

Arterielle Hypertonie und Demenz

Die arterielle Hypertonie ist unabhängig von ihrer Genese als wichtigster beeinflussbarer Risikofaktor für den Schlaganfall etabliert. Ätiologisch werden 26–49% aller Schlaganfälle auf eine arterielle Hypertonie (AH) zurückgeführt [24]. Über die Konstruktion einer einfachen ätiopathogenetischen Reihe AH – Schlaganfall – vaskuläre Demenz (VD) ist die AH mit dem Syndrom Demenz verknüpft. Die Demenzinzidenz nach Schlaganfall wird in der Literatur mit 6–33% angegeben [52, 59]. Für den Oberbegriff VD ist eine Reihe spezifischerer Unterteilungen vorgenommen worden. Román et al. unterscheiden eine zerebrale Makroangiopathie+Demenz mit Unterkategorien „multi-infarct“ und „strategic-infarct dementia“ von einer zerebralen Mikroangiopathie+Demenz mit Unterkategorien „subkortikal ischämisch“ und „kortikal subkortikal“. Weitere Kategorien sind „ischämisch hypoperfusive VD“ und „hämorrhagische VD“ [71]. Ein aktueller klinisch-pragmatisch orientierter Ansatz schlägt die Unterscheidung von 3 Typen vor: „post-stroke dementia“, subkortikale VD und Alzheimer+VD [86]. Als verbindender Überbegriff dient der Terminus „vascular cognitive impairment“ [30, 59].

Aber auch für die häufigere degenerative Demenz, die Alzheimer-Demenz (AD), wird die AH zunehmend als Risikofaktor diskutiert [10, 72, 75, 79]. Autopsiestudien zeigen, dass Alzheimer- und vaskuläre Pathologie nicht selten gemeinsam vorkommen [45, 58]. In einer aktuellen, explizit die persönliche Meinung des Verfassers wiedergebenden Veröffentlichung wird bereits die Hypothese formuliert, dass es sich

bei der AD um eine primär vaskulär verursachte Erkrankung handeln könnte [11].

Die folgende Darstellung möchte gesichertes Wissen der letzten 30 Jahre über einen Zusammenhang zwischen AH und Demenz – unabhängig von ihrer spezifischen Form – zusammenfassen. Einem kurzen pathophysiologischen Überblick folgt eine Zusammenstellung der wichtigen großen prospektiven Studien. Die Studien wurden unter die Rubriken – Observations-, Interventions-, weitere Studien – geordnet. In Letzteren wurden auch bildgebende Parameter berücksichtigt, oder es erfolgte ein Vergleich verschiedener Pharmaka. Innerhalb der Rubriken wurde eine chronologische Darstellung gewählt. Mit Absicht wurde keine rein tabellarische Darstellung vorgenommen, da diese die Gefahr einer verkürzten und unkritischen Informationsvermittlung birgt. Die Ergebnisse der Studien wurden dahingehend geprüft, ob sie zur Beantwortung folgender Fragen hilfreich sind: (1) Ist eine AH mit dem Auftreten kognitiver Dysfunktion assoziiert? (2) Lässt sich eine demenzielle Entwicklung durch die Behandlung einer AH verhindern? (3) Kann die Therapie einer AH die Symptome einer Demenz verschlechtern? Die Übersicht schließt mit einem – zunächst noch hypothetischen – Vorschlag zur Diagnostik und Therapie.

Pathophysiologie

Die AH kann auf verschiedene Weise Einfluss auf den kognitiven Funktionszustand eines Menschen nehmen.

1. Hypertoniker tragen gegenüber Nichthypertonikern ein 3- bis 4fach erhöhtes Risiko, an einem Schlaganfall zu erkranken. Chronische AH führt zu einer – oder verstärkt eine – Arteriosklerose der Aorta und der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße (zerebrale Makroangiopathie) und bedingt eine Arteriosklerose kleiner penetrierender intrazerebraler Gefäße (zerebrale Mikroangiopathie) [24]. Verschiedene Varianten der VD lassen sich damit zwanglos mit der AH verknüpfen.
2. Intimale Hyperplasie, hyaline Degeneration und fibrinoide Nekrose der Media und Kalzifikationen der Adventitia intrazerebraler Arteriolen führen zu einer Rechtsverschiebung der zerebralen Autoregulation [7], wodurch das Risiko einer kritischen Hypoperfusion bei niedrigeren Perfusionsdrücken zunimmt [75]. Eine eingeschränkte Reservekapazität verursacht darüber hinaus eine Störung in der Anpassung eines raschen, bedarfsgerechten regionalen Blutflusses [64]. Leukoaraiose als neuroradiologisches Korrelat einer zerebralen Mikroangiopathie wird heute in ursächlichem Zusammenhang mit rezidivierender und/oder chronischer Ischämie der weißen Substanz gesehen [7, 12, 61].
3. AH kann zu einer Schädigung der Blut-Hirn-Schranke und erhöhter Kapillarpermeabilität führen [61, 63]. Das resultierende interstitielle Ödem wird einerseits für die bildmorphologischen Veränderungen einer Leukoaraiose mitverantwortlich gemacht [57, 61], andererseits können hierdurch auch unmittelbar kognitive Funktionsstörungen erklärt werden [42].

Tabelle 1

Zusammenfassung der wichtigsten Daten der ausgewerteten Querschnitts- und longitudinalen Observationsstudien

Studie	[n]	Alter [Jahre]	Follow-up [Jahre]	Parameter für Kognition	Hauptaussage
Wilkie et al. [88]	202	60–79	10	WAIS	Abfall der Testleistung der bei Einschluss 60- bis 69-Jährigen mit diastolischem BD >105 mmHg
Framingham-Studie [16]	1.702	55–88	20	Kaplan-Albert-Testbatterie	Negative Korrelation zwischen Testscore und gemitteltem arteriellem BD
Honolulu-Asia-Aging Study [47, 48]	3.735	78 (m)	25	CASI	Negative Korrelation zwischen Testscore und systolischem BD
Goteborg Study [78]	382	70	15	Neurologisch-psychiatrische Untersuchung, NPS-TB, MMSE, DSM-III-R	Positive Korrelation zwischen Demenz und BD bei Studieneinschluss; aber: in den unmittelbaren Jahren vor der Demenzdiagnose BD-Reduktion
Kungsholmen project [26, 69]	1.642	≥75	–	NPS-TB, MMSE, DSM-III-R, CDRS	Negative Korrelation zwischen Höhe des systolischen und diastolischen BD und Diagnose Demenz
Kilander et al. [43]	999	50	20	MMSE, TMT	Negative Korrelation zwischen Höhe des diastolischen BDs bei Einschluss und Testscore
Guo et al. [27]	1.810	≥75	3	NPS-TB, MMSE, DSM-III-R, CDRS	Negative Korrelation zwischen Einnahme von Diuretika und Diagnose Demenz
Rotterdam Study [36]	7.983	≥55	2,2	MMSE, GMS, DSM-III-R	Statistisch nicht signifikante Risikoreduktion für Demenz bei Einnahme antihypertensiver Medikamente
Posner et al. [64]	1.259	≥65	7	NPS-TB	Kein Zusammenhang zwischen BD und Kognition; signifikant schwach positive Korrelation zwischen Diagnose vaskuläre Demenz und diastolischem BD >110 mmHg
Pandav et al. [60]	5.446	≥55	–	MMSE, DRWL	Negative Korrelation zwischen BD und kognitiver Dysfunktion

NPS-TB neuropsychologische Testbatterie; übrige Abkürzungen s. Text.

4. AH kann sekundär infolge einer Herzschädigung Einfluss auf Gehirn und Kognition nehmen. Dies gilt insbesondere für die Induktion kardialer Rhythmusstörungen, die einerseits embolische Hirninfarkte bedingen, andererseits durch ihre hämodynamischen Auswirkungen eine Rolle in der Genese einer Demenz spielen können [17, 31]. Bei der Herzinsuffizienz können gleichartige Mechanismen angenommen werden [13].

5. Es werden Zusammenhänge sowohl zwischen „hypertensiver arteriosklerotischer Enzephalopathie“ und Normaldruckhydrozephalus (NPH) als auch zwischen AD und NPH diskutiert [23, 77]. Demenz ist ein klassisches Symptom des NPH.

