

Journal für **Hypertonie**

Austrian Journal of Hypertension

Österreichische Zeitschrift für Hochdruckerkrankungen

**Therapeutische Blutdrucksenkung
durch ein aktives Implantat: Ein
neues Verfahren zur Behandlung der
medikamentös therapierefraktären
Hypertonie**

Peters TK

Journal für Hypertonie - Austrian

Journal of Hypertension 2008; 12

(3), 22-27

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie



Österreichische Gesellschaft für
Hypertensiologie
www.hochdruckliga.at

Indexed in EMBASE/Scopus

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Therapeutische Blutdrucksenkung durch ein aktives Implantat: Ein neues Verfahren zur Behandlung der medikamentös therapierefraktären Hypertonie

T. K. Peters

Kurzfassung: Wenn Hochdruckpatienten trotz medikamentöser Compliance unter einer Kombination aus mindestens 3 Antihypertensiva und ohne behandelbare sekundäre Ursache einen unkontrollierten Blutdruck aufweisen, kann eventuell ein neues, in der Entwicklung befindliches aktives Implantat angewandt werden. Diese Übersicht beschäftigt sich mit der Entwicklung und den frühen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit eines aktiven implantierbaren Gerätes zur chronischen elektrischen Stimulation der Gefäßwand der Karotisbifurkation. Das neue Gerät ist ähnlich wie ein Defibrillator vollständig implantierbar. Das seit langem bekannte und auch klinisch untersuchte Wirkprinzip basiert darauf, dass den in der Blutdruckregulation beteiligten zentralnervösen Strukturen durch elektrische Aktivierung von barorezeptorischen Afferenzen ein „erhöhter Blutdruck vorgetäuscht“ wird. Das zentrale Nervensystem „antwortet“ darauf mit Anpassungen der neurohumoralen Regulation, deren Ergebnis eine „reflektorische“ Blutdrucksenkung ist. Eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung von Daten aus 2 klinischen Studien (in Europa und den USA) führte 2007 zur Marktzulassung in Europa (CE-Kennzeichnung). Gegen Ende 2007 waren mehr als 60 Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt worden. Langzeitdaten einer begrenzten Anzahl von Pa-

tienten haben gezeigt, dass auch nach 12 Monaten der systolische Blutdruck im Mittel um mehr als 25 mmHg nachhaltig reduziert war, wobei die medikamentöse Begleittherapie unverändert war. Es wurden keine unerwarteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet, so dass sich diese neue Methode als Alternative bei Patienten mit schlechter Prognose unter stark hypertensiven Blutdruckwerten eignet. Die Risikobewertung hat insbesondere perioperative Risiken wie Infektionen und Verletzungen zu berücksichtigen. Allerdings könnte diese neue Therapie trotz einer notwendigerweise konservativen Risikobewertung einen Beitrag zur künftigen Behandlung von vielen „unkontrollierten“ Hochdruckpatienten leisten, insbesondere auch dann, wenn die medikamentöse Therapie schlecht vertragen wird.

Abstract: Therapeutic Reduction of Blood Pressure Using an Active Implantable Device: A New Method to Treat Drug Treatment-Refractory Hypertension. When compliant hypertensive patients are uncontrolled and refractory to a combination regimen of at least 3 drugs without a treatable secondary cause, a new device-based treatment under development may be indicated. This review deals with the development and early safety and efficacy

data of an active implantable device for the chronic electrical stimulation of baroreceptor-afferent nerve fibres in the vessel wall of the carotid artery bifurcation. Although the principle of such a treatment has been known for a long time, a new device is being developed which is fully implantable similar to a cardiac defibrillator and can be programmed to deliver electrical stimulation impulses to both carotid bifurcations. Early data with a positive benefit vs risk assessment from 2 clinical studies (in Europe and the USA) led to certification with the CE mark in 2007, i. e. the approval of marketing in Europe. By the end of 2007, more than 60 patients were treated with the device in the context of clinical studies. Long-term data are available in a limited number of patients and have shown sustained systolic blood pressure reductions of more than 25 mmHg after 12 months of treatment. No unexpected serious adverse events have been reported so far. Considering this new treatment as an alternative in patients with a poor prognosis when remaining severely hypertensive has to take into regard operative risks such as infections and injury. Despite such a conservative risk assessment, this new treatment might contribute to the future treatment of many currently uncontrolled patients. **J Hyperton 2008; 12 (3): 22–7.**

