

# Nicht-medikamentöser Behandlungsansatz bei arterieller Hypertonie: elektrische Aktivierung des Karotissinus-Baroreflexes

## Traitement non médicamenteux de l'hypertension artérielle: activation électrique du baroréflexe du sinus carotidien

Jürg Schmidli<sup>a</sup>, Markus Mohaupt<sup>b</sup>, Hannu Savolainen<sup>a</sup>, Yves Allemann<sup>c</sup>, Felix Frey<sup>b</sup>, Thierry Carrel<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Herz- und Gefässchirurgie

<sup>b</sup> Klinik und Poliklinik für Nephrologie und Hypertonie

<sup>c</sup> Klinik und Poliklinik für Kardiologie

Universitätsklinik, Inselspital, Bern

### Quintessenz

- Aus verschiedenen Gründen führt die medikamentöse Behandlung der arteriellen Hypertonie häufig nur zu einem unzureichenden Therapieerfolg.
- Die Messfühler im Hochdrucksystem sind die Barorezeptoren in den Gefässwänden des Karotissinus und der thorakalen Aorta.
- Die elektrische Aktivierung des Baroreflexes (das «Baropacing») – über afferente Fasern der Barorezeptoren – führt zu einer Blutdrucksenkung.
- In präklinischen Studien konnte ein mittelfristig anhaltender, blutdrucksenkender Effekt durch ein implantierbares elektrisches Gerät, welches den Baroreflex aktiviert, gezeigt werden.
- Klinische Studien sind nötig, um zu zeigen, ob die elektrische Aktivierung des Karotissinus-Baroreflexes in der Therapie der arteriellen Hypertonie Zukunft hat, sei es als alternative oder als adjuvante Behandlungsmethode zur rein medikamentösen Therapie.

### Quintessence

- *Le traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle ne donne souvent qu'un résultat mitigé, et ceci pour toutes sortes de raisons.*
- *Les senseurs dans le système hypertension sont les barorécepteurs des parois artérielles au niveau du sinus carotidien et de l'aorte thoracique.*
- *L'activation électrique du baroréflexe (ou «baropacing») – par les fibres afférentes des barorécepteurs – provoque une baisse de la tension artérielle.*
- *Un effet hypotenseur persistant à moyen terme d'un appareil électrique implantable, activant le baroréflexe, a pu être démontré dans des études précliniques.*
- *Il faut encore des études cliniques pour démontrer si l'activation électrique du baroréflexe du sinus carotidien a un avenir dans le traitement de l'hypertension artérielle, que ce soit comme méthode de traitement alternative ou adjuvante à un traitement uniquement médicamenteux.*

*Traduction Dr G.-A. Berger*



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 303 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 304 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

### Einleitung

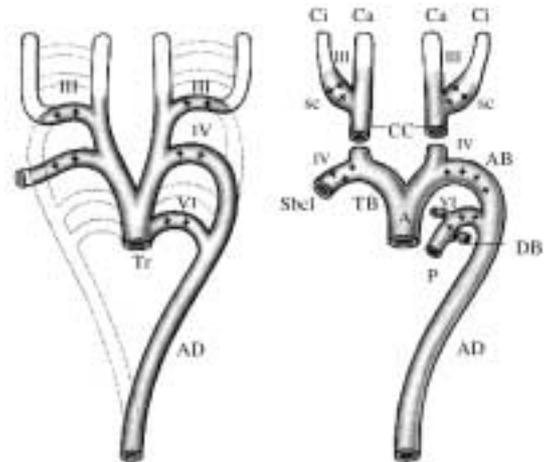
Die heutige Behandlung der arteriellen Hypertonie erfolgt nebst einer Kontrolle der Risikofaktoren fast ausschliesslich medikamentös. Viele Patienten sprechen ungenügend auf die antihypertensive Behandlung an [1]. Zielblutdruckwerte werden (z.B. in Deutschland) nur etwa in 12% der Patienten erreicht [2]. Gründe dafür können sein, dass sekundäre Hypertonieformen unerkannt (oder unbehandelt) bleiben, dass die Medikamente nicht ausreichend dosiert werden (oder dosiert werden können) oder dass die Compliance bei Patienten mit Mehrfachtherapie ungenügend ist. Ausserdem ist in 5% aller Hypertoniker von einer «Therapieresistenz» auszugehen [3]. Deshalb sind neue Ansätze in der Behandlung der arteriellen Hypertonie unbedingt notwendig. Eine Möglichkeit ist die elektrische Aktivierung des Baroreflexes über die Stimulation von afferenten Fasern der Barorezeptoren. Diese befinden sich vorwiegend im Karotissinus und im Aortenbogen. Koch hat 1931 bereits die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufs beschrieben und die embryologische Entwicklung schematisch dargestellt [4] (Abb. 1 ). Die Nervenfasern der Barorezeptoren wurden von Abraham histologisch-anatomisch analysiert [5], und Muratori hat deren anatomischen Sitz anschaulich illustriert [6] (Abb. 2 .

