

# Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

## **Hypertonie und Schlaganfall**

Pilz H

*Journal für Hypertonie - Austrian*

*Journal of Hypertension 2008; 12*

*(4), 7-12*

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

### **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.

# Hypertonie und Schlaganfall

H. Pilz

**Kurzfassung:** Weltweit stellen Schlaganfälle die zweithäufigste Todesursache dar, aber auch ein Großteil der Langzeitbehinderungen ist darauf zurückzuführen. Insbesondere ischämische Insulte werden durch die bekannten klassischen Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes, Lipidstoffwechselstörungen, Adipositas und Rauchen getriggert; deren Eliminierung ist somit von besonderer Bedeutung.

Die führende Position in der Primär- und Sekundärprävention nimmt eindeutig die RR-Senkung ein. Derzeit liegen Hinweise auf

eine besondere Wirksamkeit der AT<sub>1</sub>-Blocker sowohl in der Primär- als auch der Sekundärprävention über eine Aktivierung der AT<sub>2</sub>-Rezeptoren vor.

Auf eine leitlinienentsprechende Antikoagulation bei embolischen Insulten mit VH-Flimmern ist zu achten.

**Abstract: Hypertension and Stroke – An Overview.** In Austria, about 200/100,000 persons incur an ischemic stroke every year, 50/100,000 from a TIA. With a mortality rate of 20 %

within a month and 28 % within a year, strokes are the second most common cause of death in western industrial nations.

Age, hypertension, visceral adiposity and diabetes predispose for ischemic strokes, most thrombo-embolic strokes are caused by atrial fibrillation. Normalizing blood pressure in hypertensive patients has proven most effective in primary as well as in secondary prevention. ARBs may be more protective than any other antihypertensive in secondary prevention. **J Hyperton 2008; 12 (4): 7–12.**

## ■ Einleitung

Die Inzidenz ischämischer Insulte liegt in Österreich etwa bei 200/100.000 Einwohner (EW)/Jahr, die der transitorischen ischämischen Attacken (TIA) bei 50/100.000 EW/Jahr. Mit einer Mortalität von 20 % innerhalb eines Monats und 28 % innerhalb eines Jahres stellen Insulte die zweithäufigste Todesursache dar (Tab. 1). Ähnlich den kardialen, treten auch die zerebrovaskulären Ereignisse bei Frauen in wesentlich höherem Lebensalter als bei Männern auf, ein Konnex mit dem geschlechtsspezifischen Blutdruckverhalten ist anzunehmen.

## ■ Pathogenese des Insults

Pathogenetisch liegen Schlaganfällen in einem Verhältnis von 85:15 Ischämien respektive Blutungen zugrunde. Ischämische Insulte werden meist durch atherosklerotische Gefäßveränderungen hervorgerufen, daneben kommen hyaline Mikroangiopathien, kardiogene Embolien, Vasospasmen und einige seltene Erkrankungen als Ursache in Frage (Abb. 1). Als überwiegend stumme Vorläufer dieser Insulte werden Alters- und Hochdruck-induzierte strukturelle zerebrale Veränderungen wie white matter lesions (WML) [1], welche als Manifestation eines Verschlusses kleinster Gefäße im Gehirn zu sehen sind, und lakunäre Infarkte (max. 1 × 1 cm große Destruktionen), welche mittels MRT/CT nachzuweisen sind, gesehen [2]. Charcot-Bouchar-Aneurysmen, Gefäße unter 300 µm Durchmesser betreffend und meist im Hirnstamm lokalisiert, sind als stumme Vorläufer akuter hämorrhagischer Ereignisse aufzufassen [3]. In einer Studie von Kario et al. wurde die enge Assoziation früher struktureller Veränderungen mit dem Auftreten von Insulten bei gleichzeitiger Hypertonie gezeigt [4].

## ■ Risikofaktoren des Insults

Hinsichtlich unabänderlicher Risikofaktoren korreliert die Insultgefährdung mit dem Lebensalter – nach dem 85. Le-

aus der 1. Medizinischen Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital Wien

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Heidemarie Pilz, 1. Medizinische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, A-1150 Wien, Huglgasse 1–3; E-Mail: heidemarie.pilz@wienkav.at

bensjahr ist sie 8-mal höher als vor dem 55. Lebensjahr. Auch eine genetische Prädisposition, wobei speziell eine maternale familiäre Belastung von Relevanz ist, beeinflusst dieses individuelle Risiko. Eine transitorische ischämische Attacke (TIA) zieht in 5 % innerhalb von 2 Tagen und in 10 % innerhalb von 90 Tagen einen Insult nach sich – ist also ein markanter Risikofaktor für ein neuerliches Ereignis, insbesondere bei einer Dauer der TIA-Symptome über 10 Minuten.

