

# Journal für Hypertonie

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

## Demenz und Hypertonie: Ein

## Überblick

Pilz H

*Journal für Hypertonie - Austrian*

*Journal of Hypertension 2013; 17*

*(4), 143-147*

Homepage:

**[www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der  
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für  
Hypertensiologie  
[www.hochdruckliga.at](http://www.hochdruckliga.at)

Indexed in EMBASE/Scopus

boso TM-2450

kleiner  
leichter  
leiser\*



**BOSCH  
+SOHN**

**boso**

Präzises ABDM – das neue 24-Stunden-Blutdruckmessgerät  
Noch mehr Komfort für Ihre Patienten, noch mehr Leistungsfähigkeit für Sie.

- | Kommunikation mit allen gängigen Praxis-Systemen über GDT
- | Inklusive neuer intuitiver PC-Software profil-manager XD 6.0 für den optimalen Ablauf in Praxis und Klinik
- | Übersichtliche Darstellung aller ABDM-Daten inklusive Pulsdruck und MBPS (morgendlicher Blutdruckanstieg)
- | Gerät über eindeutige Patientenummer initialisierbar
- | Möglichkeit zur Anzeige von Fehlmessungen (Artefakten)
- | Hotline-Service

\*im Vergleich mit dem Vorgängermodell boso TM-2430 PC 2



Ausführliche Informationen  
erhalten Sie unter [boso.at](http://boso.at)

boso TM-2450 | Medizinprodukt  
BOSCH + SOHN GmbH & Co. KG  
Handelskai 94-96 | 1200 Wien

# Demenz und Hypertonie: Ein Überblick

H. Pilz

**Kurzfassung:** Die Prävalenz der Demenz – schon jetzt sind weltweit > 35 Mio. Menschen davon betroffen – wird sich bis 2030 verdoppeln, wobei sowohl die steigende Lebenserwartung als auch das zunehmende Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren u. a. dafür verantwortlich zeichnen. Wurden lange Zeit Morbus Alzheimer und vaskuläre Demenz als unterschiedliche Phänomene betrachtet, setzt sich nun zunehmend das Konzept der gemischten Demenz durch, zurückzuführen auf das nachgewiesene häufig gemeinsame Auftreten vaskulärer und neurodegenerativer Veränderungen. Die Bedeutung der Hypertonie als Risikofaktor der Demenzentwicklung liegt einerseits in degenerativen Gefäßveränderungen, wobei ein aktiviertes RAAS die für Morbus Alzheimer typische  $\beta$ -Amyloid-Bildung zu erhöhen scheint. Andererseits zeigt  $\beta$ -Amyloid seinerseits einen vasokonstriktiven Effekt. Dies wiederum fördert degenerative vaskuläre Veränderungen. Die Kontrolle erhöhter Blutdruckwerte senkt signifikant

die Insulinzidenz, somit auch die konsekutiv auftretenden Demenzen. Multiple Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen antihypertensiver Therapie und dem Auftreten insbesondere der Alzheimer-Demenz bedürfen jedoch weiterer fundierter Abklärung.

**Schlüsselwörter:** Epidemiologie, Demenz, Morbus Alzheimer, gemischte Demenzen, Risikofaktor, Hypertonie, antihypertensive Therapie

**Abstract: Dementia and Hypertension – An Overview.** The prevalence of dementia, which currently affects more than 35 million people worldwide, is going to double until 2030, due in part to increased life expectancy and the more frequent occurrence of cardiovascular risk factors. Although Alzheimer's disease and vascular dementia were long considered different phenomena, the concept of mixed dementia is gaining recognition because of the evidentially frequently

joined occurrence of vascular and neurodegenerative changes. On the one hand, the significance of hypertension as a risk factor in the development of dementia is predicated on degenerative vascular changes, with an activated RAAS apparently promoting the production of  $\beta$ -amyloid typical of Alzheimer's disease, on the other hand,  $\beta$ -amyloid itself shows a vasoconstrictive effect. This, in turn, promotes degenerative vascular changes. Controlling increased blood pressure significantly decreases insult incidence, and thus consecutively occurring dementias as well. Several indications of a connection between antihypertensive therapy and the occurrence especially of Alzheimer's dementia require further well-founded clarification. **J Hypertonie 2013; 17 (4): 143–7.**