■ Einleitung

Mit der hier vorgelegten Übersicht soll über ein in der Entwicklung befindliches medizinisches Gerät berichtet werden, das verspricht, in Zukunft die Behandlung von pharmakologisch „austherapierten“ und bisher „unkontrollierten“ Hypertonikern zu verbessern. Ende 2007 wurde dafür die europäische Marktzulassung (CE-Kennzeichnung) erteilt.

■ Physiologischer und biomedizinisch-technischer Hintergrund

Eine Rolle der arteriellen Barorezeptoren bzw. des Baroreflexes in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks wurde für Jahrzehnte als vernachlässigbar betrachtet [1–3], sie wird aber in letzter Zeit wieder untersucht und diskutiert [4, 5]. Fest steht jedoch, dass pharmakologische Wirkprinzipien, die sich auf den Einfluss des autonomen Nervensystems in der Herz-Kreislaufregulation stützen, als erfolgversprechend eingeschätzt werden [6, 7].

Das hier im Folgenden beschriebene Gerät ist zwar technisch neu, basiert aber auf Prinzipien und Erfahrungen der letzten 50 Jahre mit der elektrischen Aktivierung des sogenannten „Baroreflexes“. Bereits 1957 untersuchten Björn Folkow et al. während einer Operation im Bereich der Karotisbifurkation die hämodynamische Wirkung einer akuten elektrischen Reizung des Karotissinusnervs [8, 9]. In den 1960-er Jahren wurde die elektrische Karotissinusnervenreizung erstmals zur Behandlung der refraktären Hypertonie vorgeschlagen [10] und teilimplantierbare Geräte wurden entwickelt. Reizenergiezufuhr und Kontrolle erfolgten von außen. Erste klinische Daten über Falldarstellungen wurden besonders Ende der 1960-er und Anfang der 1970-er Jahre publiziert [11–16]. Die Ergebnisse waren bemerkenswert. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde der diastolische Blutdruck ohne Begleitmedikation, bzw. unter der vorher schlecht oder nicht wirksamen Begleitmedikation normalisiert. Da die Implantate passiv waren, konnten auch noch Jahrzehnte nach der Erstimplantation die Kontrolle und Steuerung der Stimulationsgeräte untersucht bzw. die Reizparameter optimiert werden. Die Entwicklung neuer Implantate und einer Steuerung der Reizung mit Rückkopplung des Reizerfolges, ähnlich wie bei den natürlichen Barorezeptoren, wurde möglich und untersucht [17–20].

Korrespondenzadresse: Dr. med. habil. Tim K. Peters, CH-4125 Riehen, Wendelinsgasse 10; E-Mail: TDPeters@aol.com

Allerdings verlor die Industrie, insbesondere der Hersteller des einzigen damals vermarkteten Gerätes (Medtronic), das Interesse. Besonders die ACE-Hemmer wurden als vielversprechende neue Substanzklasse zur endgültigen Kontrolle der Hypertonie begrüßt [21].

Zu Beginn dieses Jahrhunderts wurde dann in den USA durch eine kleine Medizintechnikfirma in Minneapolis, Minnesota (CVRx Inc.) eine Neuentwicklung begonnen, deren entscheidende neue Ansätze eine Vollimplantation des Impulsgenerators und die bilaterale Reizung der Gefäßwand im Bereich der Karotisbifurkation sind. Erste akute Untersuchungen an Patienten, die sich einer elektiven Karotisoperation (meist Endarterektomien) unterzogen, ergaben, dass die akute einseitige Reizung der Gefäßwand am Karotissinus mit aufgelegten Reizelektroden zu einer reizspannungsabhängigen Blutdrucksenkung mit Bradykardie führt [22]. Das Konzept einer Gefäßwandreizung gegenüber der Reizung von anatomisch distinkten Nerven war damit schlüssig realisiert. Im Prinzip ergibt sich zur Nervenreizung nur der Unterschied, dass in der Karotiswand eine relativ ungeordnete Struktur von zum Nervenursprung verlaufenden barorezeptorischen Afferenzen durch den elektrischen Reiz „rekrutiert“ wird, während die Nervenreizung je nach Reizspannung und Elektrodenkonfiguration alle afferenten und efferenten Nervenfasern im Querschnitt des Nervenbündels zu reizen vermag.