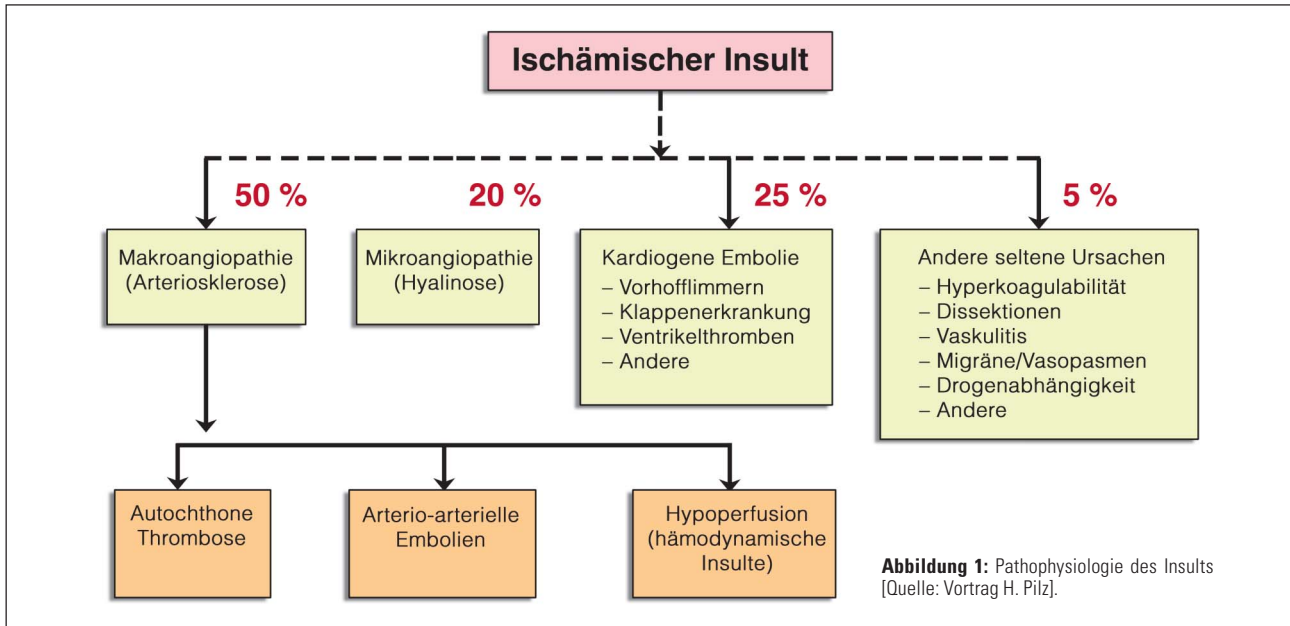
Hypertonie, viszerale Adipositas, Diabetes mellitus, Lipidstoffwechselstörungen, arterielle Verschlusskrankheiten unterschiedlicher Lokalisation (Karotisstenosen!), Rauchen sowie die Verwendung oraler Kontrazeptiva zählen zu den modifizierbaren Risikofaktoren. Das Auftreten kardio-embolisch bedingter Insulte bei Vorhofflimmern zeigt eine Abhängigkeit von der Präsenz begleitender Faktoren wie höheres Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus, linksventrikuläre Dysfunktion, KHK und Hyperthyreose, bei niedrigem Risikolevel liegt die Inzidenz bei 4,5 % p. a. [5], bei lone atrial fibrillation (AF) liegt sie noch tiefer. Vom Ergebnis der Risikostratifizierung hängt die Indikation der Antikoagulationstherapie ab (Tab. 2). Patienten mit hohem Thromboserisiko sollten dauerhaft und konsequent antikoaguliert werden, Patienten mit intermediärem Risiko zumindest Acetylsalicylsäure (ASS) erhalten, bei Patienten mit geringem Risiko kann optional eine ASS-Therapie eingesetzt werden.

## ■ Risikofaktor Bluthochdruck

Seit über 40 Jahren weiß man um den negativen Einfluss des Bluthochdrucks auf kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität, epidemiologische Daten konnten zeigen, dass 60–75 % aller Insulte mit einer Hypertonie als Risikofaktor

**Tabelle 1:** Globale Bedrohung durch den Schlaganfall: Zahlen und Fakten

- 5 Millionen Schlaganfalltote jährlich
- Zweithäufigste Todesursache weltweit
- 15 Mio. nicht-tödliche Schlaganfälle jährlich
- > 50 Mio. überleben einen Schlaganfall oder eine TIA
- 1/5 Überlebenden erleidet einen weiteren Schlaganfall innerhalb von 5 Jahren