6. Verschiedene Studien [44, 47, 78] legen einen Zusammenhang zwischen AH und AD nahe. Auch eine Schlaganfallana-

mnese ist mit dem späteren Auftreten einer AD assoziiert [34]. Pathoanatomisch wurde eine Korrelation zwischen der Anzahl von Amyloidplaques und Neurofibrillenbündeln und positiver AH-Anamnese beschrieben [62, 80]. Die Ursachen hierfür sind unklar, u. a. werden auch hier hypertoniebedingte Schädigungen der Blut-Hirn-Schranke diskutiert, durch die der pathophysiologische Prozess einer Alzheimer-Enzephalopathie getriggert werden könnte [7, 39].

Studien

Observationsstudien

Die ausgewerteten Studien sind in **■ Tabelle 1** zusammengestellt.

Studie von Wilkie und Eisdorfer (1971)

Es handelt sich um eine der ersten größeren Studien, die der Frage nach möglichen Langzeiteffekten einer AH auf kognitive Funktionen nachging [88]: 202 Personen im Alter von 60–79 Jahren wurden über einen Zeitraum von 10 Jahren verfolgt. Entsprechend der Höhe des diastolischen Blutdrucks (BD) bei Studieneinschluss wurden die Probanden 3 Gruppen zugeordnet: normal (diastolischer BD 66–95 mmHg), borderline (diastolischer BD 96–105 mmHg) und hoch (diastolischer BD >105 mmHg). Als Kognitionsparameter wurde „Intelligenz“, gemessen mit dem Wechsler-Test für Erwachsene (WAIS) [87], gewählt. Die Probanden wurden alle 2,5 Jahre untersucht, für den direkten Vergleich wurden die Daten der 1. und 4. Untersuchung herangezogen. Aus der Grup-

pe der bereits bei Einschluss 70- bis 79-Jährigen beendete kein Proband mit „hohem“ BD die Studie. Es wurde kein Zusammenhang zwischen BD bei Studienbeginn und Intelligenz festgestellt. Über die Zeit fanden sich jedoch signifikant schlechtere Testergebnisse in der Gruppe der bei Einschluss 60- bis 69-jährigen Probanden mit „hohem“ diastolischen BD, während die Testergebnisse der normotensiven Probanden entsprechenden Alters relativ stabil blieben. Die Gruppe mit „borderline“ diastolischem BD zeigte im Verlauf bessere Testergebnisse. Die Autoren folgern, dass eine AH im Verlauf von 10 Jahren zu einem signifikanten Verlust intellektueller Fähigkeiten führt. Das im Verlauf bessere Abschneiden der „borderline“-Probanden wird als Hinweis darauf gesehen, dass eine milde Erhöhung des BD bei älteren Menschen notwendig sein könnte, um eine adäquate zerebrale Perfusion zu gewährleisten.

Framingham-Studie (1993)

Bei 1.702 Personen im Alter von 55–88 Jahren, die zuvor keinen Schlaganfall erlitten hatten, wurde über einen Zeitraum von 8 Jahren in 2-jährigem Abstand BD gemessen [16]. Auf der Basis neuropsychologischer Tests (Kaplan-Albert-Testbatterie) [18], die 20–22 Jahre später durchgeführt wurden, zeigte sich eine inverse Beziehung zwischen einem hieraus ermittelten Score und dem gemittelten arteriellen BD. Es wurde kein Zusammenhang zur Einnahme einer antihypertensiven Medikation festgestellt. Die Autoren folgern, dass eine AH im Verlauf eher geringgradige kognitive Einschränkungen verursacht.

Honolulu-Asia-Aging Study (1995, 2000)

Es wurden 3.735 Männer in einem mittleren Alter von 78 Jahren 25 Jahre nach Studieneinschluss neuropsychologisch untersucht [47, 48] (Cognitive Abilities Screening Instrument/CASI) [83]; 25 Jahre zuvor war im Abstand von jeweils 3 Jahren 3-malig systolischer und diastolischer BD erfasst worden. Es fand sich eine inverse Korrelation zwischen systolischem BD und den Ergebnissen des CASI.

In einer Erweiterung wurde die Einnahme antihypertensiver Medikamente berücksichtigt. In der Gruppe antihyperten-

Nervenarzt 2005 · 76:143–153
DOI 10.1007/s00115-004-1787-3
© Springer Medizin Verlag 2004

R. Scheid · H. Voigt

Arterielle Hypertonie und Demenz

Zusammenfassung

Die arterielle Hypertonie (AH) gilt als beeinflussbarer Risikofaktor für vaskuläre Demenzformen (VD) und wahrscheinlich auch für die Alzheimer-Demenz (AD). Die folgende Arbeit gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der größeren prospektiven Studien zu dieser Thematik. Die Studienergebnisse werden auf der Basis pathophysiologischer Theorien kritisch kommentiert. Vor dem Hintergrund z. T. inkonsistenter oder widersprüchlicher Befunde ist festzustellen, dass die Zusammenhänge zwischen AH und Demenz bislang nur unzureichend verstanden sind. Unter therapeu-

tischen Gesichtspunkten gilt einstweilen die einfache Regel: AH behandeln, Ziel sollte Normotonie sein! Bis zur Widerlegung einer J-förmigen Beziehung zwischen Blutdruck und kognitiver Dysfunktion sollte weiterhin Vorsicht vor zu forcierter Blutdrucksenkung geübt werden. Die Überlegenheit einer bestimmten Substanz unter demenzprophylaktischen Aspekten ist nicht zu belegen.

Schlüsselwörter

Hypertonie · Demenz · Kognition · Klinische Studien

Arterial hypertension and dementia

Summary

Arterial hypertension (AH) is considered to be an important risk factor for vascular cognitive impairment and probably for Alzheimer's disease, too. In the current review we provide an overview of the major prospective clinical trials on this issue. With respect to the inconsistent findings of these studies one must state that the interrelations between AH and dementia are still incompletely understood. Regarding therapy there thus is a simple rule: AH should be treated until normal blood pressure values

are reached. As long as the hypothesis of a J-curve between blood pressure and cognitive dysfunction has not been disproved, overaggressive blood pressure lowering cannot be recommended. Regarding the aim of preventing dementia, there is no evidence for the superiority of a specific antihypertensive treatment regimen.

Keywords

Hypertension · Dementia · Cognition · Clinical trials

siv Behandelte fand sich kein Zusammenhang zwischen BD und demenzieller Entwicklung im fortgeschrittenen Alter. In der Gruppe der nie Behandelten war das relative Risiko für eine Demenz bei einem systolischen BD >160 mmHg auf 4,8, bei einem diastolischen BD >95 mmHg auf 4,3 erhöht. Die Risikoerhöhung war unabhängig von einer Einteilung in VD/AD. Die Autoren schlussfolgern, dass eine AH das Langzeitrisiko, an einer Demenz zu erkranken, erhöht und dass eine frühe Behandlung vor allem des systolisch erhöhten BD dieses Risiko minimieren könnte.

Longitudinal Population Study of 70-years-old in Goteborg (1996)

Über einen Zeitraum von 15 Jahren wurden 382 im Alter von 70 Jahren nicht demente Personen verfolgt [78]. Diejenigen, die im Alter von 79–85 Jahren eine Demenz (AD oder VD) nach DSM-III-R-Kriterien [1] entwickelten, wiesen zum Zeitpunkt des Studienbeginns signifikant höhere systolische (im Mittel 178 mmHg) und diastolische (im Mittel 101 mmHg) BD auf. In den unmittelbar vor der Demenzdiagnose liegenden Jahren wurde eine BD-Reduktion, später sogar teilweise eine Umkehr des Verhältnisses beobachtet. Es fanden sich keine Assoziationen zwischen aktuell gemessenem BD und dem Merkmal Demenz.

Kungsholmen project (1996, 2003)

Es handelt sich um eine Querschnittsanalyse von 1.642 Personen in einem mittleren Alter von 82,3 Jahren [26, 69]; 12,3% der Studienteilnehmer litten an einer Demenz, die entsprechend DSM-III-R diagnostiziert wurde und nach Clinical Dementia Rating Scale/CDRS [35] in 5 Schweregrade eingeteilt wurde. Sämtlichen Studienteilnehmern wurde 1-malig BD gemessen. Es zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen systolischem/diastolischem BD und dem Merkmal Demenz. Der Zusammenhang war unabhängig von der spezifischen Demenzdiagnose, war aber für AD am stärksten ausgeprägt. Die Einnahme von Antihypertensiva war ohne Einfluss auf die Demenzhäufigkeit. In ihrer Schlussfolgerung gehen die Autoren von den Annahmen aus, dass sich im Verlauf einer demenziellen Erkrankung eine progrediente BD-Abnahme entwickelt, dass ein niedriger BD aber nicht Demenz verursachend ist.

