

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

KOENNECKE HC

Zerebrale Protektion durch Antihypertensiva

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2006;
10 (3), 24-29*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Zerebrale Protektion durch Antihypertensiva

H.-Ch. Koennecke

Hypertonie ist der bedeutsamste modifizierbare Risikofaktor für alle Formen des Schlaganfalls sowie für kognitive Störungen vaskulärer Genese (vaskuläre kognitive Einschränkungen). In jüngerer Zeit gibt es zudem Hinweise, wonach Hypertonie auch in der Genese degenerative Demenzformen, insbesondere die Alzheimer-Krankheit, eine Rolle spielen könnte. Demzufolge kommt einer effektiven antihypertensiven Therapie eine große Bedeutung in der Prävention zerebraler Folgen der Hypertonie zu. Die vorliegende Arbeit faßt bekannte sowie mögliche Pathomechanismen der hypertensiven zerebralen Schädigung zusammen und gibt einen Überblick zu etablierten und hypothetischen hirnpotektiven Effekten durch antihypertensive Therapie. Insbesondere wird der Frage nachgegangen, ob antihypertensiv wirksame Substanzen möglicherweise eine hirnpotektive Wirkung jenseits der Blutdrucksenkung haben.

Arterial hypertension is the most important modifiable risk factor for all types of stroke as well as cognitive decline due to cerebral vascular lesions (vascular cognitive impairment). In recent years, evidence has accumulated that hypertension might also play a role in degenerative dementia, especially Alzheimer's disease. Thus, treatment of hypertension is of paramount importance in order to prevent the cerebral sequelae of hypertension. In this article, known and possible pathomechanisms of cerebral damage due to hypertension are summarized, together with established and assumed preventive measures of antihypertensive treatment. In particular, the question is addressed whether antihypertensive agents might be brain protective beyond blood pressure lowering for the prevention of both stroke and dementia. J Hypertonie 2006; 10 (3): 24–29.

Die arterielle Hypertonie ist der bedeutsamste modifizierbare Risikofaktor für den Schlaganfall. Dies gilt für alle Formen des Schlaganfalls, insbesondere jedoch für Hirninfarkte und zerebrale Blutungen, in geringerem Maße aber auch für subarachnoidale Blutungen. Angesichts der prognostizierten demographischen Entwicklung in Mitteleuropa mit konsekutiv steigender Schlaganfallinzidenz kommt einer effektiven antihypertensiven Therapie somit eine immense Bedeutung zu.

Auch mit dem Syndrom der Demenz besteht ein Zusammenhang zur Hypertonie, basierend auf der Tatsache, daß Schlaganfälle Ursache für eine dann vaskulär bedingte Demenz sind, welche die zweithäufigste Ursache für erworbene kognitive Einschränkungen darstellt [1]. Hypertonie wird in den letzten Jahren aber auch als Risikofaktor für degenerative demenzielle Erkrankungen, insbesondere die Alzheimer-Krankheit, diskutiert [2].

Im folgenden sollen vorwiegend Studienergebnisse vor dem Hintergrund einer Blutdruck- (BD-) unabhängigen Hirnprotektion betrachtet werden. Zu diesem Zweck wird die Bedeutung des Begriffes ‚Hirnprotektion‘ im Zusammenhang mit antihypertensiver Therapie auf die Bereiche ‚Schlaganfallprävention‘ und ‚Kognition‘ (Demenz) beschränkt.

Die Angiotensin-II-Kaskade und mögliche hirnpotektive Mechanismen antihypertensiver Therapie

Für die schädliche Wirkung der arteriellen Hypertonie auf die zerebrale Zirkulation spielt vermutlich die direkte Einwirkung des Hormons Angiotensin II (Ang II) auf die zerebralen arteriellen Gefäße eine Schlüsselrolle [3]. Der am arteriellen Endothel vermittelte Ang II-Effekt wird v.a. über eine Aktivierung des Angiotensin-1-Rezeptors (AT1-R) initiiert [4]. Die Stimulation dieses Rezeptors triggert eine komplexe Kaskade von Prozessen, die schließlich über Inflammation, zelluläre Proliferation und Vasokonstriktion zu Atherosklerose, Gefäßwandhypertrophie und vaskulä-

rer Dysregulation mit konsekutiver vaskulärer Insuffizienz führt [4]. Somit könnte eine Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) sich auch unabhängig von der Beeinflussung des BD positiv auf die genannten Prozesse auswirken. Es ist daher nicht überraschend, daß insbesondere ACE-

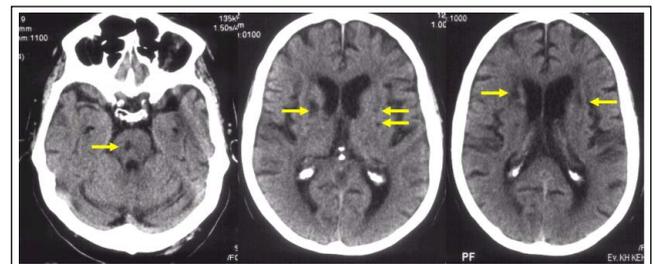


Abbildung 1A: Zerebrale Mikroangiopathie infolge langjähriger arterieller Hypertonie. Kriellielles Computertomogramm eines Patienten mit multiplen lakunären Infarkten (Pfeile) im Bereich von Pons (links), Stammganglien (Mitte) und periventrikulärem Marklager (rechts).