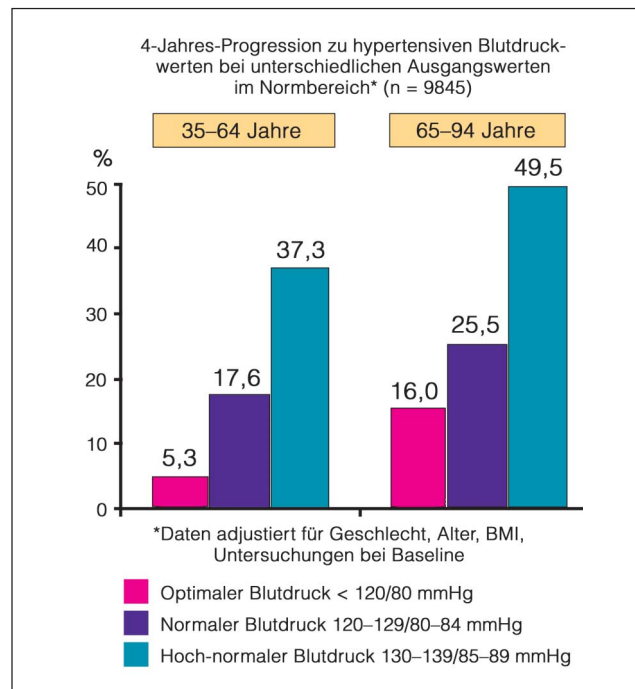
**Tabelle 2:** Risikostratifizierung von Patienten mit AF. Nach [5].

Hohes Risiko	Intermediäres Risiko	Geringes Risiko
(ein Faktor ausreichend)	(ein Faktor ausreichend)	(beide Faktoren obligat)
Alter > 75	Alter 65–75	Alter < 65
linksventrikuläre Dysfunktion	Diabetes mellitus	keine Risikofaktoren
schlecht eingestellte Hypertonie	gut eingestellte Hypertonie	
> 2 intermediäre Risikofaktoren	KHK Hyperthyreose	

assoziiert sind. In einer retrospektiven Analyse klinischer Studien, die zwischen 1991 und 2000 an 59.900 Hypertonikern durchgeführt wurden, übertraf die Schlaganfallinzidenz in diesem Kollektiv mit 4,25 % diejenige kardialer Ereignisse mit 3,24 % bei weitem, was die Bedeutung der Hypertonie als zerebrovaskulärem Risikofaktor unterstreicht [6].

Bluthochdruck erwies sich als bedeutendster modifizierbarer Risikofaktor in der Primär- und Sekundärprävention zerebrovaskulärer Ereignisse [7]. Bereits ab Blutdruckwerten von 115/75 mmHg steigen kardio- und zerebrovaskuläres Risiko sowie Gesamt mortalität exponentiell an, ebenso steigt die Wahrscheinlichkeit, eine manifeste Hypertonie zu entwickeln (Abb. 2).

Kohortenstudien in westlichen Industrieländern konnten einen lebensalterassoziierten Blutdruck- (RR-) Anstieg nachweisen, wobei dieser geschlechtsspezifische Unterschiede zeigte: Bei Männern steigt der systolische Blutdruck etwa ab dem 25. Lebensjahr kontinuierlich an, bei Frauen erst ab dem 55. Lebensjahr, dann jedoch wesentlich steiler. Dieses RR-Verhalten bei Frauen dürfte großteils auf einen niedrigen Spiegel des vasodilatierenden Östrogens zurückzuführen sein. Der diastolische Blutdruck sinkt ab dem mittleren Lebensalter bei beiden Geschlechtern langsam ab. Frauen entwickeln also altersabhängig häufiger als Männer eine isolierte systolische



**Abbildung 2:** Von Normotension zu Hypertonie. Erstellt nach Daten aus [8].

Hypertonie (ISH) verbunden mit einer entsprechenden Zunahme des pulse pressure (PP). Dieser ist als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor zu werten. Ein bei ISH im 24-stündigen ambulanten Blutdruck-Monitoring (ABDM) ermittelter Anstieg des PP um 10 mmHg korreliert, wie anhand der Daten von fast 5000 Patienten gezeigt werden konnte, mit einer Zunahme des Insultrisikos um 11 % [9]. Pathophysiologische Grundlagen dieser auch altersassoziierten Veränderung hämodynamischer Parameter wie systolischer RR, diastolischer RR und PP finden sich im Sinne eines *Circulus vitiosus* in der der pulsatischen Gefäßbelastung synchronen Degeneration elastischer Fasern sowie deren Ersatz durch kollagene Fasern, gleichzeitig erfolgen auch Veränderungen der Grundsubstanz der Gefäßwand. Dieser Strukturumbau indu-