### Funktion und Systemkomponenten des Baroreflexes

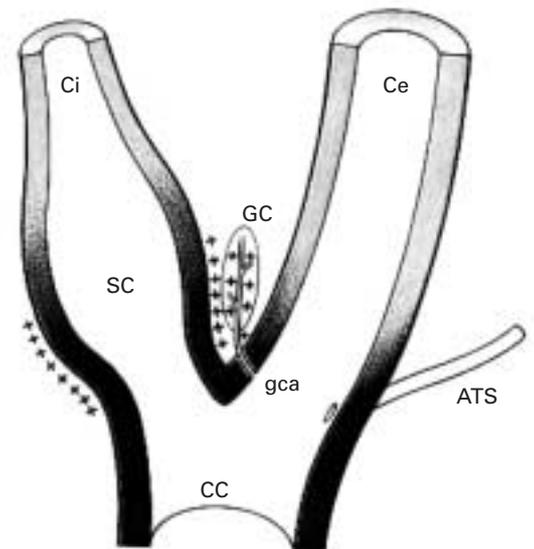
Der Funktionszustand des Kreislaufsystems wird an verschiedenen Stellen des kardiovaskulären Systems ständig gemessen (Abb. 3 ). Diese Messwerte werden in Kreislaufzentren, u.a. der Medulla oblongata, in depressorischen Zentren verschaltet und entsprechend den Anforderungen der Kreislauf-Homöostase ständig beantwortet. Auch hypothalamische Zentren wie die Formatio reticularis werden sekundär einbezogen [7]. Zielgrössen dieser Regulation sind der totale periphere Widerstand und das Herzzeitvolumen. Die Regulation erfolgt neural über Vagus- und Sympathikusefferenzen und/oder über hormonale Mechanismen. Kurzwirksam sind Wirkungen von Katecholaminen und ADH. Dagegen reguliert das Renin-Angiotensin-II-Aldosteron-System eher mittel- und langfristig. Aber auch weitere Funktionen des ZNS werden durch den Baroreflex dämpfend beeinflusst. Dazu zählen die Atmung, der Muskeltonus, die efferente  $\gamma$ -Innervation der Muskelspindeln und die Muskeleigenreflexe. Karotissinusdehnung führt bei Tieren auch zu motorischer Inaktivität und Schlaf [8].

Die Messfühler, welche die Stellwertgrösse überprüfen, befinden sich an strategisch wichtigen Orten der Kreislaufregulation. Die Messfühler im

Hochdrucksystem sind Barorezeptoren der Gefässwand der thorakalen Aorta sowie des Karotissinus, welcher so den Blutzustrom zum ZNS kontrolliert [9]. Barorezeptorische Afferenzen des Karotissinus werden durch den Karotissi-



**Abbildung 1.** Umwandlung der Aortenbögen vom Embryo (links) zum Erwachsenen (rechts). Der Karotissinus (sc) stammt vom 3. Aortenbogen (III) ab. Barorezeptoren (++) sind am Karotissinus, aber auch an der rechten Subklavia (Sbcl), am adulten Aortenbogen (AB) und am Ductus Botalli (DB) vorhanden. AD: Aorta descendens; TB: Truncus brachiocephalicus; CC: Carotis communis; Ci: Carotis interna; Ce: Carotis externa; A: Aorta ascendens; P: Pulmonalarterie; AB: Aortenbogen (nach Koch [4]).



