Ruhr-Universität Bochum
PD Dr. med Stefan Georg Schröder
Dienstort: KMG Klinikum Güstrow
Abteilung für Psychiatrie u. Psychotherapie

Welchen Einfluss haben zerebrale Durchblutungsstörungen auf die
Überlebenszeit Demenzerkrankter?

Kumulative Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Sebastian Kissler
aus Lippstadt
2008

Dekan: Prof. Dr. med. G. Muhr
Referent: PD Dr. med. S. G. Schröder
Koreferent: Prof. Dr. med. S. Herpertz

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.05.2010

Abstract

Kissler
Sebastian

Welchen Einfluss haben zerebrale Durchblutungsstörungen auf die Überlebenszeit Demenzerkrankter?

Problem:

Bei der Ätiopathogenese der Altersdemenz wurden längere Zeit die vaskuläre Demenz und die Alzheimerdemenz als entgegengesetzte Pole verstanden. An diesem Paradigma orientiert sich die Differenzialdiagnostik mittels der Ischämie-Skala nach Hachinski (HIS), anhand derer zwischen beiden Haupt-Demenzformen unterschieden werden soll. Die aktuelle Demenzforschung favorisiert allerdings im Sinne eines Paradigmenwechsels als Hauptform der senilen Demenz eine gemischte vaskulär-degenerative Pathogenese. Vor diesem Hintergrund lautet die Fragestellung unserer „Follow-up“-Studie: Verkürzt zerebrovaskuläre Morbidität die Überlebenszeit Demenzkranker?

Methode:

Die Evaluation zerebrovaskulärer Morbidität erfolgt durch die 18-Punkte-Ischämie-Skala nach Hachinski (HIS). Insofern wird die HIS nicht zu ihrem ursprünglichen Zweck (Differenzialdiagnose) verwendet, sondern - einem nosologischen Kontinuitätsmodell zufolge - zur Abschätzung der „Vaskularität“ (Differentialtypologie). Für 173 Patienten mit Alzheimerdemenz oder vaskulärer Demenz (ICD-10-Nummern F00 und F01) wurde die Überlebenszeit ermittelt und mit dem Ischämie-Score nach Hachinski (IS) korreliert. Unter Anwendung des Cox-Modells wurden Sterberisiken ermittelt.

Ergebnis:

Die Hazard-Ratio nach Cox beträgt 1,038, was einem um 3,8 % höheren Sterberisiko pro einzelner Punkterhöhung auf der HIS entspricht. Die Cox-Regression bestätigt trendmäßig die Ausgangshypothese, verfehlt jedoch mit einem p von 0,092 das Signifikanzniveau knapp. Die vaskuläre Komponente von Demenzerkrankungen bringt eine Verkürzung der Überlebenszeit mit sich.

Diskussion:

Gemäß einem dimensional demenzkonzept sollte „Vaskularität“ differenziert betrachtet werden. Eine vaskuläre ZNS-Erkrankung tritt nur selten isoliert (territorial) auf. Die zerebro-vaskuläre Komponente bleibt bei einer generalisierten Atherosklerose nicht auf das Gehirn beschränkt. Obgleich die Mortalität mit höheren IS-Werten tendenziell zunimmt, bleibt offen, in wie weit dies z. B. mit kardiologischen Begleiterkrankungen zu erklären sein könnte.

Neuere bildgebende Verfahren mit ihren Möglichkeiten topologischer und quantitativer Analysen ischämischer Areale stellen ungleich spezifischere und aussagekräftigere Untersuchungsmethoden dar. Zukünftige prospektive Studien zur vorliegenden Fragestellung sollten daher möglichst neuroradiologische Befunde integrieren. Bezüglich des klinischen Nutzens dürfte allerdings die Verwendung einfacher, kostenneutraler und ubiquitär anzuwendender Verfahren, wie z.B. eine kurze Skala, eher Chancen haben, Versorgungsrealitäten zu beeinflussen.

Da die medizinische Aufklärung demenzbetroffener Familien eine große Bedeutung im Rahmen der Betreuung und Behandlung hat, sollte der aufklärende Arzt auch Anhaltspunkte für weitere pflegerische Planungen an der Hand haben, einschließlich einer ungefähren Abschätzung der Überlebenszeit. Aufklärung über den voraussichtlichen weiteren Verlauf der neurodegenerativen Erkrankung inklusive der palliativen therapeutischen Optionen könnte dazu beitragen, die hohe psychiatrisch-psycho somatische Morbidität pflegender Angehöriger („hidden patients“) zu senken.

Widmung

***Meinen Eltern, Heinz und Christiane Kissler, Großeltern,
Helmut und Thea Krutzki sowie Heinrich und Lotte Kissler,
und meiner lieben Jenny, die mich während meiner
gesamten Ausbildung immer unterstützt und an mich
geglaubt haben.***

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	Seite 8
2. Die Ischämie-Skala nach Hachinski (HIS)	Seite 9
3. Zielsetzung	Seite 11
4. Ergebnis	Seite 12
5. Diskussion	Seite 13
8. Literaturliste	Seite 15
9. Anhang	Seite 19

Verzeichnis der Tabellen

A1 Ischämie-Skala nach Hachinski	Seite 19
A2 Beschreibung der Kohorte	Seite 20

Verzeichnis der Abbildungen

A1 Ergebnisse der Arbeitsgruppe MRC-CFAS Seite 21

A2 Die klassische Hachinski-Ischämie-Skala Seite 21

A3 Die modifizierte Hachinski-Ischämie-Skala Seite 22

A4 Verteilung der IS-Ergebniswerte Seite 22

Einleitung

Die im Alter häufig auftretende Demenz wurde unter klinischen Gesichtspunkten in der Schrift „De senectute“ von Juvenal in detaillierter Weise bereits vor über 2000 Jahren im Alten Rom beschrieben. Esquirol unterschied schon im Jahre 1838 mehrere Demenzformen. Mit der Einzelfallbeschreibung einer präsenilen Demenz durch Aloys Alzheimer auf der Wanderversammlung südwestdeutscher Nervenärzte im November 1906 in Tübingen wurde die mikroskopische Beschreibung der hirnnorganischen Veränderungen bei Demenz vollzogen [1]. Bis Mitte der 1970er Jahre hatte man allerdings die „Zerebralsklerose“, also eine durch Gefäßschäden entstandene Arteriosklerose im Gehirn, als ursächlich für die Altersdemenz angesehen. Dieses Krankheitsbild wurde als vaskuläre Demenz beschrieben. Erst durch die bahnbrechenden Arbeiten von Blessed, Tomlinson und Roth wurde gezeigt, dass die nach Alzheimer benannte Demenzform keine seltene präsenile Ausnahme darstellt, sondern vielmehr die Hauptform seniler Demenz [3]. In den 1980er und 1990er Jahren wurde somit die neurodegenerative Hauptform (Alzheimer-Demenz) der vaskulären Demenz als zweithäufigste Form gegenüber gestellt [7]. Durch die Arbeit der englischen Arbeitsgruppe MRC-CFAS hat sich nun ein erneuter Paradigmenwechsel vollzogen. Bei älteren Demenzerkrankten ist demzufolge ein gemischtes vaskulär-degeneratives Krankheitsgeschehen nicht die Ausnahme, sondern die Regel [15], was auch unter symptomatologischen Gesichtspunkten Plausibilität besitzt [20] [s. Abb. A1].