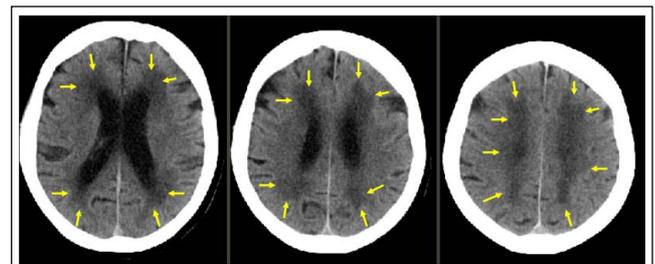


Abbildung 1B: Zerebrale Mikroangiopathie infolge langjähriger arterieller Hypertonie. Sog. ‚Leukoaraiose‘ (weiße Rarefizierung) im CCT, erkennbar als teils konfluierende, teils fleckige Dichteminderung (Pfeile) der Marklager-Strukturen, wie sie häufig, aber keineswegs ausschließlich als Folge einer chronischen Hypertonie gefunden wird. Der Begriff ist rein deskriptiv und bezieht sich auf das pathoanatomische Korrelat mit diffuser Gliose und Atrophie des Marklagers.

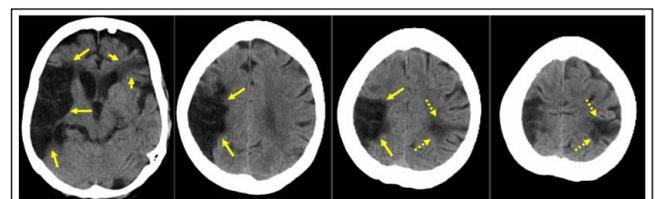


Abbildung 1C: Mehrere kortikale Infarkte rechts fronto-parietal (lange Pfeile), links frontal (kurze Pfeile) und links parietal (unterbrochene Pfeile) bei einer 64-jährigen, dementen Patientin – Multi-Infarkt-Demenz.

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Christian Koennecke, Gefäßzentrum Berlin, Abteilung für Neurologie, Ev. Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge, Herzbergstr. 79, D-10362 Berlin, E-mail: h.koennecke@keh-berlin.de

Hemmer (ACE-H) und AT1-Rezeptoren-Blocker (AT1RB) im Hinblick auf ihre BD-unabhängigen Effekte untersucht wurden, da diese Substanzen unmittelbar in das RAS eingreifen.

Verschiedene, allerdings auf Tiermodellen basierende Studien konnten erste Hinweise darauf geben, daß ACE-H und AT1RB möglicherweise hirnprotektive Effekte jenseits einer BD-senkenden Wirkung haben. So führte die Vorbehandlung hypertensiver Ratten mit Candesartan zu einer Normalisierung der aufgrund der Hypertonie verschobenen zerebralen Autoregulationskurve, gleichbedeutend einer Verbesserung der reaktiven Vasodilatation bei fokaler Ischämie, welche dann eine geringere Infarktgröße zur Folge hatte [5, 6]. Ein ähnlicher Effekt konnte auch für Losartan [7] und Captopril [6] gezeigt werden. Darüber hinaus ließ sich, ebenfalls bei hypertensiven Ratten, mittels chronischer AT1-Rezeptorblockade (Candesartan) und unabhängig von der Senkung des BD eine Inhibition des sog. „Remodeling“, welches zu einer Verdickung der Gefäßwand führt, erreichen [6]. Die Übertragbarkeit von im Tierversuch erzielten Ergebnissen in die klinische Realität hat sich allerdings – gerade im Zusammenhang mit zerebraler Ischämie – als wesentliche und bisher unüberwindbare Hürde für nahezu alle getesteten, scheinbar neuroprotektiv wirksamen Substanzen erwiesen.