**Key words:** epidemiology, dementia, Alzheimer's disease, mixed dementia, risk factor, hypertension, antihypertensive therapy

## ■ Einleitung

Demenzkrankungen zeigen eine deutlich zunehmende Inzidenz und Prävalenz, was insbesondere auf die steigende Lebenserwartung zurückzuführen ist. Für das Krankheitsbild der Demenz gibt es nur in Ausnahmefällen (sekundäre Demenzen) einen kausalen Therapieansatz, meist sind lediglich die Symptome einer medikamentösen Therapie zugänglich. Derzeit bieten sich Erkennung und Ausschaltung von Risikofaktoren als wichtiger prophylaktischer Ansatz an. Die Bedeutung der Hypertonie als Demenzrisikofaktor, die diesbezügliche Studienlage sowie mögliche zielführende Therapieoptionen sollen im Folgenden im Kontext mit einem Überblick über Demenzkrankungen abgehandelt werden.

In Deutschland hat sich die Lebenserwartung, d. h. die statistisch zu erwartende Zeitspanne, die einem Menschen ab Geburt (oder einem anderen bestimmten Zeitpunkt) bis zu seinem Tod verbleibt, vom Jahr 1871 bis 2002, d. h. innerhalb von ca. 130 Jahren, verdoppelt. Laut aktueller Daten der Statistik Austria von 2013 [1] beträgt die derzeitige Lebenserwartung in Österreich für Frauen 83,5 Jahre und für Männer 78. Diese Langlebigkeit, d. h. die Beobachtung, dass die durchschnittliche Lebenserwartung in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich zunimmt, wurde durch hygienische Maßnahmen – Mitte des 19. Jahrhunderts führte z. B. Ignaz Semmelweis Hygienevorschriften zur Bekämpfung des Kindbettfiebers ein –, durch erfolgreiche Bekämpfung von Infektionskrankheiten mittels Immunisierung und Antibiotikatherapie sowie durch gesündere Ernährung und Verbesserung der Wohnverhältnisse

erreicht. Eine höhere Lebenserwartung ist allerdings naturgemäß mit gehäufterem Auftreten u. a. altersbedingter chronischer Erkrankungen wie athero- und arteriosklerotischen Gefäßveränderungen, degenerativen Skelettveränderungen, Funktionseinschränkungen von Herz und Lunge sowie auch neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen wie Demenz und Depression assoziiert.

## ■ Definition der Demenz

Mit geringen Differenzen in der Definition handelt es sich sowohl den ICD-10-Leitlinien als auch den DSM-IV-Kriterien [2] entsprechend bei der Demenz um ein als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Erkrankung des Gehirns erworbenes Symptommuster, das folgende Diagnosekriterien umfasst:

- Multiple kognitive Defizite, wobei eine Gedächtnisstörung *conditio sine qua non* ist, die in Verbindung mit zumindest einer der folgenden Beeinträchtigungen auftritt: Aphasie, Apraxie, Agnosie oder Störung der Exekutivfunktionen.
- Signifikante Beeinträchtigung der sozialen und beruflichen Funktionen durch kognitive Defizite und Verschlechterung des früheren Leistungsniveaus.
- Die Defizite treten nicht ausschließlich im Rahmen eines Delirs auf, eine senile Depression wurde differenzialdiagnostisch ausgeschlossen.
- Schleichender Beginn, langsame Progression.

