

Risikofaktoren und Prävention eines ersten Hirnschlages

Teil 1 – Lebensgewohnheiten und Stoffwechselstörungen

Zerebrovaskuläre Arbeitsgruppe der Schweiz (ZAS) und Schweizerische Herzstiftung (SHS)¹

Zusammenfassung

Verschiedene vaskuläre metabolische und konstitutionelle Risikofaktoren werden für die Genese des Hirnschlages verantwortlich gemacht: Genetische Faktoren wie Bindegewebserkrankungen (z. B. Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom), Geschlecht (Männer sind häufiger betroffen als Frauen), ethnische Zugehörigkeit, Alter oder eine positive Familienanamnese sind nicht beeinflussbare Risikofaktoren. Als beeinflussbare Risikofaktoren, die für den Hirnschlag identifiziert wurden, sind zu nennen: Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, Alkoholabusus, Karotisarteriosklerose, peripher arterielle Verschlusskrankheit, Herzerkrankungen, Hypertonie und Vorhofflimmern. Hohe Blutcholesterinwerte bewirken die Entstehung von Karotisatheromatose und erhöhen das Risiko, einen Hirnschlag zu erleiden bei jüngeren Menschen, während bei älteren Menschen tiefes Cholesterin mit einem höheren Hirnblutungsrisiko korreliert. Bei der Risikoevaluation für das Individuum in der ärztlichen Praxis sind deshalb die folgenden Angaben und Befunde entscheidend: Familienanamnese, frühere transitorische ischämische Attacken oder Hirnschläge, Lebensgewohnheiten, Bestehen einer Hypertonie, Körpergewicht und Blutfette, Hinweise auf Herzerkrankungen und eine Karotisarteriosklerose.

¹ Folgende Personen haben einen unentgeltlichen Beitrag zur Erstellung der Fachartikel beigetragen:

M. Arnold, Bern; A. Barth, Bern; C. Bassetti, Bern; R. Baumgartner, Zürich; S. Beer, Valens; J. Bogousslavsky, Lausanne; A. Carota, Lausanne; A. Carruzzo, Lausanne; G. Devuyst, Lausanne; A. Dupont, Basel; S. Engelter, Basel; P. Erne, Luzern; F. Fluri, Basel; R. Guzman, Bern; S. Heffét, Genève; HJ. Hungerbühler, Aarau; HG. Imhof, Zürich; E. Keller, Zürich; H. Keller, Zürich; J. Kesselring, Valens; J. Le Floch-Rohr, Genève; K. Loevblad, Bern; Ph. Lyrer, Basel (Redaktor dieses Artikels); F. Mahler, Bern; A. Marx, Lugano; H. Mattle, Bern; B. Meier, Bern; R. Mordasini, Bern; M. Mosso, Zürich; F. Müller, Scherzingen; S. Osswald, Basel; M. Reichhart, Lausanne; L. Remonda, Bern; D. Rüfenacht, Genève; W. Rutishauser, Genève; R. Sztajzl, Genève; L. Regli, Lausanne; J. Rem, Basel; A. Rivoir, Bern; G. Schroth, Bern; C. Städler, Lugano; P. Stierli, Aarau; M. Sturzenegger, Bern; B. Tettenborn, St. Gallen; C. Tosi, Lugano; B. Weder, St. Gallen; S. Windecker, Bern.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Philippe A. Lyrer
Neurologische Universitätsklinik
Kantonsspital
CH-4031 Basel
E-mail lyrerp@uhbs.ch

Lernziele

1. Kenntnis des Konzeptes der beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren Risikofaktoren für den Hirnschlag
2. Kenntnis der Bedeutung von Stoffwechselstörungen als Risikofaktoren eines Hirnschlages
3. Kenntnis der Bedeutung bestimmter Lebensgewohnheiten als Risikofaktoren eines Hirnschlages
4. Kenntnis von Herz- und Arterienerkrankungen als Risikofaktoren eines Hirnschlages
5. Kenntnis der primärpräventiven Massnahmen zur Verringerung eines Hirnschlages

Einleitung

Die Tatsache, dass dem Hirnschlag oftmals eine Erkrankung des kardiovaskulären Systems vorangeht, hat zu einem Bedeutungszuwachs des Erkennens und der Behandlung vaskulärer Risikofaktoren als wesentlichen Bestandteil der Hirnschlagprävention geführt.

Definition

Unter Risikofaktor wird ein «Umstand, der eine besondere Gesundheitsgefährdung begründet», verstanden (Roche Lexikon).

