

# Die Einheitsdemenz

## Unitary Dementia

### Autoren

**Pro:** Hans Förstl  
**Kontra:** Martin Haupt

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1276938>  
Psychiat Prax 2011; 38: 366–368  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York ·  
ISSN 0303-4259

### Korrespondenzadressen

**Prof. Dr. Hans Förstl**  
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der TU München, Klinikum rechts der Isar Ismaningerstraße 22 81675 München  
hans.foerstl@lrz.tu-muenchen.de

### PD Dr. Martin Haupt

Schwerpunktpraxis Hirnleistungsstörungen im Neuro-Centrum Düsseldorf Hohenzollernstr. 1–5 40211 Düsseldorf  
m.haupt@alzheimer-praxis-duesseldorf.de

**Pro** Vor nicht sehr langer Zeit wurde mir von diesem Organ bereits Gelegenheit gegeben, als Agnostiker in Erscheinung zu treten [1]. Dies ist *nota bene* eine Aufgabe, die in krassem Widerspruch zum Rollenmodell eines Medizinprofessors steht und ich habe sie dennoch mutig geschultert, nur um von einem rhetorisch raffinierten und mit vielen Referenzen bewaffneten Akademiker klassischer Prägung intellektuell gedemütigt zu werden. Was veranlasst mich – außer Martin Hambrecht – erneut eine schier aussichtslose Position zu vertreten, wo doch die neuropsychiatrische Welt ihren Stolz darein setzt, Litaneien von Diagnosen herunterzubeten, um mit funkelnden Erkenntnisschätzen zu brillieren? Schließlich widerspreche ich mir selbst, da ich an vielen anderen Stellen die Seiten schwärze und die Stunden fülle mit den Konzepten von Alzheimer, Lewy-Körperchen, frontotemporalen, posterioren usw. Demenzen. Das lässt sich alles wunderbar durchdeklinieren und in dem Moment, da ein Begriff gefallen ist, steht er auch schon so in der Welt, als würde er eine wichtige Sache repräsentieren – realiter handelt es sich aber halt nur um eine solche verbalisierte Vorstellung von der Welt, ein Flatus vocis der oft in die Irre leitet. Aber das Problem ist uns seit dem Universalienstreit gut vertraut.

So jetzt aber die wichtigsten Argumente für die Wiedervereinigung der Demenzen aus allen Territorien beteiligter Disziplinen:

**Historisch:** es hat lange genug gedauert, bis die Demenz-Welt für wissenschaftliche Zwecke (z.B. Diagnose, Therapie, Grundlagenforschung, ...) hinreichend vereinfacht war. Vorher tummelten sich Presbyophrenie, Greisenblödsinn, Amentia u.v.a. immer im Verbund mit etwas frühreifen Annahmen über die wahren Ursachen der jeweils von den mit seherischen Kräften begabten Lehrstuhlinhaber in den Vordergrund gerückten Symptome. Besonders bemerkenswert, dass gera-

de der legendäre Splitter Kraepelin wesentlich dazu beigetragen hat. Der kleine gemeinsame Nenner der Demenz ist tatsächlich ein sehr kleiner, ein Verlust der geistigen Leistungsfähigkeit von solcher Schwere, dass die Alltagsbewältigung beeinträchtigt wird.

**Logisch:** entia non sunt multiplicanda praeter necessitatem [2]. Die Welt ist schon kompliziert genug; auf wissenschaftliche Angeber und auf Chaoten die noch zur Entropie beitragen muss in Zeiten des Klimawandels verzichtet werden. Leute, die nicht klar zwischen klinisch deskriptivem Merkmalen (Demenz), Lokalisation, und anderen biologischen Parametern differenzieren können und deren Engstirnigkeit zu hausgemachten Problemen führt, braucht man nicht länger zuhören.