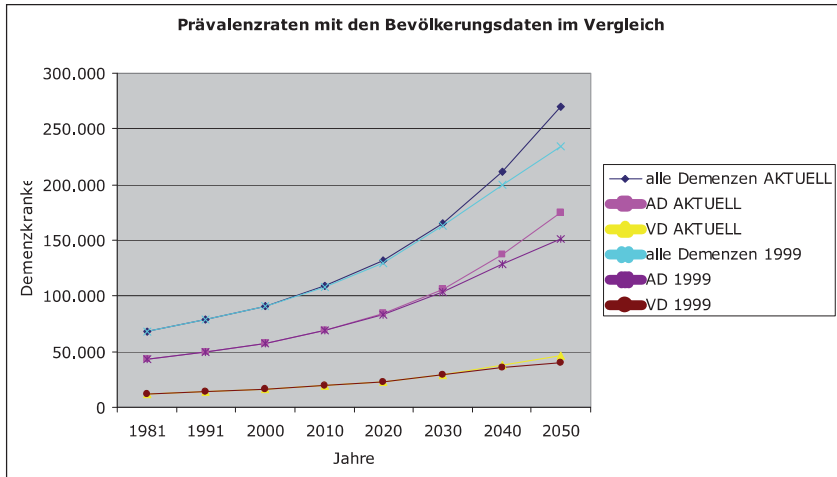
Im klinischen Sinn charakteristisch für eine Demenz sind Fluktuationen in Stimmung und Verhalten sowie das Bemühen der Betroffenen, ihre kognitiven Defizite zu verbergen. Diese Parameter sind hinsichtlich einer differenzialdiagnostischen Abgrenzung zur depressiven Pseudodemenz relevant.

Die Bestimmung des Schweregrades der Demenz lässt sich – abhängig vom Pflegebedarf – anhand einer 3-stufigen Ska-

Eingelangt am 23. April 2013; angenommen nach Revision am 19. Juli 2013

Aus der Ordination Prof. Pilz, Wien

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Heidemarie Pilz, A-1090 Wien, Universitätsstraße 6/5; E-Mail: heidemarie.pilz@gmx.at



**Abbildung 1:** Vergleich Prävalenz. Nachdruck aus [Wiener Gebietskrankenkasse (Hrsg). Erster Österreichischer Demenzbericht. Teil 1: Analyse zur Versorgungssituation durch das CC Integrierte Versorgung der österreichischen Sozialversicherung. 1. Aufl. Wien, 2009. [http://www.wgkk.at/mediaDB/615271\\_Demenzbericht.pdf](http://www.wgkk.at/mediaDB/615271_Demenzbericht.pdf)] mit Genehmigung der Wiener Gebietskrankenkasse.

la vornehmen, wobei eine leichte Form, bei der trotz gewisser Einschränkungen ein unabhängiges Leben möglich ist, von einer mittelschweren und schweren Form unterschieden wird, bei der permanente Betreuung erforderlich ist. Einer manifesten Demenz vorausgehen kann das Auftreten des Mild Cognitive Impairment, eines Übergangsstadiums von altersentsprechenden kognitiven Verlusten zur Demenz [3].

## ■ Epidemiologie

Weltweit leiden derzeit laut WHO etwa 35,6 Millionen Menschen an Demenz, wobei sich die Prävalenz bis 2030 verdoppeln und bis 2050 verdreifachen wird, sodass dann die 100-Millionen-Grenze bei Weitem überschritten sein wird [4]. Von diesem Anstieg an Demenzerkrankten werden besonders Länder mit niedrigem oder mittlerem Einkommen betroffen sein, da in diesen Regionen der Anteil alter und sehr alter Menschen, also der von Demenz hauptsächlich betroffenen Personengruppe, wesentlich stärker zunimmt als in westlichen Industrieländern.

Für Österreich lassen sich in aktuellen Prognosen [5], verglichen mit den von Wancata im Jahre 1999 erstellten, deutlich höhere Prävalenz- und Inzidenzraten an demenziellen Erkrankungen – insbesondere der Alzheimer-Demenz – erwarten (Abb. 1), wobei auch hier der kontinuierlich ansteigende Anteil alter Menschen an der Gesamtbevölkerung ursächlich sein dürfte.

Kontrovers wird die Frage nach dem geschlechtsspezifischen (Alzheimer-) Demenzrisiko diskutiert: Einerseits scheint das Sexualhormon Östrogen u. a. durch forcierte Aktivierung des Non-amyloidogen-Abbauweges des Amyloid-Precursor-Proteins eine Demenzentwicklung bei Frauen hintanzuhalten [6], andererseits dürfte ein höheres Bildungsniveau, wie es in der Vergangenheit oft nur für Männer erreichbar war, diese vor einer Demenz schützen. Neuere Analysen, wie sie im Rahmen der EURODEM-Studie [7] durchgeführt wurden, zeigen in allen Altersgruppen eine höhere Inzidenz vaskulärer Demen-

zen bei Männern, die Inzidenz der Alzheimer-Demenz ist altersunabhängig jedoch bei Frauen höher. Bei altersabhängig unterschiedlichen Prävalenzen sind jedoch absolut gesehen deutlich mehr Frauen als Männer von Demenzerkrankungen betroffen, im Jahr 2000 betrug die Relation 74,1 % zu 25,9 %.