Der Begriff Risikofaktor wurde im Rahmen entscheidender epidemiologischer Studien geprägt, allen voran die «Framingham-Studie», die mittlerweile über einen Zeitraum von 50 Jahren eine Kohorte von 5209 Frauen und Männer im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Hirnschlag beobachtet. Rund 850 Personen haben mittlerweile einen Hirnschlag erlitten [1]. Es kann zwischen Risikofaktoren, die beeinflusst werden können, wie Lebensgewohnheiten oder Grunderkrankungen, und solchen, die nicht beeinflussbar sind, wie Familienanamnese, Geschlecht oder Alter, unterschieden werden. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die wichtigsten bekannten Risikofaktoren für Hirnschlag und deren Bedeutung anhand der Schätzung des damit verbundenen relativen Risikos.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus wurde als unabhängiger Risikofaktor für Hirnschlag beschrieben [2]. Das relative Risiko für einen ischämischen Hirnschlag beträgt bei Diabetikern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe bis 3,7 [3]. Die Hirnschlagmortalität bei Diabetikern ist zwischen Männern und Frauen etwa gleich [4].

Die Pathogenese konnte bis anhin noch nicht restlos geklärt werden [5]. Eine besondere Bedeutung bei Typ-2-Diabetikern kommt den mikro- und makrovaskulären Veränderungen zu. Es wird vermutet, dass die

Tabelle 1

Risikofaktoren für Hirnschlag und ihre Bedeutung gemessen am relativen Risiko [24, 60].

Risikofaktor	Relatives Risiko
Vorhofflimmern	5,6–17,6
Alter >85 Jahre	8
Hypertonie	4–6
Herzerkrankungen (ohne Vorhofflimmern)	2–6
Alter >75 Jahre	4
Periphere Arteriosklerose	3
Karotisarteriosklerose (asymptomatisch)	3
Alkoholabusus	1–4
Zigarettenkonsum	1,5–2,9
Alter 65 Jahre	2
Diabetes mellitus	1,5–3,7

pathogenetischen Mechanismen für die Mikro- und Makroangiopathie verschieden sind [6]. So gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich Insulin-Serum-Konzentration zwischen Diabetikern mit Mikroangiopathie (81,0 pmol/l) und solchen mit Makroangiopathie (66,0 pmol/l) gegenüber einer Kontrollgruppe (52,2 pmol/l, $p < 0,05$ in allen Fällen) [7]. Das zu Vasokonstriktion führende Thromboxan B₂ kommt im Blut von Diabetikern mit Mikroangiopathie in einer tieferen Konzentration (46,28 pg/l) vor als in Blutproben von Zuckerkranken mit einer kombinierten Mikro- und Makroangiopathie (98,78 pg/l) [8].

Gemäss einer anderen Studie liegt in der Mikroangiopathie eine Ursache für die Makroangiopathie begründet [9]. Einige Autoren halten die Makroangiopathie bei Diabetikern auch als eine von der Atherosklerose verschiedene Entität und bezeichnen diese als diabetische Makroangiopathie [10,11]. Dieses Konzept beruht auf der Beobachtung, dass – unabhängig von atherosklerotischen Zeichen in der Gefässwand – Laminin, Fibronectin, Hyaluronsäure und andere Faktoren nachgewiesen werden können [11]. Zudem zeigen die Autopsien von Diabetikern gegenüber Nicht-Diabetikern keine grösseren atherosklerotischen Plaques [10].

Morphologisch gesehen führen mikrovaskuläre Veränderungen im Gehirn vorwiegend zu lakunären Infarkten [10].

Makroangiopathische Veränderungen werden bei Diabetikern an den Karotiden beobachtet, wobei die Intima-Media-Dicke signifikant verbreitert ist [12]. Diese makrovaskulären Veränderungen sind signifikant mit einer erhöhten Plasma-Glukose [13] und einer Insulinresistenz [14] assoziiert. Als weitere pathogenetische Faktoren der Makroangiopathie werden übermässige Glykosylierung, endotheliale Dysfunktion, erhöhte Plättchenaggregation und eine beeinträchtigte Fibrinolyse postuliert [15], was auch zu thromboembolisch bedingten Infarkten führt. Eine weitere Studie zeigte, dass mehr als die Hälfte der Studienpatienten mit Diabetes eine embolische Quelle als Ursache für subkortikale Infarkte aufwies [16]. In-

trakranielle Stenosen findet man bei Diabetikern 3,13mal häufiger als bei Nicht-Diabetikern [17].

Auf molekularer Ebene beobachtet man bei Diabetikern einen erhöhten Serumspiegel des löslichen interzellulären Adhäsionsmoleküls-1 (ICAM-1) und des vaskulären Zelladhäsionsmoleküls-1 (VCAM-1) [18]. Die Erhöhung dieser Moleküle ist möglicherweise bei Diabetikern oft mit einer Intimaverdickung der Karotiden mit «stummen zerebralen Infarkten» assoziiert [19, 20].