**Etymo-logisch:** die Demenz ist ein klinisches Syndrom. Genauer – die Demenz ist EIN klinisches Syndrom. Da „läuft etwas zusammen“ (griech. „syn“ zusammen, und „dromos“ Lauf). Man kann also in den gängigen Klassifikationssystemen nachschauen, was alles dazugehört und das ist dann das EINE Demenzsyndrom.

**Psycho-logisch:** bedeutet die Diagnose einer „A“-Demenz (z.B. „Alzheimer Demenz“), dass der Patient keine „B“-Demenz hat (z.B. „Boxer-Demenz“) [3] und darunter wird dann nicht nur der klinische Phänotyp, sondern gleich die Krankheit, die Ursache verstanden. Das ist der große Irrtum zum Nachteil vieler Patienten (bei denen zumeist recht vielfältige Ursachen recht vielgestaltige Hirnveränderungen mit insgesamt recht buntem Ergebnis in ein- und derselben Person hervorbringen).

**Epidemio-logisch:** Hauptrisikofaktor für die Mehrzahl der „Fälle“ ist das Alter; daneben gibt es eine Reihe von Risiko- und Schutzfaktoren, die von Bildung und Beruf bis zu Sport, Diät und den großen Volkskrankheiten Depression, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus u.v.a. reichen – ohne Ansehen der Demenzform [4, 5].

**Pragmatisch:** ebenso wie man diese Risikofaktoren präventiv beeinflussen kann um neurodegenerativen, vaskulären und anderen Hirnveränderungen Paroli zu bieten, kann man auch den meisten alten dementen Patienten mit mehr als einer Pathologie durch den Einsatz von verträglichen Medikamenten symptomatisch helfen, die sich bei der ein oder anderen prototypischen Demenzform bewährt haben [4,5]. Schon schade, dass heute den meisten dementen Patienten die Therapien gegen Alzheimer vorenthalten bleiben, nur weil sie z.B. zusätzlich ein paar vaskuläre Problemchen haben.

**Neuropatho-logisch:** auch die eingefleischten Sezierer und Sektierer beugen sich neuerdings der Wahrheit, die ihnen aus dem Mikroskop entgegenleuchtet: wie zu Alzheimer's Zeiten ist es schwer, den Wald vor lauter Bäumen zu sehen, so dicht und verwickelt sind die Veränderungen, die sich in den Gehirnen alter Menschen finden – bei den dementen ein wenig mehr als bei den noch nicht dementen. Fast alle weisen nicht nur eine Art der neurodegenerativen, vaskulären, entzündlichen, traumatischen usw. Hirnveränderungen auf [6].

**Radio-logisch etc.:** dadurch hat ja die Pathologie gerade ihr diktorisches Privileg verloren und ist eher bereit nochmals genauer hinzusehen. Bereits zu Lebzeiten eines Menschen lässt sich immer besser erkennen, wie viele Läuse, Flöhe und andere Parasiten an seiner Substanz zehren. Und viele zeigen demenzrelevante Befunde: Amyloidablagerungen [7], funktionelle Hirnveränderungen [8], veränderte Rezeptorbindungen, oft sogar eine Schrumpfung und kleine Löcher im Zentralorgan.

**Molekularbio-logisch:** manche Marker lassen sich lange im Liquor bestimmen ehe die Leistung nachlässt und auch der vermeintlich typische ältere Schlaganfallpatient mit einer Demenz leidet labormedizinisch zusätzlich unter Alzheimer [9]. Die Genetik lasse ich hier mal ganz beiseite.

**Thanato-logisch:** ist die klinische Endstrecke bei vielen zugrunde liegenden Erkrankungen gleich [10], aber natürlich sollte man das Pferd nicht von hinten her aufzäumen.

**Diplomatisch:** zugegeben (a) es gibt bei jüngeren Patienten prototypisch reine Erkrankungen, die ausnahmsweise auch einmal zu einer raren Demenzform führen können; (b) letztlich können einige 100 zerebrale und somatische Erkrankungen eine Demenz verursachen und dies prinzipiell ohne Alzheimer plus andere neurodegenerative plus vaskuläre plus andere Hirnveränderungen; das ist aber selten so.

