

Arterielle Hypertonie und Demenz

Bernard Waeber, François Feihl

Division de Physiopathologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et Université de Lausanne

Quintessenz

- Arterielle Hypertonie und Störungen der kognitiven Funktionen kommen bei älteren Personen häufig gemeinsam vor; sie stellen heute ein wichtiges Public-Health-Problem dar.
- Aktuelle Daten weisen darauf hin, dass ein pathologisch erhöhter arterieller Blutdruck die Entstehung einer Demenz beschleunigt, und zwar sowohl die vaskuläre wie auch die Alzheimer-Demenz, und dass sich dies mit einer antihypertensiven Behandlung verhindern oder wesentlich verzögern lässt.
- Welcher Stellenwert einer antihypertensiven Therapie bei Patienten mit Bluthochdruck zur Verhütung kognitiver Störungen zukommt und welche Wirkstoffklassen sich hierzu am besten eignen, bleibt weiter durch kontrollierte klinische Studien abzuklären. Dazu braucht es eine noch längere Beobachtungsdauer als bei den bisher üblichen Studien zu Morbidität und Mortalität bei arterieller Hypertonie.



Einleitung

Der arterielle Blutdruck, insbesondere der systolische Blutdruck, steigt mit zunehmendem Alter. Deshalb nimmt mit höherem Alter auch die Häufigkeit der arteriellen Hypertonie zu. Ab dem sechzigsten Altersjahr haben etwa 60% der Bevölkerung Blutdruckwerte von mehr als 140/90 mm Hg [1]. Auch die Demenz wird mit zunehmendem Alter immer häufiger; die Prävalenz erreicht bei 80-Jährigen etwa 20% [2]. Die Frage, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen arteriellem Blutdruck und kognitiven Funktionsstörungen besteht und, falls ja, ob man diese Entwicklung durch eine antihypertensive Therapie günstig beeinflussen kann, ist daher sicher berechtigt [3, 4].

Arterielle Hypertonie und Störungen der kognitiven Funktionen

Erhöhter arterieller Blutdruck beschleunigt die Entwicklung von Atheromatose und Arteriosklerose in den zerebralen Blutgefässen [5]. Dadurch kann es zu verminderter Durchblutung, Ischämie sowie kleinen Infarkten vornehmlich in der tiefen weissen Substanz kommen; diese Läsionen – die sog. Leukoaraiose – gehen mit kognitiven Funktionsstörungen einher [6]. Die durch Hypertonie hervorgerufene zerebrale Ischämie ist offenbar nicht nur für die vaskuläre Demenz verantwortlich, sondern trägt auch zur Pathogenese der neurodegene-

rativen Prozesse im Rahmen der Alzheimer-Demenz bei [7].

Welches ist die Evidenz, dass arterielle Hypertonie die Entwicklung von kognitiven Funktionsstörungen begünstigt? Die Resultate von Querschnittstudien sind nicht eindeutig [4]. Wiederholt wurde eine J-Kurve gefunden, was auf eine ungünstige Wirkung sowohl zu tiefer wie zu hoher Blutdrücke hindeuten würde. Die meisten Longitudinalstudien sprechen allerdings nicht für diese Hypothese; ein Follow-up über eine längere Zeitdauer zeigt, dass der Blutdruck erhöht ist, bevor sich die kognitiven Störungen entwickeln, und dann abnimmt, wenn letztere schwerer geworden sind. Dies konnte bei Probanden, bei denen mit 70 Jahren noch keine Demenz vorlag, klar gezeigt werden. Diese Probanden wurden regelmässig über einen Zeitraum von 15 Jahren nachuntersucht [6], und diejenigen, die im Laufe dieser 15 Jahre eine Demenz entwickelten, hatten zu Beginn einen höheren Blutdruck gehabt als diejenigen, bei denen sich keine Funktionsstörungen entwickelten. Parallel zum Fortschreiten der Demenz nahm auch der Blutdruck deutlich ab, sowohl bei vaskulären Demenzen wie bei M. Alzheimer, was angesichts des Selbstständigkeitsverlusts dieser Patienten nicht sehr überrascht. Es ist heute zweifellos gut belegt, dass Patienten mit Hypertonie verglichen mit gleichaltrigen normotensiven Personen ein erhöhtes Risiko für kognitive Funktionsstörungen und Demenz haben [8, 9]. Wenn ein erhöhter arterieller Blutdruck die Entwicklung einer Demenz beschleunigt, ist es auf der anderen Seite auch nicht ausgeschlossen, dass die durch die Hypertonie hervorgerufene Schädigung der weissen Substanz zu einer Blutdruckfehlregulation mit Tendenz zu Hypotonie führt [10].