Nach aktueller Auffassung liegt bei der Altersdemenz somit typischer Weise ein Nebeneinander von neurodegenerativen (Plaques und Fibrillen) und vaskulären Stigmata (arteriosklerotische Plaques) vor.

Aus dem demographischen Wandel mit einer absoluten und relativen Zunahme der Zahl älterer Mitbürgerinnen und Mitbürger ergibt sich die hohe Relevanz der vorliegenden Thematik. Da die Demenz-Prävalenz ab dem 60. Lebensjahr exponentiell zunimmt, ist bis zum Jahr 2030 damit zu

rechnen, dass die Zahl älterer Menschen mit einer Demenz von aktuell etwa einer Million Erkrankter in Deutschland auf deutlich über zwei Millionen ansteigen wird [22].

Die Diagnose Demenz bringt, für sich genommen und unabhängig von anderen bereits bestehenden Erkrankungen, ein erhöhtes Sterberisiko mit sich [6]. Genauere Erkenntnisse zum Verlauf und zur Sterblichkeit verschiedener Formen von Altersdemenz (höherer degenerativer versus höherer vaskulärer Anteil) könnten dazu beitragen, eine differentielle Betrachtung und Prognostik für das sich im Wandel befindende Krankheitsmodell zu entwickeln.

Vor diesem Hintergrund lautet die Fragestellung dieser „Follow-up“-Studie: Wenn es bei Demenz nahezu immer ein Nebeneinander vaskulärer und Alzheimerscher Pathologie gibt, welchen Einfluss hat dann das Ausmaß der „Vaskularität“ auf die Überlebenszeit? Als hier zu belegende Ausgangshypothese formuliert: Demenzpatienten mit zerebrovaskulärer Komponente sterben früher.

Die Ischämie-Skala nach Hachinski (HIS)

Als Faktoren für die Ursache der Altersdemenz wurden lange Zeit die vaskuläre Demenz und die Alzheimerdemenz als entgegengesetzte Pole verstanden. An diesem Paradigma orientiert sich die Differenzialdiagnostik mittels der Ischämie-Skala nach Hachinski (HIS), die 1975 von Hachinski und Mitarbeitern zur Differenzialdiagnose von Alzheimerdemenz, Mischdemenz und Multiinfarktdemenz (vaskuläre Demenz) vorgeschlagen wurde. Anhand standardisierter Kriterien wird ein Punktwert, der Hachinski-Ischämie-Score (IS), ermittelt, mit dem sich auf der Ischämie-Skala nach Hachinski der Demenztyp ablesen lässt [s. Abb. A2]. Allerdings handelt es sich beim IS um eine relativ grobe Abschätzung der „Vaskularität“ auf der Grundlage des entsprechenden Risikoprofils und weiterer klinischer Parameter. Die Items beziehen sich auf

unterschiedliche neuro-psychiatrische und internistische Syndrome sowie auf deren Verlauf [s. Tab. A1].

Auf einer Skala von 1 bis 18 werden aufsteigend Punkte für vaskuläre Risikofaktoren vergeben. Im Sinne einer Differenzialdiagnose wird ein Ergebnis von unter fünf Punkten als primär degenerative Demenz der Alzheimerform ausgewertet, während ein Ergebnis von über sechs Punkten als primär vaskulär bedingte Demenz evaluiert wird. Nur der schmale Bereich von fünf und sechs Punkten spiegelt im klassischen Auswerteschema der HIS eine Mischform der Demenz wider.

Mehrere empirische Arbeiten bestätigten den Wert einer klinischen Abschätzung des vaskulären Demenzschweregrads und stützten somit das Konzept der damals als „Multiinfarktdemenz“ bezeichneten vaskulären Demenz [10, 11, 14, 19]. Kritische Studien wollten der HIS allerdings keine differenzialdiagnostische Relevanz beimessen [9]. Eine Arbeitsgruppe bestätigte die Bedeutung der Hachinski-Skala, kritisierte jedoch gewisse Unschärfen [17]; konkurrierende psychometrische Instrumente konnten sich nicht durchsetzen wie z. B. die so genannte GBS-Skala [18].

Durch den Abschied vom Paradigma einer „reinen“ Alzheimer- versus einer „reinen“ Gefäß-Form kann der Hachinski-Score - seinem ursprünglichen Zweck entfremdet - im Rahmen eines Kontinuitätsmodells ein „Mehr oder weniger“ vaskulärer Komorbidität möglicher Weise abschätzen und beziffern. Dieser Paradigmenwechsel vom kategorialen zum dimensionalen Krankheitsmodell der Altersdemenz lässt die Hachinski-Skala somit in neuem Licht und für andere Zwecke geeignet erscheinen [s. Abb. A3].

Zielsetzung

Für 173 Patienten mit Alzheimerdemenz oder vaskulärer Demenz (ICD-10-Nummern F00 und F01) wurde die Überlebenszeit ermittelt und mit dem Ischämie-Score nach Hachinski (IS) korreliert. Entsprechend der Ausgangshypothese „Demenzpatienten mit zerebrovaskulärer Komponente sterben früher“ soll der Hachinski-Score zur Ermittlung des relativen Sterberisikos benutzt werden. Die Hypothese würde bestätigt, wenn das relative Sterberisiko mit höheren Scores auf der Hachinski-Skala, also stärkerer vaskulärer Komponente der Demenz, zunimmt.

Für die Studie wurde eine Kohorte von 173 Demenzerkrankten ausgewählt, die nach dem aktuellen WHO-Glossar (ICD, 10. Aufl.) folgende Diagnosen aufwiesen:

- Alzheimerdemenz
- Vaskuläre Demenz
- Gemischte Demenz (F00 und F01).