Jetzt noch schnell ein paar gute Gründe weshalb man die Welt mit offenen Augen ansehen und die wichtigen Probleme nicht voreilig in ein paar Schubladen verräumen sollte, solange man noch gar nicht die ausreichenden Kenntnisse hat, um diese vernünftig zu etikettieren:

Reiner „Alzheimer“, rein vaskuläre Demenzen sind im Alter selten. Was nützen also Erkenntnisse, die an handverlesenen Stichproben gewonnen wurden, der weit überwiegenden Mehrheit der Patienten. Oder wird da sowieso ein wenig geschummelt, ganz so wie es die Studie erfordert? Hatten die Patienten mit der „wahrscheinlichen primär degenerativen Alzheimerdemenz“ doch ein paar vaskuläre Stippchen im Kopf, die geflissentlich unterschlagen wurden?

Meinetwegen möge man den flapsigen klinischen Jargon mit Alzheimer (als Demenzform!), subkortikale arteriosklerotische – bzw. jetzt sehr viel verbessert: – vaskuläre kognitive Störung, semantische Demenz, alpha-Synukleopathie usw. undiszipliniert zwischen Eponym, Symptomatik, Lokalisation, Ätiologie, Genetik usw. mäandernd beibehalten. Für eine einheitliche und saubere

dimensionale Dokumentation der Befunde auf den unterschiedlichen Untersuchungsebenen müsste man sich mehr Mühe geben.

## Kontra

Muss man aufgrund neuerer wissenschaftlicher Untersuchungsergebnisse die gesonderte Betrachtung von Alzheimerdemenz (AD) und vaskulärer Demenz (VaD) zugunsten einer gemischten bzw. einheitlichen Demenzform aufgeben? Sollte man dann vielleicht nur noch eine seltene, „reine“ AD und eine seltene, „reine“ VaD an den Spektrumspolen gelten lassen?

Sicherlich würde man damit einigen wichtigen Erkenntnissen der letzten Jahre auf diesem Gebiet nachkommen. Beide Demenzformen, AD wie VaD, haben z.B. wichtige Risikofaktoren gemeinsam, weisen in autoptischen Untersuchungen Alzheimerpathologie wie vaskuläre Schädigungen auf oder können mit Interventionen wie Ernährungsanpassung oder physischer Ausdauerbildung in ähnlicher Weise präventiv und therapeutisch günstig beeinflusst werden.

So wichtig auch zukünftig die Aufklärung von Faktoren sein mag, die auf beide Demenzformen gleichermaßen einwirken bzw. sie kennzeichnen, so notwendig bleibt die Beachtung und zukünftige Erforschung der spezifischen Merkmale für AD und VaD. Diese spezifischen Merkmale finden wir in vielen, beide Krankheiten betreffenden Bereichen. Von ihnen soll im Folgenden, bezogen auf Früherkennung, klinische Kennzeichen und therapeutische Strategien, die Rede sein.

## Früherkennung und klinische Kennzeichen

In der Früherkennung von AD und VaD stehen nicht gemeinsame, sondern unterschiedliche Kriterien im Mittelpunkt. Für die AD sind es das typischerweise mit der verbalen Abrufstörung als ausschlaggebender Symptomlast gekennzeichnete „Mild Cognitive Impairment (MCI; amnesic MCI)“, die spezifische Konstellation von Liquorparametern (erhöhtes Gesamt-tau und phospho-tau, erniedrigtes Abeta1–42-Protein) und eine mesiotemporal betonte Hirnvolumenminderung im kranialen Kernspintogramm („Hippokampusatrophie“). Bei Zugrundelegung dieser Merkmale wird für die spätere Manifestation der AD eine positive Prädiktion von über 80% erzielt [11, 12]. Zerebrovaskuläre Zeichen oder Symptome sind für diese Trefferrate nicht von Belang. Die Früherkennung der VaD stellt den Untersucher vor ein ungleich vielfältigeres Bild. Zunächst ist das Symptombild des Konzeptes des „Vascular Cognitive Impairment (VCI)“ [13, 14] abhängig von Ort, Ausmaß und Schwere der vaskulären Schädigung; meist sind die prädemenziellen Symptomstadien von exekutiven Funktionseinbußen gekennzeichnet, die weniger rasch klinisch, gleichwohl neuropsychologisch früh nachweisbar sind [15]. Zusätzliche Symptommanifestationen werden durch das im Einzelfall vorliegende Krankheitsereignis bestimmt: Territorial-, multiple embolische, hämodynamische oder strategische Infarkte oder mikroangiopathische Läsionsmuster. Erst der differenzierende, nicht der reduzierende diagnostische Zugang, insbesondere in den Bereichen Neuropsychologie und apparative Diagnostik, wird der Komplexität des hier vorliegenden Krankheitsgeschehens gerecht.