**Abbildung 2.** Schematische Darstellung der Karotisbifurkation beim jungen Erwachsenen. Die dunkle Wand symbolisiert mehr die elastische Wandstruktur, die weisse die muskuläre Struktur; dazwischen (gestrichelt) der Wandabschnitt mit gemischter Struktur. ++: Nervenendigungen der Barorezeptoren; SC: Karotissinus; GC: Glomus caroticus; gca: Glomus-caroticus-Arterie; ATS: Arteria thyroidea superior; Ce: Carotis externa; Ci: Carotis interna; CC: Carotis communis (nach Muratori [6]).

nusnerv, den ein Fasergeflecht im Bereich des Sinus speist und der ein Teil des N. glossopharyngeus darstellt, zum Hirnstamm geführt. Die Barorezeptoren sind Proportional-Differential-Fühler, die den Blutdruck und die Druckanstiegsgeschwindigkeit messen, das heisst, auf einen Blutdruckanstieg bzw. Anstieg der Blutdruckamplitude bereits pulssynchron mit einem Frequenzanstieg reagieren. Auf einen Anstieg

der Frequenz dieses Nerven reagieren sympathische Efferenzen mit einer erniedrigten und vagale Efferenzen mit einer erhöhten Aktivität und umgekehrt [10]. Damit werden einerseits Kapazitätsgefässe reguliert, aber auch direkt am Herzen das Herzzeitvolumen angepasst. Eine kürzlich erschienene Übersichtsarbeit referiert den Effekt der Barorezeptorenaktivität im Rahmen der Herz-Kreislauf-Regulation ausführlich [11]. Die kurzfristige Beeinflussbarkeit des Kreislaufs durch den Karotissinusreflex zeigt sich in verschiedenen Untersuchungen, in denen eine mechanische Stimulation mittels Halsmanschetten zur Erhöhung des transmuralen Druckes im Karotissinus angewendet wurde [12–14].

Eine Denervierung des Karotissinus führt zu starken Blutdruckschwankungen mit einer weiten Streuung des arteriellen Mitteldruckes [15], aber unter Umständen auch zu andauernder Blutdruckerhöhung [16]. Bei chronischer Erhöhung des Blutdruckes kommt es zu einer Adaptation des Baroreflexes mit einer Sollwertverstellung [17]. Schon früh wurde postuliert, dass eine verminderte Hemmung vasomotorischer Zentren durch ein Resetting arterieller Barorezeptoren zu einer inadäquat hohen sympathischen Aktivität und somit zur Aufrechterhaltung der Hypertonie beiträgt [18]. Bei chronisch denervierten Patienten nach bilateraler Karotidglomustumorsektion findet sich ein Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes [19]. Dies weist auf die Relevanz des Karotissinusreflexes für die Blutdruckregulation hin.

Aus diesen Ausführungen kann gefolgert werden, dass eine Stimulation des Karotissinus, genauer dessen afferenten Schenkels, der in der Gefässwand liegenden Fasern von Barorezeptoren oder auch des Karotissinusnervs (das «Baropacing») zu einer Blutdrucksenkung führen muss. Schon früh wurden erste erfolgreiche klinische Versuche mit Baropacing durchgeführt [20, 21], die aber später an technischen Unzulänglichkeiten der Geräte scheiterten. Allerdings gibt es neue Daten und Erkenntnisse, die diesem Vorgehen eine Chance geben.

Dass die direkte elektrische Stimulation des Karotissinus den Blutdruck senken kann, konnte bei Hunden gezeigt werden (Abb. 4B). In einer Akutstudie am Inselspital Bern konnte demonstriert werden, dass der Mensch gleich reagiert [22]. Bei elektiver Karotidarterektomie wurde dabei der freigelegte Karotissinus, d.h. die in der Gefässwand liegenden barorezeptorischen Afferenzen, elektrisch mittels einer Sonde stimuliert (Abb. 4A). Die Impulse wurden von einem externen Impulsgeber generiert. In Abständen von einer Minute wurde die elektrische Stimulation schrittweise von 1 Volt auf maximal 6 Volt erhöht. Es kam zu einer signifikanten Reduktion des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks (Abb. 5). Patienten,