Vor der Diskussion, inwieweit sich zerebrovaskuläre Erkrankungen durch Eingriffe in die oben genannten Prozesse und jenseits einer Senkung des BD verhindern lassen, sind aufgrund der Heterogenität der Erkrankung „Schlaganfall“ noch folgende Betrachtungen erforderlich: Eine Obstruktion der kleinen Hirngefäße ist die Folge von Lipohyalinose und, in geringerem Ausmaß, von arteriöler Atherosklerose, den beiden wesentlichen Ursachen der zerebralen Mikroangiopathie, deren pathomorphologisches Substrat lakunäre Infarkte und Leukoaraiose sind (Abb. 1A & B). Ein direkter kausaler Zusammenhang mit den genannten Effekten von Ang II und ihrer pharmakologische Inhibition ist somit wahrscheinlich, da sich diese ebenfalls am arteriölen Gefäßbett abspielen. Allerdings sind nur etwa 20 % aller Hirninfarkte Folge einer zerebralen Mikroangiopathie, während die übrigen 80 % auf andere Prozesse (extra- und intrakranielle Makroangiopathie, kardiale Embolien, seltene und in 20 % auch unbekannte Ursachen) zurückzuführen sind [8], auf welche eine antihypertensive Therapie vermutlich nur indirekt präventiv und über eine langfristige BD-Senkung einwirken kann.

Primäre Prävention des Schlaganfalls durch Antihypertensiva

Personen mit arterieller Hypertonie sind einem 3- bis 4fach höheren Schlaganfallrisiko ausgesetzt als Normotoniker [9]. Während früher der diastolische Blutdruck als wichtigster Prädiktor für den Schlaganfall galt, hat sich inzwischen die Auffassung durchgesetzt, daß einer Erhöhung systolischer Werte v.a. bei Älteren die gleiche, wenn nicht sogar eine größere Bedeutung als Risikofaktor zukommt [10]. Dabei scheint die Assoziation von BD und Schlaganfall-Risiko eine kontinuierliche zu sein und keinem Schwelleneffekt zu unterliegen [11]. Einer Schätzung zufolge ließen sich mit einer effektiven Therapie aller Hypertoniker ca. 60 % sämtlicher Schlaganfälle verhindern [12]. Zahlreiche Studien bei hypertensiven Patienten haben die primärpräventive Wirkung einer antihypertensiven Therapie belegt [13]. So kann bei 60- bis 80jährigen

das relative Schlaganfallrisiko bereits mit einer Senkung des systolischen Blutdruckes um 10 mmHg um etwa ein Drittel reduziert werden [14]. Leider erlauben die meisten Studien keine Analysen des Effektes auf die verschiedenen Formen des Schlaganfalls.

Basierend auf einer nicht ganz unumstrittenen Metaanalyse sind niedrig dosierte Diuretika im Vergleich zu anderen Antihypertensiva möglicherweise etwas effektiver in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse (einschließlich des Schlaganfalls) [13]. In fast allen Studien war diese prophylaktische Wirkung mit dem Ausmaß der blutdrucksenkenden Wirkung der eingesetzten Pharmaka assoziiert. Ein Vergleich des Effektes niedrig dosierter Diuretika auf verschiedene kardiovaskuläre Endpunkte mit zahlreichen anderen Antihypertensiva läßt dabei bezüglich der schlaganfallpräventiven Wirkung eine tendenzielle, wenn auch nicht signifikante Überlegenheit von AT1-Rezeptor-Antagonisten gegenüber Diuretika erkennen. Interessanterweise war dieser Effekt jedoch nicht mit einer gegenüber Diuretika stärkeren BD-Senkung assoziiert [13], was möglicherweise auf eine BD-unabhängige, protektive Wirkung dieser Substanzgruppe hindeutet. Demgegenüber kommt eine weitere Metaanalyse, bei der ebenfalls der Effekt unterschiedlicher Antihypertensiva auf verschiedene kardiovaskuläre Ereignisse einschließlich des Schlaganfalls untersucht wurde, zu dem Ergebnis, daß das Ausmaß der Risikoreduktion eng mit der erzielten BD-Senkung korreliert [15].

Erste Hinweise auf einen weitgehend BD-unabhängigen Effekt in der Primärprävention stammen von der HOPE-Studie. In dieser wurde der ACE-H Ramipril zusätzlich zur Standardtherapie bei älteren (66 ± 7 Jahre) Risikopatienten ($n = 9297$), von denen mehr als die Hälfte bei Randomisierung keine Hypertonie hatte, gegenüber Placebo getestet [16]. Die mittlere Senkung des BD in der Ramipril-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe war mit 3,1 mmHg systolisch und 1,7 mmHg diastolisch relativ gering. Für das Endpunktereignis Schlaganfall ergab sich dennoch eine relative Risikoreduktion in der Ramipril-Gruppe von 32 % gegenüber Placebo. Aufgrund der insgesamt wenigen Ereignisse (156 vs. 226) lag die absolute Risikoreduktion (ARR) bei nur 1,5 %, der Effekt war jedoch unabhängig vom Ausgangs-BD, der kardiovaskulären Komorbidität sowie der antithrombotischen und lipidsenkenden Komedikation [17]. Allerdings erscheint eine von der BD-Senkung unabhängige Wirkung bei genauer Betrachtung zumindest fraglich, da sich die im Rahmen einer Substudie mittels 24h-Messung ermittelten BD-Werte deutlich zugunsten der Ramipril-Gruppe unterschieden [18]. Eine eigene Analyse der 1013 Patienten mit anamnestischem Schlaganfall erfolgte nicht, so daß die HOPE-Studie zur Sekundärprävention keine Daten liefert.