Das hier vereinfacht dargestellte Wirkprinzip der Methode basiert darauf, dass den an der Blutdruckregulation beteiligten zentralnervösen Strukturen durch elektrische Aktivierung von barorezeptorischen Afferenzen ein „erhöhter Blutdruck“ „vorgetauscht“ wird (Abb. 1). Das zentrale Nervensystem „antwortet“ darauf mit Anpassungen der efferenten Aktivität von Sympathikus und Vagus, deren Ergebnis eine „reflektorische“ Blutdrucksenkung ist.

Tierexperimentelle Untersuchungen an wachen, chronisch instrumentierten Hunden haben gezeigt, dass eine derartige chronische bilaterale Stimulation der Karotisgefäßwand zu einer deutlichen und stabilen Blutdrucksenkung führt, unabhängig davon, ob es sich um normotensive [23] oder um Tiere mit experimentell erzeugtem Hochdruck handelt [24, 25]. Für seine grundlegende Arbeit zu diesem Ansatz erhielt Tom Lohmeier den „Harry Goldblatt Award“ der American Heart Association [23]. Schon früher zeigte die kurzfristige hämodynamische Wirkung einer elektrischen Karotissinusnervenreizung keine Antagonisierung durch das Renin-Angiotensin-System [26]. Für die Langzeitwirkung unter mehrtägiger chronischer Stimulation wurde dies von Lohmeier bestätigt [27].

Klinische Studien

Seit 2004 wird dieses therapeutische Prinzip in klinischen Studien in Europa und den USA untersucht, deren Prüfprotokolle vom Autor maßgebend mitkonzipiert wurden. Die europäische Studie wird an 9 Zentren in der Schweiz, den Niederlanden, Deutschland, Polen, Lettland und der Tschechischen Republik durchgeführt. In den USA wurde eine kleine Studie mit weniger als 15 Patienten im Jahr 2007 abgeschlossen. Weltweit waren bis Ende 2007 etwas mehr als 60 Patienten mit den neuen Geräten implantiert worden. Haupt-

einschlusskriterien der Studie(n) sind: (1) Eine unkontrollierte Hypertonie mit Blutdruckwerten über 160 mmHg systolisch und/oder 90 mmHg diastolisch trotz einer dokumentierten und fortgesetzten maximalen medikamentösen Therapie mit mindestens 3 Substanzklassen, davon mindestens ein Diuretikum. Dies entspricht im Wesentlichen den JNC VII-Kriterien [28]. (2) Ausgeschlossen werden behandelbare sekundäre Hypertonieformen sowie Non-Compliance-Patienten.