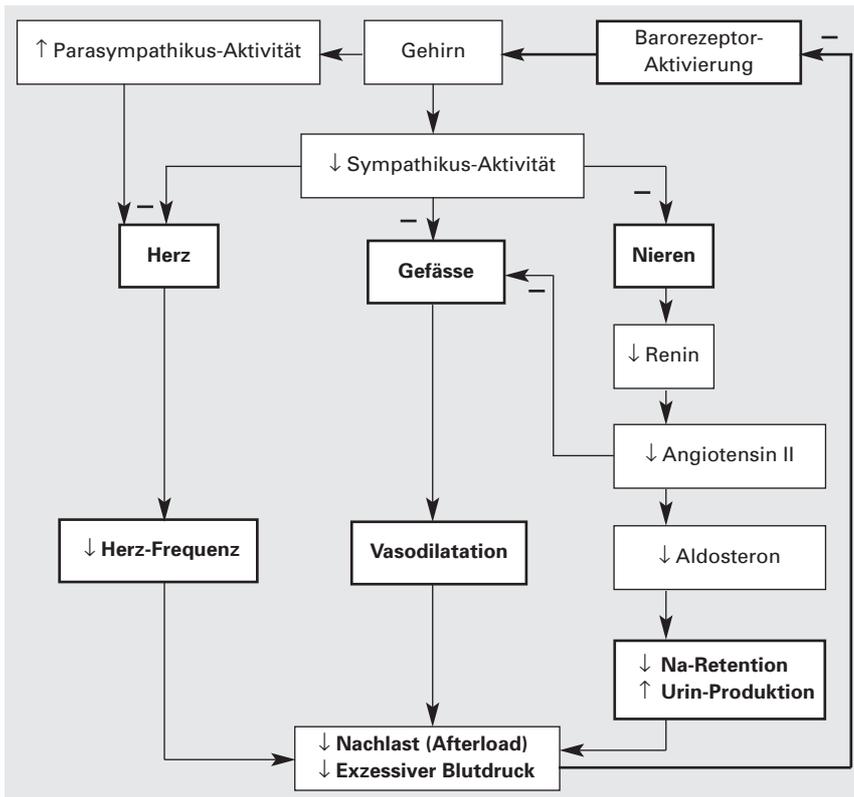


Abbildung 3. Schematische Darstellung des Baroreflexes mit Rückkopplungswege (Feedback).

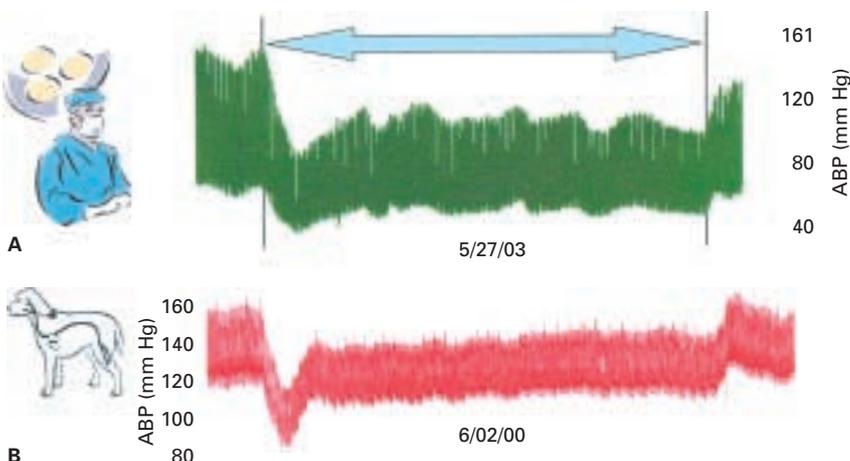


Abbildung 4. Intraarteriell gemessene Blutdruckkurve beim Menschen (A) und beim Hund (B) unter kurzzeitiger Stimulation des Karotissinus. Nach Beginn der Stimulation (blauer Pfeil) wird eine Senkung des Blutdrucks erreicht. Nach Beendigung der Stimulation (Ende blauer Pfeil) steigt der Blutdruck wieder an.

deren Operation in Lokalanästhesie durchgeführt wurde, hatten eine stärkere Blutdruckreaktion als Patienten in Allgemeinnarkose.

### Implantation eines Karotissinus-Stimulators

Tatsächlich implantiert wurde eine neue Generation von Karotissinus-Stimulatoren, die bei Hunden unter chronischer Stimulation erfolg-

reich zu einer Blutdrucksenkung führten [23] (Abb. 6 [6]). Während sechs Monaten fand keine Adaptation des Effektes (im Sinne einer Tachyphylaxie) statt. Weitere tierexperimentelle Langzeitstudien laufen unter Berücksichtigung der lokalen Reaktion der silikonbeschichteten Elektroden um die Karotiden sowie der Lebensdauer der Batterie des Impulsgenerators. Im März 2004 begann am Inselspital Bern eine Studie mit chronischer Implantation eines blutdrucksenkenden Stimulators bei Patienten mit therapieresistanter Hypertonie. Das Gerät wird einen Monat nach Implantation angeschaltet und die elektrische Therapie kann, auch tageszeitabhängig, dem Blutdruckverhalten unter gleichbleibender antihypertensiver Medikation angepasst werden. Auf die mittelfristigen Ergebnisse kann man gespannt sein.

