

Leitthema

Marklagerveränderungen bei neurodegenerativen und vaskulären Demenzerkrankungen

T. Supprian (✉) · H. Kessler · W. Retz · M. Rösler · I. Grunwald · W. Reith · P. Falkai

T. Supprian · H. Kessler · W. Retz · M. Rösler · P. Falkai
Arbeitsgruppe Gerontopsychiatrie, Universitäts-Nervenlinik Homburg (Saar)

W. Retz · M. Rösler
Institut für gerichtliche Psychologie und Psychiatrie, Universität des Saarlandes, Homburg (Saar)

I. Grunwald · W. Reith
Abteilung für Neuroradiologie, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg (Saar)

Dr. T. Supprian
Arbeitsgruppe Gerontopsychiatrie, Universitäts-Nervenlinik, Psychiatrie und Psychotherapie,
66421 Homburg (Saar)
✉ E-mail: tillmann.supprian@uniklinik-saarland.de

Online publiziert: 24. Juni 2003

Zusammenfassung

Die Zuordnung einer Demenzerkrankung zu einem neurodegenerativen Pathomechanismus, wie der Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) oder einem vaskulären Pathomechanismus, kann trotz der Verfügbarkeit bildgebender Verfahren Probleme bereiten. Überlappungen neurodegenerativer und vaskulärer Mechanismen sind häufig. Mikroangiopathische Veränderungen des Marklagers finden sich bei einem hohen Anteil von Patienten mit der klinischen Verlaufsform einer Demenz vom Alzheimer-Typ. Es ist unklar, ob es sich um eine Koinzidenz zweier Pathomechanismen handelt oder ob eine wechselseitige Beeinflussung stattfindet. Die hohe Sensitivität der Magnetresonanztomographie bei der Erfassung mikroangiopathischer Veränderungen des Marklagers könnte dazu führen, dass zu vaskuläre Demenzerkrankungen häufig diagnostiziert werden. Der Einfluss mikroangiopathischer Veränderungen des Marklagers auf den Demenzverlauf wird kontrovers diskutiert. Die

vorgelegte Arbeit gibt eine Übersicht über die aktuellen Konzepte zum Stellenwert von Marklagerveränderungen bei Demenzerkrankungen.

Schlüsselwörter

Demenzerkrankungen · Vaskuläre Enzephalopathie · Mikroangiopathie

White matter alterations in neurodegenerative and vascular dementia

Abstract

Due to a significant overlap of the two syndromes, differentiation of degenerative dementia of the Alzheimer-type from vascular dementia may be difficult even when imaging studies are available. White matter changes occur in many patients suffering from Alzheimer's disease.

Little is known about the impact of white matter changes on the course and clinical presentation of Alzheimer's disease. High sensitivity of MRI in the detection of white matter alterations may account for over-diagnosing vascular dementia. The clinical significance of white matter alterations in dementia is still a matter of debate. The article reviews current concepts about the role of white matter alterations in dementia.

Keywords

Dementia · Cerebrovascular disease · White matter lesions · Subcortical ischemic lesions

In der internationalen Klassifikation psychischer Störungen (ICD-10) werden der Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT) (F00) die vaskuläre Demenz (F01), die Demenz bei andernorts klassifizierten Erkrankungen (F02) und die nicht näher bezeichnete Demenz (F03) gegenüber gestellt. Unter der F00.2, Demenz bei Alzheimer-Erkrankung, atypische oder gemischte Form, können Mischformen der vaskulären Demenz und Alzheimer-Demenz verschlüsselt werden. Die klinisch geläufige Differenzierung der Demenz vom Alzheimer-Typ von der vaskulären Demenz (VaD) erscheint zeitweise problematisch, da sich ein beträchtlicher Anteil von Patienten findet, bei dem sich sowohl neurodegenerative als auch vaskuläre Faktoren identifizieren lassen, sodass eine scharfe Dichotomisierung in vielen Fällen nicht gerechtfertigt erscheint. Darüber hinaus vertreten manche Autoren die Position, dass in der Pathophysiologie der DAT vaskuläre Mechanismen eine zentrale Rolle spielen [10]. Mori [31] kam aufgrund eigener Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass sich

Marklagerveränderungen vaskulären Ursprungs der Alzheimer-Pathologie überlagern und dass das Volumen der Marklagerveränderungen nicht mit dem Ausmaß kognitiver Beeinträchtigungen assoziiert ist, sondern eher mit dem Auftreten neurologischer Symptome wie Harninkontinenz, Greifreflex und motorischen Beeinträchtigungen [18]. Andere Autoren sehen einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen der vaskulären Pathologie und dem neurodegenerativen Prozess der DAT. Eine Untersuchung von älteren Nonnen mit einer DAT zeigte bei Patientinnen, welche zusätzlich vaskuläre Pathologie aufwiesen (ein oder mehrere lakunäre oder größere kortikale Infarkte), geringere kognitive Leistungsfähigkeit und häufiger Demenzsyndrome, als bei denen ohne vaskuläre Läsionen. Vaskuläre Pathologie scheint nicht nur den pathologischen Prozess, der zur Demenz führt, zu beschleunigen, sondern scheint die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass Menschen mit Alzheimer-typischen neurodegenerativen Veränderungen des Gehirns eine Demenz entwickeln [21]. De la Torre [10] geht soweit, die DAT als „primär vaskuläre Erkrankung“ zu bezeichnen und betont die Bedeutung zerebraler Hypoperfusion in der Pathophysiologie der DAT.

Zur klinischen Diagnose einer DAT wurden verschiedene Kriterien vorgeschlagen, wobei international inzwischen die NINCDS-ADRDA-Kriterien (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke—Alzheimer´s Disease Related Disorders Association) die stärkste Verbreitung und Anerkennung gefunden haben [29]. Analog haben sich zur klinischen Diagnose der VaD die NINDS-AIREN-Kriterien (National Institute of Neurological Disorders and Stroke—Association International pour la Recherche et l´Enseignement en Neurosciences) durchgesetzt [35]. Für die Diagnose einer VaD ist 1. das Vorhandensein einer zerebrovaskulären Störung erforderlich (meist nachgewiesen durch bildgebende Diagnostik), 2. das Vorliegen neuropsychiatrischer Defizite, und 3. ein Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Auftreten der beiden [15, 44]. Unter dem Oberbegriff VaD werden verschiedene Pathomechanismen zusammengefasst, deren Gemeinsamkeit eine zerebrovaskuläre Störung ist [26]. Ein begrifflicher Wandel macht es zeitweise schwierig, einen Überblick über die verschiedenen Konzepte zu erhalten [23]. Für die Diagnose einer VaD liegen eine Reihe von Kriterien vor, mit allerdings unterschiedlicher Sensitivität und Spezifität [5]. Pohjasvaara et al. [34] verglichen bei 107 Patienten, die nach einem Schlaganfall demenzielle Erkrankungen entwickelt hatten, verschiedene klinisch etablierte Kriterien (DSM-III [engl. diagnostic and statistical manual], ADDTC [engl. Alzheimer´s disease diagnostic and treatment centers], ICD-10, NINDS-AIREN und DSM-IV) und kamen zu dem Ergebnis, dass die jeweiligen Kriterien unterschiedliche Häufigkeiten und Cluster der

Patienten identifizierten. Eine 100%ige Konkordanz fand sich nur bei Anwendung der DSM-III- und ICD-10-Kriterien.