In der LIFE-Studie wurde der AT1RB Losartan mit Atenolol bei über 9000 Hypertonikern mit linksventrikulärer Hypertrophie im Hinblick auf verschiedene kardiovaskuläre Endpunkte verglichen [19]. In der Losartan-Gruppe ereigneten sich in 5½ Jahren 2 % (ARR) weniger Schlaganfälle, obwohl sich die mittleren BD-Werte zwischen der Losartan- und der Atenolol-Gruppe über den gesamten Zeitraum des Follow-up nicht unterschieden [19, 20]. Als Erklärung hierfür bietet sich zunächst die in der Losartan-Gruppe geringere Inzidenz von neu aufgetretenem Vorhofflimmern, einem wesentlichen Risikofaktor für zerebrale Embolien, an [21] – ein Effekt, der auch für Valsartan gezeigt werden konnte [22]. Erwartungsgemäß hätte dies zu

einer Reduktion kardioembolischer Hirninfarkte führen müssen. Die entsprechende Analyse zeigt jedoch keine Beeinflussung der Inzidenz kardialer Embolien, wohingegen atherothrombotische Infarkte in der Losartan-Gruppe signifikant seltener beobachtet wurden [20]. Bereits in der SPIRIT-Studie konnte gezeigt werden, daß sich atherothrombotische Hirninfarkte durch Thrombozytenfunktionshemmung effektiver als durch Antikoagulation verhindern lassen [23]. Die präventive Wirkung von Losartan läßt sich möglicherweise erklären durch den Effekt eines Metaboliten von Losartan (mit der Bezeichnung EXP3179), welcher auch in vivo antiaggregatorisch durch indirekte Inhibition der Cyclooxygenase-2 wirkt [24] und somit ähnlich wie Acetylsalicylsäure die Thrombozytenfunktion hemmt. Zusammengefaßt läßt sich festhalten, daß es für die Primärprävention zumindest Hinweise gibt, wonach Losartan und Ramipril die Folgen der Hypertonie unabhängig von deren Senkung verringern können.

Sekundäre Prävention des Schlaganfalls durch Antihypertensiva

Anders als für die Primärprävention gibt es zur Sekundärprävention weitaus weniger Studien. Die Ursache liegt vermutlich in der über lange Jahre vorherrschenden Befürchtung, wonach eine antihypertensive Therapie bei zerebrovaskulär vorerkrankten Patienten mit eingeschränkter Perfusion und zerebrovaskulärer Autoregulation weiteren Schaden anrichten könnte. Diese Annahme konnte mittlerweile jedoch eindeutig anhand verschiedener Studien widerlegt werden, die eine deutliche sekundärpräventive Wirkung antihypertensiver Therapie nachgewiesen haben [25]. Ähnlich der HOPE-Studie wurden dabei zum Teil auch Patienten ohne manifeste Hypertonie eingeschlossen, wobei der Anteil dieser ‚Normotoniker‘ in den beiden größten Sekundärpräventionsstudien jedoch unklar bleibt. In der chinesischen und bis heute nicht vollständig publizierten PATS-Studie lag der mittlere BD bei Randomisierung (Indapamid vs. Placebo) bei 154/94 mmHg, so daß die Mehrheit der Patienten (n = 5665) vermutlich hypertensiv war [26]. Nach einem mittleren Follow-up von 2 Jahren ließ sich für die Indapamid-Kohorte, trotz nur geringer mittlerer BD-Senkung von 5/2 mmHg, eine ARR von 2,9 % für tödliche und nicht-tödliche Insulte nachweisen, während die Mortalität nicht signifikant beeinflusst wurde.

Für die zweite, größere Studie (PROGRESS) wurden 6105 Patienten bis zu 5 Jahre nach einem Schlaganfall randomisiert, Perindopril mit oder ohne Indapamid vs. Placebo ggf. zusätzlich zu anderen Antihypertensiva einzunehmen [27]. Dabei wurden nur Patienten, die bei Einschluß einen systolischen BD > 160 mmHg oder diastolischen BD > 90 mmHg aufwiesen als hypertensiv eingestuft. Da diese Stratifizierung unabhängig von der eventuellen Einnahme anderer Antihypertensiva erfolgte, dürfte unter diesen „nicht-hypertensiven“ Patienten (n = 3189) ein größerer Anteil Hypertoniker zu vermuten sein, zumal nach heutigem Verständnis die genannten Grenzwerte ohnehin als überholt und hypertensiv gelten. Unter der Behandlung mit Perindopril bzw. Perindopril plus Indapamid wurden im Verlauf über 4 Jahre 3,7 % (ARR) weniger Rezidiv-Schlaganfälle beobachtet. Dieser Effekt beruhte allerdings im wesentlichen auf der Kombinationsbehandlung, während bei Behandlung nur mit Perindopril keine signifikante Reduktion primärer Endpunktereignisse zu verzeichnen war. Dies korreliert auch mit der Beeinflussung des BD, der bei Behandlung mit ACE-H plus Di-