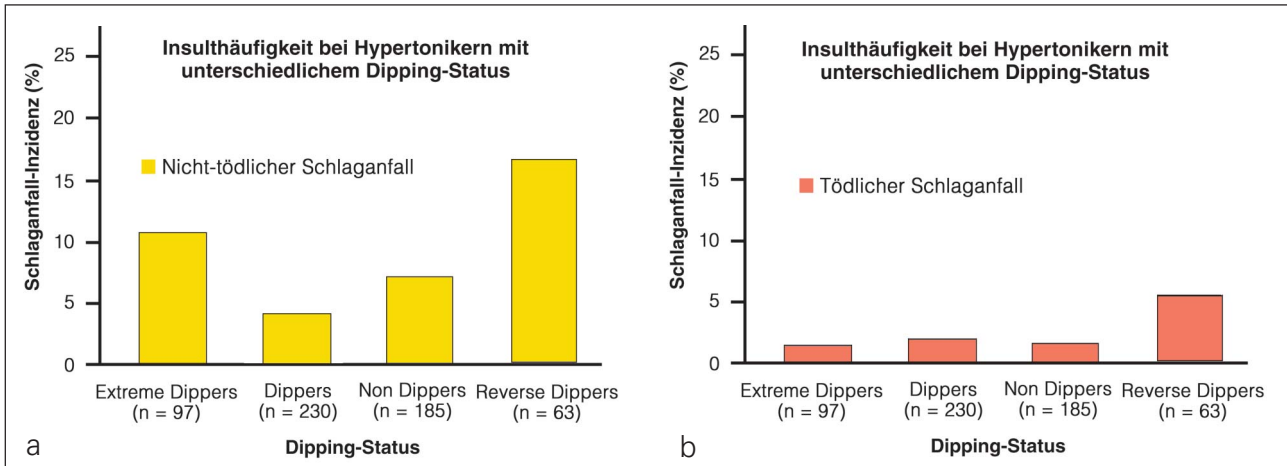


Abbildung 3: Dipping als Risikofaktor. a) Nicht-tödlicher Schlaganfall, b) tödlicher Schlaganfall. Mod. nach [10].

ziert durch den eintretenden Elastizitäts- und Complianceverlust im Bereich der großen elastischen Arterien die arterial stiffness, charakterisiert durch einen PP über 50 mmHg im ABDM.

Das Auftreten zerebrovaskulärer Veränderungen, sowohl ischämischer als auch hämorrhagischer Art, ist enger mit dem systolischen als dem diastolischen RR assoziiert. Von besonderer Relevanz hinsichtlich Insultrisiko erwies sich auch das Fehlen des nächtlichen Dippings, das physiologisch einem 10–20%igen Rückgang des RR im Vergleich zum Tagesmittelwert entspricht. Die OHASAMA-Studie hingegen zeigte auch eine enge Korrelation des Tagesmittelwerts mit dem Insultrisiko. Für das Extrem-Dipping – gekennzeichnet durch einen nächtlichen RR-Abfall von über 20 % des Tagesmittelwerts – wurde eine schlechte Prognose durch vermehrtes Auftreten stummer Insulte beschrieben, prognostisch besonders ungünstig ist das meist im Rahmen sekundärer Hypertonieformen zu verzeichnende inverse Dipping, also ein nächtlicher RR-Anstieg (Abb. 3).

### ■ Primär- und Sekundärprävention des Insults

Sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention nicht-embolischer zerebrovaskulärer Ereignisse steht im therapeutischen Spektrum die Blutdrucksenkung *per se* unangefochten an oberster Stelle. Bereits eine Senkung des systolischen RR um 10–12 mmHg sowie des diastolischen RR um 5–6 mmHg reduziert die Ereignisrate um 35–40 % (Abb. 4), wobei sich die relative Risikoreduktion zwischen jüngeren und älteren Patienten nicht signifikant unterscheidet. Dies konnten McMahon et al. durch Analyse von mehreren randomisierten kontrollierten Studien, die annähernd 50.000 Patienten unter antihypertensiver Therapie umfassten, für die Sekundärprävention aufzeigen.

Derzeit werden u. a. spezifische zerebroprotektive Effekte unterschiedlicher Antihypertensivaklassen intensiv hinterfragt, wobei bereits der vor Jahren publizierte Medical Research Council (MRC) Trial die Überlegenheit einer Diuretika- gegenüber einer Betablockertherapie in der Reduktion

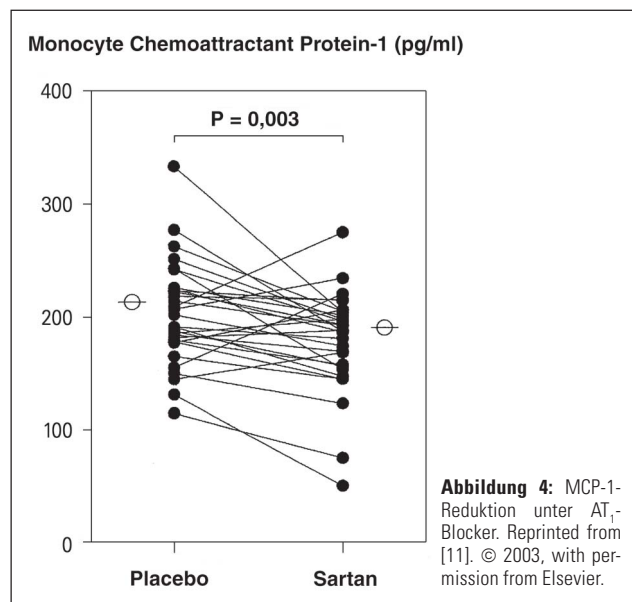


Abbildung 4: MCP-1-Reduktion unter AT<sub>1</sub>-Blocker. Reprinted from [11]. © 2003, with permission from Elsevier.