Die Entwicklung einer Demenz kann durch zahlreiche Einflüsse wie genetische und demographische Merkmale und kardiovaskuläre Risikofaktoren (zusätzlich zur Hypertension) beeinflusst werden [11, 12]. Solche Faktoren können die Beziehung zwischen Blutdruck und kognitiven Störungen stark beeinflussen. Dies gilt insbesondere für die kardiovaskulären Risikofaktoren, die bei älteren Personen häufig mit der Hypertonie vergesellschaftet sind. Weiter ist zu berücksichtigen, dass zerebrovaskuläre Insulte das Risiko für eine spätere Demenz besonders stark erhöhen [9].

Dieser Artikel ist im Rahmen der nationalen Blutdruck-Offensive der Schweizerischen Herzstiftung in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Hypertonie-Gesellschaft entstanden.



Bernard Waeber

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Wirkung einer antihypertensiven Therapie auf kognitive Störungen

Eine Blutdrucksenkung durch antihypertensive Therapie sollte die Entwicklung von kognitiven Störungen und Demenz verzögern [13]. Diese Erwartung konnte in einigen placebokontrollierten klinischen Studien bestätigt werden [14, 15], allerdings nicht in allen [16–18]. Eine grossangelegte globale Analyse aller dieser Studien ergab aber doch, dass die antihypertensive Behandlung der Behandlung mit Placebo überlegen ist; unter der antihypertensiven Therapie ist eine um 13% geringere Inzidenz von kognitiven Störungen zu beobachten [17].

Die jüngste Studie verglich bei hypertensiven Patienten von 80 Jahren oder mehr eine antihypertensive Therapie [mit dem Diuretikum Indapamid (1,5 mg/Tag, Präparat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung), nötigenfalls kombiniert mit dem ACE-Hemmer Perindopril (2–4 mg/Tag)] mit einem Placebo [19]. Patienten mit vorbestehender Demenz wurden von der Studie ausgeschlossen. Im Follow-up von durchschnittlich 2,2 Jahren konnte trotz signifikanter Senkung des arteriellen Blutdrucks durch die Blutdrucksenker mit einem gegenüber Placebo um 14% ($p = 0,21$) erniedrigten Risiko für das Auftreten einer Demenz unter dem aktiven Wirkstoff kein protektiver Effekt der antihypertensiven Behandlung nachgewiesen werden. Heisst das, dass die antihypertensive Therapie keine Wirkung auf die kognitiven Funktionen hat? Angesichts der kurzen Beobachtungsdauer wohl kaum. Die Resultate einer Studie, bei der das Demenzrisiko zur Dauer einer antihypertensiven Behandlung (<5 Jahren, 5 bis 12 Jahre resp. >12 Jahre) in Beziehung gesetzt wurde, bestätigen diese Vermutung [20]. Es handelte sich um Männer mittleren Alters ohne Demenz beim Einschluss in die Studie. Davon waren 2358 zu diesem Zeitpunkt normotensiv und 1376 hypertensiv. Tabelle 1 fasst die Resultate zusammen. Offenbar braucht es viel Zeit, bis sich der positive Effekt der antihypertensiven Therapie zeigt; er scheint aber langfristig bedeutend zu sein, denn das Demenzrisiko ist bei Patienten mit über 12-jähriger blutdrucksenkender Therapie nicht höher als bei normotensiven Probanden.

Die vor einigen Jahren bei älteren (70- bis 89-jährigen) hypertensiven Patienten durchgeführte SCOPE-Studie gehört zu den oben bereits erwähnten klinischen Prüfungen zu Morbidität und Mortalität, bei denen kein protektiver Effekt in Bezug auf kognitive Funktionen und Demenz nachgewiesen werden konnte [16]. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie hatten die 4964 in die Studie eingeschlossenen Patienten einen Score

von ≥ 24 im «Mini Mental State Examination» (MMSE). Sie wurden nach dem Zufallsprinzip einer Gruppe mit Behandlung durch einen Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan 8–16 mg/Tag) resp. Placebo zugeteilt, wobei in beiden Gruppen die Möglichkeit offenstand, bei Bedarf ausser Renin-Angiotensin-System-Blockern beliebige weitere antihypertensive Medikamente hinzuzufügen. Bei der Aufnahme in die Studie betrug der durchschnittliche MMSE-Score in beiden Gruppen 28,5 und blieb bis zum Ende des Follow-up konstant (27,9 in der Gruppe unter Candesartan und 28,0 in der Gruppe unter Placebo). Interessant ist immerhin, dass sich bei den Patienten mit einem initialen MMSE-Score zwischen 24 und 28 die Leistungen in diesem Test unter Therapie mit Candesartan ($n = 998$) signifikant weniger verschlechterten als unter Placebo ($n = 1010$), während bei den Patienten mit einem Initialscore von 29 bis 30 kein solcher Unterschied beobachtet wurde [6].