uretikum wesentlich effektiver (12/5 mmHg) als unter ACE-H-Monotherapie (5/3 mmHg) gesenkt werden konnte [27]. Somit läßt sich aus der PROGRESS-Studie, anders als behauptet [27], keine von der BD-Senkung unabhängige Wirkung, bzw. keine Protektion auch von normotensiven Patienten, auf die Schlaganfallprävention ableiten.

In der MOSES-Studie wurden schließlich 1405 Hypertoniker mit einem Schlaganfall innerhalb der letzten 24 Monate (im Mittel 348 Tage) randomisiert und entweder mit Eprosartan oder Nitrendipin behandelt. Die BD-Reduktion in beiden Behandlungsgruppen unterschied sich nicht. Innerhalb eines mittleren Follow-up von 2,5 Jahren ereigneten sich in der Eprosartan-Gruppe signifikant weniger primäre Endpunktereignisse (i.e., Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse), wobei auch mehrere Ereignisse pro Patient (z. B. rezidivierende TIA) in die Analyse eingingen. Der sekundäre Endpunkt „tödlicher oder nicht-tödlicher Schlaganfall“ ereignete sich unter Eprosartan ebenfalls seltener. Eine genaue Betrachtung zeigt jedoch, daß v.a. TIA verhindert wurden, während bei funktionell bedeutsamen Ereignissen, den Hirninfarkten oder Hirnblutungen, kein signifikanter Unterschied festzustellen war [28].

Der sekundärpräventive Effekt antihypertensiver Therapie nach Schlaganfall scheint somit insgesamt ganz überwiegend mit einer Senkung des BD assoziiert zu sein. Diese Annahme wird auch von einer Metaanalyse zur Sekundärprävention mittels Antihypertensiva, welche die Daten der MOSES-Studie noch nicht berücksichtigt, gestützt [25]. Assoziation ist jedoch nicht gleichbedeutend mit Kausalität. Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigen nämlich auch, daß sich die Risikoreduktion zwischen den verschiedenen Substanzen z.T. deutlich unterschied, während die Reduktion des BD (mit Ausnahmen) sehr ähnlich ausfiel, was präventive Effekte jenseits der Drucksenkung suggeriert [29]. Eindeutige Hinweise für einen Effekt unabhängig von der BD-senkenden Wirkung gibt es bisher aber nicht.

Hypertonie und Kognition

Aufgrund der engen kausalen Assoziation von Hypertonie und Schlaganfall bestehen wenig Zweifel, daß die Hypertonie ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer (vaskulären) Demenz ist. Diese Annahme wird bestätigt durch die metaanalytische Auswertung zahlreicher Studien, welche ganz überwiegend eine enge Assoziation von Hypertonie und Demenz aufzeigen [2, 30]. Im Zusammenhang mit der Kausalkette „Hypertonie – Schlaganfall – Demenz“ sind verschiedene vaskuläre Prozesse beteiligt, die im folgenden kurz beschrieben werden.

Nach einem akuten Schlaganfall beträgt die Inzidenz eines demenziellen Syndroms im Zeitraum von 3–12 Monaten nach dem Ereignis bis zu 33 % [31, 32]. Ursächlich sind dabei u.a. mehrere größere und/oder strategisch lokalisierte kortikale Infarkte (sog. Multi-Infarkt-Demenz, Abb. 1C), aber auch multiple subkortikale, mikroangiopathische Infarkte (Lakunen, Abb. 1A), welche sich nicht immer mit einem akuten neurologischen Defizit bemerkbar machen müssen. Daneben führt chronische Hypertonie oft auch zu einer diffusen Affektion der Marklagerstrukturen im Sinne einer ischämischen Leukenzephalopathie (Abb. 1B), wobei diese mikroangiopathische subkortikal-ischämische Demenz dem Begriff des M. Binswanger nahe kommt. Da die genannten vaskulären Veränderungen oft kombiniert beobachtet werden können, wird pragmatisch auch von

einer „vaskulären kognitiven Beeinträchtigung“ gesprochen [1]. Abbildung 2 faßt die verschiedenen Pathomechanismen, welche zur Entstehung einer vaskulären kognitiven Beeinträchtigung führen können, zusammen.