Topographisch gesehen werden infratentorielle Infarkte ($\varnothing > 5$ mm) bei Diabetikern häufiger beobachtet (32% vs. 12%, $p < 0,05$). Autopsisch sind arteriosklerotische Veränderungen der A. basilaris und in den zerebellären Arterien bei Diabetikern weiter fortgeschritten als bei Nicht-Diabetikern. Zudem sind Infarkte im Bereich des Pons und des Dienzephalons 3- bis 4mal häufiger als bei Nicht-Diabetikern [21]. Die Anzahl infratentorieller Infarkte bei Diabetikern mit signifikanter Karotisstenose (6%) unterscheidet sich nicht wesentlich von derjenigen bei Diabetikern ohne Stenose (4%). Für die Häufigkeit supratentorieller Infarkte sind keine signifikanten Unterschiede zwischen Diabetikern (56%) und Nicht-Diabetikern (68%) zu ermitteln [6].

Bisher ist noch nicht eindeutig erwiesen, ob durch eine regelmässige Kontrolle des Serum-Glukosespiegels das Risiko jeglichen Hirnschlags für Patienten mit Typ-1-Diabetes nachweislich gesenkt werden könnte. Eine Verringerung der mikrovaskulären Veränderungen wurde mit strengen Blutzuckerkontrollen und mit intensiver Insulintherapie bei Typ-1-Diabetikern [22] und mit strikter Sulfonylharnstoff- resp. Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern [23] erzielt. Eine Wirkung auf makrovaskuläre Veränderung blieb in dieser Studie aus. Dennoch wird eine strenge Kontrolle der Serum-Glukose empfohlen [24].

Nikotinkonsum

Etliche Studien haben gezeigt, dass Zigarettenrauchen ein unabhängiger und bedeutsamer Risikofaktor für den Hirnschlag darstellt [25–27]. Einer 1989 durchgeführten Metaanalyse zufolge beträgt das relative Risiko eines Hirnschlags für Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern 1,5 (95%-Konfidenzintervall: 1,45–1,58) [28]. Innerhalb der Gruppe der Raucher scheint das Risiko mit steigender Zahl der täglich gerauchten Zigaretten anzusteigen. Starke Raucher (>20 Zigaretten pro Tag) weisen ein etwa doppelt so hohes Hirnschlagrisiko auf wie Raucher, die weniger als 20 Zigaretten täglich konsumieren [25].

Als mögliche pathophysiologische Mechanismen wird ein Anstieg des Fibrinogens, des Hämatokrit und der Aggregation der Thrombozyten sowie ein Absinken der relativen HDL-Cholesterinfraktion und der Blutviskosität angeführt. Dem Zigarettenrauchen wird zusätzlich eine direkt endothelschädigende Wirkung zugeschrieben, die zur Atherosklerose der hirnversorgenden Arterien führt [24, 29]. Wenn das Rauchen aufgegeben wird, sinkt das Hirnschlagrisiko

wieder ab. So konnte in zwei grossen epidemiologischen Studien gezeigt werden, dass Ex-Raucher, 2 bis 5 Jahre, nachdem sie das Rauchen aufgegeben hatten, wieder das gleiche Risiko eines ischämischen Hirnschlag aufwiesen wie Nichtraucher [30, 31].

Alkoholkonsum

Für den hämorrhagischen Hirninfarkt scheint eine direkte, dosisabhängige Beziehung zwischen Alkoholkonsum und Hirnschlagrisiko zu bestehen [32]. Bei übermässigem Alkoholkonsum scheint dabei das Risiko intrazerebraler und subduraler Blutungen im Vergleich zur Alkoholabstinenz 2- bis 4mal so hoch zu sein [26, 33]. Das alkoholbedingt erhöhte Risiko intrakranieller Blutungen wird pathophysiologisch durch eine äthyltoxische Leberschädigung mit verminderter Produktion von Gerinnungsfaktoren, einer verstärkten Fibrinolyse und der bluthochdruckfördernden Wirkung erklärt [34].

Beim ischämischen Hirnschlag scheint eine J-förmige Beziehung zwischen der konsumierten Alkoholmenge und dem Hirnschlagrisiko zu bestehen. Dies bedeutet, dass ein geringer Alkoholkonsum von bis 3 dl Weinäquivalent pro Tag eine – im Vergleich zur Alkoholabstinenz – protektive Wirkung aufweist (relatives Risiko 0,3–0,5) [29], während ein übermässiger Alkoholkonsum ein erhöhtes Risiko (relatives Risiko bis zu 2) [29] mit sich bringt. Welche Rolle die Trinkgewohnheit spielt, ist noch nicht eindeutig erwiesen. Es gibt jedoch Hinweise, dass periodisch exzessives Trinken besonders schädlich ist und akute Hirninfarkte bevorzugt innerhalb der ersten 24 Stunden nach einem Alkoholexzess auftreten [26, 34, 35].