### Ausblick

Es könnte Wirklichkeit werden, dass ein implantierbares Gerät als Antihypertensivum eingesetzt werden kann. Zielgruppen für eine solche Behandlung wären Patienten mit medikamentös unkontrollierbarer Hypertonie und auch Patienten mit stark variabler Blutdruckamplitude, wie zum Beispiel Diabetiker mit fehlender nächtlicher Blutdruckabsenkung oder Blutdrucksteigerung bei gleichzeitiger orthostatischer Reaktion, die eine medikamentöse Therapie erschwert oder verunmöglicht.

Zusammenfassend besteht Gewissheit, dass die elektrische Aktivierung des Baroreflexes durch Stimulation der Afferenzen der Barorezeptoren in der Karotissinuswand zu einer Blutdrucksenkung führen kann. Es besteht eine gewisse (berechtigte) Hoffnung, dass das Blutdruckverhalten bei vorher therapieresistenten Patienten mit arterieller Hypertonie durch die Implantation eines elektrischen Gerätes, ähnlich einem Herzschrittmacher, günstig beeinflusst werden könnte. Die laufende Implantationsstudie wird dies zu beweisen haben.

Patient 006 Systolic Pressure

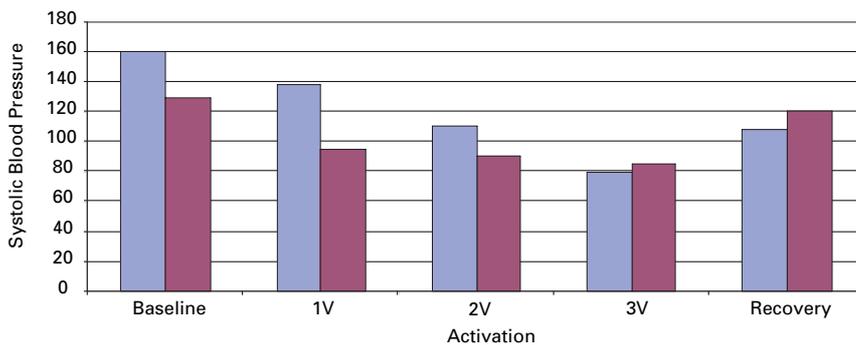


Abbildung 5.

Blutdruckverhalten bei einem 67jährigen Patienten; rechtsseitige Stimulation in Lokalanästhesie. Der systolische Blutdruck sinkt von 160 mm Hg bei der ersten Stimulation (blau) auf 80 mm Hg bei 3 Volt. Bei der 2. Stimulation (rot) sinkt er von 129 mm Hg auf 83 mm Hg.

Canine Mean Arterial Blood Pressure Dose Response Test

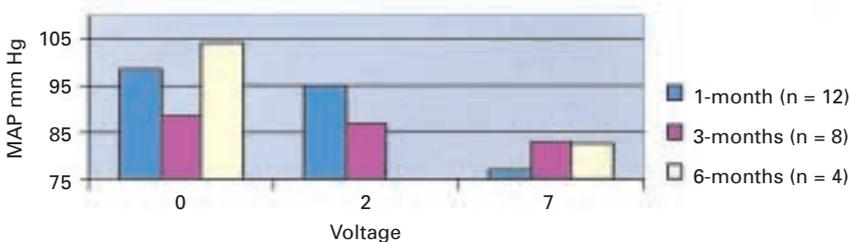


Abbildung 6.

Blutdruckverhalten bei Hunden mit Implantation eines blutdrucksenkenden Stimulators. Die hämodynamische Wirkung ist auch nach 6 Monaten erhalten. Hier gezeigt: Die Blutdrucksenkung beim Dosisstest (dose response test) unter Stimulation mit 7 Volt (nach Lohmeier [23]).

