgt hatte (ARS MEDICI berichtete in Heft 15/2004, S. 759 ff.). Darin konnte der positive Einfluss von Donepezil auf die kognitiven Parameter bestätigt werden, längerfristig hatte dies aber keinen Einfluss auf Hospitalisation respektive Heimeinweisung, auch die Alltagsbewältigung konnte nicht nennenswert aufrechterhalten werden. Die Autoren der AD2000 waren zu dem Schluss gekommen, dass die Substanz keinen klinisch bedeutsamen Nutzen für Patienten besitzt und nicht kosteneffektiv sei. Einige Experten hatten die Methodik der Studie scharf kritisiert, andere hielten sie für besonders praxisrelevant. In der Untersuchung wiesen 16 Prozent der Teilnehmer auch eine vaskuläre Demenz auf. Eine Subgruppenanalyse deutet nach Bekanntgabe der JAMA-Autoren darauf hin, dass die kognitiven Verbesserungen bei dieser Patientengruppe höher ausgefallen sind als bei denen, die ohne vaskuläre Komponente waren.

NMDA-Antagonisten

Memantin (Axura®, Ebixa®) ist ein Antagonist des N-methyl-D-Aspartat-Rezeptors, hat also einen anderen Wirkmechanismus als die Cholinesterasehemmer. Viele erhoffen sich, dass die Anwendung von Memantin einen additiven oder synergistischen Effekt gegenüber den Acetylcholinesterasehemmern hat. Die Autoren fanden bei ihren Recherchen zu dieser Substanz separate Untersuchungen bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit und mit vaskulärer Demenz, eine Untersuchung schloss beide Formen ein, ohne ausdrücklich die gemischte Demenz als Diagnosekriterium zu haben. Zwei randomisierte und kontrollierte Studien über 28 Wochen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Krankheit ergaben einen Therapieeffekt in Monotherapie und in Kombination mit Donepezil. Eine Studie mit im Heim lebenden Patienten mit schwerer Demenz zeigte nach zwölf Wochen einen Nutzen sowohl bei Alzheimer-Krankheit als auch bei vaskulärer Demenz.

Kardiovaskuläre und andere Medikamente

Antihypertensiva: Eine Vielzahl von Beobachtungsstudien haben einerseits eine Relation zwischen Bluthochdruck und erhöhtem Risiko für kognitiven Abbau gezeigt, andererseits aber auch einen präventiven Effekt der antihypertensiven Therapie. Konsistent mit diesen Beobachtungen sind die Ergebnisse der Systolic-Hypertension-in-Europe«-(Syst-Eur)-Studie. Hier sank die Inzidenz von Demenz um 50 Prozent – von 7,7 auf 3,8 Fälle pro 1000 Patientenjahre – während einer zweijährigen Beobachtungszeit. Zum Einsatz kam der lang wirksame Kalziumantagonist Nitrendipin (Baypress®). Eine auf weitere zwei Jahre ange-setzte offene Nachbeobachtungsphase bestätigte die Ergebnisse. *Statine:* Beobachtungsstudien haben einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Serumcholesterin in mittleren Lebensjahren und dem Risiko, später an Alzheimer zu erkranken und kognitive Einbussen zu erleiden, gezeigt. Auch hatte man zu-

nächst den Eindruck, die Statintherapie würde diesen Verlauf aufzuhalten vermögen. Doch bald folgende randomisierte und prospektive Studien bestätigten diese Hoffnungen nicht, wie etwa die Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER-Studie). An der Untersuchung nahmen Patienten zwischen 70 und 82 Jahren mit erhöhtem vaskulärem Erkrankungsrisiko und einem MMSE-Score von mindestens 24 teil. Sie erhielten entweder 40 mg Pravastatin pro Tag oder Plazebo. Gut drei Jahre später war für die Patienten unter Statintherapie ein deutlicher kardiovaskulärer Nutzen erkennbar, hingegen blieb die kognitive Leistungsfähigkeit von der Statintherapie unbeeinflusst. Ähnlich fielen auch die Resultate der Heart Protection Study aus.

Aspirin: Unklar ist derzeit auch die therapeutische Bedeutung von Aspirin. Gemäss einer schwedischen Beobachtungsstudie sollen mit Aspirin behandelte Patienten seltener an Alzheimer-Krankheit und anderen Demenzen leiden. Allerdings fanden die kritischen Reviewer der Cochrane Collaboration bei ihrer Bewertung keine randomisierte Studie zu dieser Fragestellung. Im Rahmen der oben erwähnten AD2000-Studie wurden auch Patienten unter Aspirin-Therapie separat geprüft. Die Ergebnisse sind bis heute nicht publiziert.

Vitamin E: Gespalten scheinen die Meinungen, was die Wirksamkeit von Vitamin E angeht. Anlass für eine Erfolgsmeldung bot im Jahr 1997 eine randomisierte und kontrollierte Studie, in der der Einfluss von Vitamin E, Selegilin und einer Kombination aus beiden bei Patienten mit mittelschwerer Alzheimer-Krankheit untersucht wurde. Dabei zeigte sich ein signifikanter Nutzen von Vitamin E (2000 IE/ Tag). Bewertungsstab war ein kombinierter Endpunkt aus Tod, Heimunterbringung, Verlust von Alltagsfähigkeiten und Progression zu einer schweren Demenz. Die mit Vitamin E Behandelten erreichten diesen Endpunkt nach durchschnittlich 670 Tagen, die mit Plazebo Behandelten bereits nach 440 Tagen. Auf die kognitive Funktion, gemessen an MMSE oder ADAS-Cog, hatte die Vitamingabe allerdings keinen Einfluss. Die widersprüchlichen Resultate haben zu entsprechend differierenden Interpretationen Anlass gegeben. Während einige Experten von einem gewissen Therapienutzen ausgehen, halten die Cochrane-Reviewer die Vitamin-E-Therapie nicht für hinreichend gesichert und empfehlen sie nicht.

Weitere Studien sind notwendig

Die Autoren betonen, dass es bei der Behandlung und Betreuung der Patienten vor allem auf ein gutes Zusammenwirken der verschiedenen therapeutischen und unterstützenden Institutionen mit dem Betroffenen und seiner Familie ankomme. Für die Ärzte gehe es auch darum, die Komplikationen bei fortschreitender Erkrankung frühzeitig zu erkennen (z.B. Verhaltensstörungen) und nach Möglichkeit zu behandeln. Zudem geben sie zu bedenken: «Was ein therapeutischer Erfolg ist, kann sich bei fortschreitender Erkrankung aus Sicht des Patienten und der Angehörigen ändern und wird deshalb immer neu zu definieren sein.»

Mit Blick auf die in Zukunft wachsende Zahl der Betroffenen und die vielen ungelösten Fragen fordern die Autoren weitere Studien zur gemischten Demenz. Dazu gehören ihrer Meinung nach Untersuchungen, welche die Lebenswelt der Patienten besser berücksichtigen, einschliesslich genauerer Identifikation der Risikofaktoren, der Prävalenz und der Überlebensrate. Ärzte benötigten auch verlässlichere Informationen über die Einstellungen von Betroffenen und Angehörigen, damit sie zum Beispiel Medikamente sinnvoll einsetzen und realistische Therapieziele formulieren könnten, meinen die JAMA-Autoren. ■

Kenneth M. Langa et al.: Mixed dementia. Emerging concepts and therapeutic implications. JAMA 2004; 292: 2901-2908.

Uwe Beise

Interessenkonflikte: Die Arbeit der Autoren wurde u.a. unterstützt von der amerikanischen Alzheimer's Society.