Die potentiell protektive Wirkung eines moderaten Alkoholkonsums könnte auf ein Absinken der LDL-Cholesterin- und Fibrinogenspiegel und der Aggregationsneigung der Thrombozyten sowie einem Anstieg der relativen HDL-Cholesterinfraktion und der fibrinolytischen Aktivität zurückzuführen sein, während starker Alkoholkonsum begünstigend auf die Entstehung von Hypertonie oder kardialer Arrhythmien wirkt, eine verstärkte Aggregation der Thrombozyten, eine vermehrte Freisetzung von Thromboxan und eine zerebrale Vasokonstriktion hervorrufen und somit eine zerebrale Ischämie zur Folge haben kann [24, 34].

Die National Stroke Association (NSA) der USA hat 1999 empfohlen, dass Personen, die regelmässig Alkohol trinken und bei denen keine gesundheitlichen Risiken gegen einen Alkoholkonsum per se sprechen, ein moderater Konsum anzuraten sei. Da der Alkoholismus jedoch ein wichtiges gesundheitspolitisches Problem darstellt, sollte Alkohol, trotz des möglichen «hirsschlagprotektiven» Effektes bei moderatem Konsum, nicht als ein geeignetes Mittel zur Hirnschlagprävention angesehen werden [29]. Folglich sollten Personen, die nicht regelmässig Alkohol trinken, nicht zum Alkoholkonsum motiviert werden [24]. Unter mässigem Alkoholkonsum werden «up to two drinks per day» [24], oder «≤1 drink/day for

women», bzw. «≤2 drink/day for men» [34] verstanden, unter der Annahme, dass ein Drink 12 Gramm Alkohol enthält [34]. Ein Drink entspricht somit etwa 0,3–0,4 l Bier oder einem kleinen Glas Wein (1,25 dl) [34]. Es konnte bisher noch nicht eindeutig gezeigt werden, dass bestimmte alkoholische Getränke, bei Konsum gleicher Alkoholmengen, einen günstigeren Effekt auf das Hirnschlagrisiko besitzen als andere [34, 36].

Adipositas und körperliche Betätigung

Zahlreiche Studien haben die Assoziation zwischen Adipositas einerseits und Hypertonie, Hyperlipidämie und diabetischer Stoffwechsellaage andererseits aufgezeigt. Wahrscheinlich hauptsächlich aufgrund der engen Verbindung mit diesen Gefässrisikofaktoren haben adipöse Patienten im Vergleich zu Normalgewichtigen ein relatives Hirnschlagrisiko von 1,5–2,0 [29]. Massnahmen zur Gewichtsreduktion sind bei adipösen Patienten daher indiziert (siehe unten).

Ein Zusammenhang zwischen Bewegungsmangel und dem Auftreten von etablierten Hirnschlagrisikofaktoren wie der Hypertonie ist gut dokumentiert [37]. Umgekehrt scheint bei zunehmender körperlicher Betätigung auch das Risiko eines Hirnschlages zu sinken [27, 38]. Dies scheint unabhängig davon zu sein, ob die körperliche Betätigung in Form von sportlicher Tätigkeit, körperlicher Freizeitaktivität ausser Sport (wie beispielsweise Spazierengehen oder Radfahren) oder als körperliche Arbeit durchgeführt wird. Ein günstiger Effekt körperlicher Betätigung besteht sowohl für ischämische wie auch für hämorrhagische Infarkte [39, 40]. Für den ischämischen Hirnschlag konnte zwar in etlichen Studien eine lineare Beziehung zwischen vermindertem Hirnschlagrisiko und steigender Intensität oder Dauer körperlicher Aktivität nachgewiesen werden. Andere Gruppen hingegen registrierten entweder keine oder aber eine U-förmige Beziehung zwischen körperlicher Tätigkeit und Hirnschlagrisiko [38]. Dies mag auf unterschiedliche Definitionen und Verfahren zur Quantifizierung von «körperlicher Aktivität» zurückzuführen sein, andererseits könnte diese Diskrepanz auch Ausdruck eines nur gering ausgeprägten Effektes sein [38]. Der protektive Effekt scheint hauptsächlich durch günstige Auswirkungen auf etliche Risikofaktoren vermittelt zu sein: So sinkt mit zunehmender körperlicher Betätigung der Body-mass-Index (Körpergewicht [kg] in Relation zu Körperlänge im Quadrat [m²]), und die Prävalenz für Hypertonie, aktives Rauchen und Diabetes mellitus, während andererseits die HDL-Cholesterin-Fraktion zunimmt. Körperliche Betätigung scheint die Aggregationsneigung der Thrombozyten zu reduzieren und den Plasma-Fibrinogen-Spiegel zu senken [29, 41]. Ein zusätzlicher, unabhängig von der Wirkung auf die genannten Faktoren auftretender, protektiver Effekt körperlicher Aktivität auf das Hirnschlagrisiko konnte bisher noch nicht zweifelsfrei nachgewiesen werden [38, 40].