In einem Follow-up der Studie wurden 1.270 Personen in einem Alter von ≥ 75 Jahren über einen Zeitraum von 6 Jahren verfolgt und 2-malig untersucht. Hier zeigte sich, dass sowohl ein hoher systolischer (>180 mmHg) als auch ein niedriger diastolischer (<65 mmHg) BD mit einer signifikanten Erhöhung des relativen Risikos für Demenz verknüpft waren (RR 1,6/1,5). Ein hoher diastolischer BD war hingegen nicht mit dem Auftreten einer Demenz assoziiert. Die Risikoerhöhung im Zusammenhang mit niedrigem diastolischem BD war bei Einnahme von Antihypertensiva und für AD besonders ausgeprägt.

Studie von Kilander et al. (1998)

Es wurden 999 50-jährige Männer über einen Zeitraum von 20 Jahren beobachtet [43]. Bei Studienbeginn wurden BD, BMI, Lipide, Glukose und Seruminsulin erfasst. Im Alter von 70 Jahren wurden die gleichen Parameter erneut dokumentiert, zusätzlich erfolgte eine neuropsychologische Testuntersuchung (Mini Mental State Examination/MMSE, Trail-Making-Test/TMT) [19] sowie bei 950 Studienteilnehmern eine ambulante 24-h-BD-Messung (ABDM). Im Ergebnis korrelierten niedrigste diastolische BD-Werte (<70 mmHg) mit den höchsten „cognitive scores“ 20 Jahre später. Umgekehrt zeigten diejenigen Probanden mit den höchsten diastolischen BD-Werten mit 50 Jahren (>105 mmHg) die niedrigsten „cognitive scores“ im Alter von 70 Jahren. Kein Zusammenhang fand sich hingegen zur Höhe des systolischen BD. In der Querschnittsanalyse korrelierten allerdings auch ein mittels ABDM ermittelter erhöhter diastolischer BD sowie insbesondere eine fehlende Zirkadianik („nondipping“) mit einem niedrigen „cognitive score“. Dieser Zusammenhang war am stärksten ausgeprägt in der Gruppe der nicht antihypertensiv behandelten Männer. Die Autoren schlussfolgern, dass eine möglichst früh einsetzende adäquate antihypertensive Therapie zerebrale Endorganschäden und damit Demenz verhindern kann. Dies trifft möglicherweise auch für den Beginn einer derartigen Behandlung erst in höherem Lebensalter zu. Aus den Daten ergibt sich kein Hinweis, dass eine antihypertensive Medikation selbst kognitive Funktionseinbußen verursachen könnte.

Studie von Guo et al. (1999)

Es waren 1.810 Personen im Alter ≥ 75 Jahren aus der Kungsholmen-Population über einen Zeitraum von 3 Jahren beobachtet worden [27]. Die in den letzten 2 Wochen vor Studienbeginn bestehende Medikation wurde mit erfasst. Es zeigte sich, dass eine antihypertensive Medikation mit einer Reduktion des relativen Risikos für Demenz verknüpft war (RR 0,7), insbesondere bei Einnahme von Diuretika. Für andere Antihypertensiva ergab sich eine Risikoreduktion nur in der Subpopulation der Studienteilnehmer mit den höchsten BD-Werten bei Studieneinschluss und für das Merkmal AD. Die Schlussfolgerung der Autoren lautet, dass speziell Diuretika ältere Menschen vor der Entwicklung einer Demenz schützen könnten.

Rotterdam-Study (2000)

Es wurden 7.983 Personen im Alter ≥ 55 Jahren in die Studie eingeschlossen [36]. Neben anderen Daten wurden BD (2-malige Messung) und Einnahme antihypertensiver Medikamente während der letzten Woche registriert. Ein Screening kognitiver Funktionen erfolgte mittels MMSE und Geriatric Mental State Schedule/GMS [9] zum Zeitpunkt des Studienbeginns und nach einem mittleren Follow-up von 2,2 Jahren. Eine Demenz wurde entsprechend DSM-III-R-Kriterien diagnostiziert; die Unterteilung in AD und VD erfolgte entsprechend NINCDS-ADRDA [54] bzw. NINDS-AIREN-Kriterien [70]. Im Ergebnis der Studie zeigte sich eine – statistisch nicht signifikante – Risikoreduktion für das Merkmal Demenz von 30% bei Anwendern antihypertensiver Medikamente. Nur für den Zusammenhang VD und Antihypertensiva waren die Ergebnisse signifikant (RR 0,33). Besonders letzteres Ergebnis, das die vorhergehenden Studien so nicht gezeigt hatten, wird in der zusammenfassenden Beurteilung betont. Es zeigten sich keine negativen Medikamenteneinflüsse im Sinne einer möglichen Demenzpropagation.

Studie von Posner et al. (2002)

Es wurden 1.259 Personen im Alter ≥ 65 Jahren über einen Zeitraum von 7 Jahren verfolgt [64]. Durchschnittlich alle 18 Monate erfolgte eine neuropsychologische Untersuchung in den Kategorien

Orientierung, Sprache, abstraktes und urteilendes Denken, Gedächtnis sowie eine BD-Messung. Die Diagnose einer Demenz erfolgte nach NINCDS-ADRDA, die Unterscheidung degenerativ-vaskulär entsprechend NINDS-AIREN-Kriterien: 58,1% der Probanden berichteten bei Studienbeginn über eine AH. Im Verlauf betrug der BD dieser Gruppe im Mittel 154/78 mmHg, in der Gruppe der „Nicht-Hypertoniker“ 143/73 mmHg. Innerhalb der Beobachtungszeit wurde 157-mal die Diagnose einer AD und 56-mal die Diagnose einer VD gestellt. Weder eine positive AH-Anamnese noch eine bestehende antihypertensive Medikation waren mit einem erhöhten Risiko für eine AD assoziiert. Der Befund einer AH hatte im Verlauf keinen Einfluss auf sprachliche Fähigkeiten, Gedächtnis oder andere kognitive Domänen. In Bezug auf VD wurde eine schwache positive Korrelation zu anamnestisch bekannter AH errechnet, die allerdings nur für die Probanden signifikant wurde, bei denen im Verlauf diastolische BD >110 mmHg gemessen wurden, oder die zusätzlich an einer nicht spezifizierten „Herzkrankung“ oder an Diabetes mellitus litten.

Studie von Pandav et al. (2003)

Es handelt sich um eine kürzlich erschienene Querschnittsanalyse, die erstmals in einem „cross-national“-Design der Frage nach einem Zusammenhang zwischen BD und Kognition nachging [60]. An der Untersuchung nahmen 4.810 Inder in einem Alter ≥ 55 Jahren und 636 Amerikaner in einem Alter ≥ 75 Jahren teil. Den Probanden wurde einmalig BD gemessen, als Kognitionsparameter diente die MMSE bzw. eine Hindi-Variante (HMSE) sowie der DRWL (Delayed Recall of a 10-Item Word List) [3]. Im Ergebnis fand sich sowohl in der indischen als auch in der amerikanischen Stichprobe (hier allerdings nicht signifikant) eine inverse Beziehung zwischen BD und kognitiver Dysfunktion. Mittels logistischer Regressionsanalyse wurde errechnet, dass mit einer Zunahme des systolischen oder diastolischen BD um 10 mmHg eine Reduktion der kognitiven Beeinträchtigung um 10% bzw. 13% einherging.

Interventionsstudien

Die Interventionsstudien sind in **■ Tabelle 2** aufgeführt.