Alle Patientinnen und Patienten waren im Rahmen der Alzheimersprechstunde oder für betreuungsrechtliche Begutachtungen im Westfälischen Zentrum Bochum (Universitätsklinik) untersucht worden.

Für die Studie wurden folgende Parameter retrospektiv erfasst:

- Geschlecht
- Alter
- Ischämie-Score nach Hachinski

Die Überlebenszeit wurde telefonisch eruiert. Bei den aktuell noch lebenden Patienten wurde das Intervall zwischen Erstuntersuchungsdatum und Telefonat zu Grunde gelegt, entsprechend bei den Verstorbenen das Intervall bis zum Tod.

Bei fünf Patienten wurde bei der Erstvorstellung kein IS erhoben, bei weiteren 21 Personen konnte das Überleben nach Erstvorstellung nicht mehr ermittelt werden. Bei drei der fünf Probanden ohne IS konnte ebenfalls keine Überlebenszeit ermittelt werden. Die Gruppe von unvollständig erfassten Personen wurde mit der Gesamtkohorte auf signifikante Unterschiede hin verglichen [s. Tab. A2]. Für alle statistischen Verfahren wurde das Konfidenzintervall auf 95 % festgelegt, demnach ein $p\text{-Wert} < 0,05$ als statistisch signifikant erachtet. Die Überlebenszeitanalyse zur Ermittlung des relativen Sterberisikos erfolgte mittels Cox-Regression für die IS-Werte auf der HIS.

Ergebnis

Die IS-Verteilung innerhalb des Kollektivs spiegelt erwartungsgemäß eine Gaußsche Normalverteilung wider mit einem Median von 4 [s. Abb. A4].

119 der 147 Patienten mit vollständiger Datenlage waren zum Zeitpunkt der Datenerfassung (Juni 2006) bereits verstorben, 28 Patienten lebten noch. Die mediane Überlebenszeit beträgt 44 Monate.

Die Hazard-Ratio für das Sterberisiko ergibt den Wert 1,038, jedoch verfehlt das Ergebnis mit einem P-Wert von 0,092 das Signifikanzniveau knapp. Es zeigt sich allerdings, dass die Mortalität mit steigendem IS tendenziell zunimmt: Das relative Sterberisiko steigt mit jeder einzelnen IS-Punkterhöhung um 3,8 %. Altersdemente Patienten mit vaskulärer Morbidität haben somit ein erhöhtes relatives Sterberisiko.

Diskussion

Für Patienten mit Alzheimererkrankung wurde bereits gut belegt, dass die Mortalität hauptsächlich vom Alter und dem Schweregrad der Demenz abhängt, weniger jedoch von Nebendiagnosen [4]. Die Demenz stellt somit die lebenslimitierende Erkrankung dar, nicht so sehr die Begleiterkrankungen. Insbesondere die kardiovaskuläre Komorbidität sowie die letztendlichen Todesursachen hätten für die vorliegende Fragestellung durchaus Relevanz, konnten aufgrund des retrospektiven Designs für die vorliegende Studie jedoch keine Berücksichtigung finden. In der Literatur werden Bronchopneumonien als häufigste Todesursachen bei Demenz beschrieben [12]. Erwiesenermaßen sind Gehbehinderungen und Stürze bei Demenzerkrankten mit erhöhter Mortalität assoziiert [23]. Für bestimmte Faktoren wie höhere kognitive Beeinträchtigung, männliches Geschlecht und hohe Blutdruckamplituden wurden darüber hinaus kürzere Überlebenszeiten beschrieben [16]. Hinsichtlich der mittleren Überlebenszeit präseniler und seniler Demenzformen verkürzt im Sinne des klassischen Krankheitsverständnisses die Alzheimererkrankung besonders das Überleben jüngerer Patienten, wohingegen mit höherem Alter die Mortalität bei vaskulärer Demenz zunimmt [21].

Gemäß einem dimensional demenzkonzept sollte „Vaskularität“ differenziert betrachtet werden. Eine vaskuläre ZNS-Erkrankung tritt nur selten isoliert (territorial) auf. Die Durchblutungsstörungen bleiben bei einer generalisierten Atherosklerose nicht auf das Gehirn beschränkt. Obgleich die Mortalität mit höheren IS-Werten tendenziell zunimmt, bleibt offen, in wie weit dies beispielsweise mit kardiologischen Begleiterkrankungen zu erklären sein könnte. Jedoch wurde bereits in früheren Studien der vaskulären Demenz eine gegenüber der degenerativen Form höhere Mortalität zugeschrieben [2, 5, 13]. Die Überlebenszeit bei vaskulärer Demenz variiert ihrerseits abhängig von der Lokalisation der Durchblutungsstörungen im Gehirn, wobei eine

Beteiligung des Temporallappens z. B. eine besonders schlechte Prognose hat [8].

Neuere bildgebende Verfahren mit ihren Möglichkeiten topologischer und quantitativer Analysen atherosklerotisch geschädigter Hirnareale stellen ungleich spezifischere und aussagekräftigere Untersuchungsmethoden dar. Zukünftige prospektive Studien zur vorliegenden Fragestellung sollten daher möglichst neuroradiologische Befunde integrieren. Bezüglich des klinischen Nutzens dürfte allerdings die Verwendung einfacher, kostenneutraler und allseits anzuwendender Verfahren, wie z.B. eine kurze Skala, eher Chancen haben, Versorgungsrealitäten zu beeinflussen.

Da die medizinische Aufklärung demenzbetroffener Familien eine große Bedeutung im Rahmen der Betreuung und Behandlung hat, sollte der aufklärende Arzt auch Anhaltspunkte für weitere pflegerische Planungen an der Hand haben, einschließlich einer ungefähren Abschätzung der Überlebenszeit. Die schwierige sozioökonomische Situation von Familien mit Demenzerkrankten erfordert dementsprechend auch bezüglich teilweise tabuisierter Themenkomplexe faktenbasiertes Intervenieren. Rücksichtsvolle, gleichzeitig aber auch offene und ehrliche Aufklärung über den voraussichtlichen weiteren Verlauf der neurodegenerativen Erkrankung inklusive den palliativen therapeutischen Optionen könnte dazu beitragen, die hohe psychosomatische Morbidität pflegender Angehöriger („hidden patients“) zu senken. Nicht nur für wissenschaftliche, sondern auch für klinische Zwecke könnte die Neuropsychiatrie insofern Anleihen aus dem Bereich der Onkologie machen, inklusive einer selbstverständlichen Verwendung des Begriffs „palliativ“.