zerebrovaskulärer Ereignisse zeigen konnte [12]. Auch in der Systolic Hypertension in the Elderly Program- (SHEP-) Studie [13] ließ sich eine 36%ige Reduktion der Insulte unter Diuretika bei Patienten mit ISH dokumentieren.

In SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe) [14] konnte die hohe Effektivität des Kalziumantagonisten Nitrendipin durch eine 42%ige Schlaganfallreduktion vs. Placebo bewiesen werden. INSIGHT (International Nifedipine Study) [15] belegte die Äquipotenz von Kalziumantagonist (Nifedipin) und Diuretikum in der Schlaganfallprophylaxe.

In der HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation) konnte – wie zu erwarten – bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten eine signifikante Senkung der Schlaganfallrate mittels des ACE-Hemmers Ramipril vs. Placebo gezeigt werden [16], möglicherweise auch auf eine Reduktion kardio-embolischer Insulte bei einem kardial vorgeschädigten Kollektiv mit erhöhter Tendenz zu Rhythmusstörungen zurückzuführen.

Eine rezente Metaanalyse von 28 Studien, die den Effekt von ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten vs. Diuretika, Be-

tablocker und Placebo untersuchte, konnte hinsichtlich Reduktion kardiovaskulärer Events die Überlegenheit der ACE-Hemmer und die der Kalziumantagonisten bei Schlaganfällen feststellen [17].

Der Einfluss einer AT<sub>1</sub>-Blockertherapie auf die Schlaganfallinzidenz wurde in LIFE und VALUE evaluiert. Im Rahmen der LIFE-Studie (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) verhinderte der AT<sub>1</sub>-Blocker Losartan möglicherweise über eine kardiale Rhythmusstabilisierung [18] signifikant mehr Schlaganfälle als der Betablocker Atenolol, die Ergebnisse der VALUE-Studie (Valsartan Anti-hypertensive Long Term Use Evaluation) zeigten in Summe eine nahezu idente Schlaganfallreduktion unter Valsartan wie unter Kalziumantagonisten-Therapie [19].

### ■ Sekundärprävention

Nach einem zerebrovaskulären Erstereignis besteht für den Betroffenen ein nahezu 15-fach erhöhtes Insultrisiko, einer TIA folgt wie bereits erwähnt in 5 % innerhalb von 2 Tagen, in 10 % innerhalb von 90 Tagen ein Insult, wobei Alter über 60 Jahre, Diabetes mellitus und eine Dauer der TIA über 10 Minuten negative prognostische Faktoren darstellen.

Im Rahmen der steigenden Lebenserwartung und der hinsichtlich Mortalität zunehmend erfolgreichen Therapie nach einem zerebrovaskulären Erstevent gewinnt auch die Sekundärprävention massiv an Bedeutung. Diesbezüglich sind in den letzten Jahren aussagekräftige Studien wie PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) [20], ACCESS (Acute Candesartan-Cilexetil Therapy in Stroke Survivors) [21] und insbesondere MOSES (Morbidity and Mortality After Stroke) [22] publiziert worden.

Im Rahmen der PROGRESS-Studie wurden 6105 Patienten mit Insult oder TIA in der Anamnese randomisiert zum ACE-Hemmer Perindopril oder zu Placebo zugeteilt, wobei mit dem Diuretikum Indapamid kombiniert werden konnte. Unter ACE-Hemmer-Diuretikum-Kombination wurde die Insult-Rezidivrate vs. Placebo um 43 % gesenkt, die ACE-Hemmer-Monotherapie brachte keinen statistisch signifikanten Effekt.

Die ACCESS-Studie konnte eine Reduktion des kombinierten Endpunkts fatale und nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse sowie Schlaganfälle bei unmittelbar nach Insult einsetzender AT<sub>1</sub>-Blockertherapie mit Candesartan-Cilexetil im Vergleich zu einem Therapiebeginn 7 Tage nach Erstereignis nachweisen.

Im Rahmen der MOSES-Studie, ihr lag die Hypothese einer besseren Wirkung von Eprosartan im Vergleich zu Nitrendipin hinsichtlich der Reduktion kardio- und zerebrovaskulärer Morbidität und Mortalität zugrunde, konnte der AT<sub>1</sub>-Blocker Eprosartan in der zerebrovaskulären Sekundärprävention Vorteile zeigen: Sowohl der primäre Endpunkt – Gesamtmortalität und Gesamtzahl aller kardio- und zerebrovaskulären Ereignisse – als auch der sekundäre Endpunkt – Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse – wurde im Vergleich zu Nitrendipin signifikant reduziert.