Die chirurgische Implantationstechnik wurde erstmals 2006 eingehend beschrieben [29]. Im Prinzip wird in 3 Schritten und mit 3 Hautschnitten unter allgemeiner Narkose implantiert. Die ersten beiden Schritte sind: (1) Darstellung der Karotisbifurkationen beidseits und (2) Suche nach der besten Position der jeweiligen Reizelektrode vor endgültiger Implantation. Hierbei werden akute kurzzeitige (meist einminütige) Probereizungen durchgeführt, die Blutdruckreaktion gemessen und mit Positionsveränderungen nach rostral oder kaudal, bzw. Rotation der Elektroden wird versucht, die beste, d. h. stärkste Blutdrucksenkung zu erzielen. Als sehr gute intraoperative Reaktion wird eine Senkung des systolischen Blutdrucks um 15–25 mmHg bei Verminderung der Herzfrequenz um 7–12 Schläge/min. bei Reizparametern von 3 Volt und einer Reizfrequenz von 100 Hz angesehen. Sobald die besten Positionen gefunden sind und beidseits die Elektroden an der Gefäßwand fixiert wurden, werden als letzte Schritte der Impulsgenerator in einer subklavikulären Tasche implantiert und Tunnel für die Elektrodenzuleitung geformt. Nach Durchleitung und Anschluss der bilateralen Elektroden erfolgt noch ein kurzer Funktionstest bzw. wird die Integrität der Implantate durch eine Impedanzmessung kontrolliert. Wie beim Veith Symposium in New York (2007) berichtet [30], dauerte die Implantationsoperation einschließlich der Platzierung und wiederholten Testung der Elektroden bei 57 Patienten an 14 Zentren in Europa (8 Kliniken) und den USA (6 Kliniken) $3,4 \pm 0,9$ Stunden. Weltweit waren 15 Chirurgen an den Implantationen beteiligt.

Bis auf einen zweiten postoperativen Funktionstest vor Entlassung aus der stationären Behandlung bleibt der Impulsge-

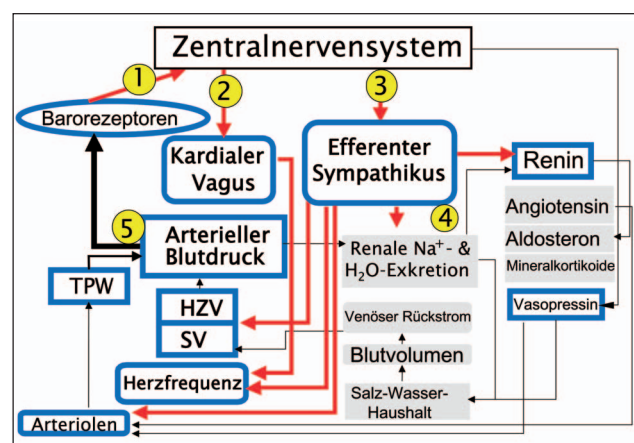


Abbildung 1: Vereinfachtes Schema der Blutdruckregulation. Die Aktivität barorezeptorischer Afferenzen (1) wird zentralnervös durch Vagus (2) und Sympathikus (3) beantwortet. Neurohumorale Signale und Umstellungen beeinflussen u. a. das Renin-Angiotensin-System, den Salz-Wasser-Haushalt (4), peripheren Widerstand und das Herzzeitvolumen. Der arterielle Blutdruck (5) schließt den Regelkreis. HZV: Herzzeitvolumen; SV: Schlagvolumen; TPW: totaler peripherer Widerstand.

nerator während des ersten postoperativen Monats ausgeschaltet. Nach diesem ersten Monat beginnt die eigentliche Behandlung mit dem Implantat.

Während des ersten Behandlungsjahres werden zuerst (bis zum 4. postoperativen Monat) monatliche Nachuntersuchungen durchgeführt. Danach werden die Untersuchungsabstände auf 3 Monate erhöht und alle Patienten mindestens 3 Jahre nachbeobachtet.

Mit einer weiteren klinischen Studie ist bereits 2007 in den USA und Europa begonnen worden. Hier sollen kontrollierte Langzeitergebnisse an einer größeren Zahl von Patienten ($n > 200$) erhoben werden, wobei nach Implantation bei einem Drittel der Patienten der Impulsgeber für eine Dauer von mindestens einem halben Jahr noch nicht zur Behandlung eingeschaltet wird. Daten der behandelten Patienten (zwei Drittel des Kollektivs) werden zum Abschluss ihrer ersten 6-monatigen Behandlung mit dieser Kontrollgruppe verglichen. Die Impulsgeber der Patienten der Kontrollgruppe werden danach eingeschaltet und deren eigentliche Behandlung beginnt. Einer Verblindung der Patienten und der behandelnden

Ärzte darüber, welcher Behandlungsgruppe der einzelne Patient angehört wird dadurch Rechnung getragen, dass die therapeutische Programmierung und das Einschalten durch unabhängige Hilfskräfte erfolgt.