Literaturliste

- [1] Alzheimer, A. (1907). Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde.
- [2] Barclay, L. L., Zemcov, A., Blass, J. P., Sansone, J. (1985). Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias. *Neurology* **35**, 834-840
- [3] Blessed, G., Tomlinson, B. E., Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* **114**, 797-811
- [4] Bonsignore, M., Heun, R. (2003). Mortality in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* **15**, 231-236
- [5] Fitzpatrick, A. L., Kuller, L. H., Lopez, O. L., Kawas, C. H., Jagust, W. (2005). Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* **229-230**, 43-49
- [6] Heeren, T. J., van Hemert, A. M., Rooymans, H. G. (1992). A community-based study of survival in dementia. *Acta Psychiatr Scand* **85**, 415-418
- [7] Hofman, A., Rocca, W. A., Brayne, C., Breteler, M. M., Clarke, M., Cooper, B., Copeland, J. R., Dartigues, J. F., da Silva, D. A., Hagnell, O. (1991). The prevalence of dementia in Europe: a collaborative

- study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group.
Int J Epidemiol **20**, 736-748
- [8] Knopman, D. S., Rocca, W. A., Cha, R. H., Edland, S. D., Kokmen, E. (2003). Survival study of vascular dementia in Rochester, Minnesota. Arch Neurol **60**, 85-90
- [9] Larson, D. B., Lyons, J. S., Bareta, J. C., Burns, B. J., Blazer, D. G., Goldstrom, I. D. (1989). The construct validity of the ischemic score of Hachinski for the detection of dementias. J Neuropsychiatry Clin Neurosci **1**, 181-187
- [10] Loeb, C., Gandolfo, C. (1983). Diagnostic evaluation of degenerative and vascular dementia. Stroke **14**, 399-401
- [11] Molgaard, C. A. (1987). Multivariate analysis of Hachinski's Scale for discriminating senile dementia of the Alzheimer's Type from multiinfarct dementia. Neuroepidemiology **6**, 153-160
- [12] Molsa, P. K., Marttila, R. J., Rinne, U. K. (1986). Survival and cause of death in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. Acta Neurol Scand **74**, 103-107
- [13] Molsa, P. K., Marttila, R. J., Rinne, U. K. (1995). Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. Acta Neurol Scand **91**, 159-164
- [14] Moroney, J. T., Bagiella, E., Desmond, D. W., Hachinski, V. C., Molsa, P. K., Gustafson, L., Brun, A., Fischer, P., Erkinjuntti, T.,

- Rosen, W., Paik, M. C., Tatemichi, T. K. (1997). Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology* **49**, 1096-1105
- [15] MRC-CFAS (2001). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* **357**, 169-175
- [16] Nielsen, H., Lolk, A., Pedersen, I., Autzen, M., Sennelund, C., Kragh-Sørensen, P. (1991). The accuracy of early diagnosis and predictors of death in Alzheimer's disease and vascular dementia - a follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* **84**, 277-282
- [17] O'Neill, D., Gerrard, J., Surmon, D., Wilcock, G. K. (1995). Variability in scoring the Hachinski Ischaemic Score. *Age Ageing* **24**, 242-246
- [18] Olafsson, K., Korner, A., Bille, A., Jensen, H. V., Thiesen, S., Andersen, J. (1989). The GBS scale in multi-infarct dementia and senile dementia of Alzheimer type. *Acta Psychiatr Scand* **79**, 94-97
- [19] Pantoni, L., Inzitari, D. (1993). Hachinski's ischemic score and the diagnosis of vascular dementia: a review. *Ital J Neurol Sci* **14**, 539-546
- [20] Schröder, S. G. (2006). *Psychopathologie der Demenz. Symptomatologie und Verlauf dementieller Erkrankungen*. Schattauer Verlag, Stuttgart

- [21] Tschanz, J. T., Corcoran, C., Skoog, I., Khachaturian, A. S., Herrick, J., Hayden, K. M., Welsh-Bohmer, K. A., Calvert, T., Norton, M. C., Zandi, P., Breitner, J. C. (2004). Dementia: the leading predictor of death in a defined elderly population: the Cache County Study. *Neurology* **62**, 1156-1162
- [22] Knesebeck, O. vd., Döhner, H., Kaduszkiewicz, H., van den Bussche, H., von Renteln Kruse, W. (2006). Research on health care for the elderly. Prevention, case management, and care for patients with dementia. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **49**, 167-174
- [23] Walsh, J. S., Welch, H. G., Larson, E. B. (1990). Survival of outpatients with Alzheimer-type dementia. *Ann Intern Med* **113**, 429-434

Anhang

Tabellen und Abbildungen

Tab. A1: Ischämie-Skala nach Hachinski

	Kriterium	Erreichbare Punkte
1	Plötzlicher Beginn der Erkrankung	2
2	Schrittweise Verschlechterung der Erkrankung	1
3	Wechselhafter Verlauf der Symptomatik	2
4	Nächtliche Verwirrtheit	1
5	Persönlichkeit eher erhalten	1
6	Depression	1
7	Somatische Beschwerden	1
8	Emotionale Inkontinenz	1
9	Anamnestisch Art. Hypertonie / Absolute Arrhythmie	1
10	Anamnestisch Schlaganfall / Schlaganfälle	1
11	Vorliegen einer extrazerebralen Arteriosklerose	1
12	Neurologische Herdsymptome	2
13	Neurologische Herdzeichen	2

Auswertung:

0 bis 5 Punkte: Degenerative Alzheimerdemenz

5 bis 6 Punkte: Gemischte Demenzform

6 bis 18 Punkte: Vaskuläre Demenz

Tab. A2: Beschreibung der Kohorte

		Gesamt- kohorte	Datenlage unvollständig	Datenlage vollständig
n		173	26 ¹	147
Ischämie- Score (nach Hachinski)	Med	4	4	4
	M	4,9	5,1	4,9
	SD	3,9	3,5	3,9
	Min	0	0	0
	Max	16	14	16
Alter bei Erstkontakt [in Jahren]	Med	79,2	81,7	79,2
	M	78,8	80,2	78,6
	SD	8,9	9,0	8,9
	Min	52,4	58,0	52,4
	Max	96,1	95,3	96,1
Mediane Überlebenszeit [in Monaten]		44,0	1 ²	44,2
Geschlechter- verteilung [m:w in %]		26:74	23:77	27:73

¹ fehlende Überlebenszeit bei 24 Personen, fehlender IS bei weiteren 2 Personen

² signifikanter Unterschied zur Gesamtkohorte (Log-Rank)

n: Anzahl

Med: Median

M: Mittelwert

SD: Standardabweichung

Min: Minimum

Max: Maximum

Abb. A1: Ergebnisse der Arbeitsgruppe MRC-CFAS

Abb. A2: Die klassische Hachinski-Ischämie-Skala

Abb. A3: Die umgewidmete Hachinski-Ischämie-Skala

Abb. A4: Verteilung der IS-Ergebniswerte

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meinem Doktorvater, Privat-Dozent Dr. Stefan Georg Schröder, für die Betreuung bedanken. Dank der freundschaftlichen Atmosphäre hat es immer Spaß gemacht, an dem Projekt zu arbeiten. Vielen Dank für die tolle Zeit, in der ich für meine Ausbildung - über das Projekt hinaus - viel lernen durfte.