Neuropathologische Untersuchungen zur Häufigkeit verschiedener Demenzprozesse kommen in den westlichen Industrienationen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass die häufigste Demenzerkrankung die DAT ist. An 2. Stelle stehen vaskuläre Demenzerkrankungen [32]. Im asiatischen Raum hingegen scheint die VaD häufiger aufzutreten [47]. In einer aktuellen autopsischen Untersuchung von 89 verstorbenen Demenzpatienten wurde Alzheimer-Pathologie bei 51%, reine vaskuläre Pathologie bei 13% und eine Kombination von Alzheimer-Pathologie und vaskulärer Pathologie bei 12% der Patienten gefunden [24]. Für sog. „gemischte Demenzen“ (neurodegenerative und vaskuläre Pathologie nachweisbar) wurde in einigen Untersuchungen eine deutlich höhere Häufigkeit von 40% und mehr angegeben [5]. Die klinische Diagnose einer reinen VaD wird offenbar häufiger gestellt als berechtigt. In einigen Post-mortem-Untersuchungen wurde die Häufigkeit reiner VaD bei unter 5% veranschlagt, klinisch wurde die Diagnose aber weitaus häufiger gestellt [4, 8].

In Tabelle 1 sind die wichtigsten morphologischen Muster vaskulärer Pathologie nach Jellinger [20] zusammengefasst.

[Tabelle 1. wird hier platziert. Siehe Dokumentende.]

Klassifikation von MRT-Signalveränderungen im Marklager

Der Begriff *Leukoaraiosis* wurde von Hachinsky et al. [16] zur Beschreibung einer in CT- und MRT-Untersuchungen erkennbaren Rarefizierung der weißen Substanz eingeführt. In der CT imponiert die Leukoaraiosis als bilateral symmetrische Dichteminderung periventrikulär mit Ausdehnung in das tiefe Marklager (Abb. 1). Die MRT zeigt eine höhere Sensitivität bei der Erfassung der Leukoaraiosis als die CT (Abb. 2). In T2-gewichteten MRT- und FLAIR-Sequenzen tritt die Leukoaraiosis als Signalanhebung des Marklagers hervor (Abb. 3), in T1-gewichteten Sequenzen als Signalminderung. Ausdehnung und Lokalisation der Leukoaraiosis variieren, wobei die unmittelbar subkortikal gelegenen U-Fasern regelhaft ausgespart bleiben. In der MRT sind von der Leukoaraiosis physiologische periventrikuläre Signalanhebungen abzugrenzen: dünne, linienförmige Signalanhebungen entlang des Ventrikulufers sowie periventrikuläre „Käppchen“ im Bereich der Vorder- und Hinterhörner der Seitenventrikel finden sich häufig bei gesunden Menschen und können bereits im

Kindesalter beobachtet werden [3]. Als morphologisches Korrelat der Leukoaraiosis wird eine Pathologie der kleinen zerebralen Arterien angenommen [30]. Wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung einer Leukoaraiosis ist unbestritten das Lebensalter [33]. Unterschiede in der Häufigkeit einer Leukoaraiosis bei Demenz vom Alzheimer-Typ bzw. vaskulären Demenzen wurden nicht gefunden. Das Vorliegen einer Leukoaraiosis lässt keine Rückschlüsse auf mögliche kognitive Beeinträchtigungen zu. Eine in der MRT festgestellte Leukoaraiosis findet sich bei über 60-Jährigen in einem hohen Prozentsatz [3].