Eine möglichst regelmässige körperliche Betätigung, und sei es nur auf einem relativ niedrigen Anstrengungsniveau wie dem Spaziergehen, ist zu empfehlen, insbesondere für Personen, die eine vorwiegend sitzende Lebensweise praktizieren. Für diese Gruppe ist der Nutzen vermehrter körperlicher Aktivität 12mal so hoch wie für bereits aktive Personen [42]. Regelmässiger, möglichst täglich für mindestens 30 Minuten durchgeführter Bewegung auf zumindest leichtem bis moderatem Anstrengungsniveau (schnelles Gehen, Radfahren, Schwimmen, Gartenarbeit) [43] ist dabei der Vorzug zu geben vor sporadisch praktizierten, aber sehr anstrengenden körperlichen Aktivitäten [24].

Ernährung

Ernährungsgewohnheiten können bestimmte zerebrovaskuläre Risikofaktoren wie z.B. Hypertonie, Adipositas und Diabetes mellitus beeinflussen. Ob darüber hinaus Umstellungen der Ernährungsgewohnheiten ein Absinken des Hirnschlagrisikos bewirken können [24], ist nicht gesichert. Da Hinweise bestehen, dass erhöhte Homozysteinspiegel einerseits mit einem Mangel an Folsäure und den Vitaminen B6 und B12 und andererseits mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Hirnschlags und der Entwicklung einer zerebralen Atherosklerose assoziiert sind [44–46], sollten die genannten Vitamine substituiert werden, sobald ein Mangel festgestellt wird [24]. Da Früchte und Gemüse, möglicherweise aufgrund ihrer antioxidativen Wirkung, einen günstigen Einfluss auf freie Radikale (und deren schädliche Wirkung auf das Gefässendothel), die Thrombogenese und die Gefässregulation haben können [29] und somit eine gewisse Schutzfunktion vor dem Auftreten eines Hirnschlags bieten können [47], wird von der NSA ein regelmässiger täglicher Konsum von 5 Portionen Früchte (oder Gemüse) empfohlen, hingegen keine Indikation zur (prophylaktischen) Vitaminzufuhr als nötig erachtet [24]. In der «Lyon Diet Heart Study», wo eine Ernährung mit viel Meeresfisch, Gemüse, Früchte und Getreide («mediterrane Ernährung») gegenüber einer herkömmlichen europäischen Ernährung verglichen wurde, war die Morbidität und Mortalität an koronarer Herzkrankheit, Hirnschlag und periphere und pulmonale Thromboembolien signifikant vermindert [48].

Auch wenn die Rolle der mit der Nahrung aufgenommenen Fette noch nicht abschliessend geklärt ist, wird empfohlen, den Anteil von Fettsäuren und Cholesterin in der Nahrung möglichst unter 30% bzw. 10% des täglichen Energiebedarfs zu halten. Dabei sollten insbesondere gesättigte Fettsäuren gemieden werden [24, 29].

Lipide

Gemäss Lipid-Atherosklerose-Theorie haben Lipide einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung der

Arteriosklerose. Hohes Cholesterin gilt als Risikofaktor für Herzinfarkt und peripher arterielle Verschlusskrankheit. Zwischen Hirninfarkt und Cholesterin blieb der Zusammenhang lange kontrovers und unklar. Dies mag mit den Ursachen der Hirninfarkte zusammenhängen. Ein Herzinfarkt beruht fast immer auf einer Koronararteriosklerose. Beim Hirnschlag sind die Ursachen diverser: Atherosklerose der grossen intra- oder extrakraniellen Hirnarterien (ca. 40%), Mikroangiopathie (20%), kardiogene Embolien (20%), diverse Arteriopathien (z.B. Dissektionen, Arteriitiden) oder Koagulopathien (3%), Blutung ins Hirnparenchym (10%) oder in den Subarachnoidalraum (7%).