Nach neueren Überlegungen spielt die Hypertonie aber auch in der Pathogenese degenerativer Demenzformen, insbesondere der Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT), möglicherweise eine bedeutende Rolle [33]. Neben anderen vaskulären Risikofaktoren wurde Hypertonie als Risikofaktor für die Entwicklung einer DAT identifiziert [1]. In Autopsiestudien konnte zudem gezeigt werden, daß verschiedene histopathologische Veränderungen, wie sie für die DAT oder bei vaskulären Läsionen typisch sind, nicht selten nebeneinander vorkommen [34]. Ischämie triggert die Bildung einer Vorstufe des β -Amyloids [35] und könnte somit die Ablagerung von β -Amyloid in zerebralem Parenchym und Gefäßen, einem der wesentlichen neuropathologischen Befunde bei der DAT [36], begünstigen. β -Amyloid wiederum verringert die Fähigkeit der zerebralen Widerstandsgefäße zur Autoregulation des Blutflusses, was zu einer erhöhten Suszeptibilität gegenüber ischämischen Zuständen sowie der Verminderung der Fähigkeit, die zerebrale Perfusion entsprechend dem Bedarf lokal anzupassen, führt [33]. Ob diese Indizien, welche sich teilweise aus Tiermodellen ableiten, bereits ausreichen, um einen kausalen Zusammenhang zwischen DAT und Hypertonie zu postulieren, die DAT gleichsam als primär vaskulär bedingte Erkrankung aufzufassen [37], ist gegenwärtig umstritten [2].

Schützen Antihypertensiva vor Demenz?

Entsprechend der nicht unbegründeten Annahme, daß arterielle Hypertonie ein Risikofaktor für die Ausbildung einer vaskulären (und möglicherweise auch degenerativen) Demenz ist, wäre zu erwarten, daß sich mittels antihypertensiver Therapie eine demenzielle Entwicklung verhindern läßt. In der Literatur liegen hierzu bisher nur inkonsistente Daten vor. Basierend auf den Ergebnissen von 11 randomisierten Studien (n = 29.146) kommen Hajjar et al. zu der Schlußfolgerung, daß sowohl die Inzidenz demenzieller Erkrankungen, als auch eine weitere Abnahme kognitiver Leistungen bei vorbestehenden kognitiven Defiziten durch antihypertensive Behandlung verringert bzw. verhindert werden können [30].

Eine genauere Betrachtung der Studienergebnisse läßt jedoch Zweifel an dieser Einschätzung aufkommen. So findet eine gepoolte Analyse von 5 dieser Studien mit mehr als 23.000 Patienten keine signifikante Assoziation von antihypertensiver Therapie und vermindertem Demenzrisiko [38]. Insbesondere die Ergebnisse der HOPE-Studie belegen, anders als von den Autoren geschlußfolgert, keine demenzprotektive Wirkung des ACE-H Ramipril, da die Einschätzung einer kognitiven Störung ausschließlich bei Patienten mit einem zerebrovaskulären Endpunktereignis und nur einmalig bereits 24 Stunden nach diesem Ereignis erfolgte [17]. Dies erlaubt sicherlich keine Beurteilung eines mittel- und langfristigen Effektes auf kognitive Störungen, zumal angesichts der geringen Schlaganfall-Ereignisrate (4,1 %) die ganz überwiegende Mehrzahl der randomisierten Patienten überhaupt nicht in diese Analyse einbezogen war [17].

Auch in der PROGRESS-Studie unterschied sich die Inzidenz einer demenziellen Störung nicht zwischen den Behandlungsgruppen. Lediglich bei den Patienten mit Re-

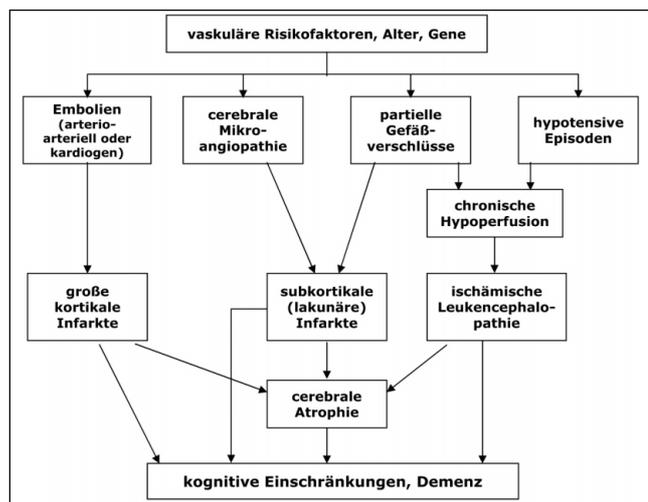


Abbildung 2: Übersicht der Pathomechanismen bei vaskulär bedingter, kognitiver Beeinträchtigung (modifiziert nach [1])

zidiv-Schlaganfall (Ereignisrate 11,9 %) wurde das Risiko einer Demenz bzw. einer Verschlechterung kognitiver Leistungen in der mit Perindopril bzw. Perindopril plus Indapamid behandelten Gruppe reduziert [39], so daß kein allgemein antidementiver Effekt anzunehmen ist. Lediglich in der Syst-Eur-Studie war die Inzidenz einer demenziellen Erkrankung bei antihypertensiver Therapie (Nitrendipin ± Enalapril oder Hydrochlorothiazid) gegenüber Placebo bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie geringer; jedoch auch hier wird die Aussagekraft der Ergebnisse durch die sehr niedrige Inzidenzrate von 0,6 % eingeschränkt [40]. Interessanterweise wurde v.a. die Inzidenz einer DAT reduziert (8 vs. 15 Fälle), während überhaupt nur 2 Fälle von vaskulärer Demenz (in der Placebogruppe) auftraten [40].