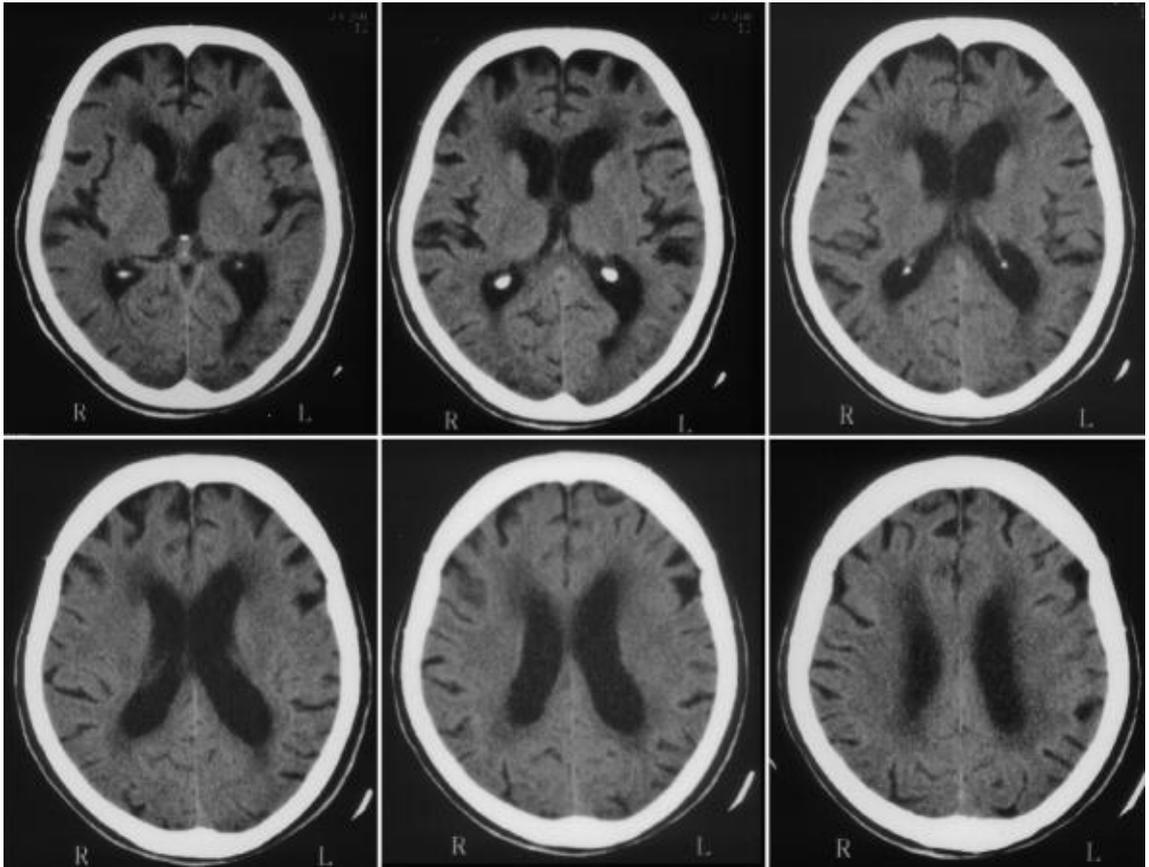


Abb. 1. CT einer 90-jährigen Patientin mit einem ausgeprägten Demenzsyndrom, das klinisch am ehesten einer DAT entsprach. Es zeigt sich eine deutliche, bilateral symmetrische flächige Dichteminderung des periventrikulären Marklagers, passend zum Konzept der Leukoaraiosis. Außerdem mäßige, frontotemporal betonte Hirnvolumenminderung

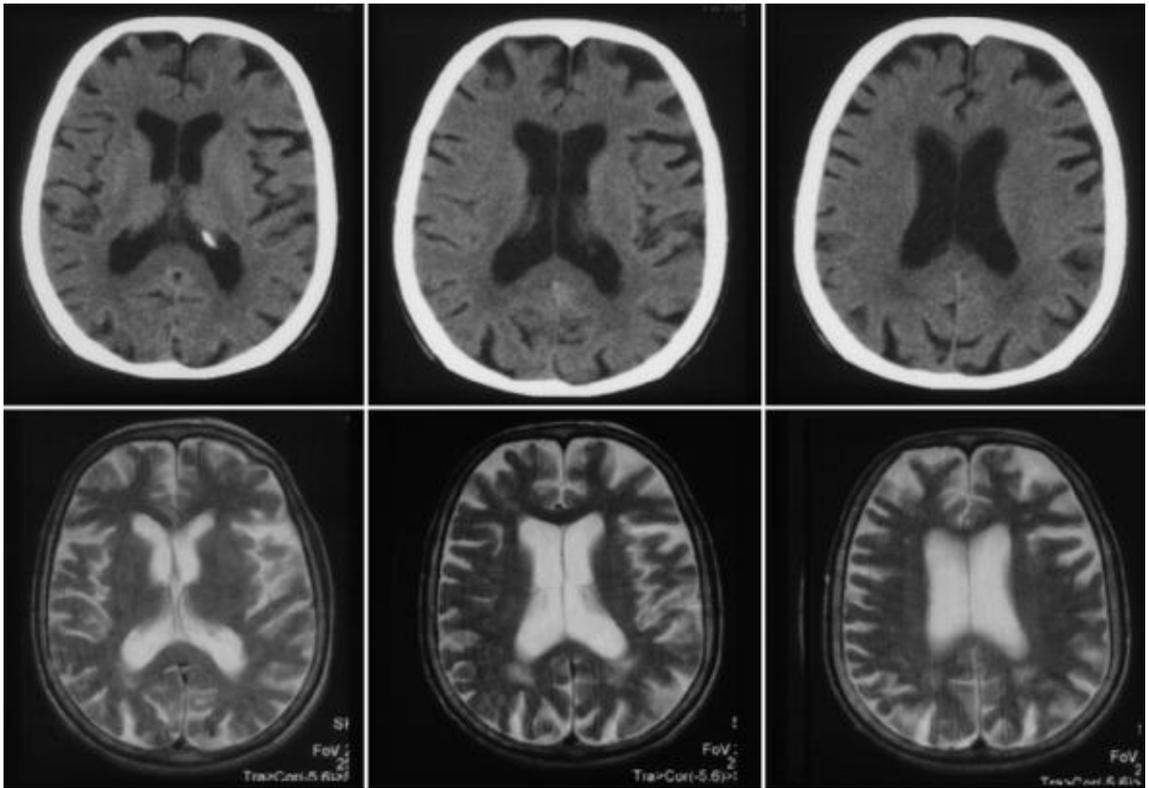


Abb. 2. Diskrete, flau und unscharf demarkierte WMH im Marklager peritrigonal, die im T2-gewichteten MRT (*unten*) deutlicher als im CT (*oben*) zur Darstellung kommen. 80-jährige Patienten mit DAT. Mäßig ausgeprägte Hirnvolumenminderung