■ Publizierte Ergebnisse

Über die akute Blutdrucksenkung im Rahmen der an den Studienteilnehmern monatlich durchgeführten Reizuntersuchungen wird von Tordoir et al. berichtet [29]. Es konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit der Reizung auch nach 3-monatiger Behandlung aufrechterhalten ist (Abb. 2) und dass die akute Wirksamkeit wie in der ersten Studie [22] deutlich von der Reizspannung abhängt.

In Tabelle 1 sind die wichtigsten bisher publizierten Ergebnisse zur Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz zusammengefasst:

Über klinische Behandlungsergebnisse im Rahmen der europäischen Studie wurde erstmals 2006 auf der ESH-Tagung in Madrid berichtet [31]. Anhand der Daten von 12 Patienten wurde gezeigt, dass nach Ende der 3-monatigen Behandlung sowohl systolischer und diastolischer Blutdruck als auch die Pulsfrequenz signifikant gesenkt waren (Tab. 1). Es wurden keine unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkungen und auch keine pathologischen Blutdruckabfälle oder Bradykardien berichtet.

Auch ein Jahr nach Beginn der Behandlung ist die Blutdruckantwort erhalten bzw. legen die Daten nahe, dass die Blutdruckwerte nach weiteren Monaten der Behandlung weiter sinken können, wie 2007 dann auf der ESH-Tagung in Mailand berichtet wurde [32]. Aus der Kurzmitteilung kann entnommen werden, dass Ende 2006 bereits 30 Patienten im Rahmen der europäischen Studie behandelt wurden. 13 von ihnen (6 ♀/7 ♂) im Alter von 51 ± 9 Jahren und einem BMI $32 \pm 7 \text{ kg/m}^2$ waren im Mittel bereits $21,9 \pm 5$ Monate in Behandlung. Die Behandlungsergebnisse sind ebenfalls in Tabelle 1 dargestellt. Die Blutdruckantwort nach 3-monatiger Behandlung ist auch nach 12 Monaten erhalten. Alle diese Daten sind statistisch signifikant. Eine Reduktion des systolischen Blutdrucks nach 3 Monaten um mindestens 20 mmHg wurde bei 9

Abbildung siehe
Printversion

Abbildung 2: Systolischer Blutdruck bei 16 Patienten während akuter Tests der elektrischen Baroreflexaktivierung. Unter bilateraler Aktivierung wird die Stimulationsamplitude des Impulsgenerators für jeweils 5 min. in Schritten von 1 Volt von 0–6 Volt erhöht. Der mittlere systolische Blutdruck bei jedem Schritt ist angegeben. Die ersten Tests (1 Monat nach Implantation = offene Symbole) wurden vor dem Beginn der chronischen Therapie durchgeführt. Zum 4-Monatstest (geschlossene Symbole) wurde das Gerät für ca. 5–30 min. abgeschaltet, bevor die akute Stimulation begann. Reprinted from [29]. © 2007, with permission from Elsevier/European Society of Vascular Surgery.

Tabelle 1: Publizierte vorläufige Ergebnisse der Klinischen Studien in Europa und den USA

Kurzmitteilung	ESH Madrid 2006 [31]	ESH Milan 2007 [32]		ACC Chicago 2007 [33]	
Ort der Studie(n)	EU	EU		EU + US	
Behandlungsdauer	3 Mo	3 Mo	12 Mo	3 Mo	6 Mo
Patienten (n)	12	13	13	26	21
Kontrollwerte					
Systolischer Blutdruck (mmHg)	189 ± 33	189 ± 32	—	187 ± 30	—
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	116 ± 22	118 ± 24	—	112 ± 21	—
Pulsfrequenz (Schläge/min.)	83 ± 11	81 ± 12	—	81 ± 11	—
Systolischer Blutdruck bzw. *Änderung unter Behandlung (mmHg)	165 ± 31	160 ± 28	150 ± 28	$-26^* \pm 20$	$-21^* \pm 32$
Diastolischer Blutdruck bzw. *Änderung unter Behandlung (mmHg)	99 ± 17	101 ± 14	92 ± 16	$-17^* \pm 14$	$-16^* \pm 17$
Pulsfrequenz bzw. *Änderung unter Behandlung (Schläge/min.)	68 ± 8	70 ± 10	71 ± 15	$-12^* \pm 11$	$-9^* \pm 10$