SHEP (1991)

In diese Studie wurden 4.736 Personen im Alter ≥ 60 Jahren aufgenommen [76]. Einschlusskriterium war ein BD von 160–219/<90 mmHg. Die Probanden der Verumgruppe wurden mit 12,5–25 mg Chlorthalidon behandelt. Bei unzureichender BD-Senkung erfolgte die Zugabe von 25–50 mg Atenolol. Der mittlere Follow-up betrug 4,5 Jahre, als primärer Endpunkt wurde das Eintreten eines Schlaganfalls jeglichen Schweregrades definiert. In der aktiven Gruppe wurde eine signifikante 36%ige Reduktion der Schlaganfallinzidenz beobachtet. Als Nebenaspekt wurde auch die Auswirkung der aktiven Medikation auf mögliche depressive und/oder demenzielle Entwicklung und Behinderung mittels „Short-Care“ [28] untersucht. Eine definitive Demenzdiagnose erfolgte entsprechend DSM-III-R-Kriterien. Trotz vorhandener BD-Kontrolle in der Verumgruppe zeigte sich kein Einfluss auf kognitive Parameter. Allerdings nahmen auch in der Placebogruppe 1/3 der Probanden im 3. Studienjahr antihypertensive Medikamente ein. Der mittlere BD in der Verumgruppe betrug 143/68 mmHg gegenüber 155/72 mmHg in der Placebogruppe.

Syst-Eur (1998, 2002)

Es wurden 2.418 Personen in einem Alter ≥ 60 Jahren, die eine isolierte systolische AH aufwiesen (diastolisch <95 mmHg), über einen Zeitraum von 2 Jahren verfolgt [20, 21]. Im aktiven Arm wurde eine tägliche Medikation von 10–40 mg Nitrendipin verabreicht. Bei unzureichender BD-Senkung war die Zugabe von 5–20 mg Enalapril und/oder 12,5–25 mg Hydrochlorothiazid möglich. Der „kognitive Zustand“ wurde mittels MMSE erfasst; Demenz wurde entsprechend DSM-III-R-Kriterien definiert. Eine Einschätzung der Demenzursache (AD/VD) erfolgte durch CCT und/oder Hachinski-Score [29]. Als Ergebnis wird eine 50%ige Reduktion der Demenzinzidenz in der Verumgruppe berichtet sowohl für AD als auch für VD. Allerdings wurden insgesamt nur 32 Demenzerkrankungen registriert, wovon

23 als AD klassifiziert wurden. Vor dem Hintergrund der (in diesem Zusammenhang negativen) Ergebnisse der SHEP-Studie (s. oben) werden mögliche spezifische neuroprotektive Eigenschaften des Kalziumantagonisten Nitrendipin für die Beobachtung verantwortlich gemacht. Die Autoren schlussfolgern, dass 1.000 Hypertoniker über einen Zeitraum von 5 Jahren mit der Startmedikation Nitrendipin behandelt werden müssten, um 19 Demenzfälle zu verhindern.

In einer verlängerten Verlaufsbeobachtung über 3,9 Jahre wurden auch die ursprünglich im Placeboarm befindlichen Probanden aktiv mit Nitrendipin (u. a.) behandelt ($n=3.228$). Insgesamt wurde nun 64-mal die Diagnose einer Demenz gestellt, die in 41 Fällen als AD eingestuft wurde. Probanden, die bereits in der ersten (s. oben) Studie in die Verumgruppe randomisiert worden waren, hatten ein signifikantes, um 55% reduziertes Risiko für eine Demenz. Wie bereits im 1. Teil der Studie war der Effekt für AD besonders ausgeprägt.

HOPE (2002)

Diese Studie [6] ging der Frage nach, inwieweit Ramipril zur Sekundärprävention von Schlaganfällen geeignet ist. Es wurden 9.541 Personen im Alter von ≥ 55 Jahren eingeschlossen. Die Probanden der Verumgruppe erhielten 10 mg Ramipril über eine mittlere Beobachtungszeit von 4,5 Jahren. Der BD wurde zu Beginn, nach 2 Jahren und zum Ende der Studie registriert. Als Hypertoniker wurden 46% der Probanden definiert. Im Ergebnis der Untersuchung wurde trotz nur relativ geringer BD-Senkung in der Verumgruppe (im Mittel 3,8 mmHg systolisch, 2,8 mmHg diastolisch) eine signifikante Reduktion des relativen Risikos um 32% für den Outcome-Parameter „Schlaganfall“ festgestellt. Diese war unabhängig von der Höhe des BD bei Studienbeginn. Die Autoren vermuten daher zusätzliche, über die blutdrucksenkende Wirkung hinausgehende Eigenschaften von ACE-Hemmern. Bezüglich Kognition und funktionellem Zustand sind der Studie nur bedingt Informationen zu entnehmen, da entsprechende Parameter nur bei den Probanden erhoben wurden, die im Verlauf einen Schlaganfall erlitten hatten. Es wird zwar die Aussage gemacht, dass

Tabelle 2

Zusammenfassung der wichtigsten Daten der ausgewerteten randomisierten placebokontrollierten Interventionsstudien (Abkürzungen s. Text)

Studie	[n]	Alter [Jahre]	Follow-up [Jahre]	Einschlusskriterien	Primäre Intervention	Parameter für Kognition	Hauptaussage
SHEP [76]	4.736	≥60	4,5	160–219/<90 mmHg	12,5–25 mg Chlorthalidon	Short-Care; DSM-III-R	36%ige Reduktion der Schlaganfallinzidenz; kein Einfluss auf kognitive Parameter
Syst-Eur [20, 21]	2.418	≥60	2–3,9	Systolische Hypertonie (diastolisch <95 mmHg)	10–40 mg Nitrendipin	MMSE; DSM-III-R	50- bis 55%ige Reduktion der Demenzinzidenz
HOPE [6]	9.541	≥55	4,5	–	10 mg Ramipril	?	32%ige relative Risikoreduktion für Schlaganfall
Progress [67, 68]	6.105	64 (m)	3,9	TIA/Schlaganfall	4 mg Perindopril	MMSE; DSM-IV	19%ige relative Risikoreduktion für kognitive Verschlechterung (MMSE -3 Pkt)
SCOPE [50]	4.937	70–89	3,7	BD 160–179/90–99 mmHg; MMSE>24 Pkt	8–16 mg Candesartan	MMSE	27,8%ige relative Risikoreduktion für „non-fatal stroke“; keine Auswirkung auf Kognition

Tabelle 3

Zusammenfassung der wichtigsten Daten ausgewerteter weiterer Studien (Abkürzungen s. Text)

Studie	[n]	Alter [Jahre]	Follow-up [Jahre]	Einschlusskriterien	Intervention	Parameter für Kognition	Zusätzliche Parameter	Hauptaussage
Prince et al. [66]	2.680	65–74	4,5	BD 160–209/<115 mmHg	50 mg Atenolol oder 25 mg HCT + 2,5 mg Amilorid	PALT; TMT	–	Keine Auswirkung auf Kognition
Cardiovascular Health Study [33]	1.268	≥65	–	medikamentös behandelte AH	–	3MS	MRT; T2-Hyperintensitäten	Bei Einnahme von Ca-Antagonisten und Schleifendiuretika schlechtere 3MS-Scores und Zunahme der MR-Veränderungen
Canadian Study of Health and Aging [49]	205	≥65	5	Einnahme einer antihypertensiven Medikation	–	3MS	–	Größerer Abfall des 3MS-Scores bei Einnahme von Ca-Antagonisten

in der Verumgruppe signifikant weniger funktionelle Behinderungen nach Schlaganfall auftraten, insbesondere in Bezug auf Kognition. Es bleibt jedoch offen, welche Messinstrumente zur Anwendung kamen; diese Daten wurden darüber hinaus offenbar nur einmalig 24 h nach Schlaganfall erhoben.

Progress (2001, 2003)

Progress [67, 68] ist eine Sekundärpräventionsstudie, in die 6.105 Patienten mit einem mittleren Alter von 64 Jahren nach stattgefundenem TIA/Schlaganfall eingeschlossen wurden. Vorliegen einer AH war kein Einschlusskriterium. Die Probanden der Verumgruppe erhielten täglich 4 mg Perindopril, bei Bedarf zusätzlich 2–2,5 mg des Thiazid-Analogons Indapa-

mid. Über einen mittleren Follow-up von 3,9 Jahren wurden die Auswirkungen der Medikation bez. Kognition und Demenz untersucht. Kognitiver Abbau war als Verschlechterung im MMSE von 3 Punkten oder mehr definiert, wobei die Probanden bei Randomisierung, nach 6 und 12 Monaten und weiter jährlich getestet wurden. Demenz wurde entsprechend DSM-IV-Kriterien [2] diagnostiziert. Für den End-

punkt „kognitive Verschlechterung“ wurde eine signifikante relative Risikoreduktion von 19% in der Verumgruppe festgestellt. Wurden die Endpunkte „kognitive Verschlechterung“ und Demenz jeweils im Zusammenhang mit einem Schlaganfallrezidiv betrachtet, fanden sich relative Risikoreduktionen von 45% bzw. 34% in der aktiv behandelten Gruppe.