Bei meinen Studienkollegen, Daniel Lankers und Sebastian Hötte, möchte ich mich für die konstruktive Zusammenarbeit und gegenseitige Unterstützung während des gesamten Studiums bedanken.

Bei meinen Eltern möchte ich mich besonders dafür bedanken, dass sie mir während des gesamten Studiums den Rücken frei gehalten haben und mir jede Unterstützung haben zukommen lassen, so dass ich mich nicht nur voll auf mein Studium konzentrieren konnte, sondern auch ein schönes Studentenleben genießen durfte.

Lieben Dank auch meiner langjährigen Lebensgefährtin Jennifer Adams für den Rückhalt in dieser langen, oft stressigen Zeit.

Lebenslauf

SEBASTIAN KISSLER

Geburtsdatum: 18. April 1979

AUSBILDUNG

1989 - 1998	Ostendorf-Gymnasium Lippstadt, Abitur
1998 - 1999	Zivildienst, Evangelisches Krankenhaus Lippstadt
1999 – 2002	Ausbildung zum Krankenpfleger im Evangelischen Krankenhaus Lippstadt, Examen im September 2002
Seit 2002	Studium der Humanmedizin an der Ruhr-Universität Bochum
2004	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
Ende 2008	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2007 – 2008	„Praktisches Jahr“ im Evangelischen Krankenhaus Herne
Seit 2009	Assistenzarzt in der Neurologischen Klinik am Evangelischen Krankenhaus Lippstadt

DISSERTATION

Seit 2006	<p>Kumulative Inaugural-Dissertation unter Leitung von Herrn PD Dr. Stefan G. Schröder über den Einfluss zerebraler Durchblutungsstörungen auf das Sterberisiko Demenzerkrankter.</p> <p>Die Studie wurde in der Zeitschrift „Gerontologie + Geriatrie“ des Springer-Verlags in der Ausgabe 01/2008 publiziert.</p>
-----------	---

S. Kissler
S. D. Hötte
D. Lankers
G. Juckel
S. G. Schröder

Welchen Einfluss haben zerebrale Durchblutungsstörungen auf die Überlebenszeit Demenzerkrankter?

Korrelation der Überlebenszeit von 173 Demenzerkrankten mit dem Ischämie-Score nach Hachinski

Impact of vascular pathology on survival times of 173 dementia patients – Hachinski's ischemic score as a predictive tool for clinical purposes

► **Zusammenfassung** Bei der Ätiopathogenese der Altersdemenz wurden lange Zeit die vaskuläre Demenz und die Alzheimerdemenz als entgegengesetzte Pole verstanden. An diesem Para-

digma orientiert sich die Differenzialdiagnostik mittels der Ischämie-Skala nach Hachinski (HIS), anhand derer zwischen beiden Haupt-Demenzformen unterschieden werden soll. Die aktuelle Demenzforschung favorisiert allerdings im Sinne eines Paradigmenwechsels als Hauptform der senilen Demenz eine gemischte vaskulär-degenerative Pathogenese. Vor diesem Hintergrund lautet die Fragestellung unserer „Follow-up“-Studie: Verkürzt zerebrovaskuläre Morbidität die Überlebenszeit Demenzerkrankter? Zur Evaluation zerebrovaskulärer Morbidität verwendeten wir die 18-Punkte-Ischämie-Skala nach Hachinski (HIS). Insofern benutzen wir die HIS nicht zu ihrem ursprünglichen Zweck (Differenzialdiagnose), sondern – einem nosologischen Kontinuitätsmodell zufolge – zur Abschätzung der „Vaskularität“. Für 173 Patienten mit Alzheimerdemenz oder vaskulärer Demenz (ICD-10-Nummern F00 und F01) wurde die Überlebenszeit ermittelt und mit dem Ischämie-Score nach Hachinski (IS) korreliert. Unter Anwendung des Cox-Modells wurden Sterberisiken ermittelt. Die Hazard-Ratio nach Cox beträgt 1,038, was einem um 3,8% höheren Sterberisiko pro einzelner Punkterhöhung auf der HIS entspricht. Die Cox-Regression be-

stätigt trendmäßig die Ausgangshypothese, verfehlt jedoch mit einem p von 0,092 das Signifikanzniveau. Die vaskuläre Komponente von Demenzerkrankungen bringt eine Verkürzung der Überlebenszeit mit sich. Weiterführende Studien unter Verwendung bildgebender Verfahren könnten hilfreich sein, um Prognostik und differentielle Interventionsstrategien bei Demenz zu optimieren.

► **Schlüsselwörter** Vaskuläre Demenz – Alzheimer – Hachinski – Überlebenszeit

► **Abstract** Alzheimer's disease and vascular dementia still may be looked upon as distinct nosologic entities, representing the two main etiologic categories of senile dementia. However, rather recent findings suggest a comorbidity of neurodegenerative and ischemic pathology in a majority of dementia cases in later life. The effect of the vascular pathology on the survival time was studied in 173 dementia outpatients. For 147 patients with complete datasets, we were able to gain information concerning their survival time. As an indicator of cerebrovascular morbidity the 18-point ischemic scale of Hachinski (HIS) was correlated with the survival time. Thus, we did not use

Eingegangen: 7. Oktober 2006
Akzeptiert: 20. März 2007

Sebastian Kissler · Sebastian Dirk Hötte
Daniel Lankers · Georg Juckel
Stefan Georg Schröder (✉)
Tracks Gerontopsychiatrie
LWL-Klinik Bochum
Psychiatrie · Psychotherapie ·
Psychosomatik · Präventivmedizin
Klinik der Ruhr-Universität Bochum
Alexandrinenstr. 1
44791 Bochum, Germany
Tel.: 0234/5077-251/-252
Fax: 0234/5077-234
E-Mail: stefan.g.schroeder@rub.de

the HIS for its original purpose to differentiate between degenerative and vascular dementia, but to roughly evaluate the cerebrovascular impact in a continuum model. Using the Cox model we calculated mortality risks for every point on the HIS. We found

a Cox hazard ratio of 1.038 for each supplementary point on the HIS, which equals a 3.8% higher relative mortality risk. The result misses significance ($p = 0.092$), but indicates a clear tendency towards a shortening of survival time by vascular comorbidity.