Darüber hinaus erfordert der unterschiedliche Symptomverlauf von MCI bei AD und VCI bei VaD eine getrennte Betrachtung und Prognoseformulierung. Je nach verursachender vaskulärer Schädigung sind deutlich günstigere Symptomverläufe unter Therapie zu erwarten, als dies für das im Vorfeld der AD auftretende amnestische MCI mit typischem Biomarkerprofil der Fall wäre.

Selbst wenn in der Literatur darüber berichtet wird, dass auch bei klinisch diagnostischen VaD-Fällen alzheimerähnliche Proteinmuster im Liquor gefunden wurden [16], so handelt es sich keineswegs um eine konsistente Datenlage und hat daher auch keinen Zugang in diagnostische Leitlinien für die VaD erhalten.

Was die Besonderheit der Krankheitsverläufe im vaskulären Bereich gegenüber den Verläufen bei AD anbetrifft, ist auch auf die sogenannte „post stroke dementia“ zu verweisen [17]. Die Tatsache, dass ein zerebrales Insultrezidiv wesentlich die unmittelbar folgende Manifestationsrate einer Demenz bestimmt, belegt die Verursachung dieser Demenzform durch zerebrovaskuläre Schädigung, nicht etwa durch degenerative Mechanismen.

## Therapie

Die aktuellen therapeutischen Strategien zur zukünftigen Symptom- und Krankheitsbeeinflussung der AD sind eng assoziiert mit den Folgen des spezifischen neurodegenerativen Schädigungsprozesses. Zerebrovaskuläre Beeinträchtigungen sind nach heutiger Auffassung für eine frühzeitige Therapie der AD kein vielversprechendes Ziel, da deren Relevanz für den Krankheitszustand des Betroffenen niedriger zu bewerten ist als die möglichen Restitutionsoptionen im neurodegenerativen Bereich. Die Zukunft der AD-Therapie ist neurodegenerativ bezogen; sie spielt sich – abseits vaskulärer Prozesse – auf den Feldern der Amyloidauflösung und mehr und mehr auch der Fibrillenbeseitigung ab. Sie soll bestmöglich zu einem Zeitpunkt einsetzen, zu dem Symptomatik noch fehlt oder allenfalls sehr diskret vorhanden ist, die Biomarkerkonstellation aber bereits wegweisend ist [18].

## Problematik der Assoziation von Neuropathologie und klinischer Symptomatik

Ein weiterer Aspekt zeigt die grundsätzliche Problematik in der Bewertung einer Assoziation zwischen neuropathologischen (degenerativen und vaskulären) Veränderungen und kognitiver Symptomatik bei höherem Lebensalter. Durch autoptische Untersuchungen diagnostizierte Fälle mit sowohl zerebrovaskulären als auch alzheimerartigen neuropathologischen Veränderungen wiesen zu Lebzeiten zwar überwiegend eine dazu passende Demenzsymptomatik auf; gleichwohl bestand bei rund einem Drittel der untersuchten, zum Todeszeitpunkt mindestens 70 Jahre alten Personen unmittelbar vor dem Tode kein Hinweis auf eine Demenz [19]. Dies weist über die hier geführte Debatte hinaus auf das Problem der Relevanz neuropathologischer Veränderungen für kognitive Leistungseinbußen hin und ebenso auf die Frage, welche für das Auftreten einer kognitiven Symptomatik notwendigen zusätzlichen Faktoren zukünftig aufgeklärt werden müssen, um die Verknüpfung von neuropathologischen und kognitiven Auffälligkeiten zutreffend verstehen zu können.