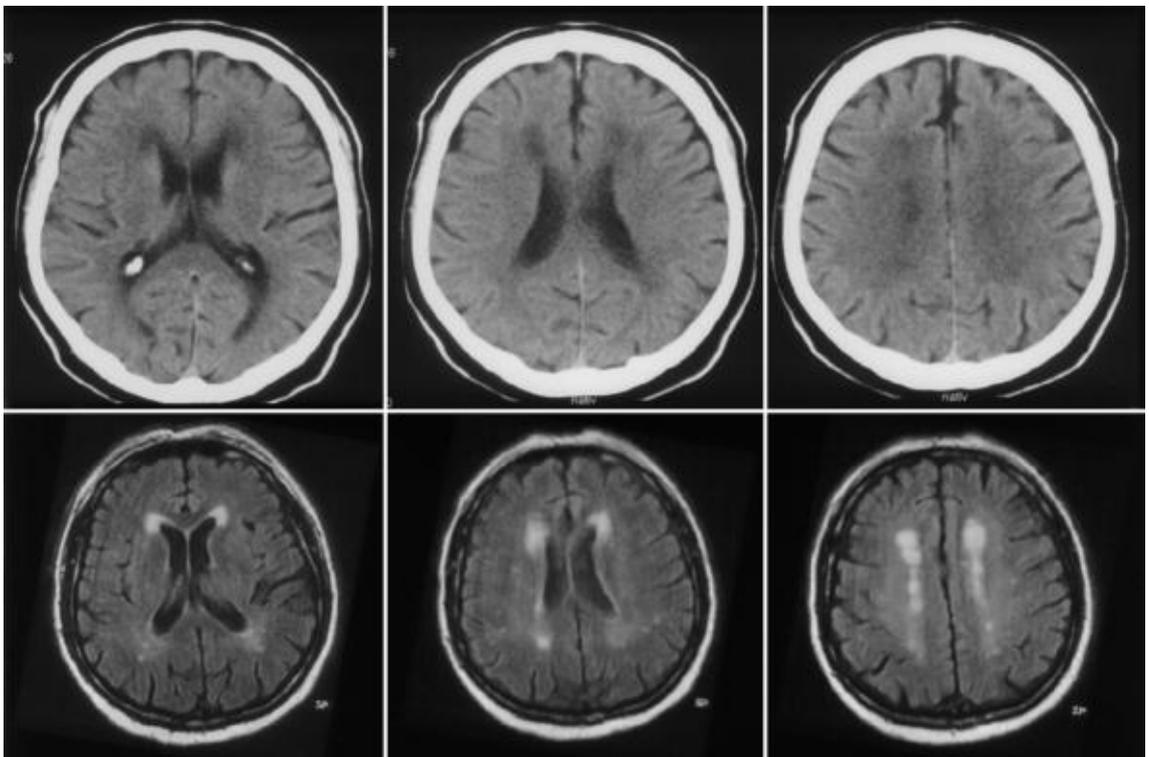


Abb. 3. Deutliche PVH (engl. periventricular hyperintensity) im Bereich der Vorderhörner der Seitenventrikel eines 75-jährigen Patienten. Im CT (*oben*) deutliche flächige Dichteminderung im frontalen Marklager beidseits. In der FLAIR-Sequenz (*unten*) zeigt sich dementsprechend eine flächige Hyperintensität

Neben dem deskriptiven Begriff Leukoaraiosis hat sich im angloamerikanischen Sprachraum zur Beschreibung von Veränderungen der weißen Substanz nach dem Erscheinungsbild in der MRT der Begriff „white matter hyperintensities“ (WMH) etabliert. Dieser Begriff ist weiter gefasst und kann sich auch auf kleinere isolierte Herde im Marklager beziehen, die nicht der Leukoaraiosis zugerechnet werden. Eine gängige Einteilung unterscheidet periventrikuläre Hyperintensitäten (PVH) von Hyperintensitäten des tieferen Marklagers (engl. deep white matter hyperintensities, DWMH). Kleinere, isolierte WMH (<0,5 cm Durchmesser) erscheinen im T2-gewichteten MRT-Bild als hyperintense Foci, ohne aber in T1-gewichteten Sequenzen in Erscheinung zu treten. Lakunäre WMH (<1 cm Durchmesser) stellen sich im T2-Bild hyperintens, im T1-Bild dagegen hypointens dar. Größere Läsionen (>1 cm Durchmesser) und insbesondere konfluierende WMH entsprechen abgelaufenen ischämischen Prozessen [13].

Eine Quantifizierung der WMH ist auch in der MRT methodisch schwierig. Klinisch haben sich verschiedene Ratingskalen bewährt. Bei der verhältnismäßig einfachen Skala von Fazekas et al. [12] werden PVH und DWMH in je 4 Schweregraden erfasst. Diese Skala ist einfach anwendbar und wurde bereits in vielen Untersuchungen eingesetzt. Allerdings ist die Interrater-Reliabilität umstritten [43]. Eine Übersicht über die verschiedenen Instrumente findet sich bei Scheltens et al. [38].

Der klinische Begriff *Morbus Binswanger* weist im Wesentlichen eine Überschneidung mit dem Konzept der subkortikalen vaskulären Leukenzephalopathie auf [15]. Der Begriff subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie ist kritisiert worden und sollte zugunsten des Begriffs subkortikale vaskuläre Enzephalopathie aufgegeben werden. In Abb. 4 sind CT- und T2-gewichtete MRT-Bilder einer Patienten mit subkortikaler vaskulärer Enzephalopathie dargestellt. Bei Vorliegen einer ausgeprägten vaskulären Enzephalopathie kann die Identifikation frischer kleinerer ischämischer Ereignisse in T2-gewichteten Sequenzen schwierig sein, durch diffusionsgewichtete Sequenzen (Abb. 5) können allerdings ältere von frischen Läsionen meist zuverlässig abgegrenzt werden.

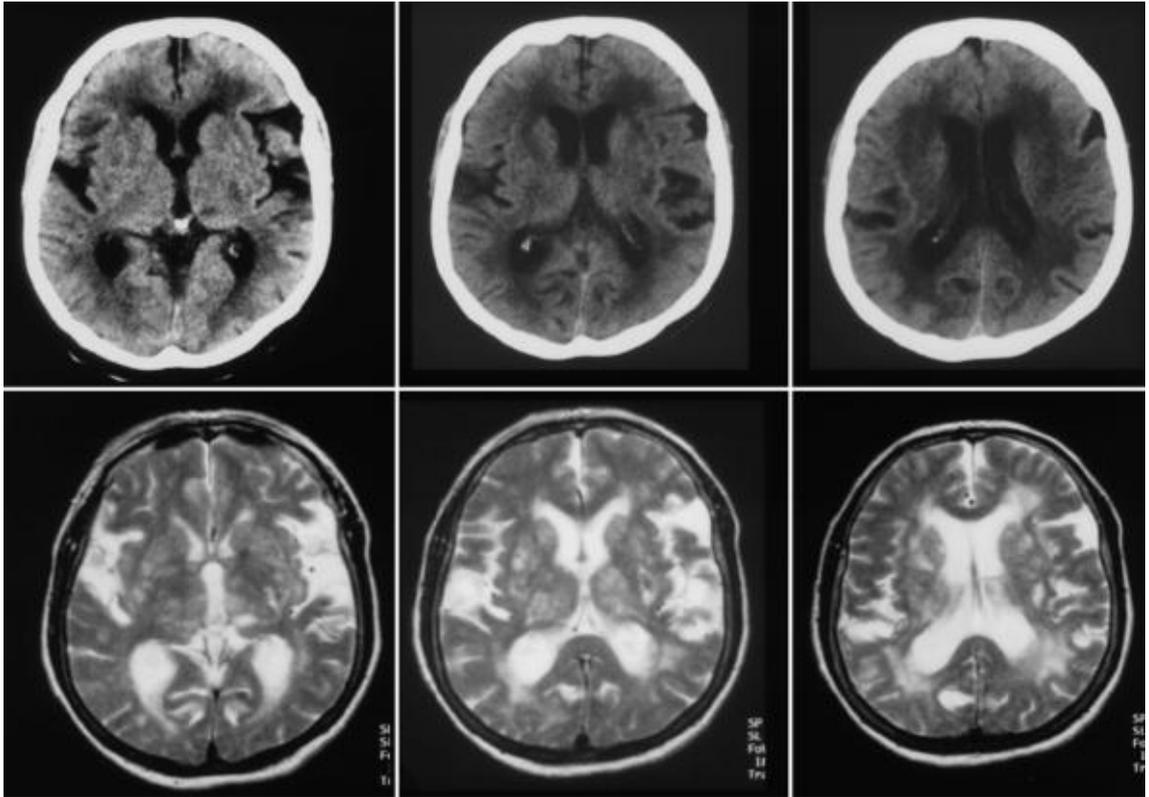


Abb. 4. Ausgeprägte vaskuläre Leukenzephalopathie im CT (*oben*) und T2-gewichteten MRT (*unten*) bei einer 69-jährigen Patientin mit diffusen, flächigen WMH sowie lakunären Läsionen (Thalamus, Marklager)