SCOPE (2003)

Die SCOPE-Studie [50] wurde durchgeführt, um zu ermitteln, ob eine Behandlung mit dem AT₁-Blocker Candesartan bei älteren Menschen mit einer gering bis mäßig ausgeprägten AH zu einer geringeren Inzidenz an „kardiovaskulären Ereignissen“ und Demenz führt. Die Daten von 4.937 Personen im Alter von 70–89 Jahren konnten ausgewertet werden. Eingangskriterien waren behandelte oder nicht behandelte AH (160–179/90–99 mmHg) und ein Punktwert im MMSE von ≥ 24 . Die Probanden der Verumgruppe erhielten eine Tagesdosis von 8–16 mg Candesartan gegenüber einer aktiven „open-label“-Therapie in der Vergleichsgruppe. Auch im Verumarm war die Komedikation anderer Antihypertensiva (mit Ausnahme von AT₁-Blockern und ACE-Hemmern) erlaubt. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 3,7 Jahre. Als Ergebnis wird eine geringe, aber signifikant stärkere BD-Senkung unter Candesartan (3,2/1,6 mmHg) berichtet. Ferner wurden eine – allerdings nicht signifikante – Risikoreduktion für den Endpunkt „kardiovaskuläres Ereignis“ von 10,9% sowie eine signifikante Risikoreduktion von 27,8% für den Endpunkt „non-fatal stroke“ beobachtet. In Bezug auf „kognitiven Zustand“ der Probanden, der mittels MMSE beurteilt wurde, zeigten sich im Verlauf keine relevante Änderung und auch kein Unterschied zwischen Verum- und Kontrollgruppe. Eine Demenz entwickelten 62 Probanden der Verumgruppe und 57 Probanden aus der Kontrollgruppe. Die letztgenannten Ergebnisse werden von den Autoren als Argument für eine konsequente Therapie und als Argument gegen die Hypothese angeführt, eine BD-Senkung könne evtl. kognitive Funktionsstörungen verursachen. Allerdings lag in der Studie der BD unter Therapie im Mittel bei 145,2/79,9 mmHg.

Weitere Studien

Weitere Studien sind in **■ Tabelle 3** aufgeführt.

Studie von Prince (1996)

Es handelt sich um eine Substudie [66] des „Medical Research Council trial of the treatment of hypertension in older adults“ [56]. Untersucht wurden 2.680 Probanden im Alter von 65–74 Jahren, die keine antihypertensive Medikation einnahmen. Einschlusskriterium war ein BD von 160–209 mmHg systolisch und < 115 mmHg diastolisch. Die aktiv behandelten Probanden erhielten täglich 50 mg Atenolol oder 25 mg Hydrochlorothiazid plus 2,5 mg Amilorid. Als Kognitionsparameter wurden während der Beobachtungszeit von 4,5 Jahren mehrfach der Test zum Paarassoziationslernen/PALT sowie der Trail Making Test [37] durchgeführt. Es zeigten sich keine Unterschiede in den Scores zwischen den unterschiedlich medikamentös behandelten Probanden und auch nicht zwischen diesen und placebo-behandelten. Die Autoren folgern, dass eine medikamentöse Behandlung einer mäßig ausgeprägten AH mit Diuretika oder β -Blockern keinen Einfluss auf kognitive Leistungen hat und dass daher insbesondere Befürchtungen über einen etwaigen diesbezüglich negativen Effekt der Antihypertensiva unbegründet sind.

Cardiovascular Health Study (1997)

In einer Substudie [33] der Cardiovascular Health Study [22] wurde nach einem Zusammenhang zwischen kognitiven Funktionen, T₂-hyperintensen Marklagerveränderungen (MRT) und Art einer antihypertensiven Behandlung geforscht. Es wurden 1.268 Personen im Alter ≥ 65 Jahren mit medikamentös behandelter AH untersucht. Als Kognitionsparameter diente die modifizierte Version des MMSE/3MS [82], das Ausmaß hyperintenser Marklagerveränderungen wurde auf einer 9-Punkte-Skala semiquantitativ erfasst. Bei Einnahme von Kalziumantagonisten und Schleifendiuretika fanden sich signifikant schlechtere Ergebnisse sowohl in Bezug auf Kognition als auch in Bezug auf das Vorhandensein MR-hyperintenser Marklagerveränderungen.

Canadian Study of Health and Aging (1999)

In einer Subgruppe [53] der Teilnehmer der Canadian Study of Health and Aging [49] wurde prospektiv nach einem Zusammenhang zwischen antihypertensiver Medikation, insbesondere mit Kalziumantagonisten und kognitivem Zustand gefragt. Die Daten von 205 Personen im Alter von ≥ 65 Jahren wurden ausgewertet, die Beobachtungszeit betrug 5 Jahre. Als Kognitionsparameter diente der 3MS, eine Unterscheidung in AD und VD wurde entsprechend NINCDS-ADRDA- und ICD-10-Kriterien [38] getroffen. Der mittlere BD aller Probanden bei Studienbeginn betrug 153/82 mmHg. Bei Einnahme von Kalziumantagonisten wurde im Vergleich zu anderen Antihypertensiva ein stärker ausgeprägter mittlerer Abfall des 3MS-Scores festgestellt; 34% der Nutzer von Kalziumantagonisten entwickelten einen signifikanten Abfall auf der 3MS-Skala (definiert als Abfall ≥ 10 Punkte), hingegen nur 24% der Anwender anderer Antihypertensiva. Wurden die Daten in Relation zur Einnahme von β -Blockern gesetzt, war nur die Einnahme von Nicht-Dihydropyridin-Kalziumantagonisten mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine negative kognitive Entwicklung verknüpft. Die Autoren betonen den relativ langen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren.

Kritische Beurteilung der Studienergebnisse

Die Ergebnisse der oben genannten Studien ergeben kein einheitliches Bild. Vor allem die Interventionsstudien sind in methodischer Hinsicht kritisiert worden. So hätte für die Syst-Eur-Studie ein Signifikanzniveau von 0,01 statt 0,05 gewählt werden müssen [8]. Dann hätte sich kein Unterschied der beiden Studienarme bezüglich Demenzentwicklung ergeben. Insbesondere ist in der Syst-Eur-Studie auch anzuzweifeln, ob eine zuverlässige Differenzialdiagnose zwischen AD und VD gelungen ist. Auf Grund der starken Überschneidungen der beiden Entitäten sind sowohl CCT als auch Hachinski-Score hierzu nur sehr bedingt geeignet [39, 85]. An der HOPE-Studie ist u. a. die Art der Präsentation der Ergebnisse bemängelt worden, wodurch die klinischen Effekte überschätzt

Tabelle 4

Auswertung von 22 Studien (s. Text) mit der Frage, inwieweit sich aus deren Ergebnissen positive (ja) oder negative Argumente (nein) für 3 einfache Hypothesen ableiten lassen

Hypothese	Ja/Anzahl der Studien	Nein/Anzahl der Studien
„AH ist positiv mit kognitiver Dysfunktion/Demenz korreliert“	6 [16, 36, 43, 47, 78, 88]	3 [49, 60, 64]
„Medikamentöse Behandlung einer AH wirkt demenzprotektiv“	4 [20, 27, 43, 68]	5 [16, 33, 60, 69, 76]
„Medikamentöse BD-Senkung könnte demenzverstärkende Effekte haben“	6 [26, 33, 53, 60, 78, 88]	2 [50, 66]

werden [65]. Gefordert wird die Angabe der absoluten Risikoreduktion sowie der „number needed to treat“. Der mutmaßliche eigenständige, über eine BD-senkende Wirkung hinausgehende Effekt des ACE-Hemmers Ramipril ist fraglich, da die Substanz in einer Subanalyse der Studie zu signifikant niedrigeren 24-h-BD-Werten führte, sodass die Risikoreduktion damit in erster Linie durch eine stärkere BD-Senkung bedingt sein könnte. Auch wurden nicht immer einheitliche Messinstrumente/Skalen zur Demenzbeurteilung verwendet, was eine vergleichende Beurteilung der Studien bzw. Substanzen erschwert. Meist wurde der MMSE oder seine Variante 3MS als kognitiver Parameter gewählt, der zwar als Screeningtest anerkannt ist, als Diagnoseinstrument jedoch nicht empfohlen wird [84].