Future prospective studies should integrate brain imaging to further corroborate our findings.

► **Key words** vascular dementia – Alzheimer – Hachinski – survival time

Hintergrund

Die im Alter häufig auftretende Demenz wurde unter klinischen Gesichtspunkten in der Schrift „De senectute“ von Juvenal in detaillierter Weise bereits vor über 2000 Jahren im Alten Rom beschrieben. Auch Esquirol unterschied schon im Jahre 1838 mehrere Demenzformen. Mit der Einzelfallbeschreibung einer präsenilen Demenz durch Alois Alzheimer auf der Wanderversammlung südwestdeutscher Nervenärzte im November 1906 in Tübingen wurde die mikroskopische Beschreibung der Plaques und Fibrillen vollzogen [1]. Bis Mitte der 1970er Jahre hatte man allerdings die „Zerebralsklerose“, also eine zerebrale Arteriosklerose, als ursächlich für die Altersdemenz angesehen. Erst durch die bahnbrechenden Arbeiten von Blessed, Tomlinson und Roth wurde gezeigt, dass die nach Alzheimer benannte Demenzform keine seltene präsenile Ausnahme darstellt, sondern vielmehr die Hauptform seniler Demenz [3]. In den 1980er und 1990er Jahren wurde somit die neurodegenerative Hauptform (Alzheimer-Demenz) der vaskulären Demenz als zweithäufigste Form gegenübergestellt [7]. Durch die Arbeit der englischen Arbeitsgruppe MRC-CFAS hat sich nun ein erneuter Paradigmenwechsel vollzogen. Bei älteren Demenzerkrankten ist demzufolge eine gemischte vaskulär-degenerative Pathogenese nicht die Ausnahme, sondern die Regel [15], was auch unter symptomatologischen Gesichtspunkten Plausibilität besitzt [20]. Nach aktueller Auffassung zur Histopathologie der Altersdemenz liegt somit typischer Weise ein Nebeneinander von neurodegenerativen (Plaques und Fibrillen) und vaskulären Stigmata (arteriosklerotische Plaques) vor.

Aus dem demographischen Wandel mit einer absoluten und relativen Zunahme der Zahl älterer Mitbürgerinnen und Mitbürger ergibt sich die hohe Relevanz der vorliegenden Thematik. Da die Demenz-Prävalenz ab dem 60. Lebensjahr exponentiell zunimmt, ist bis zum Jahr 2030 damit zu rechnen, dass die Zahl älterer Menschen mit einer Demenz von aktuell etwa einer Million Erkrankter in

Deutschland auf deutlich über zwei Millionen ansteigen wird [22].

Die Diagnose Demenz bringt, für sich genommen und unabhängig von internistischer Morbidität, ein erhöhtes Sterberisiko mit sich [6]. Genauere Erkenntnisse zum Verlauf und zur Mortalität verschiedener Prägnanztypen von Altersdemenz (höherer degenerativer vs. höherer vaskulärer Anteil) könnte einem nosologischen Kontinuitätsmodell zufolge eine differentielle Betrachtung und Prognostik ermöglichen, so dass die Fragestellung der vorliegenden Studie lautet: Wenn es bei Demenz nahezu immer ein Nebeneinander vaskulärer und Alzheimerscher Pathologie gibt, welchen Einfluss hat dann das Ausmaß der „Vaskularität“ auf die Überlebenszeit? Als hier zu belegende konfirmative Ausgangshypothese formuliert: Demenzpatienten mit zerebrovaskulärer Komponente sterben früher.

Die Ischämie-Skala nach Hachinski (HIS)

Zur Abschätzung des „vaskulären Loadings“ haben wir den 1975 von Hachinski und Mitarbeitern zur Differenzialdiagnose von Alzheimerdemenz, Mischdemenz und Multiinfarktdemenz vorgeschlagenen Hachinski-Score verwendet. Durch den Abschied vom Paradigma einer „reinen“ Alzheimer- vs. einer „reinen“ Gefäß-Form kann der Hachinski-Score – seinem ursprünglichen Zweck entfremdet – im Rahmen eines Kontinuitätsmodells ein „Mehr oder weniger“ vaskulärer Komorbidität möglicherweise abschätzen und beziffern. Dieser Paradigmenwechsel vom kategorialen zum dimensionalen Krankheitsmodell der Altersdemenz lässt die Hachinski-Skala somit in neuem Licht und für andere Zwecke geeignet erscheinen. Allerdings handelt es sich beim IS um eine relativ grobe Abschätzung der „Vaskularität“ auf der Grundlage des entsprechenden Risikoprofils und weiterer klinischer Parameter. Die Items beziehen sich auf unterschiedliche neuro-psychiatrische und internistische Syndrome sowie auf deren Verlauf (s. Tab. 1). Auf einer Skala von 1–18 werden aufsteigend Punkte für vaskuläre Risikofaktoren vergeben.

Tab. 1 Ischämie-Skala nach Hachinski

Kriterium	Erreichbare Punkte
1 Plötzlicher Beginn der Erkrankung	2
2 Schrittweise Verschlechterung der Erkrankung	1
3 Wechselhafter Verlauf der Symptomatik	2
4 Nächtliche Verwirrtheit	1
5 Persönlichkeit eher erhalten	1
6 Depression	1
7 Somatische Beschwerden	1
8 Emotionale Inkontinenz	1
9 Anamnestisch Art. Hypertonie/Absolute Arrhythmie	1
10 Anamnestisch Schlaganfall/Schlaganfälle	1
11 Vorliegen einer extrazerebralen Arteriosklerose	1
12 Neurologische Herdsymptome	2
13 Neurologische Herdzeichen	2

Im Sinne einer Differenzialdiagnose wird ein Ergebnis von unter fünf Punkten als primär degenerative Demenz der Alzheimerform ausgewertet, während ein Ergebnis von über sechs Punkten als primär vaskulär bedingte Demenz evaluiert wird. Nur der schmale Bereich von fünf und sechs Punkten spiegelt im klassischen Auswerteschema der HIS eine Mischform der Demenz wider.