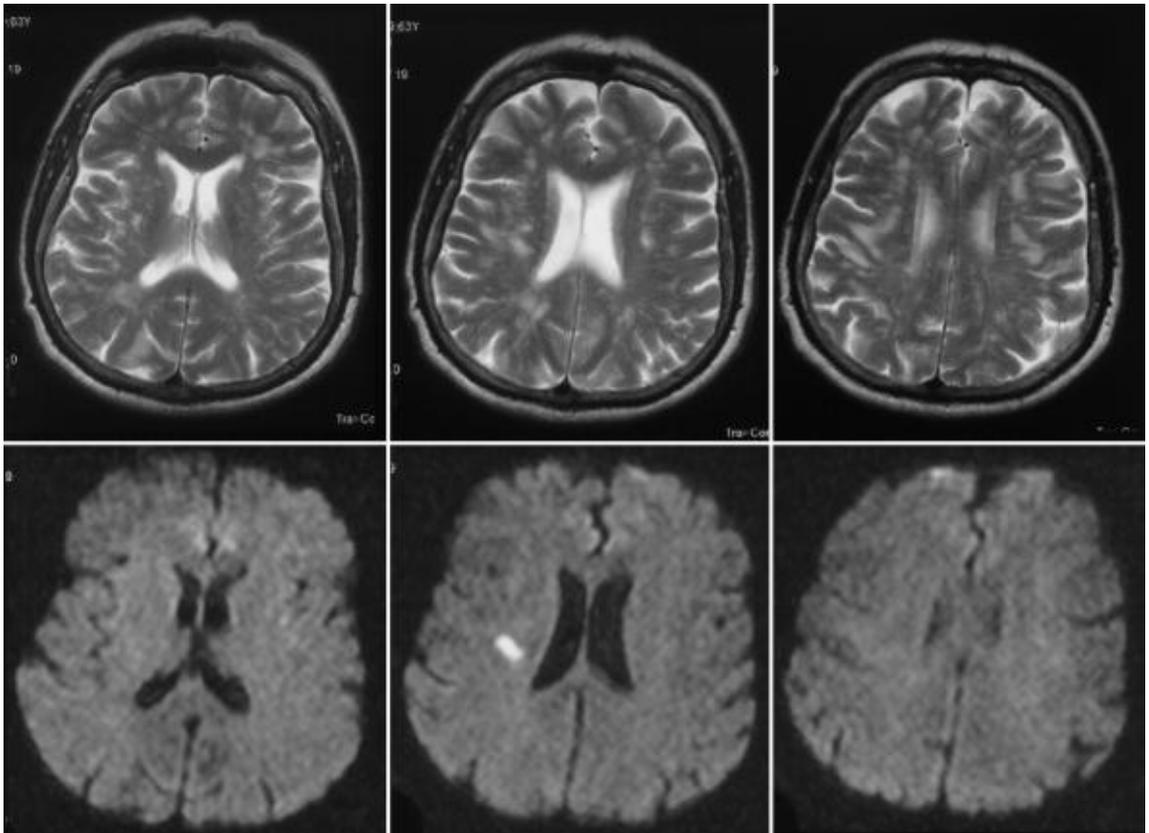


Abb. 5. Diffuse, flächige, v. a. subkortikal gelegene sowie isolierte punktförmige WMH bei einer 64-jährigen Patientin im T2-gewichteten Bild (*oben*). In der Diffusionswichtung (*unten*) stellt sich eine frische ischämische Läsion rechts in der Corona radiata dar, hier hyperintens. Die älteren subkortikal gelegenen Herde zeigen sich nicht in der Diffusionswichtung

Hinter dem Begriff Morbus Binswanger steht eher ein nosologisches Konzept als eine Deskription morphologischer Charakteristika. Es ist umstritten, ob dieser klinische Begriff tatsächlich eine Krankheitsentität beschreibt oder eine Symptomkonstellation, die auf unterschiedliche Pathomechanismen zurückgeführt werden kann. Arterielle Hypertonie scheint ein wesentlicher, aber kein obligater Risikofaktor zu sein. Die subkortikale vaskuläre Leukenzephalopathie wird häufig als ein Prägnanztyp der subkortikalen Demenzen dargestellt. Klinisch charakteristisch sollen Beeinträchtigungen von Exekutivfunktionen, affektive Störungen in Form von Dauerdepressivität und Affektlabilität, frühzeitige Persönlichkeitsveränderungen und eine allgemeine psychomotorische Verlangsamung sein. In Tabelle 2 sind klinische Charakteristika des Morbus Binswanger zusammengestellt. Über die diagnostischen Kriterien des Morbus Binswanger konnte letztlich noch keine Einigkeit erzielt werden [44]. In einem Übersichtsreferat von Caplan [9] wurden auch andere vaskuläre Erkrankungen (Amyloidangiopathie, CADASIL etc.) als Ursachen des Morbus Binswanger dargestellt. Das klinische Demenzsyndrom ist allerdings in den Kriterien von Caplan [9] kaum spezifiziert. Einige Autoren zählen auch eine Harninkontinenz zu den wesentlichen Symptomen des Morbus Binswanger [2].

[Tabelle 2. wird hier platziert. Siehe Dokumentende.]

Pathomorphologie der Marklagerveränderungen

Hyperintense Signalveränderungen des Marklagers in T2-gewichteten und FLAIR-Sequenzen können durch eine Reihe von pathologischen Prozessen hervorgerufen werden, wobei die erhöhte Signalintensität der WMH letztendlich einem höheren relativen Wassergehalt des Gewebes zugeschrieben wird. Ein einheitliches pathomorphologisches Korrelat der WMH existiert nicht, vielmehr finden sich für unterschiedliche Formen der WMH auch entsprechend verschiedene histologische Befunde. Eine Abgrenzung von DWMH, die als inkomplette Ischämien eingeordnet werden, gelingt mit der MRT insbesondere gegenüber flüssigkeitshaltigen zystischen Läsionen (Lakunen) und erweiterten Virchow-Robin-Räumen. DWMH größer als 1 cm, die auch als Leukoaraiose angesprochen werden können, weisen

typischerweise einer Rarefizierung von Axonen, Myelinscheiden und Gliazellen sowie eine diffuse Vakuolisierung des Gewebes auf. Bei Demyelinierungen findet sich im Unterschied zur multiplen Sklerose zusätzlich eine axonale Schädigung. Veränderungen der kleinen zerebralen Arteriolen zeigen sich durch Gefäßwandverdickungen und eine Hyalinose [3]. Histopathologische Untersuchungen konnten zeigen, dass die Marklagerveränderungen zwar Veränderungen der kleinen zerebralen Gefäße aufweisen, insbesondere eine Verdickung der Adventitia der Arterien, nicht aber arteriosklerotische Gefäßveränderungen [37].