In einem Teil der Studien wurden nur 1- bis 2-malige BD-Messungen durchgeführt [26, 36, 43, 60, 69], was sowohl für die Diagnose einer AH als auch als Datengrundlage als unzulänglich gelten kann. Viele Studien verfügen über eine relativ kurze Verlaufsbeobachtung, die für die Interventionsstudien maximal 4,5 Jahre beträgt. Da kein gesichertes Wissen existiert, in welchen Zeiträumen sich demenzielle Prozesse entwickeln, es sich aber mutmaßlich um langsame Prozesse handelt, sind längere Beobachtungszeiträume notwendig, insbesondere zur Beurteilung möglicher demenzprophylaktischer Effekte antihypertensiver Pharmaka.

Einige der vorgestellten Studien (u. a.) belegen zuverlässig, dass eine BD-senkende Behandlung bei Menschen im mittleren und höheren Lebensalter sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention kardio- und zerebrovaskulärer

Erkrankungen wirksam und sinnvoll ist. Über einen Schlaganfallprotektiven Effekt ist auch ein demenzprotektiver Effekt zu vermuten, zumindest für bestimmte Unterformen der VD („post stroke-“, „multi-infarct dementia“ u. a.). Neu an den Studien ist der Beleg, dass eine BD-Senkung zur Sekundärprävention genannter Erkrankungen auch bei Normotonie geeignet ist [6, 67, 68]. Den Studien ist allerdings keine Information zu entnehmen, bis auf welches Niveau der BD gesenkt werden sollte. In der (oben nicht erwähnten) HOT-Studie [32] war die Risikoreduktion in Bezug auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei einem BD um 140/85 mmHg am stärksten ausgeprägt. Eine weitere Senkung (des diastolischen BD) ergab keine weitere Risikoreduktion, war aber auch weder in der subjektiven Bewertung der Probanden noch objektiv in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko von Nachteil [89].

Auf der Basis der Observationsstudien ist davon auszugehen, dass eine chronische AH über längere Zeiträume zu kognitiven Funktionseinbußen führt. Ob dies mehr für VD oder AD gilt, ist unklar [36, 47, 48]. Es besteht keine sichere Evidenz für einen möglichen demenzverursachenden oder -beschleunigenden Effekt einer antihypertensiven medikamentösen Behandlung. Dies gilt allerdings nur für die Primärprävention demenzieller Erkrankungen. Da in Querschnittsuntersuchungen über eine Assoziation niedriger diastolischer BD-Werte und Demenz berichtet wird [26, 60, 69], ist zu prüfen, ob eine stärkere BD-Senkung in diesem Stadium nicht doch kontraindiziert sein könnte. Insbesondere die Ergebnisse von Ruitenberg et al. sind hier zu erwähnen, die im Rahmen einer gepoolten Analyse der Da-

ten der Rotterdam- und der Gothenburg-Studie gewonnen wurden. Hier fand sich eine inverse Beziehung zwischen BD und Demenzrisiko bei älteren Menschen unter antihypertensiver Medikation [73]. Es bleibt dabei unklar, ob die Neigung zu hypotonen Werten Ursache oder Folge einer demenziellen Erkrankung ist. Dennoch sind in diesem Zusammenhang aktuelle Empfehlungen für eine „aggressive“ Senkung des diastolischen BD [15] nochmals zu überdenken. Unabhängig von möglichen Nebenwirkungen und zusätzlichen finanziellen Kosten ist auch ein echter Nutzen eines solchen Vorgehens nicht belegt (s. oben) [40].

Bislang existiert kein Hinweis für die definitive Überlegenheit einer bestimmten Substanz weder bezüglich kardio- und zerebrovaskulärer [5, 81] noch in Bezug auf Demenzprävention. Ein intrinsischer, über die BD-senkende Komponente hinausgehender Effekt einzelner Substanzen muss für beide Anwendungsgebiete noch bewiesen werden. Insbesondere die Datenlage zu Kalziumantagonisten ist widersprüchlich. Zum einen werden diesen Substanzen im Vergleich zu anderen Antihypertensiva relativ bessere Ergebnisse in Bezug auf Schlaganfall- und relativ schlechtere Ergebnisse in Bezug auf KHK-Prävention zugeschrieben [5, 81]. Zum anderen wird auf Grund der Syst-Eur-Studie dem Dihydropyridin-Präparat Nitrendipin eine besonderes demenzprotektives Potenzial unterstellt [20, 21]. Zumindest 2 Studien, die allerdings auch wegen mangelnder Studienplanung kritisiert wurden [4], zeigen diesbezüglich aber genau das Gegenteil [33, 53]. Auch unter Berücksichtigung der Cochrane-Analyse zum Einsatz von Nimodipin müssen entsprechende Eigenschaften von Kalziumantagonisten bezweifelt werden [51].

Zusammenfassend lassen sich die eingangs gestellten Fragen auf der Basis der vorgestellten Studien also derzeit wie folgt beantworten (■ **Tabelle 4**):

1. Ist eine AH mit dem Auftreten kognitiver Dysfunktion assoziiert? Ja, die überwiegende Mehrzahl insbesondere der Observationsstudien spricht dafür.
2. Lässt sich eine demenzielle Entwicklung durch die Behandlung einer AH verhindern? Möglicherweise ja, diese

Frage lässt sich momentan nicht eindeutig beantworten.

3. Kann die Therapie einer AH die Symptome einer Demenz verschlechtern? Möglicherweise ja.

Es gibt zwar keine Evidenz für einen Demenz verursachenden Effekt einer antihypertensiven Pharmakotherapie; einzelne Studien und theoretische Überlegungen schließen einen negativen Effekt einer Medikation im symptomatischen Stadium einer Demenzerkrankung jedoch nicht aus.

Eine bereits initiierte Studie (Dementia Prevention in Hypertension/DEPHY) mit dem Ziel, diese wichtigen klinischen Fragestellungen besser beantworten zu können, ist bislang leider nicht zustande gekommen [4]. Darüber hinaus sind Studien zur Effektivität nichtmedikamentöser BD-senkender Maßnahmen zu fordern.

Praktische Empfehlungen und Ausblick

Da ein demenzprophylaktischer Effekt einer antihypertensiven Behandlung nicht belegt ist, muss eine rationale Therapieempfehlung auf Grund der Datenlage zur kardio- und zerebrovaskulären Primär- und Sekundärprophylaxe erfolgen. Die Auswahl eines Antihypertensivums sollte dabei den entsprechenden einschlägigen Richtlinien folgen [14, 25], für eine spezielle Differenzialtherapie unter neurologischen/psychiatrischen Aspekten gibt es gegenwärtig keinen ausreichenden Beleg. Die Höhe eines „optimalen“ BD muss noch definiert werden.

Zurzeit gilt die einfache Regel: arterielle Hypertonie in jedem Lebensalter behandeln, anzustreben ist Normotonie! Für die Zukunft wäre eine differenziertere, stadiengerechte Therapie denkbar, die wie folgt aussehen könnte (Abb. 1):

1. In jüngerem Lebensalter und bei nicht nachweisbarer Organbeteiligung AH-Behandlung zunächst unter Ausschöpfung aller nichtmedikamentösen Maßnahmen.