## ■ Risikofaktoren

Unzweifelhaft ist zunehmendes Lebensalter der bedeutsamste Risikofaktor für die Entwicklung einer Demenz.

Darüber hinaus steht derzeit u. a. bei genetischen Mutationen, kardiovaskulären, lebensstilassozierten und soziodemographischen Faktoren die Frage nach einer (Alzheimer-) demenzauslösenden/-fördernden Wirkung im Raum.

Gut belegt ist die Bedeutung von Mutationen im Bereich der Chromosomen 1, 14 und 21 für ein gehäuftes Auftreten von „Early-onset“-Formen eines Morbus Alzheimer entsprechend der Erstmanifestation vor dem 65. Lebensjahr, wobei diese Form der Demenz nur 5–7 % aller Fälle ausmacht. Ein erhöhtes Risiko, in späterem Alter an Alzheimer zu erkranken, wird durch das ApoE-e4-Allel am Chromosom 19 vermittelt.

Klassische vaskuläre Risikofaktoren wie z. B. Hypertonie, Insulinresistenz, Diabetes mellitus [8], Hyperlipidämie und Nikotinabusus verursachen nicht nur vaskuläre Demenzformen, sie sind teilweise auch direkt an der Entwicklung der Alzheimer-Demenz beteiligt.

Die pathophysiologische Wirkung erhöhter Insulinspiegel im Rahmen einer Insulinresistenz dürfte einerseits in der gesteigerten Phosphorylierung des Tau-Proteins liegen, andererseits unterdrückt Insulin den enzymatischen Abbau des Beta-Amyloids [9].

Prinzipiell verursachen kardiovaskuläre, aber auch lebensstilassozierte Risikofaktoren erhöhten oxidativen Stress mit vermehrtem Anfall von ROS (*reactive oxygen species*), die *per se* das Alzheimer-Risiko triggern. Mit zunehmender Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren konnte auch ein signifikanter Anstieg des Erkrankungsrisikos gezeigt werden.

Soziodemographische Risikofaktoren für eine nachlassende kognitive Funktion umfassen einen niedrigen Bildungsgrad, geringe geistige Forderungen und Aktivitäten sowie reduzierte soziale Interaktionen.

## ■ Demenzformen

Differenzialdiagnostisch lassen sich prinzipiell neurodegenerative von vaskulären, gemischten und sekundären Demenzformen unterscheiden, geriatrische Patienten weisen häufig gemischte multifaktorielle Demenzen auf.

## Alzheimer-Demenz

Die heute am häufigsten – in bis zu 75 % der Fälle – diagnostizierte Demenzform ist die Late-onset-Alzheimer-Demenz. Sie wird von der seltenen Early-onset-Form nur durch deren Krankheitsbeginn vor dem 65. Lebensjahr unterschieden; gravierende pathophysiologische und morphologische Unterschiede bestehen nicht. Bis heute sind die der Erkrankung zugrunde liegenden Ursachen wie bereits erwähnt nur partiell erforscht, die Bedeutung des zunehmenden Lebensalters als Triggerfaktor ist unumstritten. Histologische Korrelate der Alzheimer-Demenz sind extrazelluläre Beta-Amyloid-Ablagerungen vor allem im Hippokampus und bestimmten Kortexarealen sowie die intrazelluläre Ansammlung pathologisch phosphorylierten Tau-Proteins als neurofibrilläre Bündel [10]. Funktionell werden der Zellmetabolismus und intrazelluläre Kommunikationswege durch diese morphologischen Veränderungen im Sinne einer Dysfunktion der Mikrotubuli gestört, was letztlich zum Zelltod führen kann. Darüber hinaus wurden unphysiologische Konzentrationen der Neurotransmitter Acetylcholin und Glutamat festgestellt.