Basierend auf ganz überwiegend anderen Studien kommt die Metaanalyse von Scheid und Voigt zu der Einschätzung, daß Hypertonie zwar ein wesentlicher Risikofaktor für vaskuläre und vermutlich auch degenerative Demenzen ist, eine protektive Wirkung antihypertensiver Therapie aufgrund der aktuellen Datenlage aber keinesfalls erwiesen (wenn auch möglich) ist [2]. Die Autoren widmen sich zudem der im klinischen Alltag wichtigen Frage, ob sich Antihypertensiva bei bereits bestehender Demenz negativ auf die kognitive Leistung auswirken können. Unter Berücksichtigung der Erkenntnis, wonach sowohl bei vaskulären Demenzformen, als auch bei der DAT eine Störung der zerebrovaskulären Autoregulation besteht [1], die zerebrale Perfusion also wesentlich empfindlicher für Schwankungen des systemischen BD ist, erscheint die Hypothese eines negativen Effektes berechtigt. Zu diesem Ergebnis kommt auch die Analyse von Scheid und Voigt anhand von 8 Studien zu dieser Frage, von denen 6 eine demenzverstärkende Wirkung einer medikamentösen BD-Senkung suggerieren, weshalb die Autoren bei hypertensiven Patienten mit kognitiven Defiziten zu einer nur moderaten Senkung des BD raten [2].

Zwei aktuelle Longitudinal-Studien jüngerer Datums unterstreichen die mögliche Bedeutung von Antihypertensiva für die Prävention auch degenerativer Demenzformen. In beiden Arbeiten, die mehr als 4150 Patienten untersuchten und keine Analyse einzelner antihypertensiver Substanzen erlauben, war die Inzidenz einer demenziellen Erkrankung bei antihypertensiv Behandelten im Verlauf signifikant geringer [41, 42]. Während die Studie von

Khachaturian et al. auf die Inzidenz einer DAT fokussiert war, wurden in der Arbeit von Peila et al. auch andere Demenzformen registriert. Trotz der insgesamt höheren Inzidenz einer DAT war die Risikoreduktion für eine vaskuläre Demenz dabei identisch mit der für eine DAT [42, 43].

Fazit

Aufgrund der schlaganfallpräventiven Wirkung antihypertensiver Medikamente kommt diesen sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention eine entscheidende Bedeutung zu. Diese beruht, nach aktuellem Kenntnisstand, ganz überwiegend auf ihrer BD-senkenden Wirkung, wohingegen ein BD-unabhängiger Effekt bisher nicht ausreichend belegt ist, auch wenn es für Substanzen, die auf das RAS einwirken (AT1RB, ACE-H), zumindest erste Hinweise auf präventive Effekte jenseits der BD-Senkung gibt. Hypertonie erhöht das Demenzrisiko durch Veränderungen v.a. an den kleinen zerebralen Gefäßen, scheint aber auch das Auftreten degenerativer Demenzformen (DAT) zu begünstigen. Ob dies Folge einer Vasculopathie ist, oder Hypertonie Neurone auch gefäßunabhängig schädigen kann, ist derzeit noch unklar, ebenso wie die Frage einer hirnpotektiven Wirkung von Antihypertensiva im Zusammenhang mit der Alzheimer-Demenz.

Literatur:

- O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, Bowler JV, Ballard C, DeCarli C, Gorelick PB, Rockwood K, Burns A, Gauthier S, DeKosky ST. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003; 2: 89–98.
- Scheid R, Voigt H. Arterielle Hypertonie und Demenz. *Nervenarzt* 2005; 76: 143–53.
- Reckelhoff JF, Romero JC. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R893–R912.
- Iadecola C, Gorelick PB. Hypertension, angiotensin, and stroke: beyond blood pressure. *Stroke* 2004; 35: 348–50.
- Nishimura Y, Ito T, Saavedra JM. Angiotensin II AT1 blockade normalizes cerebrovascular autoregulation and reduces cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 2000; 31: 2478–85.
- Ito T, Yamakawa H, Bregonzio C, Terron JA, Falcon-Neri A, Saavedra JM. Protection against ischemia and improvement of cerebral blood flow in genetically hypertensive rats by chronic pretreatment with an angiotensin II AT1 antagonist. *Stroke* 2002; 33: 2297–303.
- Forder JP, Munzenmaier DH, Greene AS. Angiogenic protection from focal ischemia with angiotensin II type 1 receptor blockade in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: 1989–96.
- Grau A, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC, on behalf of the German Stroke Data Bank Collaborators. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke* 2001; 32: 2559–66.
- Gorelick PB. New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE. *Lancet Neurol* 2002; 1: 149–56.
- Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Guyffier F, Liu L, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–72.
- MacMahon S. Blood pressure and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 50–2.
- Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, part 2: short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiologic context. *Lancet* 1990; 337: 827–38.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss MS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis. *JAMA* 2003; 239: 2534–44.
- Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke. An overview of published reviews. *Stroke* 2004; 35: 1024–33.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
- Bosch J, Yusuf S, Pogue J, Sleight P, Lonn E, Rangoonwala B, Davies R, Ostergren J, Probstfield J, on behalf of the HOPE Investigators. Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *Br Med J* 2002; 324: 1–5.
- Svensson P, de Faire U, Sleight P, Yusuf S, Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE substudy. *Hypertension* 2001; 38: e28–e32.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
- Kizer JR, Dahlöf B, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Wachtell K, Edelman JM, Snapinn SM, Harris KE, Devereux RB. Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to Losartan versus Atenolol. The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2005; 45: 46–52.
- Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to Atenolol. The Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712–9.
- Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cere E, Tognoni G, Cohn JN. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: Results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548–57.
- The Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) study group. A randomised trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42: 857–65.
- Krämer C, Sunkomat J, Witte J, Luchtefeld M, Walden M, Schmidt B, Böger RH, Forssmann WG, Drexler H, Schieffer B. Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and antiaggregatory properties of Losartan. Role of the active metabolite EXP3179. *Circ Res* 2002; 90: 770–6.
- Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2741–8.
- PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study: a preliminary result. *Chin Med J* 1995; 108: 710–7.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
- Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K; Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC, for the MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for secondary prevention. Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–26.
- Gueyffier F. Secondary prevention of stroke: beyond meta-analyses. *Stroke* 2003; 34: 2748–9.
- Hajjar I, Keown M, Frost B. Antihypertensive agents for aging patients who are at risk for cognitive dysfunction. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7: 466–73.
- Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R, et al. Clinical determinants of poststroke dementia. *Stroke* 1998; 29: 75–81.
- Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, Barnettson L, Smith AD. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease. *Lancet* 1999; 354: 919–20.
- Iadecola C, Gorelick PB. Converging pathogenic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia. *Stroke* 2004; 34: 335–7.
- Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study (MRC CFAS). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 2001; 357: 169–75.
- Jin K, Mao XO, Eshoo MW, Nagayama T, Minami M, Simon RP, Greenberg DA. Microarray analysis of hippocampal gene expression in global cerebral ischemia. *Ann Neurol* 2001; 50: 93–103.
- Selkoe DJ, Schenk D. Alzheimer's disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003; 43: 545–84.

37. de la Torre JC. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol* 2004; 3: 184–90.
38. Feigin V, Ratnasabapathy Y, Anderson C. Does blood pressure lowering treatment prevent dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? *J Neurol Sci* 2005; 229–30.
39. The PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163; 1069–73.
40. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Giererd X, Laks T, Lilov E, Moissejev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R, on behalf of the Syst-Eur Investigators. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–51.
41. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, Hayden KM, Skoog I, Norton MC, Tschanz JT, Mayer LS, Welsh-Bohmer KA, Breitner JCS, for the Cache County Study Group. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease. The Cache County Study. *Arch Neurol* 2006; 63: 686–92.
42. Peila R, White LR, Masaki K, Petrovitch H, Launer LJ. Reducing the risk of dementia. Efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke* 2006; 37: 1165–70.
43. Brust JCM. Antihypertensive therapy and cognition. More questions than answers. *Stroke* 2006; 37: 1146.

Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Christian Koennecke

Geboren 1960 in Berlin. Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin, Approbation 1986. Nach 2½-jähriger Ausbildung in der Radiologie/Neuroradiologie ab 1989 Tätigkeit in der Abteilung für Neurologie am Klinikum Benjamin Franklin (damals FU Berlin), ab 1994 Facharzt und Oberarzt. 1995 Clinical Research Fellow am Columbia-Presbyterian Medical Center der Columbia-Universität in New York. 1997–2000 Leiter der Stroke Unit am Klinikum Benjamin Franklin. Seit Oktober 2000 Chefarzt der Neurologischen Abteilung am Ev. KH Königin Elisabeth Herzberge in Berlin. 2004 Habilitation zum Thema der systemischen Thrombolyse beim akuten Hirninfarkt. Seit 2003 Mitglied im Editorial Board der Fachzeitschrift Stroke.



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung kostenloses e-Journal-Abo](#)

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)