2. In mittlerem und höherem Lebensalter und/oder bei Nachweis einer Gefäßschädigung, aber erhaltener zerebrovaskulärer Reservekapazität konsequente Behandlung mit allen zu Verfügung ste-

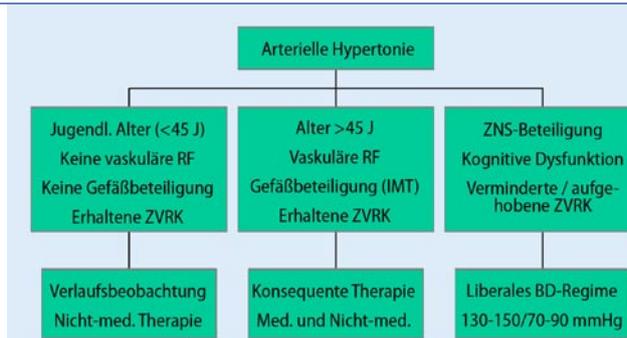


Abb. 1 ▲ Hypothetischer Vorschlag für ein Stufenschema zur Differenzialdiagnostik und stadiengerechten Therapie der essenziellen AH (Erläuterungen s. Text). Der Schweregrad einer AH als weiteres Kriterium wurde zur Vereinfachung bewusst außer Acht gelassen, muss aber selbstverständlich bei einer Therapieentscheidung berücksichtigt werden. (IMT Intima-Media-Dicke; RF Risikofaktoren; ZVRK zerebrovaskuläre Reservekapazität)

henden medikamentösen und nichtmedikamentösen Mitteln. Hier könnte gelten: „je niedriger, umso besser“.

3. Bei nachgewiesener ZNS-Beteiligung und eingeschränkter/aufgehobener zerebrovaskulärer Reservekapazität (die zerebrale Perfusion folgt passiv dem BD) eher liberales Management und Anstreben normaler bis hochnormaler Werte [55, 63]. Rezidivierenden, v. a. auch nächtlichen und/oder postprandialen Hypotonien könnte in diesem Stadium eine besondere demenzverstärkende Rolle zukommen [41, 46]. ABDM sowie Ultraschallmethoden mit Bestimmung von Intima-Media-Dicke, Endothelfunktion und zerebraler Vasomotorenreserve würden für ein derartiges „staging“ eine entscheidende Rolle spielen.

Korrespondierender Autor

Dr. R. Scheid

Tagesklinik für kognitive Neurologie,
Universität Leipzig,
Liebigstraße 22a, 04103 Leipzig
E-Mail: scheid@cbs.mpg.de

Nachtrag bei der Korrektur

Die Autoren möchten auf eine weitere aktuelle Observationsstudie hinweisen, die nach Fertigstellung des Manuskriptes erschienen ist und deren Ergebnisse gut mit den hier vorgetragenen Bewertungen kompatibel sind: Herbert LE, Scherr A, Bennett DA et al. (2004) Blood pressure and late-life cognitive function change. A biracial longitudinal population study. *Neurology* 62:2021–2024

Interessenkonflikt: Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

Literatur

1. American Psychiatric Association (1987) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd edn, revised (DSM-III-R). American Psychiatric Association, Washington DC
2. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington DC
3. Atkinson RC, Shiffrin RM (1971) The control of short-term memory. *Sci Am* 225:82–90
4. Birkenhäger WH, Forette F, Seux ML et al. (2001) Blood pressure, cognitive functions, and prevention of dementias in older patients with hypertension. *Arch Intern Med* 161:152–156
5. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (2000) Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 356:1955–1964
6. Bosch J, Yusuf S, Pogue J et al. (2002) Use of ramipril in preventing stroke: double blind randomised trial. *BMJ* 324:1–5
7. Brown WR, Moody DM, Thore CR et al. (2000) Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease and leukoariosis. *Ann NY Acad Sci* 903:39–45
8. Clarke CE (1999) Does the treatment of isolated systolic hypertension prevent dementia? *J Hum Hypertens* 13:357–358
9. Copeland JR, Kelleher MJ, Kellett JM et al. (1976) A semi-structured clinical interview for the assessment of diagnosis and mental state in the elderly: the Geriatric Mental State Schedule. *Psychol Med* 6:439–494
10. DeCarli C (2003) The role of cerebrovascular disease in dementia. *Neurologist* 9:123–136
11. de la Torre JC (2004) Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol* 3:184–190
12. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M et al. (2002) Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain* 125:765–772

13. Dettmers C, Hagendorff A, Lüderitz B et al. (1997) Progrediente zerebrale Parenchymschäden durch rezidivierende arterielle Hypotonien. *Nervenarzt* 68:625–632
14. Deutsche Hochdruckliga/Deutsche Hypertonie Gesellschaft (2002) Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung, 17. Aufl. Heidelberg
15. Diener HC, Phillip T, Schrader J (2003) Folgen der Hypertonie am Endorgan Gehirn. *Internist* 44:786–792
16. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB et al. (1993) Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 138:353–364
17. Erkinjuntti T (1987) Types of multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 75:391–399
18. Farmer ME, White LR, Kittner SJ et al. (1987) Neuropsychological test performance in Framingham: a descriptive study. *Psychol Rep* 60:1023–1040
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) 'Minimal mental state': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189–198
20. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. (1998) Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 352:1347–1351
21. Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. (2002) The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med* 162:2046–2052
22. Fried LP, Borhani NO, Enright P et al. (1991) The Cardiovascular Health study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1: 263–276
23. Galassi R, Morreale A, Montagna P et al. (1991) Binswanger's disease and normal-pressure hydrocephalus: clinical and neuropsychological comparison. *Arch Neurol* 48:1156–1159
24. Gorelick PB (2002) Stroke prevention therapy beyond antithrombotics: unifying mechanisms in ischemic stroke pathogenesis and implications for therapy. *Stroke* 33:862–875
25. Guidelines Committee (2003) 2003 European Society of Hypertension/European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 21:1011–1054
26. Guo Z, Viitanen M, Fratiglioni L et al. (1996) Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. *BMJ* 312:805–808
27. Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L et al. (1999) Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older. Relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol* 56:991–996
28. Gurland B, Golden RR, Teresi JA et al. (1984) The SHORT-CARE: an efficient instrument for the assessment of depression, dementia and disability. *J Gerontol* 39:166–169
29. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E et al. (1975) Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 32:632–637
30. Hachinski VC (2003) Vascular behavioral and cognitive disorders. *Stroke* 34:2775
31. Hagendorff A, Dettmers C, Danos P et al. (1994). Myocardial and cerebral hemodynamics during tachyarrhythmia-induced hypotension in the rat. *Circulation* 90:400–410
32. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. (1998) Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin on patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 351:1755–1762
33. Heckbert SR, Longstreth WT Jr, Psaty BM et al. (1997) The association of antihypertensive agents with MRI white matter findings and the modified Mini-Mental State Examination in older adults. *J Am Geriatr Soc* 45:1423–1433
34. Honig LS, Tang MX, Albert S et al. (2003) Stroke and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 60:1707–1712
35. Hughes CP, Berg L, Danziger WL et al. (1982). A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 140:566–572
36. in't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A et al. (2001) Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 22:407–412
37. Inglis J (1959) A paired-associate learning test for use with elderly psychiatric patients. *J Ment Sci* 105:440–443
38. WHO (1992) International statistical classification of diseases and related health problems, 10th Rev, vol 1. WHO, Geneva
39. Kalaria RN, Skoog I (2002) Overlap with Alzheimer's disease. In: Erkinjuntti T, Gauthier S (eds) *Vascular cognitive impairment*. Dunitz, London, pp 145–166
40. Kaplan N (1998) J-curve not burned off by HOT study. *Lancet* 351:1748–1749
41. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H et al. (1996) Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients: advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 27:130–135
42. Kemper TL, Blatt GJ, Killiany RJ et al. (2001) Neuro-pathology of progressive cognitive decline in chronically hypertensive rhesus monkeys. *Acta Neuropathol (Berl)* 101:145–153
43. Kilander L, Nyman H, Boberg M et al. (1998) Hypertension is related to cognitive impairment. A 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 31:780–786
44. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP et al. (2001) Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population study. *BMJ* 322:1447–1451
45. Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF et al. (2003) Vascular dementia in a population-based autopsy study. *Arch Neurol* 60:569–575
46. Kohara K, Jiang Y, Igase M et al. (1999) Postprandial hypotension is associated with asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertensive patients. *Hypertension* 33:565–568
47. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H et al. (1995) The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia aging study. *JAMA* 274:1846–1851
48. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H et al. (2000) Mid-life blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging* 21:49–55
49. Lindsay J, Laurin D, Verreault R et al. (2002) Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian study of health and aging. *Am J Epidemiol* 156:445–453
50. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. (2003) The study on cognition and prognosis in the elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind interventional trial. *J Hypertens* 21:875–886
51. Lopez-Arrieta, Birks J (2002) Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*.
52. Madureira S, Guerreiro M, Ferro JM (2001) Dementia and cognitive impairment three months after stroke. *Eur J Neurol* 8:621–627
53. Maxwell CJ, Hogan DB, Eby EM (1999) Calcium-channel blockers and cognitive function in elderly people: results from the Canadian study of health and aging. *CMAJ* 161:501–506
54. Mc Khann G, Drachmann D, Folstein M et al. (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34:939–944
55. Meyer JS, Judd BW, Tawakina T et al. (1986) Improved cognition after control of risk factors for multi infarct dementia. *JAMA* 256:2203–2209
56. MRC Working Party (1992) Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 304:405–412
57. Munoz DG, Hastak SM, Harper B et al. (1993) Pathologic correlates of increased signals of the centrum ovale on magnetic resonance imaging. *Arch Neurol* 50:492–497
58. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study (MRC CFAS) (2001) Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet* 357:169–175
59. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B et al. (2003) Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2:89–98
60. Pandav R, Dodge HH, DeKosky ST et al. (2003) Blood pressure and cognitive impairment in India and the United States. A cross-national epidemiological study. *Arch Neurol* 60:1123–1128
61. Pantoni L, Garcia JH (1997) Pathogenesis of leuko-araiosis. *Stroke* 28:652–659
62. Petrovitch H, White LR, Izmirlian G et al. (2000) Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. *Neurobiol Aging* 21:57–62
63. Phillips SJ, Whisnart JP (1992) Hypertension and the brain. *Arch Intern Med* 152:938–945
64. Posner HB, Tang MX, Luchsinger J et al. (2002) The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology* 58:1175–1181
65. Badrinath P, Wakeman AP, Wakeman JG (2002) Preventing stroke with ramipril – letters. *BMJ* 325:439–441
66. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA et al. (1996) Is the cognitive function of older patients affected by anti-hypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's treatment trial of hypertension in older adults. *BMJ* 312: 801–805
67. PROGRESS Collaborative Group (2001) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 358:1033–1041
68. PROGRESS Collaborative Group (2003) Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 163:1069–1075
69. Qiu C, von Strauss E, Fastbom J et al. (2003) Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project. *Arch Neurol* 60:223–228
70. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T et al. (1993) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report on the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43:250–260
71. Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A et al. (2002) Subcortical ischemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 1:426–436