Für die als physiologisch eingestuften linienförmigen Signalveränderungen der Ventrikelufer werden einerseits Ependymveränderungen (subependymale Gliose), andererseits Veränderungen des interstitiellen Wassergehalts am Ventrikelrand diskutiert [44].

Zusammenhang von Marklagerveränderungen mit kognitiven Dysfunktionen

In einer Vielzahl von Untersuchungen wurde einem möglichen Zusammenhang zwischen WMH und kognitiven Beeinträchtigungen nachgegangen. Ein eindeutiges Bild hat sich nicht ergeben, z. T. sind die Befunde sogar widersprüchlich. Die Vergleichbarkeit der Untersuchungen ist eingeschränkt, da Studien mit sehr unterschiedlichen Kollektiven durchgeführt wurden. Ältere Untersuchungen mittels CT hatten Hinweise auf einen Zusammenhang von Leukoaraiosis und Demenzerkrankungen erbracht [42], wobei davon auszugehen ist, dass eine Selektion von Patienten mit ausgeprägter Leukoaraiosis erfolgte, da sich leichtere Grade im CT nicht darstellen (Abb. 2). Eine Reihe von MRT-Untersuchungen fand keinen eindeutigen Zusammenhang von WMH mit kognitiven Beeinträchtigungen [19, 41]. Fein et al. [14] berichteten über ausgeprägte DWMH bei kognitiv unbeeinträchtigten älteren Individuen in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 7 Jahren und stellten fest, dass DWMH nicht notwendigerweise eine klinisch relevante ZNS-Erkrankung darstellen müssen. Da nur 3 ausgewählte Fälle vorgestellt wurden, zudem mit einem hohen prämorbidem Ausgangsniveau, ist die Aussagekraft dieser Fallstudie aber eher gering. Sabri et al. [36] untersuchten Patienten mit bekannter zerebraler Mikroangiopathie mit MRT (lakunäre Infarkte, DWMH), SPECT (regionaler zerebraler Blutfluss) und PET (Glukosemetabolismus). Ein Zusammenhang zwischen DWMH und lakunären Infarkten mit zerebralem Blutfluss oder Glukosemetabolismus wurde nicht beobachtet. Neuropsychologische Defizite korrelierten gut mit erniedrigtem Blutfluss und

Glukosemetabolismus, nicht aber mit DWMH oder lakunären Infarkten. Bronge u. Wahlund [7] führten bei Patienten einer Memoryklinik eine Verlaufsuntersuchung durch, bei der Patienten mit ausgeprägten WMH mit einer in Bezug auf Alter, Bildungsniveau, Beobachtungsdauer und MMST-Wert gematchten Kontrollgruppe verglichen wurden. In einem Beobachtungszeitraum von 2–4 Jahren zeigten die Patienten mit WMH im Vergleich zur Kontrollgruppe keine stärkere Progression der Demenzerkrankung. In einer MRT-Untersuchung von Wahlund et al. [46] wurden die Ausprägung und Lokalisation von WMH bei Patienten mit möglicher DAT, wahrscheinlicher DAT und VaD verglichen. Die regionale Verteilung der WMH zeigte Unterschiede zwischen den Gruppen mit mehr rechtshirnigen und posterioren WMH bei VaD im Vergleich zu DAT. Die Ausprägung der WMH zeigte aber in keiner Gruppe eine Korrelation mit der kognitiven Beeinträchtigung. Über die Progression der WMH in Abhängigkeit von der Zeit ist bislang nur wenig bekannt. In der „Austrian Stroke Prevention Study“ wurde in einem Dreijahresbeobachtungszeitraum eine Progression von WMH bei ca. 18% der untersuchten älteren Probanden festgestellt. Ein Zusammenhang zwischen der Entwicklung von WMH und kognitiven Einbußen konnte nicht festgestellt werden [39, 40].

Auf der anderen Seite finden sich Untersuchungen, die Zusammenhänge zwischen WMH und kognitiven Beeinträchtigungen aufzeigten. In einer randomisierten Bevölkerungsstichprobe (sog. „Rotterdam-Studie“) von Probanden im Alter von 65–84 Jahren wurde der Zusammenhang von WMH mit kardiovaskulären und thrombogenen Risikofaktoren sowie mit kognitiven Leistungen untersucht. Die Ergebnisse sprachen für einen Zusammenhang von WMH mit kognitiven Beeinträchtigungen [6]. Kapeller u. Schmidt [22] fassten die Ergebnisse von 10 Untersuchungen zur Frage der prognostischen Bedeutung von WMH zusammen und kamen zu dem Ergebnis, dass bei keiner der zitierten Studien ein Zusammenhang von PVH mit kognitiver Leistungsfähigkeit festgestellt werden konnte. Für DWMH konnte allerdings in verschiedenen Untersuchungen ein Zusammenhang mit globalen kognitiven Defiziten beobachtet werden [27, 28, 45]. Kleine, punktförmige DWMH waren hiervon allerdings ausgenommen. Ein Zusammenhang von globaler kognitiver Leistungsbeeinträchtigung wurde insbesondere mit konfluierenden DWMH gesehen [22, 45]. Im Gegensatz hierzu beschrieben Kono et al. [25] bei DAT-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe stärker ausgeprägte PVH, während sich die Ausprägung der DWMH zwischen den Gruppen nicht unterschied. Die meisten Studien zu WMH beziehen sich auf die Untersuchung verschiedener Kollektive mit mehr oder weniger stark kognitiv

beeinträchtigten Patienten. In einer Untersuchung von Baum et al. [1] wurden hingegen bei gesunden Probanden im Alter von 45–65 Jahren die Ergebnisse einer neuropsychologischen Testbatterie in Beziehung zu WMH gesetzt. Es fanden sich Korrelationen von DWMH mit Beeinträchtigungen des visuellen Gedächtnisses, visuoperzeptiven Leistungen, psychomotorischer Geschwindigkeit sowie in einem geringeren Ausmaß mit Abstraktions- und Konzeptbildungsfähigkeit. Die Autoren folgerten, dass diskrete kognitive Dysfunktionen als Korrelat von DWMH bei klinisch sonst gesunden Menschen auftreten können.