## Vaskuläre Demenz

Degenerative Gefäßwandveränderungen sowie embolische Ereignisse können im Bereich der großen kortikalen oder auch der kleinen subkortikalen Gefäße zu ischämischen Läsionen des Gehirns führen. Typisch für den Verschluss größerer Gefäße ist u. a. die Post-Infarkt-Demenz mit klinischen Zeichen einer fokalen zerebralen Läsion. Multiple Lakunen und Marklagerischämien (*white matter lesions*) lassen sich meist auf eine Okklusion kleiner Gefäße zurückführen [11]. Hier stehen Störungen der Exekutivfunktionen wie Handlungs- und Alltagsplanung klinisch im Vordergrund.

## Gemischte Demenz

Das Konzept der gemischten Demenz – das gemeinsame Auftreten von vaskulären und neurodegenerativen Veränderungen – findet zunehmend Akzeptanz, wird es doch u. a. durch die Erkenntnisse der NUN Study [12] eindeutig unterstützt. Hier konnte in einer großen Anzahl histologischer Präparate das gemeinsame Auftreten von sowohl Alzheimer-typischen als auch degenerativen vaskulären Veränderungen nachgewiesen werden. Die gemischte Demenz wird als zweithäufigste Demenzmanifestation gefunden.

## Lewy-Body-Demenz

Etwa 10 % der dementen Patienten zeigen diesen Demenz-Typ, dessen charakteristische Symptome eine ausgeprägte Fluktuation der Hirnleistung wie Schwankungen von Aufmerksamkeit und Vigilanz, rezidivierende optische Halluzinationen und Parkinson-Symptomatik umfassen, wobei das Gedächtnis zumindest bei Erkrankungsbeginn meist unbeeinflusst ist. In histologischen Untersuchungen zeigen Nervenzellen zytoplasmatische, den Lewy-Körperchen entsprechende Einschlüsse insbesondere im Bereich von Hirnstamm und Kortex.

## Sekundäre Demenzen

Ursachen einer so genannten sekundären Demenz können Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel, Folsäuremangel, Hypothyreose, Trauma, Infekte usw. sein.

## ■ Hypertonie und Demenz

Ein Zusammenhang zwischen Blutdruckhöhe und kognitivem Abbau wird bereits seit Jahrzehnten diskutiert, die Bücher über diese Frage sind allerdings noch nicht endgültig geschlossen, da auch rezente Analysen inkonklusive Resultate bringen [13].

Die pathophysiologische Achse Hypertonie – Demenz lässt sich einerseits auf hypertonieinduzierte arterio- und atherosklerotische Gefäßveränderungen mit konsekutiven zerebralen Ischämien, charakteristisch für vaskuläre Demenz, zurückführen. So ließ sich innerhalb von 4 Jahren *post* Insult ein 5,5-fach erhöhtes Demenzrisiko nachweisen [14]. Andererseits induziert, zumindest experimentell, das im Rahmen einer Alzheimer-Demenz vermehrt produzierte Amyloid- $\beta$  auch eine zerebrale Vasokonstriktion und die Entstehung atherosklerotischer Plaques. Darüber hinaus scheint ein hypertonie-assoziiertes aktiviertes RAAS mit vermehrter Angiotensin-II-Aktivität ebenfalls ein erhöhtes  $\beta$ -Amyloid-Vorkommen zu induzieren. Erkenntnisse der bereits erwähnten NUN Study weisen auf diese komplexe Pathophysiologie der Alzheimer-/gemischten Demenz hin.

## ■ Studienlage zu Hypertonie und Demenz

Eine Assoziation zwischen Hypertonie und Alzheimer-Demenz wurde sowohl in zahlreichen Longitudinal- als auch Querschnittstudien mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht.

Launer et al. untersuchten im Rahmen der Honolulu-Asia Aging Study [15], einer Longitudinalstudie, den Einfluss des Blutdrucks im mittleren Lebensalter auf die Entwicklung einer vaskulären oder Alzheimer-Demenz im höheren Alter: Bei 3703 Männern wurde das Risiko einer Demenzentwicklung entsprechend ihrem Blutdruck bzw. einer antihypertensiven Behandlung mit einem Follow-up von 25 Jahren evaluiert. Unbehandelte Teilnehmer mit einer systolischen oder diastolischen Hypertonie wiesen ein signifikant höheres Risiko sowohl hinsichtlich vaskulärer als auch Alzheimer-Demenz verglichen mit normotonen Personen auf.