72. Román GC, Royall DR (2004) A diagnostic dilemma: is "Alzheimer's dementia" Alzheimer's disease, vascular dementia, or both? *Lancet Neurol* 3:141
73. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A et al. (2001) Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam Study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 12:33–39
74. Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F (2000) Vascular risk factors in dementia. *J Neurol* 247:81–87
75. Semplicini A, Maresca A, Sartori M et al. (2001) Hypertension and cerebrovascular diseases: a specific role of vascular protection for the prevention of dementia. *J Cardiovasc Pharmacol* 38(Suppl 2):S79–S82
76. SHEP Cooperative Research Group (1991) Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). *JAMA* 265:3255–3264
77. Silverberg GD, Mayo M, Saul T et al. (2003) Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *Lancet Neurol* 2:506–511
78. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. (1996) 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 347:1141–1145
79. Skoog I (1997) The relationship between blood pressure and dementia: a review. *Biomed Pharmacother* 51:367–375
80. Sparks DL (1997) Coronary artery disease, hypertension, ApoE, and cholesterol: a link to Alzheimer's disease? *Ann NY Acad Sci* 826:128–146
81. Staessen JA, Wang JG, Thijs L (2003) Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 21:1055–1076
82. Teng EL, Chui HC (1987) The modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry* 48:314–318
83. Teng EL, Hasegawa K, Homma A et al. (1994) The Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI): a practical test for cross-cultural epidemiological studies of dementia. *Int Psychogeriatr* 6:45–58
84. Tombaugh TN, McIntyre NJ (1992) The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 40:922–935
85. Wade JP, Mirsen TR, Hachinski VC et al. (1987) The clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 44:24–29
86. Wallin A, Milos V, Sjögren M et al. (2002) Classification and subtypes of vascular dementia. In: Ekinjuntti T, Gauthier S (eds) *Vascular cognitive impairment*. Dunitz, London, pp 27–42
87. Wechsler D (1955) *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale*. Psychological Corporation, New York
88. Wilkie F, Eisdorfer C (1971) Intelligence and blood pressure in the aged. *Science* 172:959–962
89. Wilkland I, Halling K, Ryden-bergsten T et al. (1997) Does lowering the blood pressure improve the mood: quality-of-life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study. *Blood Press* 6:357–364

F. Waller, H. D. Waller, G. Marckmann **Gesichter der Heiligen Krankheit - Die Epilepsie in der Literatur**

Tübingen: Klöpfer & Meyer 2004, 300 S., (ISBN 3-937667-04-0), 29.00 EUR

Die literarischen „Gesichter“ der Epilepsie spiegeln vor allem die gesellschaftliche Interpretation der Erkrankung wider, die ihrerseits vom medizinischen Wissensstand geprägt ist. Die Autoren führen den Leser durch 2500 Jahre Rezeptionsgeschichte der Epilepsie. Während in der Antike das Bild von der „Heiligen Krankheit“ vorherrscht und die Betroffenen als Seher und Propheten verehrt werden, verändert sich im Mittelalter die Wahrnehmung und der Anfallsranke wird zum Besessenen und Sünder. Seit der Renaissance wird die Epilepsie mehr und mehr als eine natürliche Erkrankung des Körpers gedeutet, aber erst Jahrhunderte später führt das aufgeklärte Denken auch zu einer besseren gesellschaftlichen Integration der Betroffenen.

Neben dieser fundierten Abhandlung über die Kulturgeschichte der Epilepsie findet der Neurologe und Nervenarzt in den Quellen des Buches eine faszinierende und mit viel Vergnügen zu lesende literarische Phänomenologie der epileptischen Anfälle. Das reicht von der psychischen Aura („Das Gefühl des Lebens [...] verzehnfachte sich beinahe in solchen Augenblicken“; F. M. Dostojewski: *Der Idiot*, 1868) über den automotorischen Anfall mit olfaktorischer Aura („Diese Bewusstseinsstrübungen [...] wurden häufig eingeleitet durch eigenartige und unangenehme Geruchsempfindungen“; M. Crichton: *Endstation*, 1972) und den Grand mal-Status („[...] so gut wie ohne Unterbrechung von einem Anfall in den nächsten [...]“; E. Morante: *La Storia*, 1974) bis zum simulierten Anfall des Hochstaplers Felix Krull („und wenn ich nochmals auf das Prickeln zurückkommen darf, so könnte man es auch als Ameisenlaufen bezeichnen.“; Th. Mann, 1954). Selbst das moderne, noch experimentelle Forschungsgebiet der kombinierten Detektion und elektrischen Stimulation epileptischer Foci wurde bereits 1972 literarisch verarbeitet in dem Roman „Endsta-

tion“ von M. Crichton („Glücklicherweise kann man über dieselben Elektroden, die wir zur Erteilung des Schocks benutzen, auch die elektrischen Vorgänge des Gehirns ableiten.“).

Für Ärzte bietet das Buch auch die Gelegenheit, die medizinische Perspektive zu überschreiten und die (literarisch erhöhte) Perspektive des Patienten kennen zu lernen. Diese Übung verändert gerade für den routinierten Arzt den Blick auf den Kranken und die Krankheit. Die Lektüre ist darüber hinaus auch für Laien und insbesondere für betroffene Patienten sehr zu empfehlen, da diese die Epilepsie zum Teil auch heute noch als stigmatisierend wahrnehmen. „Gesichter der Heiligen Krankheit“ ist geeignet, Verständnis für die Erkrankung zu wecken und den offenen, sachlichen Umgang mit der Epilepsie zu fördern. Wie sehr das soziale Umfeld zum Krankheitserleben beiträgt, beschreibt ein epilepsiekrankes Mädchen in J. G. Schummers Roman von 1771 „Empfindsame Reisen durch Deutschland“: „Sie stellen sich mein Leiden größer vor, [...] als es in der Tat ist. [...] seitdem meine armen Eltern tot sind, fühle ich es nur allein. Als sie noch lebten, fühlte ich es dreifach.“ Dem hervorragenden Buch ist eine weite Verbreitung bei Ärzten, Patienten und Laien zu wünschen.

T. Klopstock (München)