In einer Untersuchung von Hentschel et al. [17] wurden WMH bei klinisch-psychologisch gesunden Menschen und bei Patienten mit VaD untersucht. Nur im gesunden Kollektiv waren die WMH-Scores mit dem Lebensalter korreliert, nicht aber bei den VaD-Patienten. Bei den VaD-Patienten fand sich eine signifikante Korrelation der WMH mit dem „Clinical-dementia-rating-Instrument“. Linksfrontale WMH waren außerdem hochsignifikant mit einem vermehrten Zeitbedarf in neuropsychologischen Tests korreliert, welche psychomotorische Geschwindigkeit erfassen (sog. „Speed-Tests“). Eine Korrelation der WMH mit dem Mini-Mental-Status-Test konnte hingegen nicht aufgezeigt werden, was von den Autoren als Hinweis auf eine geringe Sensitivität dieses Tests für frühe Ausprägungen der Demenzerkrankungen gewertet wurde. Dufouil et al. [11] untersuchten den Einfluss des Bildungsniveaus auf den Zusammenhang von WMH mit kognitiven Beeinträchtigungen. Dabei zeigte sich, dass in der untersuchten Stichprobe von älteren Menschen (64–76 Jahre) bei denjenigen Teilnehmern, die ein niedriges Bildungsniveau aufwiesen, das Vorliegen ausgeprägter WMH signifikant mit geringerer kognitiver Leistung assoziiert war. Im Gegensatz dazu fand sich bei den Teilnehmern mit einem höheren Bildungsniveau keine Assoziation vom Ausprägungsgrad der WMH mit kognitiven Funktionen. Die Autoren folgern aus dieser Untersuchung, dass das Bildungsniveau den Einfluss von WMH auf kognitive Funktionen dahingehend verändert, dass ein höherer Bildungsgrad einen Schutz vor kognitiver Verschlechterung durch vaskuläre Prozesse darstellt.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass bilateral symmetrische WMH im Sinne einer Leukoaraiosis bei Patienten mit Hirnleistungsstörungen häufiger vorkommen als bei gesunden altersgleichen Menschen, dass aber umgekehrt allein vom Vorliegen einer Leukoaraiosis nicht auf eine kognitive Beeinträchtigung geschlossen werden kann. Zur Differenzierung neurodegenerativer und vaskulärer Pathomechanismen ist die Leukoaraiosis nicht geeignet. Die Ausprägung der Leukoaraiosis lässt keine Rückschlüsse auf den Verlauf einer Hirnleistungsstörung zu: bei klinischer Verschlechterung der Demenz kann die Leukoaraiosis

unverändert bleiben. Bei kognitiv nicht beeinträchtigten Menschen kann eine Leukoaraiosis fortschreiten, ohne dass klinisch eine Hirnleistungsstörung in Erscheinung tritt.

Literatur

1. Baum KA, Schulte C, Girke W, Reischies FM, Felix R (1996) Incidental white-matter foci on MRI in „healthy“ subjects: evidence of subtle cognitive dysfunction. *Neuroradiology* 38:755–760
2. Babikian V, Ropper AH (1987) Binswanger´s disease: a review. *Stroke* 18:2–12
3. Bischoff C, Gräfin von Einsiedel H (1997) Bedeutung der Leukoaraiosis. Eine Bestandsaufnahme und differentialdiagnostische Abgrenzung. *Nervenarzt* 68:609–619
4. Bowler JV, Munoz DG, Merskey H, Hachinski VC (1998) Fallacies in the pathological confirmation of the diagnosis of Alzheimer´s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64:18–24
5. Bowler JV (2002) The concept of vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci* 203/204:11–15
6. Breteler MMB, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JHW, van Harskamp F, Tanghe HLJ, de Jong PTVM, van Gijn J, Hofman A (1994) Cerebral white matter lesions, vascular risk factors and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam study. *Neurology* 44:1246–1252
7. Bronge L, Wahlund LO (2003) Prognostic significance of white matter changes in a memory clinic population. *Psychiatry Res Neuroimaging* 122:199–206
8. Canadian Study of Health and Aging Working Group (1994) The Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. *Can Med Assoc J* 150:899–913
9. Caplan LR (1995) Binswanger´s disease—revisited. *Neurology* 45:626–633
10. De la Torre JC (2002) Vascular basis of Alzheimer´s pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 977:196–215
11. Dufouil C, Alperovitch A, Tzourio C (2003) Influence of education on the relationship between white matter lesions and cognition. *Neurology* 60:831–836
12. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmermann RA (1987) MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer´s dementia and normal aging. *Am J Neuroradiol* 8:421–426
13. Fazekas F, Schmidt R, Scheltens P (1998) Pathophysiologic mechanisms in the development of age-related white matter changes of the brain. *Dement Geriatr Cogn Disord* 9 [suppl 1]:2–5
14. Fein G, van Dyke C, Davenport L, Turetsky B, Brant-Zawadzki M, Zatz L, Dillon W, Valk P (1990) Preservation of normal cognitive functioning in elderly subjects with extensive white-matter lesions of long duration. *Arch Gen Psychiatry* 47:220–223
15. Gertz HJ, Wolf H, Arendt T (2002) Vaskuläre Demenz. *Nervenarzt* 73:393–404
16. Hachinski VC, Potter P, Merkey H (1987) Leuko-Araiosis. *Arch Neurol* 44:21–23
17. Hentschel F, Kreis M, Damian M, Krumm B (2003) Mikroangiopathische Läsionen der weißen Hirnsubstanz. *Nervenarzt* 74:355–361
18. Hirono N, Kitagaki H, Kazui H, Hashimoto M, Mori E (2000) Impact of white matter changes on clinical manifestation of Alzheimer´s disease. *Stroke* 31:2182–2188
19. Hunt AL, Orrison WW, Yeo RA, Haaland KY, Rhyne RL, Garry PJ, Rosenberg GA (1989) *Neurology* 39:1470–1474
20. Jellinger KA (2002) Vascular-ischemic dementia: an update. *J Neural Transm* 62 [suppl]:1–23
21. Kalaria R (2002) Similarities between Alzheimer´s disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 203/204:29–34
22. Kapeller P, Schmidt R (1998) Concepts on the prognostic significance of white matter changes. *J Neural Transm* 53 [suppl]:69–78
23. Kloß T, Maleßa R, Weiller C, Diener HC (1994) Vaskuläre Demenz im Wandel—eine Übersicht zur vaskulären Demenz von zurückliegenden zu neuen Konzepten. *Fortschr Neurol Psychiat* 62:197–219

24. Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF, Cha RH, Apaydin H, Salviati A, Edland SD, Rocca WA (2003) Vascular dementia in a population-based autopsy study. *Arch Neurol* 60:569–575
25. Kono I, Mori S, Nakajima K, Kizu O, Yamada K, Sakai Y (2000) Clinical significance of white matter changes in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann N Y Acad Sci* 977:430–435
26. Korczyn AD (2002) The complex nosological concept of vascular dementia. *J Neurol Sci* 203/204:3–6
27. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O’Leary D, Fried L (1996) Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. *Stroke* 27:1274–1282
28. Matsubayashi K, Shimada K, Kawamoto A, Ozawa T (1992) Incidental brain lesions on magnetic resonance imaging and neurobehavioral functions in the apparently healthy elderly. *Stroke* 23:175–180
29. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan M (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of department of health and human services task force on Alzheimer’s disease. *Neurology* 34:939–944
30. Merino JG, Hachinski V (2000) Leukoaraiosis. Editorial. *Arch Neurol* 57:925–926
31. Mori E (2002) Impact of subcortical ischemic lesions on behavior and cognition. *Ann N Y Acad Sci* 977:141–148
32. Ott A, Breteler MMB, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJM, Grobbee DE, Hofman A (1995) Prevalence of Alzheimer’s disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *Brit Med J* 310:970–973
33. Pantoni L, Garcia J (1997) Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 28:652–659
34. Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, Kaste M, Erkinjuntti T (2000) Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. *Stroke* 31:2952–2957
35. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. (1993) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43:250–260
36. Sabri O, Ringelstein EB, Hellwig D, Schneider R, Schreckenberger M, Kaiser HJ, Mull M, Buell U (1999) Neuropsychological impairment correlates with hypoperfusion and hypometabolism but not with severity of white matter lesions on MRI in patients with cerebral microangiopathy. *Stroke* 30:556–566
37. Scheltens P, Barkhof F, Leyes D, Wolters EC, Ravid R, Kamphorst W (1995) Histopathologic correlates of white matter changes on MRI in Alzheimer’s disease and normal aging. *Neurology* 45:883–888
38. Scheltens P, Erkinjuntti T, Leys D, Wahlund LO, Inzitari D, delSer T, Pasquier F, Barkhof F, Mäntylä R, Bowler J, Wallin A, Ghika J, Fazekas F, Pantoni L (1998) White matter changes on CT and MRI: an overview of visual rating scales. *Eur Neurol* 39:80–89
39. Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP (1999) MRI white matter hyperintensities: three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology* 53:132–139
40. Schmidt R, Schmidt H, Kapeller P, Enzinger C, Ropele S, Saurugg R, Fazekas F (2002) The natural course of MRI white matter hyperintensities. *J Neurol Sci* 203/204:253–257
41. Smith CD, Snowdon DA, Wang H, Merkesbery WR (2000) White matter volumes and periventricular white matter hyperintensities in aging and dementia. *Neurology* 54:838–842
42. Steingart A, Hachinski VC, Lau C, Fox AJ, Diaz F, Cape R, Lee D, Inzitari D, Merskey H (1987) Cognitive and neurologic findings in subjects with diffuse white matter lucencies on computed tomographic scan (Leuko-Araiosis). *Arch Neurol* 44:32–35
43. Stoppe G, Staedt J, Bruhn H (1995) Fleckige Veränderungen der weißen Substanz im kranialen Computer- und Magnetresonanztomogramm—Bedeutung für die (Differential-) Diagnose der Demenz vom Alzheimer-Typ und der vaskulären Demenz. *Fortschr Neurol Psychiat* 63:425–440

44. Stoppe G, Bruhn H, Finkenstaedt M, Meller J, Becker W (2000) Hirnleistungsstörungen und Demenzen. In: Stoppe G, Hentschel F, Munz DL (Hrsg) Bildgebende Verfahren in der Psychiatrie. Thieme, Stuttgart
45. Van Swieten JC, Geyskes GG, Derix MA, Peeck BM, Ramos LMP, van Latum JC, van Gijn J (1991) Hypertension in the elderly is associated with white matter lesions and cognitive decline. *Ann Neurol* 30:825–830
46. Wahlund LO, Basun H, Almkvist O, Andersson-Lundman G, Julin P, Sääf J (1994) White matter hyperintensities in dementia: does it matter? *Magn Reson Imaging* 12:387–394
47. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiya K, Kawano H, Ueda K et al. (1995) Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer´s disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama study. *Neurology* 45:1161–1168

Tabelle 1. Die wichtigsten morphologischen Typen vaskulärer Demenzen. (Nach Jellinger [20])

1. Multinfarkt-Enzephalopathie	Multiple, größere (territoriale) Infarkte im Kortex und Marklager/Stammganglien im Gebiet größerer zerebraler Gefäße (meist der A. cerebri media)
2. Strategischer Einzelinfarkt	Kleinere oder mittelgroße Infarkte (ischämische Narben) in funktionell kritischen Hirnregionen (Thalamus, Hippokampus, basales Vorderhirn)
3. Mikroangiopathie	<p>a) Subkortikale (arteriosklerotische) vaskuläre Leukenzephalopathie (Morbus Binswanger). Multiple kleine Infarkte in den Stammganglien und im Marklager unter Aussparung des Kortex</p> <p>b) Status lacunaris. Multiple Mikroinfarkte (Narben bis 1,5 cm Ø) in den Stammganglien, Marklager und Pons. Multiple kortikale und subkortikale Mikroinfarkte (gemischte Enzephalopathien)</p> <p>c) Granuläre kortikale Atrophie. Multiple kortikale Narben in den Grenzonen von A. cerebri anterior und A. cerebri media</p>

Tabelle 2. Klinische Befunde des Morbus Binswanger. (Nach Caplan [9])

1.	Erkrankungsbeginn gewöhnlich zwischen 55 und 75 Jahren
2.	Männer und Frauen gleich betroffen
3.	Akute Schlaganfälle, oft mit Symptomen lakunärer Syndrome
4.	Subakuter Beginn fokaler neurologischer Zeichen mit Progression innerhalb von Tagen
5.	Epileptische Anfälle, insbesondere während subakuter Progression neurologischer Zeichen
6.	Schrittweises Fortschreiten der motorischen, kognitiven und Verhaltensdefizite in einem Zeitraum von 5–10 Jahren
7.	Zeiträume mit Stabilisation (Plateaus) und manchmal sogar Phasen der Besserung
8.	Pyramidenbahnzeichen
9.	Extrapiramidale Symptomatik
10.	Gangstörungen
11.	Pseudobulbäre Zeichen
12.	Apathie, Trägheit, Interesselosigkeit und Abulie
13.	Minderung der Kritikfähigkeit, Mangel an Krankheitseinsicht und veränderte Affektivität
14.	Variable Störungen von Gedächtnis, Sprache und visuell-räumlichen Leistungen