### Literatur

- 1 Elliot WJ. The economic impact of hypertension. *J Clin Hypertens* 2003;5:3-13.
- 2 Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22:11-9.
- 3 Erdine S, Arat-Özkan A. Resistant hypertension. *Eur Soc Hypertension Newsletter: Update on hypertension management* 2003;15:1-2.
- 4 Koch E. Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufs. In: Kisch B (Hrsg.). *Ergebnisse der Kreislaufforschung*. Band 1. Dresden: Steinkopff; 1931.
- 5 Abraham A. Structure and endings of the aortic fibers in the aortic arch of man with a reference to cholinesterase activity of the pressor receptors. *Z Mikrosk Anat Forsch* 1956;62:194-228.

- 6 Muratori G. Histological observations on the structure of the carotid sinus in man and mammals. In: Kezdi P (ed.). *Baroreceptors and Hypertension*. Oxford: Pergamon; 1967. p. 253-65.
- 7 Izzo PN, Deuchars J, Spyer KM. Localization of cardiac vagal preganglionic motoneurons in the rat: immunocytochemical evidence of synaptic inputs containing 5-hydroxytryptamine. *J Comp Neurol* 1993;327:572-83.
- 8 Koch E. Die nervöse Bedeutung des arteriellen Blutdrucks. *Herzneuosen und moderne Kreislauftherapie*. IX. Fortbildungslehrgang in Bad Nauheim. Dresden: Steinkopff; 1932.
- 9 Rea RF, Thames MD. Neural control mechanisms and vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993;4:587-95.

- 10 Chapleau MW, Abboud FM. Neuro-cardiovascular regulation: from molecules to man. Introduction. *Ann N Y Acad Sci* 2001;940:xiii-xxii.
- 11 Davos CH, Davies LC, Piepoli M. The effect of baroreceptor activity on cardiovascular regulation. *Hellenic J Cardiol* 2002;43:145-55.
- 12 Furlan R, Diedrich A, Rimoldi A, Palazzolo L, Porta C, Diedrich L, et al. Effects of unilateral and bilateral carotid baroreflex stimulation on cardiac and neural sympathetic discharge oscillatory patterns. *Circulation* 2003;108:717-23.
- 13 Fadel PJ, Stromstad M, Wray DW, Smith SA, Raven PB, Secher NH. New insights into differential baroreflex control of heart rate in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H735-43.
- 14 Ogoh S, Wasmund WL, Keller DM, O-Yurvati A, Gallagher KM, Mitchell JH, et al. Role of central command in carotid baroreflex resetting in humans during static exercise. *J Physiol* 2002;543:349-64.
- 15 Guyton AC, Coleman TG, Fourcade JC, Navar LG. Physiologic control of arterial pressure. *Bull N Y Acad Med* 1969;45:811-30.
- 16 Trasher TN. Baroreceptors and the long-term control of blood pressure. *Exp Physiol* 2004;89:331-41.
- 17 Izzo JJJ, Taylor AA. The sympathetic nervous system and baroreflexes in hypertension and hypotension. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:254-63.
- 18 Shepherd JT. Franz Volhard lecture. Increased systemic vascular resistance and primary hypertension: the expanding complexity. *J Hypertens Suppl* 1990;8(7):S15-27.
- 19 Smit AAJ, Timmers HJLM, Wieling W, Wagenaar M, Marres HAM, Lenders JWM, et al. Long-term effects of carotid sinus denervation on arterial blood pressure in humans. *Circulation* 2002;105:1329-35.
- 20 Weidmann P, Keusch G. Behandlung des therapieresistenten Hochdrucks. *Schweiz Med Wschr* 1977;107:1081-93.
- 21 Peters T. Aspects of electrical carotid sinus nerve stimulation. A view on its past, present and future application in the treatment of hypertension and angina pectoris. *Stimulocoeur* 1985;4:140-50.
- 22 Schmidli J, Savolainen H, Irwin E, Peters T, Cain C, Martin R, et al. A completely new treatment for hypertension? *J Hypertens* 2004;22(Suppl 2):S252.
- 23 Lohmeier TE, Irwin ED, Rossing MA, Serdar DJ, Kieval RS. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypotension. *Hypertension* 2004;43:306-11.

**Korrespondenz:**

Dr. med. Jürg Schmidli  
Klinik für Herz-  
und Gefässchirurgie  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
[juerg.schmidli@insel.ch](mailto:juerg.schmidli@insel.ch)