Kilander stellte in einer Longitudinalstudie [16] fest, dass erhöhte Blutdruckwerte ab dem 50. Lebensjahr mit einer Abnahme kognitiver Leistungen jenseits eines Alters von 70 Jahren verbunden sind.

In Querschnittstudien, die eine Beziehung zwischen Hypertonie und Demenz untersuchten, zeigte sich hinsichtlich systolischen Blutdrucks wiederholt ein J-förmiges Kurvenbild, dementsprechend würden sowohl hoher als auch niedriger Blutdruck für eine Demenz prädestinieren. Ein Erklärungsansatz des Phänomens niedriger Blutdruck + erhöhte Demenzprävalenz könnte u. a. in einer demenzbedingten Mobilitätseinschränkung liegen, die einen Blutdruckabfall induziert.

Power et al. [13] konnten in einer Metaanalyse von 18 prospektiven Studien keine klare Evidenz eines Zusammenhangs zwischen Hypertonie und Alzheimer-Demenz finden.



## ■ Demenz und antihypertensive Therapie

Die Frage des Nutzens einer antihypertensiven Therapie hinsichtlich Demenzzinzidenz und -progression ist sowohl wegen der noch fehlenden Evidenz eines kausalen Zusammenhangs von Hypertonie und Demenz als auch wegen kontroversieller Studienergebnisse bei Verwendung verschiedener Antihypertensiva nicht endgültig zu beantworten.

In SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), SYST-EUR (The Systolic Hypertension in Europe) Trial, SCOPE (Study on COgnition and Prognosis in the Elderly) und PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study) – alles primär auf kardio- und zerebrovaskuläre Endpunkte ausgerichtete Studien – wurden auch kognitive Funktionsänderungen in Relation zum Blutdruck evaluiert.

In der SHEP-Studie (Chlorthalidon ± Atenolol bzw. Reserpin vs. Placebo) [17] konnte primär keine Reduktion der Demenzzinzidenz erfasst werden, erst unter Einschluss fiktiver Veränderungen bei den Drop-outs ließ sich eine Risikoreduktion zeigen: Insulte nahmen erwartungsgemäß unter blutdrucksenkender Therapie signifikant ab.

Als interessant erwiesen sich die Ergebnisse der SYST-EUR-Studie (Nitrendipin ± Enalapril oder HCT vs. Placebo) [18]: Hier entwickelte die Verumgruppe signifikant seltener mit einer relativen Risikoreduktion (RRR) von 55 % ein demenzielles Krankheitsbild, wobei insbesondere die Inzidenz der senilen Demenz vom Alzheimer-Typ (SDAT; 8 vs. 15 Fälle) betroffen war. Die Resultate sind allerdings im Lichte einer sehr niedrigen Inzidenzrate von 0,6 % zu sehen, sie bestätigten sich jedoch im weiteren Follow-up. Zerebrovaskuläre Ereignisse waren ebenfalls signifikant reduziert.

Auch in der PROGRESS-Studie [19] wurde der kognitive Effekt einer antihypertensiven Therapie mit Perindopril ± Indapamid untersucht; es konnte nur über die Reduktion der Insultrezidive die Anzahl der Patienten mit rückläufiger kognitiver Leistung von 11 % auf 9,1 % gesenkt werden, dieses Resultat lässt sich also nicht auf das gesamte Patientenkollektiv übertragen.

Betrachtet man die Ergebnisse der SCOPE-Studie (AT<sub>1</sub>-Blocker vs. Placebo und beliebige antihypertensive Therapie ohne RAAS-Hemmer) [20] bei 4964 Personen im Alter von 70–89 Jahren mit einem durchschnittlichen MMSE von 28,5, so zeigte sich primär kein Einfluss der antihypertensiven Therapie auf die kognitive Leistung/Demenzentwicklung. Lag der MMSE bei Einschluss allerdings zwischen 24 und 28, war der kognitive Leistungsverlust unter Therapie wesentlich geringer.

Nur eine tendenzielle Reduktion der Demenzzfälle war in der HYVET-COG-Studie unter Verum festzustellen, wobei aber auch der kurze Beobachtungszeitraum von 2,2 Jahren ein signifikantes Ergebnis verhindern haben mag. Allgemein wird ein Mindest-Follow-up von 5 Jahren für die Erfassung der Effekte einer antihypertensiven Therapie auf kognitive Funktionen als sinnvoll erachtet.