Im Tierversuch konnte unter dem AT<sub>1</sub>-Rezeptorblocker Candesartan-Cilexetil eine Verbesserung der zerebralen Ischämietoleranz gezeigt werden.

Für das bessere Outcome unter AT<sub>1</sub>-Blockertherapie, insbesondere hinsichtlich zerebrovaskulärer Events, werden unterschiedliche, einander wahrscheinlich ergänzende Mechanismen diskutiert:

Gerade in der Primärprävention – Insulte werden wie angeführt häufig durch atherosklerotische Gefäßverengungen verursacht – scheint der Einfluss der AT<sub>1</sub>-Blocker auf die endotheliale Dysfunktion, einen prognostischen Marker hinsichtlich zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse bei Hypertonikern [23], von großer Relevanz zu sein: Es wird die Expression von proatherosklerotischen Faktoren wie MCP-1 (Abb. 4), sVCAM-1 und TNF $\alpha$ , von prothrombotischen Faktoren wie PAI [24] sowie von Akutphaseproteinen wie CRP reduziert. Ebenso supprimiert der AT<sub>1</sub>-Blocker die Superoxid-Anion-Bildung und somit den oxidativen Stress mit seinen weitreichenden destruktiven Effekten, wie in einer Studie an Hypertonikern gezeigt werden konnte. Der Fournier-Hypothese [25] entsprechend ist die zerebroprotektive Wirkung der AT<sub>1</sub>-Blocker auch auf eine vermehrte Stimulation der AT<sub>2</sub>-Rezeptoren zurückzuführen. Die durch AT<sub>1</sub>-Blockade erhöhte Konzentration von Angiotensin II führt über Aktivierung der im Rahmen von Organschädigungen auch im ZNS vermehrt exprimierten AT<sub>2</sub>-Rezeptoren zum Schutz des Gehirngewebes vor Ischämien, u. a. durch Vasodilatation und Natriurese.

Unter Berücksichtigung der Pathophysiologie der essentiellen Hypertonie muss auch die Bedeutung des sympathischen Nervensystems (SNS) für die Blutdruckregulation diskutiert werden. Im Gefäßbereich kommt es unter dem Einfluss des Sympatikotonus zur Freisetzung von Noradrenalin (NA) aus den Varikositäten des Terminalretikulums noradrenerger Nerven in den synaptischen Spalt und über eine Aktivierung postsynaptischer  $\alpha$ -Rezeptoren zur Vasokonstriktion.

Aber auch Angiotensin II bewirkt neben einer direkten Vasokonstriktion eine über AT<sub>1</sub>-Rezeptoren vermittelte vermehrte Freisetzung von NA aus den präsynaptischen Speichervesikeln in den synaptischen Spalt, einer gesteigerten Sympatikusaktivität entsprechend.

Diese Interaktion RAAS-SNS scheint ebenso für die Entwicklung einer Hypertonie wie die einer Herzinsuffizienz oder Myokardischämie relevant zu sein. AT<sub>1</sub>-Rezeptorblocker hemmen wahrscheinlich einem Klasseneffekt entsprechend mittels ihres dualen Wirkmechanismus sowohl die prä- als auch die postsynaptische Aktivierung der AT<sub>1</sub>-Rezeptoren. Allerdings übt nur Eprosartan die prä- und postsynaptische AT<sub>1</sub>-Rezeptorblockade im gleichen und klinisch eingesetzten Dosisbereich aus [26], andere AT<sub>1</sub>-Blocker blockieren die präsynaptischen AT<sub>1</sub>-Rezeptoren meist erst in vielfach höherer Dosierung, wie Arioso [27] kürzlich auch beim Menschen zeigen konnte.

In der Sekundärprävention des Insults hat Eprosartan die über AT<sub>1</sub>-Rezeptoren vermittelten negativen Effekte wie Vasokonstriktion, Zellproliferation (Remodelling) sowie Entzündungsprozesse unterdrückt und durch seine klinisch nachgewiesene Wirkung Eingang in die Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Schlaganfallforschung (ÖGSF) gefunden [28] (Tab. 3).