Epidemiologische Resultate

In der Framingham-Studie konnte bei frühen systematischen Messungen des Cholesterins keine Risikoerhöpfung für Hirninfarkte nachgewiesen werden. Erst eine Kumulation der zweijährlich gemessenen Cholesterinwerte zeigte mit steigenden Werten einen Zusammenhang mit einer Karotisatheromatose und Stenose [49]. Dass auch das Hirninfarktrisiko mit steigendem Serumcholesterin zunimmt, konnte erst durch neuere, grosse epidemiologische Studien und Metaanalysen geklärt werden. Es besteht eine positive Korrelation zwischen steigendem Serumcholesterin und Hirninfarktrisiko bei Männern und bei Frauen [49–51]. Dieser Zusammenhang ist bei jüngeren Personen gegeben, bei älteren jedoch nicht oder nicht mehr [49]. Der Grund liegt darin, dass im höheren Alter Körpergewicht und Cholesterin oft abnehmen und damit für längerfristige Werte nicht mehr repräsentativ sind. Im hohen Alter bringt ein hohes Cholesterin gar einen Überlebensvorteil [52]. Die genannten Studien zeigten ausserdem eine inverse Korrelation zu Hirnblutungen: Mit sinkendem Cholesterin stieg das Risiko einer Hirnblutung oder eines hämorrhagischen Infarktes.

Cholesterinsenkende Massnahmen

Aufgrund der epidemiologischen Daten ist von einer cholesterinsenkenden Intervention ein günstiger Einfluss auf ischämische Hirninfarkte, hingegen eine ungünstige Entwicklung der Hirnblutungen zu erwarten. Frühe Studien mit Diät, Quantalan, Fibraten u.a. beeinflussten das Hirninfarktrisiko nicht. Erst die neueren β -Hydroxy- β -Methyl-Glutaryl-Coenzym-A-(HMG-CoA)-Reduktase-Inhibitoren (= Statine) vermochten das Cholesterin wirksam zu senken und die Atheromatosebildung zu verlangsamen. Ultraschallstudien der Karotiden zeigten bei Statineinnahme sowohl eine Regression der Intima-Media-Dicke als auch eine Verminderung klinischer Endpunkte wie Herzinfarkte, Hirninfarkte und vaskuläre Todesfälle [53].

Statinstudien

Simvastatin reduzierte in der 4S-Studie, einer Sekundärpräventionsstudie bei Koronarpatienten mit erhöhtem Cholesterin, Herzinfarkte, Hirninfarkte und Claudicatio intermittens und verbesserte die Über-

lebenswahrscheinlichkeit [54, 55]. Es folgte eine Primärpräventionsstudie mit Pravastatin bei Männern mit mässiger Hypercholesterinämie [54, 56]. Auch hier wurden Herzinfarkte vermindert und die Überlebenswahrscheinlichkeit verbessert. Der Einfluss auf Hirninfarkte war marginal und nicht signifikant. Vergleichbare Resultate wurden primärpräventiv mit Lovastatin erzielt, selbst wenn Cholesterin nicht erhöht war [57]. Die weiteren und grössten Sekundärpräventionsstudien bei Koronarpatienten, die «Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators (CARE)»- und die «Long-Term Intervention with Ischaemic Disease (LIPID)»-Studien, wurden mit Pravastatin bei Koronarpatienten mit normalem oder erhöhtem Cholesterin durchgeführt. Es zeigte sich gleich wie in der 4S-Studie eine Reduktion von Herzinfarkten, Hirninfarkten, Claudicatio intermittens und vaskulär bedingten Todesfällen [58, 59].

Nutzen der Statine

Diese Studien zeigten, dass Statine primärpräventiv Hirninfarkte nicht oder nur marginal zu vermindern mögen. Sekundärpräventiv führen Statine jedoch zu einer relativen Risikoreduktion zwischen 20 und 30%. Die absolute Risikoreduktion ist aber gering, da Hirninfarkte im Gegensatz zu Herzinfarkten bei Koronarpatienten seltene Ereignisse darstellen. Um einen Hirninfarkt zu vermeiden, müssen gegen 500 Koronarpatienten während eines Jahres behandelt werden, zur Vermeidung eines Herzinfarktes aber nur etwa 60 bis 70. Sekundärpräventionsstudien bei zerebrovaskulären Patienten stehen bis heute aus. Nach einem Hirnschlag beträgt das Rezidivrisiko um 5% pro Jahr, womit bei 1000 Patienten 50 Ereignisse pro Jahr zu erwarten sind. Bei einer relativen Risikoreduktion von 30% könnten deren 15 jährlich verhindert werden, bzw. es müssten bei dieser Hypothese zur Vermeidung eines Hirnschlages 67 Patienten während eines Jahres behandelt werden.

Eine Analyse der in der LIPID-Studie aufgetretenen Hirninfarkte ergab, dass die Häufigkeit aller Formen, der makro- und mikroangiopathisch und kardioembolisch bedingten und auch jene mit unbekannter Ursache gleichermaßen durch Pravastatin reduziert wurden. Die aufgrund der epidemiologischen Daten erwartete Zunahme der Hirnblutungen wurde bestätigt. Sie hielt sich verglichen mit der Abnahme der ischämischen Ereignisse jedoch in engen Grenzen.