## Schlussbemerkung

Selbst wenn die Gehirne von AD-Fällen, vor allem im höheren Lebensalter, sehr häufig neben den neurodegenerativen auch vaskuläre, zumeist mikroangiopathische Schädigungen aufweisen [19] und damit nahegelegt wird, für ein zutreffendes Krankheits-

verständnis seien Neurodegeneration und Gefäßschädigung notwendigerweise gemeinsam zu betrachten, so überzeugen dennoch der erforderliche differenzierende diagnostische Zugang in der Früherkennung, die Spezifität biologischer Marker, die Heterogenität vaskulärer Schädigungsursachen und die unterschiedlichen, nur teilweise überlappenden therapeutischen Strategien davon, AD und VaD getrennt voneinander zu halten.

## Literatur

- 1 Förstl H, Hoff P. Theoriefreie Klassifikation psychischer Störungen. *Psychiatr Prax* 2009; 36: 55–57
- 2 Ockham W v. Texte zur Theorie der Erkenntnis und der Wissenschaft. Stuttgart: Reclam; 1984
- 3 Förstl H, Haass C, Hemmer B et al. Boxen – akute Komplikationen und Spätfolgen; von der Gehirnerschütterung zur Demenz. *Deutsches Ärzteblatt* 2010; 107: 835–839
- 4 Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia, emerging concepts and therapeutic implications. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 2901–2908
- 5 Etgen T, Sander D, Bickel H et al. Leichte kognitive Störungen und Demenz – der Stellenwert modifizierbarer Risikofaktoren. *Deutsches Ärzteblatt* (angenommen)
- 6 Wharton SB, Brayne C, Savva GM et al. Epidemiological neuropathology: the MRC Cognitive Function and Aging Study experience. *J Alz Dis* 2011; 25: 359–372
- 7 Grimmer T, Tholen S, Yousefi BH et al. Progression of cerebral amyloid load is associated with the apolipoprotein E4 genotype in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 879–884
- 8 Förster S, Grimmer T, Miederer I et al. Regional Expansion of Hypometabolism in Alzheimer's Disease Follows Amyloid Deposition with Temporal Delay. *Biol Psychiatry* 14.6.2011 (Epub ahead of print)
- 9 Perneczky R, Tzolakidou A, Arnold A et al. CSF soluble amyloid precursor proteins in the diagnosis of incipient Alzheimer disease. *Neurology* 2011; 77: 35–38
- 10 Förstl H, Bickel H, Kurz A, Borasio GD. Sterben mit Demenz. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010; 78: 203–212
- 11 Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 228–234
- 12 Vermuri P, Wiste HJ, Weigand SD et al. MRI and CSF biomarkers in normal, MCI, and AD subjects: predicting future clinical change. *Neurology* 2009; 73: 294–301
- 13 Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Canadian Stroke Networks: vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 2006; 37: 2220–241
- 14 Stephan BC, Matthews FE, Khaw KT et al. Beyond mild cognitive impairment: vascular cognitive impairment, no dementia (VCIND). *Arthritis Res Ther* 2009; 1: 4
- 15 Peters N, Dichgans M. Vaskuläre Demenz. *Nervenarzt* 2010; 81: 1245–1255
- 16 Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H et al. Cerebrospinal fluid neurochemical phenotypes in vascular dementias: original data and mini-review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 256–265
- 17 Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1006–1018
- 18 Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734–764
- 19 *Neuropathology of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS)*. Pathology correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 2001; 357: 169–75