**Tabelle 3:** Blutdruckmanagement in der Sekundärprävention des Insults. Evidenzklassifizierung nach [29].

Empfehlungen: Blutdruckmanagement in der Sekundärprävention	Evidenzgrad (Klasse I-IV) Empfehlungen (Level A-C, GCP)
Eine antihypertensive Therapie nach Schlaganfall ist wirksam und reduziert das Schlaganfallrezidivrisiko. Nach Abklingen der Akutphase sollte die antihypertensive Behandlung langfristig durchgeführt werden, wobei das Erreichen eines Zielwertes von < 149/90 mmHg bzw. 130/85 mmHg für Hochrisikogruppen entsprechend den aktuellen JNC-7-Empfehlungen anzustreben ist.	I, A
Bei der Festlegung des Zielblutdrucks sind individuelle Faktoren und Befunde zu berücksichtigen (z. B. Vorsicht bei Vorliegen bilateraler Karotisstenosen oder unzureichend kollateralisierter Karotisverschlüsse).	IV, GCP
Bei der Auswahl des Antihypertensivums ist auf Komorbiditäten Rücksicht zu nehmen.	IV, GCP
Wahrscheinlich sind alle Antihypertensiva in der Sekundärprävention des Schlaganfalls wirksam. Eine rezente Studie mit dem ARB Eposartan zeigt im Direktvergleich zum Kalziumantagonisten Nitrendipin Zusatzeffekte, die über die Blutdrucksenkung hinausgehen.	II, B
Lebensstilmodifikationen tragen zur Blutdrucksenkung bei und sollten in der Blutdruckbehandlung ihren Niederschlag finden.	I, A
Für die Akutphase des Schlaganfalls liegen keine evidenzbasierten Daten für die Therapieempfehlungen vor. Akute Blutdrucksenkungen sind zu vermeiden.	IV, GCP
Bei PatientInnen, die die Einschlusskriterien für die rT-PA-Lyse erfüllen, sollen die Blutdruckwerte vor Start der i.v.-Thrombolyse unter 186/110 mmHg liegen und es sollte ein engmaschiges Blutdruckmonitoring innerhalb der ersten 24 Stunden durchgeführt werden.	II, A
GCP: Good Clinical Practice	

Als weiteres wirksames Prinzip der Schlaganfallreduktion durch AT<sub>1</sub>-Blocker ließ sich im LIFE-Trial eine mit der Regression der Linkshypertrophie korrelierende Inzidenzreduktion von Vorhofflimmern zeigen [18].

In einer rezenten Metaanalyse wurden Antihypertensiva wie Diuretika und Kalziumantagonisten, die via Änderung des zirkulierenden Volumens und der RAS-Aktivität, oder direkt wie AT<sub>1</sub>-Blocker zur verstärkten Aktivierung der AT<sub>2</sub>-Rezeptoren führen, mit Betablockern und ACE-Hemmern verglichen, die beide keinen aktivierenden Einfluss auf AT<sub>2</sub>-Rezeptoren ausüben. Durch Einsatz erstgenannter Gruppen konnte eine signifikante Überlegenheit in der Zerebroprotektion nachgewiesen werden.

Ob eine Implementierung dieses Wissens in den klinischen Alltag stattfinden wird, hängt sicher von weiteren Studien ab. Wenn man sich bewusst macht, dass bereits 1986 von Brown [30] ein Artikel unter dem Titel „Does Angiotensin II protect against stroke?“, basierend auf den Ergebnissen der MRC-Study, erschien, ist auf eine rasche Klärung noch offener Fragen zu hoffen. In die Guidelines der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie wurden die positiven Effekte der AT<sub>1</sub>-Blocker in der Monotherapie zur Senkung der Reinsult-rate bereits aufgenommen [31], die Leitlinien zur Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämien (herausgegeben von der Kommission für Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und Deutschen Schlaganfallgesellschaft) führen *expressis verbis* Eposartan als signifikant wirksamer als Nitrendipin an; im Positionspapier der Österreichischen Gesellschaft für Schlaganfallforschung wird ebenfalls auf die Ergebnisse der MOSES-Studie verwiesen.

Wenn auch die Blutdrucksenkung in den Normbereich sowie die Behandlung des Risikoprofils das Alpha und Omega des Insults darstellen, sollten unter dem Aspekt „das Bessere ist der Feind des Guten“ gerade die zur RR-Reduktion eingesetzten Substanzen sehr bewusst ausgewählt werden.

## ■ Relevanz für die Praxis

Blutdruckwerte im normotensiven Bereich sind sowohl in der Primär- als auch in Sekundärprävention des Insults von eminenter Bedeutung, aber auch das nächtliche RR-Verhalten beeinflusst das Schlaganfallrisiko, sodass das 24 h-RR-Monitoring durchaus vermehrt eingesetzt werden sollte. Hinsichtlich RR-Senkung scheint die Therapie mit AT<sub>1</sub>-Blockern besonders vielversprechend.