von 13 (69 %) Patienten beobachtet, nach 12 Monaten war dieser Anteil etwas grösser ($10/13 = 77\%$). Die Begleitmedikation, die während der ersten 3 Behandlungsmonate entsprechend dem Prüfplan konstant gehalten werden sollte, blieb auch im Zeitraum bis zu 12 Monaten konstant, wie anhand der Anzahl der Substanzklassen in Kombination gezeigt wurde (Kontrolle: $4,5 \pm 1,4$; nach 3 Monaten: $4,5 \pm 1,2$; nach 1 Jahr: $4,5 \pm 2,2$). Die reguläre Lebensdauer der Batterie des Impulsgenerators wird mit 2–3 Jahren angegeben. Bei 6 der 13 Patienten (46 %) wurden die Impulsgeneratoren operativ ersetzt, bei 2 Patienten bereits zweimal.

Vorläufige kurzzeitige Ergebnisse beider Studien an insgesamt 26 Patienten aus Europa und den USA waren auf der ACC-Tagung 2007 berichtet worden. Hier wurde die Wirksamkeit der Behandlung nach 3 bzw. 6 Monaten untersucht und durch signifikante mittlere Blutdrucksenkungen dokumentiert (Tab. 1). Die ESH nahm die Ergebnisse zum Anlass, speziell über diese Präsentation zu berichten [33].

Zum Zeitpunkt der ESH-Tagung (Sommer 2007) wurde dann über die Wirksamkeit nach 12-monatiger Behandlung bei bereits 16 Patienten berichtet (Abb. 3). Mit steigenden Patientenzahlen und längerer Behandlungsdauer werden bisherige Ergebnisse bestätigt bzw. erhärtet.

In einer vor Kurzem publizierten Fallstudie wird berichtet, dass ein Therapiebeginn mit dem neuen Gerät während einer hypertensiven Krise in der Lage ist, die Kontrolle des Blutdrucks zu verbessern bzw. die Krise zu behandeln [34]: Bei einer Studienpatientin am Inselspital in Bern sollte, wie im Prüfplan vorgesehen, die Behandlung 1 Monat nach der Implantationsoperation eingeleitet werden. Wegen einer hypertensiven Krise, die 10 Tage nach der Implantationsoperation auftrat, begannen die behandelnden Ärzte nach Rücksprache mit der örtlichen Ethikkommission und dem Studienponsor die Behandlung dieser Patientin vorzeitig und konnten durch das Einschalten des Impulsgenerators den Blutdruck reproduzierbar deutlich senken.

■ Verträglichkeit und Sicherheit der Behandlung

Das wichtigste Risiko besteht in der unter Allgemeinnarkose durchgeführten Implantationsoperation mit 3 Inzisionen und einer im Mittel etwas mehr als dreistündigen Gesamtdauer des Eingriffs. Bei Implantaten steht immer das Infektionsrisiko im Vordergrund. Im Folgenden werden die aus den bisherigen Veröffentlichungen berichteten Daten wiedergegeben: Bei 4 Patienten traten postoperativ Infektionen auf, die in 3 Fällen durch Explantation beherrscht wurden. 3 Patienten starben im Verlauf der Studien: Einer an den Folgen einer respiratorischen Insuffizienz im Zusammenhang mit einem angioneurotischen Ödem, das am ersten postoperativen Tag auftrat, ein weiterer durch Suizid und der dritte Patient an einem Myokardinfarkt. Eine Verbindung mit der Anwendung des Gerätes bzw. mit der Therapie wurde für alle 3 Todesfälle verneint. Eine nach Implantation beobachtete Parese des Nervus hypoglossus steht im Zusammenhang mit einer intraoperativen Traumatisierung bei Platzierung der Reizelektrode.