Therapeutische Empfehlungen

Aufgrund der heutigen Datenlage ist zu empfehlen, Hirninfarktpatienten mit einem erhöhten Cholesterin (Gesamtcholesterin >5 mmol/l oder Quotient Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin >5,0) mit einem Statin zu behandeln. Bei normalen Werten ist von ihrem Gebrauch abzuraten und auch im höheren Alter ist Zurückhaltung geboten. Unter den in der Schweiz erhältlichen Statinen sind Pravastatin (Seli-pran®) und Simvastatin (Zocor®) klinisch am besten untersucht. Beide sind nebenwirkungsarm.

Literatur

- 1 Sacco RL, Wolf PA, Gorelick PB. Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond. *Neurology* 1999;53(7 Suppl 4):S15-S24.
- 2 Wannamethee SG, Perry IJ, Shaper AG. Nonfasting serum glucose and insulin concentrations and the risk of stroke. *Stroke* 1999;30(9):1780-6.
- 3 Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, Howard G, Cooper LS, Schmidt MI, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 1999;22(7):1077-83.
- 4 Hart CL, Hole DJ, Smith GD. Risk factors and 20-year stroke mortality in men and women in the Renfrew/Paisley study in Scotland. *Stroke* 1999;30(10):1999-2007.
- 5 Biessels GJ. Cerebral complications of diabetes: clinical findings and pathogenetic mechanisms. *Neth J Med* 1999;54(2):35-45.
- 6 Iwase M, Yamamoto M, Yoshinari M, Ibayashi S, Fujishima M. Stroke topography in diabetic and nondiabetic patients by magnetic resonance imaging. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;42(2):109-16.
- 7 Zunker P, Schick A, Buschmann HC, Georgiadis D, Nabavi DG, Edelmann M, et al. Hyperinsulinism and cerebral microangiopathy. *Stroke* 1996;27(2):219-23.
- 8 Napoli E, Franco N. Thromboxane A2 production in the pathogenesis of diabetic complications. *Minerva Endocrinol* 1998;23(1):1-5.
- 9 Okada S, Ichiki K, Tanokuchi S, Ishii K, Hamada H, Ota Z. Significance of metabolic and blood pressure factors in relation to microangiopathy and macroangiopathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Int Med Res* 1996;24(1):99-108.
- 10 Capron L. Mechanisms of macrovascular involvement in diabetic subjects. *Diabetes Metab* 1994;20(3 Pt 2):357-61.
- 11 Andresen JL, Rasmussen LM, Ledet T. Diabetic macroangiopathy and atherosclerosis. *Diabetes* 1996;45 (Suppl 3):S91-S94.
- 12 Frost D, Beischer W. Determinants of carotid artery wall thickening in young patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998;15(10):851-7.
- 13 Hadden DR, Patterson CC, Atkinson AB, Kennedy L, Bell PM, McCance DR, et al. Macrovascular disease and hyperglycaemia: 10-year survival analysis in Type 2 diabetes mellitus: the Belfast Diet Study. *Diabet Med* 1997;14(8):663-72.
- 14 Matsumoto K, Miyake S, Yano M, Ueki Y, Miyazaki A, Hiraok K, et al. Insulin resistance and classic risk factors in type 2 diabetic patients with different subtypes of ischemic stroke. *Diabetes Care* 1999;22(7):1191-5.
- 15 Lukovits TG, Mazzone TM, Gorelick TM. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease. *Neuroepidemiology* 1999;18(1):1-14.
- 16 Horowitz DR, Tuhim S. Stroke mechanisms and clinical presentation in large subcortical infarctions. *Neurology* 1997;49(6):1538-41.
- 17 Mendes I, Baptista P, Soares F, Oliveira V, Ferro JM. Diabetes mellitus and intracranial stenosis. *Rev Neurol* 1999;28(11):1030-3.
- 18 Kawamura T, Umemura T, Kanai A, Uno T, Matsumae H, Sano T, et al. The incidence and characteristics of silent cerebral infarction in elderly diabetic patients: association with serum-soluble adhesion molecules. *Diabetologia* 1998;41(8):911-7.
- 19 Inoue T, Fushimi H, Yamada Y, Kubo M, Udaka F, Kameyama M. The changes of lacunar state during a 5-year period in NIDDM. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;42(3):155-60.
- 20 Otsuki M, Hashimoto K, Morimoto Y, Kishimoto T, Kasayama S. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in atherosclerotic NIDDM patients. *Diabetes* 1997;46(12):2096-101.
- 21 Kameyama M, Fushimi H, Udaka F. Diabetes mellitus and cerebral vascular disease. *Diabetes Res Clin Pract* 1994;24 Suppl:S205-S208.