## Literatur:

- Berlit P (Hrsg). Therapielexikon Neurologie. Springer-Verlag, Berlin, 2005.
- Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, Tyroler HA. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Stroke 1996; 27: 2262–70.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005.
- Kario K, Shimada K, Schwartz JE, Matsuo T, Hoshida S, Pickering TG. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 238–45.
- Diener HC, Allenberg JR, Bode C, Busse O, Forstinger F, Grau AJ, Haberl RL, Hacke W, Hamann GF, Hennerici M, Grond M, Ringelstein B, Ringel PA. Leitlinie Primär- und Sekundärprävention der cerebralen Ischämie. Herausgegeben von der Kommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG). [http://www.dgn.org/fileadmin/leit05/Prim\\_r\\_und\\_Sekund\\_rpr\\_vention2.pdf](http://www.dgn.org/fileadmin/leit05/Prim_r_und_Sekund_rpr_vention2.pdf) [Gesehen 13.5.2008].
- Kjeldsen SE, Julius S, Hedner T, Hansson L. Stroke is more common than myocardial infarction in hypertension: analysis based on 11 major randomized intervention trials. Blood Press 2001; 10: 190–2.
- Mortality after 10 1/2 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Circulation 1990; 82: 1616–28.
- Franklin SS, Khan SA, Wang ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. Circulation 1999; 100: 354–60.
- Domanski MJ, Davis BR, Pfeffer MA, Kastantin M, Mitchell GF. Isolated systolic hypertension: prognostic information provided by pulse pressure. Hypertension 1999; 34: 375–80.
- Auer J. Hypertonie und Schlaganfall. 1. Aufl. UNIMED-Verlag, Bremen, 2007.
- Koh KK, Ahn JY, Han SH, Kim DS, Jin DK, Kim HS, Shin MS, Ahn TH, Choi IS, Shin EK. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 905–10.
- Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. BMJ 1992; 304: 405–12.
- SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older patients with isolated systolic hypertension. JAMA 1991; 265: 3255–64.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, Babeau

- S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moissejev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347–51.
15. Brown MJ, Castaigne A, Ruilope LM, Mancia G, Rosenthal T, de Leeuw PW, Ebner F. International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *J Hum Hypertension* 1996; 10 (Suppl 3): S157–S160.
16. HOPE study investigators. Heart Outcomes Prevention Evaluation study. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 343: 145–53.
17. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention. *Hypertension* 2005; 46: 386–92.
18. 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.
19. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.
20. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
21. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhäupl K, Diener HC, Dominiak P; Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699–703.
22. Schrader J, Lüders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention (MOSES). *Stroke* 2005; 36: 1218–26.
23. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, Ferraro A, Chello M, Mastroroberto P, Verdecchia P, Schillaci G. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191–6.
24. Rahman ST, Lauten WB, Khan QA, Navalkar S, Parthasarathy S, Khan BV. Effects of eprosartan versus hydrochlorothiazide on markers of vascular oxidation and inflammation and blood pressure (renin-angiotensin system antagonists, oxidation, and inflammation). *Am J Cardiol* 2002; 89: 686–90.
25. Fournier A, Messerli FH, Achard JM, Fernandez L. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1343–7.
26. Guimarães S, Pinheiro H, Tavares P, Loio A, Moura D. Differential effects of eprosartan and losartan at prejunctional angiotensin II receptors. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2001; 363: 509–14.
27. Arosio E, De Marchi S, Prior M, Rigoni A, Lechi A. Haemodynamic effects of eprosartan and valsartan in hypertensive patients during isometric and mental stress. *J Hypertens* 2005; 23: 1923–7.
28. Willeit J, Kiechl S, Aichner F, Berek K, Binder H, Brainin M, Fazekas F, Fraedrich G, Haring HP, Horner S, Iglseder B, Kapeller P, Lang W, Minar E, Niederkorn K, Noisternig G, Schillinger M, Schmidt R, Schmutzhard E, Waldenberger P, Wege HW. Akutmanagement und Sekundärprävention des Schlaganfalls. *Neurologisch* 2007; 7: 1–28.
29. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, Waldemar G; Guideline Standards Subcommittee of the EFNS Scientific Committee. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; 11: 577–81.
30. Brown MJ, Brown J. Does angiotensin-II protect against strokes? *Lancet* 1986; 2: 427–9.
31. Richtliniengruppe der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie: Magometschnigg D, Mayer G, Slany J (Organisation und Koordination), Pichler M, Pilz H, Rieder A, Schernthaner G, Skrabal F, Silberbauer K, Stoschitzky K, Watschinger B, Zweiker R. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Hypertonie 2007 – Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. *J Hypertonie* 2007; 11: 7–11.

**OA Prof. Dr. med. Heidemarie Pilz**

Medizinstudium an der Universität Wien, Turnusärztin in der Allgemeinen Poliklinik der Stadt Wien. Ausbildung zum FA für innere Medizin an der 1. Med. Abteilung des Kaiserin-Elisabeth-Spitals, Spezialisierung auf Hypertensiologie und Gender Medicine. Aufbau einer Hochdruckambulanz. Zahlreiche Publikationen und Vorträge zu den Themen Gender Medicine und Hypertonie. Vorstandsmitglied der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie.





# 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](#)