Auch in einer Metaanalyse von 11 randomisierten Studien mit nahezu 30.000 Personen wurde die Frage nach Verhinderung bzw. Progressionshemmung zerebralen Leistungsverlusts unter antihypertensiver Therapie gestellt; hier ließ sich ein diesbezüglicher Erfolg der Therapie erkennen [21].

Die Cache County Study [22], etwa 3500 > 65-jährige Teilnehmer umfassend, wies einen Benefit einer bereits bei Studienbeginn etablierten antihypertensiven Therapie, insbesondere bei Einsatz von kaliumsparenden Diuretika, durch die signifikant geringere Alzheimer-Inzidenz nach.

Eine im *BMJ* 2010 [23] publizierte Analyse der Krankenakten von > 800.000 Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen verglich unterschiedliche antihypertensive Therapieansätze hinsichtlich einer Demenz-Prävention bzw. -Progressionshemmung. Studienendpunkte dieser über 4 Jahre laufenden Untersuchung waren Neuauftreten einer Demenz, Dauer bis zur Notwendigkeit einer Heimeinweisung bzw. Todeseintritt bei vorbestehender Demenz. Beim Einsatz von AT<sub>1</sub>-Blockern war die Inzidenz einer neu auftretenden Demenz um 24 % vs. Kontrollgruppe bzw. um 19 % vs. ACE-Hemmertherapie, die Notwendigkeit einer Heimeinweisung unter AT<sub>1</sub>-Blocker um 49 % sowie die Todesrate um 17 % vs. Kontrollgruppe gesenkt. Unter Kombinationstherapie AT<sub>1</sub>-Blocker und ACE-Hemmer fielen die Ergebnisse noch deutlicher aus. Es darf allerdings nicht vernachlässigt werden, dass es sich hier nur um eine Beobachtungsstudie handelt.

Von der Annahme ausgehend, dass Angiotensin II in den Amyloidmetabolismus des Gehirns involviert ist, untersuchte Hajjar in einer Autopsiestudie den Einfluss einer AT<sub>1</sub>-Blockertherapie (Sartane fördern möglicherweise den Abbau von  $\beta$ -Amyloidpeptiden über eine Beeinflussung der Insulinaktivität) auf Alzheimer-assoziierte histopathologische Veränderungen. Es fanden sich in 890 untersuchten Gehirnen von Hypertonikern, wovon 710 unter antihypertensiver Therapie standen (133 davon erhielten Sartane), unter letztgenannter Medikation die geringsten  $\beta$ -Amyloidablagerungen. Die OR für Alzheimer-spezifische histologische *Post-mortem*-Zeichen lag bei jenen, die AT<sub>1</sub>-Blocker verwendet hatten, verglichen mit dem Einsatz anderer Antihypertensiva, bei 0,47 [24]!

## ■ Conclusio

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Hypertonie über unterschiedliche Mechanismen wie degenerative vaskuläre Effekte, aber offenbar auch durch im Rahmen der Hypertonie vermehrt gebildetes Angiotensin II mit dessen Einfluss auf den Amyloidmetabolismus die Entstehung und Progression kognitiver Einschränkungen bis hin zur Demenz fördert.

Unter einer effektiven Blutdruckkontrolle kommt es jedenfalls zu einer signifikanten Reduktion ischämischer und hämorrhagischer Insulte sowie in deren Folge auftretender kognitiver Defekte. Für eine spezielle neuroprotektive Wirkung einzelner antihypertensiver Substanzgruppen wie Kalziumantagonisten, kaliumsparende Diuretika und insbesondere AT<sub>1</sub>-Blocker gibt es jedoch Hinweise, wie u. a. in der 2013 im *Journal of Hypertension* publizierten Network-Metaanalyse [25], die eine mögliche Überlegenheit der AT<sub>1</sub>-Blocker findet. Studien-

basierte Beweise, insbesondere ein reduziertes Auftreten von Alzheimer-Demenz betreffend, fehlen jedoch zurzeit. Weitere Studien zur Absicherung dieser relativ neuen und inkonsistenten Ergebnisse sind erforderlich.