- 22 Wolffenbuttel BH, Heine RJ. Glycemic regulation and management of essential hypertension in diabetics with type 2 diabetes mellitus; the «United Kingdom prospective diabetes study» of diabetic complications. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143(23):1197-201.
- 23 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352(9131):837-53.
- 24 Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D, et al. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999;281(12):1112-20.
- 25 Bonita R, Scragg R, Stewart A, Jackson R, Beaglehole R. Cigarette smoking and risk of premature stroke in men and women. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6538):6-8.
- 26 Haapaniemi H, Hillbom M, Juvela S. Lifestyle-associated risk factors for acute brain infarction among persons of working age. *Stroke* 1997;28(1):26-30.
- 27 Haheim LL, Holme I, Hjerermann I, Leren P. Risk factors of stroke incidence and mortality. A 12-year follow-up of the Oslo Study. *Stroke* 1993;24(10):1484-9.
- 28 Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298(6676):789-94.
- 29 Bronner LL, Kanter DS, Manson JE. Primary prevention of stroke. *N Engl J Med* 1995;333(21):1392-400.
- 30 Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, et al. Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 1993;119(10):992-1000.
- 31 Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259(7):1025-9.
- 32 Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Alcohol and hemorrhagic stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA* 1986;255(17):2311-4.
- 33 Iso H, Kitamura A, Shimamoto T, Sankai T, Naito Y, Sato S et al. Alcohol intake and the risk of cardiovascular disease in middle-aged Japanese men. *Stroke* 1995;26(5):767-73.
- 34 Easton JD. Does alcohol prevent or cause stroke. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:375-80.
- 35 Hillbom M, Numminen H, Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke. *Stroke* 1999;30(11):2307-12.
- 36 Kiechl S, Willeit J, Rungger G, Egger G, Oberhollenzer F, Bonora E. Alcohol consumption and atherosclerosis: what is the relation? Prospective results from the Bruneck Study. *Stroke* 1998;29(5):900-7.
- 37 Paffenbarger Jr. RS, Jung DL, Leung RW, Hyde RT. Physical activity and hypertension: an epidemiological view. *Ann Med* 1991;23(3):319-27.
- 38 Evenson KR, Rosamond WD, Cai J, Toole JF, Hutchinson RG, Shahar E et al. Physical activity and ischemic stroke risk. The atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 1999;30(7):1333-9.
- 39 Gillum RF, Mussolino ME, Ingram DD. Physical activity and stroke incidence in women and men. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1996;143(9):860-9.
- 40 Lee IM, Hennekens CH, Berger K, Buring JE, Manson JE. Exercise and risk of stroke in male physicians. *Stroke* 1999;30(1):1-6.
- 41 Williams PT. High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Engl J Med* 1996;334(20):1298-303.
- 42 Williams PT. Physical activity and public health [letter]. *JAMA* 1995;274(7):533-4.
- 43 NIH Consensus Conference. Physical activity and cardiovascular health. NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. *JAMA* 1996;276(3):241-6.
- 44 Giles WH, Croft JB, Greenlund KJ, Ford ES, Kittner SJ. Total homocyst(e)ine concentration and the likelihood of nonfatal stroke: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Stroke* 1998;29(12):2473-7.
- 45 Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995;332(5):286-91.
- 46 Yoo JH, Chung CS, Kang SS. Relation of plasma homocyst(e)ine to cerebral infarction and cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1998;29(12):2478-83.
- 47 Gillman MW, Cupples LA, Gagnon D, Posner BM, Ellison RC, Castelli WP, et al. Protective effect of fruits and vegetables on development of stroke in men. *JAMA* 1995;273(14):1113-7.
- 48 Leaf A. Dietary prevention of coronary heart disease: the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99(6):733-5.
- 49 Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med* 1997;337(8):516-22.
- 50 Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 1995;346(8991-8992):1647-53.
- 51 Yano K, Reed DM, MacLean CJ. Serum cholesterol and hemorrhagic stroke in the Honolulu Heart Program. *Stroke* 1989;20(11):1460-5.
- 52 Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997;350(9085):1119-23. [published erratum appears in *Lancet* 1998;351(9095):70]
- 53 Furberg CD, Adams Jr. HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994;90(4):1679-87.
- 54 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-7.
- 55 The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
- 56 West of Scotland Coronary Prevention Group. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996;348(9038):1339-42.
- 57 Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279(20):1615-22.
- 58 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001-9.
- 59 The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339(19):1349-57.
- 60 Bogousslavsky J (ed.). *Stroke prevention by the practitioner*. Basel: Karger; 1999.

Sonderdrucke sind ab Herbst 2000 erhältlich bei der Schweizerischen Herzstiftung, Schwarztorstrasse 14, Postfach, 3000 Bern 14.

La version française suivra