Mehrere empirische Arbeiten bestätigten den Wert einer klinischen Ischämieabschätzung und stützten somit das Konzept der damals als „Multiinfarktdemenz“ bezeichneten vaskulären Demenz [10, 11, 14, 19]. Kritische Studien wollten der HIS keine differenzialdiagnostische Relevanz beimessen [9]. Eine Arbeitsgruppe bestätigte die Bedeutung der Hachinski-Skala, kritisierte jedoch gewisse Unschärfen [17]; konkurrierende psychometrische Instrumente konnten sich nicht durchsetzen wie z.B. die so genannte GBS-Skala [18].

Patienten und Methode

Für die Studie wurde eine Kohorte von 173 Demenzerkrankten ausgewählt, die nach dem aktuellen WHO-Glossar (ICD, 10. Aufl.) folgende Diagnosen aufwiesen: Alzheimerdemenz, vaskuläre Demenz und gemischte Demenz (F00 und F01). Alle Patientinnen und Patienten waren im Rahmen der Alzheimersprechstunde oder für betreuungsrechtliche Begutachtungen im Westfälischen Zentrum Bochum (Universitätsklinik) untersucht worden.

Für die Studie wurden folgende Parameter retrospektiv erfasst:

- Geschlecht
- Alter
- Ischämie-Score nach Hachinski

Tab. 2 Beschreibung der Kohorte

	Gesamtkohorte	Datenlage unvollständig	Datenlage vollständig
n	173	26 ^a	147
Ischämie-Score (nach Hachinski)			
Med	4	4	4
M	4,9	5,1	4,9
SD	3,9	3,5	3,9
Min	0	0	0
Max	16	14	16
Alter bei Erstkontakt [in Jahren]			
Med	79,2	81,7	79,2
M	78,8	80,2	78,6
SD	8,9	9,0	8,9
Min	52,4	58,0	52,4
Max	96,1	95,3	96,1
Mediane Überlebenszeit [in Monaten]	44,0	1 ^b	44,2
Geschlechterverteilung [m:w in %]	26:74	23:77	27:73

^a fehlende Überlebenszeit bei 24 Personen, fehlender IS bei weiteren 2 Personen

^b signifikanter Unterschied zur Gesamtkohorte (Log-Rank)

n: Anzahl, Med: Median, M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Min: Minimum, Max: Maximum

Die Überlebenszeit wurde telefonisch eruiert. Bei den aktuell noch lebenden Patienten wurde das Intervall zwischen Erstuntersuchungsdatum und Telefonat zu Grunde gelegt, entsprechend bei den Verstorbenen das Intervall bis zum Tod.

Bei fünf Patienten wurde bei der Erstvorstellung kein IS erhoben, bei weiteren 21 Personen konnte das Überleben nach Erstvorstellung nicht mehr ermittelt werden. Bei drei der fünf Probanden ohne IS konnte ebenfalls keine Überlebenszeit ermittelt werden.

Die Gruppe von unvollständig erfassten Personen wurde mit der Gesamtkohorte auf signifikante Unterschiede hin verglichen (s. Tab. 2). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden per Log-Rank-Test für Überleben nach Erstvorstellung bzw. den Zeitraum des Follow-up, Chi-Quadrat-Test nach Pearson für die Geschlechterverteilung und T-Test für die Mittelwertgleichheit für IS und Alter bei Erstvorstellung bestimmt. Für alle statistischen Verfahren wurde das Konfidenzintervall auf 95% festgelegt, demnach ein p-Wert <0,05 als statistisch signifikant erachtet.

Die Überlebenszeitanalyse zur Ermittlung des relativen Sterberisikos erfolgte mittels Cox-Regression für die IS-Werte auf der HIS.

Ergebnis

Die IS-Verteilung innerhalb des Kollektivs spiegelt erwartungsgemäß eine Gaußsche Normalverteilung wider mit einem Median von 4 (s. Abb. 1).

119 der 147 (69%) Patienten mit vollständiger Datenlage waren zum Zeitpunkt der Datenerfassung (Juni 2006) bereits verstorben, 28 Patienten (16%) lebten noch. Die mediane Überlebenszeit beträgt 44 Monate (s. Tab. 2).

Die Hazard-Ratio für das Sterberisiko ergibt den Wert 1,038, jedoch verfehlt das Ergebnis mit einem P-Wert von 0,092 das Signifikanzniveau. Es zeigt sich allerdings, dass die Mortalität mit steigendem IS tendenziell zunimmt: Das relative Sterberisiko steigt mit jeder einzelnen IS-Punkterhöhung um 3,8%. Altersdemente Patienten mit vaskulärer Morbidität haben somit ein erhöhtes relatives Sterberisiko.

Diskussion

Für Patienten mit Alzheimererkrankung wurde bereits gut belegt [4], dass die Mortalität hauptsächlich vom Alter und dem Schweregrad der Demenz abhängt, weniger jedoch von Nebendiagnosen. Die Demenz stellt somit die lebenslimitierende Erkrankung dar, nicht so sehr die Begleiterkrankungen. Insbesondere die kardiovaskuläre Komorbidität sowie die letztendlichen Todesursachen hätten für die vorliegende Fragestellung durchaus Relevanz, konnten aufgrund des retrospektiven Designs für die vorliegende Studie jedoch keine Berücksichtigung finden. In der Literatur werden Bronchopneumonien als häufigste Todesursachen bei Demenz beschrieben [12]. Erwiesenermaßen sind Gehbehinderungen und Stürze bei Demenzerkrankten mit erhöhter Mortalität assoziiert [23]. Für bestimmte Faktoren wie höhere kognitive Beeinträchtigung, männliches Geschlecht und hohe Blutdruckamplituden wurden darüber hinaus kürzere Überlebenszeiten beschrieben [16]. Im Vergleich präseniler und seniler Demenzformen verkürzt die Alzheimererkrankung besonders das Überleben jüngerer Patienten, wohingegen mit höherem Alter die relative Mortalität bei vaskulärer Demenz zunimmt [21].

Gemäß einem dimensional demenzkonzept sollte „Vaskularität“ differenziert betrachtet werden. Eine vaskuläre ZNS-Erkrankung tritt nur selten isoliert (territorial) auf. Die zerebro-vaskuläre Komponente bleibt bei einer generalisierten Atherosklerose nicht auf das Gehirn beschränkt. Obgleich die Mortalität mit höheren IS-Werten tendenziell zunimmt, bleibt offen, in wie weit dies beispielsweise mit kardiologischen Begleiterkrankungen zu erklä-

Abb. 1 Verteilung der IS-Ergebniswerte

ren sein könnte. Jedoch wurde bereits in früheren Studien der vaskulären Demenz eine gegenüber der degenerativen Form höhere Mortalität zugeschrieben [2, 5, 13]. Die Überlebenszeit bei vaskulärer Demenz variiert ihrerseits abhängig vom Ischämie-Muster, wobei Infarzierungen des Temporallappens eine besonders schlechte Prognose haben [8].