### ■ Relevanz für die Praxis

Für die nächsten Jahrzehnte ist ein massiver Anstieg an Demenzerkrankungen prognostiziert. Da eine kurative Therapie der Demenz vorerst nicht in Sicht ist, liegt in der Erfassung und Therapie relevanter – wie u. a. der kardiovaskulären – Risikofaktoren der wichtigste Ansatzpunkt, um die Manifestation sowohl der vaskulären als auch der Alzheimer-Demenz hintanzuhalten. Als Demenz-Risikofaktor ist der Bluthochdruck relativ gut dokumentiert, wobei eine gesteigerte RAAS-Aktivität das pathophysiologische Bindeglied zwischen Hypertonie und Demenz darstellen dürfte. Dies könnte die postulierte neuroprotektive Wirkung der AT<sub>1</sub>-Blocker erklären sowie den diesbezüglich noch ausgeprägteren Effekt der Kombination AT<sub>1</sub>-Blocker und ACE-Hemmer (*Cave*: auch negative Effekte dieser Kombination!). Eine studienmäßige Absicherung der optimalen antihypertensiven Therapie hinsichtlich Demenzentwicklung ist derzeit noch offen.

### ■ Interessenkonflikt

Die Autorin verneint einen Interessenkonflikt.

#### Literatur:

1. Statistik Austria. Demographische Daten. [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/bevoelkerung/](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/bevoelkerung/)
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> ed. DSM-IV-TR. American Psychiatric Association, Arlington, VA, 1994.
3. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303–8. Erratum in: *Arch Neurol* 1999; 56: 760.
4. Dementia: a public health priority. World Health Organization, Geneva, 2012.
5. Gleichweit S, Rossa M. Erster Österreichischer Demenzbericht, Teil 1: Analyse zur Versorgungssituation durch das CC Integrierte Versorgung der österreichischen Sozialversicherung. Wiener Gebietskrankenkasse, Wien, 2009. [http://www.wgkk.at/mediaDB/615271\\_Demenzbericht.pdf](http://www.wgkk.at/mediaDB/615271_Demenzbericht.pdf) [gesehen 22.07.2013].
6. Xu H, Gouras GK, Greenfield JP, et al. Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer beta-amyloid peptides. *Nat Med* 1998; 4: 447–51.
7. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 5): S10–S15.
8. Sasaki N, Fukatsu R, Tsuzuki K, et al. Advanced glycation end products in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Am J Pathol* 1998; 153: 1149–55.
9. Farris W, Mansourian S, Chang Y, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 4162–7.
10. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006; 368: 387–403.
11. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke* 2004; 35: 1264–8.
12. Mortimer JA. The Nun Study: risk factors for pathology and clinical-pathologic correlations. *Curr Alzheimer Res* 2012; 9: 621–7.
13. Power MC, Weuve J, Gagne JJ, et al. The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology* 2011; 22: 646–59.
14. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, et al. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: results of a longitudinal study. *Neurology* 1994; 44: 1885–91.
15. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 49–55.
16. Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31: 780–6.
17. Applegate WB, Pressel S, Wittes J, et al. Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioral variables. Results from the systolic hypertension in the elderly program. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2154–60.
18. Forette F, Lechowski L, Rigaud AS, et al. Does the benefit of antihypertensive treatment outweigh the risk in very elderly hypertensive patients? *J Hypertens Suppl* 2000; 18: S9–S12.
19. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al.; 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: 1069–75.
20. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al.; SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
21. Hajjar J, Keown M, Frost B. Antihypertensive agents for aging patients who are at risk for cognitive dysfunction. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7: 466–73.
22. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2006; 63: 686–92.
23. Li NC, Lee A, Whitmer RA, et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ* 2010; 340: b5465.
24. Hajjar J, Brown L, Mack WJ, et al. Impact of angiotensin receptor blockers on Alzheimer disease neuropathology in a large brain autopsy series. *Arch Neurol* 2012; 69: 1632–8.
25. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens* 2013; 31: 1073–82.

#### Prof. Dr. med. Heidemarie Pilz

Ärztin für Allgemeinmedizin, Klinische Prüfärztin, Fachärztin für Innere Medizin; 1. Vizepräsidentin der ÖGH.

Foto siehe Printversion

# 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](#)