Zurzeit weiss man nicht sicher, welche antihypertensive Therapie sich am ehesten eignet, Patienten mit Bluthochdruck vor einer Verschlechterung ihrer kognitiven Fähigkeiten zu schützen. Die zurzeit verfügbaren Studien sprechen eher dafür, dass sich Kalziumantagonisten und Renin-Angiotensin-System-Blocker besser dazu eignen als Diuretika und β -Blocker [13]; sie sagen aber auch, dass vermutlich, wie bei anderen Komplikationen der arteriellen Hypertonie, noch entscheidender das Ausmass der Blutdrucksenkung an sich ist.

Schlussfolgerungen

Inzidenz und Prävalenz der Hypertonie wie auch der Demenz steigen mit zunehmendem Alter an. Es gibt gute Evidenz dafür, dass ein erhöhter Blutdruck den Prozess der Verschlechterung kognitiver Funktionen beschleunigen kann und dass sich dies andererseits durch eine antihypertensive Therapie vermeiden lässt. Es sind aber weitere kontrollierte klinische Langzeitstudien nötig, um die günstige Wirkung einer Blutdrucksenkung und gegebenenfalls die Überlegenheit bestimmter Wirkstoffklassen eindeutig nachweisen zu können.

Korrespondenz:

Prof. Bernard Waeber
CHUV
Division de Physiopathologie Clinique
MP 14/204
CH-1011 Lausanne
Suisse
bernard.waeber@chuv.ch

Empfohlene Literatur

- Birns J, Kalra L. Cognitive function and hypertension. *J Hum Hypertens.* 2009;23:86–96.
- Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:683–9.
- Beckett NS, Peter R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358:1887–98.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch

Tabelle 1. Dauer der antihypertensiven Therapie und Risiko, dass sich eine Demenz entwickelt (nach [20]).

	Hazard ratio	95%-Konfidenzintervall
Unbehandelte Hypertoniker	1,00 (Referenzgruppe)	–
Behandelte Hypertoniker seit:		
– 0–5 Jahren	0,94	0,52–1,72
– 5–12 Jahren	0,52	0,24–1,09
– >12 Jahren	0,40	0,22–0,75
Normotensive Personen	0,42	0,20–0,89

Hypertension artérielle et démence

Arterielle Hypertonie und Demenz

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217–23.
- 2 Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(Suppl 5):S4–S9.
- 3 Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4:487–99.
- 4 Birns J, Kalra L. Cognitive function and hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009;23:86–96.
- 5 Spence JD. Cerebral consequences of hypertension: where do they lead? *J Hypertens*. 1996;14(suppl 5):S139–S145.
- 6 Skoog I. A review on blood pressure and ischaemic white matter lesions. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998;9(Suppl 1):13–9.
- 7 de la Torre JC, Fortin T. A chronic physiological rat model of dementia. *Behav Brain Res*. 1994;63:35–40.
- 8 Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L, et al. Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use. *Arch Neurol*. 1999;56:991–6.
- 9 Harrington F, Saxby BK, McKeith IG, et al. Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects. *Hypertension*. 2000;36:1079–82.
- 10 Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Risk factors for vascular dementia: hypotension as a key point. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:395–402.
- 11 Gorelick PB. Risk factors for vascular dementia and Alzheimer disease. *Stroke*. 2004;35(Suppl 1):2620–2.
- 12 Fillit H, Nash DT, Rundek T, et al. Cardiovascular risk factors and dementia. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008;6:100–18.
- 13 Amenta F, Mignini F, Rabbia F, et al. Protective effect of anti-hypertensive treatment on cognitive function in essential hypertension: analysis of published clinical data. *J Neurol Sci*. 2002;203-204:147–51.
- 14 Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:1069–75.
- 15 Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352:1347–51.
- 16 Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875–86.
- 17 Peters R, Beckett N, Forette F, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:683–9.
- 18 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). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265:3255–64.
- 19 Beckett NS, Peter R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008;358:1887–98.
- 20 Peila R, White LR, Masaki K, et al. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke*. 2006;37:1165–70.