Neuere bildgebende Verfahren mit ihren Möglichkeiten topologischer und quantitativer Analysen ischämischer Areale stellen ungleich spezifischere und aussagekräftigere Untersuchungsmethoden dar. Zukünftige prospektive Studien zur vorliegenden Fragestellung sollten daher möglichst neuroradiologische Befunde integrieren. Bezüglich des klinischen Nutzens dürfte allerdings die Verwendung einfacher, kostenneutraler und ubiquitär anzuwendender Verfahren, wie z. B. eine kurze Skala, eher Chancen haben, Versorgungsrealitäten zu beeinflussen.

Da die medizinische Aufklärung demenzbetroffener Familien eine große Bedeutung im Rahmen der Betreuung und Behandlung hat, sollte der aufklärende Arzt auch Anhaltspunkte für weitere pflegerische Planungen an der Hand haben, einschließlich einer ungefähren Abschätzung der Überlebenszeit. Die schwierige sozioökonomische Situation von Familien mit Demenzerkrankten erfordert dementsprechend auch bezüglich teilweise tabuisierter Themenkomplexe faktenbasiertes Intervenieren. Rücksichtsvolle, gleichzeitig aber auch offene und ehrliche Aufklärung über den voraussichtlichen weiteren Verlauf der neurodegenerativen Erkrankung inklusive den palliativen therapeutischen Optionen könnte dazu beitragen, die hohe psychosomatische Morbidität pflegender Angehöriger („hidden patients“) zu senken. Nicht nur für wissenschaftliche, sondern auch für klinische Zwecke könnte die Neuropsychiatrie insofern Anleihen aus dem Bereich der Onkologie machen, inklusive einer selbstverständlichen Verwendung des Begriffs „palliativ“.

Kernaussagen

- Demenz ist, unabhängig von weiteren gravierenden Erkrankungen, für sich genommen, der erwiesenermaßen lebensverkürzende Faktor.
- Eine monokausale Demenz-Ätiologie im Sinne einer rein vaskulären oder rein degenerativen Pathogenese entspricht nicht mehr dem heutigen nosologischen Verständnis.
- Die Hauptform der Altersdemenz ist gemischter Natur (degenerativ plus ischämisch).

- Die Erfassung zerebraler Durchblutungsstörungen mittels des Ischämie-Scores nach Hachinski ist in der Sprechstunde kostenneutral, einfach und schnell durchführbar.
- Mit höheren Werten auf der Hachinski-Skala steigt das relative Sterberisiko kontinuierlich an.

■ **Interessenkonflikt** Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Alzheimer A (1907) Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde
2. Barclay LL, Zemcov A, Blass JP, Sansone J (1985) Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias. *Neurology* 35:834–840
3. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M (1968) The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 114:797–811
4. Bonsignore M, Heun R (2003) Mortality in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 15:231–236
5. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Kawas CH, Jagust W (2005) Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci* 229–230:43–49
6. Heeren TJ, van Hemert AM, Rooymans HG (1992) A community-based study of survival in dementia. *Acta Psychiatr Scand* 85:415–418
7. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B, Copeland JR, Dartigues JF, da Silva DA, Hagnell O (1991) The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980–1990 findings. *Eurodem Prevalence Research Group. Int J Epidemiol* 20:736–748
8. Knopman DS, Rocca WA, Cha RH, Edland SD, Kokmen E (2003) Survival study of vascular dementia in Rochester, Minnesota. *Arch Neurol* 60:85–90
9. Larson DB, Lyons JS, Baretta JC, Burns BJ, Blazer DG, Goldstrom ID (1989) The construct validity of the ischemic score of Hachinski for the detection of dementias. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 1:181–187
10. Loeb C, Gandolfo C (1983) Diagnostic evaluation of degenerative and vascular dementia. *Stroke* 14:399–401
11. Molgaard CA (1987) Multivariate analysis of Hachinski's Scale for discriminating senile dementia of the Alzheimer's Type from multi-infarct dementia. *Neuroepidemiology* 6:153–160
12. Molsa PK, Marttila RJ, Rinne UK (1986) Survival and cause of death in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 74:103–107
13. Molsa PK, Marttila RJ, Rinne UK (1995) Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 91:159–164
14. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Hachinski VC, Molsa PK, Gustafson L, Brun A, Fischer P, Erkinjuntti T, Rosen W, Paik MC, Tatemichi TK (1997) Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology* 49:1096–1105
15. MRC-CFAS (2001) Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 357:169–175
16. Nielsen H, Lolk A, Pedersen I, Autzen M, Sennel C, Kragh-Sørensen P (1991) The accuracy of early diagnosis and predictors of death in Alzheimer's disease and vascular dementia – a follow-up study. *Acta Psychiatr Scand* 84:277–282
17. O'Neill D, Gerrard J, Surmon D, Wilcock GK (1995) Variability in scoring the Hachinski Ischaemic Score. *Age Ageing* 24:242–246
18. Olafsson K, Korner A, Bille A, Jensen HV, Thiesen S, Andersen J (1989) The GBS scale in multi-infarct dementia and senile dementia of Alzheimer type. *Acta Psychiatr Scand* 79:94–97
19. Pantoni L, Inzitari D (1993) Hachinski's ischemic score and the diagnosis of vascular dementia: a review. *Ital J Neurol Sci* 14:539–546
20. Schröder SG (2006) Psychopathologie der Demenz. Symptomatologie und Verlauf dementieller Erkrankungen, Schattauer, Stuttgart
21. Tschanz JT, Corcoran C, Skoog I, Khachaturian AS, Herrick J, Hayden KM, Welsh-Bohmer KA, Calvert T, Norton MC, Zandi P, Breitner JC (2004) Dementia: the leading predictor of death in a defined elderly population: the Cache County Study. *Neurology* 62:1156–1162
22. Knesebeck O, vd, Döhner H, Kaduszkiewicz H, van den Bussche H, von Renteln Kruse W (2006) Research on health care for the elderly. Prevention, case management, and care for patients with dementia. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 49:167–174
23. Walsh JS, Welch HG, Larson EB (1990) Survival of outpatients with Alzheimer-type dementia. *Ann Intern Med* 113:429–434