Zusammengefasst wird, dass es im Rahmen der laufenden Studien zu keinen unerwarteten schwerwiegenden Ereignissen

sen kam, die mit dem Eingriff zur Implantation und/oder dem Gerät und seiner Nutzung zusammenhängen. Zu den häufigsten mit dem Gerät zusammenhängenden unerwünschten Ereignissen und/oder Wirkungen gehören Parästhesien und Schmerzen sowie Hustenanfälle, die bei höheren Reizströmen bzw. Reizspannungen direkter Ausdruck von unerwünschter Reizausbreitung sind. Derartige Missempfindungen treten im Allgemeinen jedoch nur während der Untersuchungen zur Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Reizamplitude und Reizantwort auf (Abb. 2). Bei der Programmierung der Implantate wird darauf geachtet, dass es während der therapeutischen Stimulation nicht zur Einstellung von Reizparametern kommt, die solche Symptome der „Überstimulation“ hervorrufen.

Entsprechend der Erteilung der europäischen Marktzulassung gemäß europäischer Richtlinie 93/42/EWG über Medizinprodukte, Anhang I, sind etwaige Risiken verglichen mit der nützlichen Wirkung für den Patienten vertretbar und mit einem hohen Maß des Schutzes von Gesundheit und Sicherheit vereinbar.

■ Diskussion

Eine unkontrollierte Hypertonie auf der Basis einer Therapie-resistenz ist relativ selten [35–39], stellt jedoch eine besondere Herausforderung an den Therapeuten dar. In schweren Fällen, nach intensiver Abklärung von Ursachen des sekundären Bluthochdrucks, besonders auch des Hyperaldosteronismus [40], könnte die hier beschriebene, nicht-pharmakologische Behandlung angewendet werden.

Wie referiert und gezeigt, sind weder Behandlungsansatz noch die Methode neu, aber dank neuerer Technologie und einer seriösen klinischen Entwicklung steht ein Implantat zur chronischen Reizung barorezeptorischer Afferenzen zur Verfügung, das physiologische Mechanismen der Blutdruckregulation nutzen kann. Zur zentralnervösen Regulation des Blutdrucks kann auf Übersichten verwiesen werden [41, 42].

Dass eine elektrische Aktivierung barorezeptorischer Afferenzen den Blutdruck senken kann ist unbestritten, jedoch

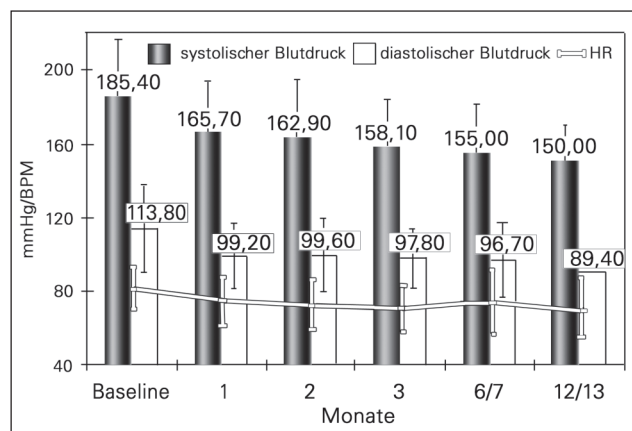


Abbildung 3: Daten zum Zeitpunkt der ESH-Tagung im Juni 2007. Ordinate: Systolischer und diastolischer Blutdruck sowie Herzfrequenz (HR) bei einer Kohorte von 16 Patienten im Verlauf des ersten Jahres der Behandlung (Abszisse). Als Kontrolle (Baseline) dienen die Werte zum Zeitpunkt des ersten Monats nach der Implantationsoperation. Dargestellt sind die Ergebnisse automatischer nicht-invasiver Blutdruckmessungen zu den regulären Follow-up-Terminen der klinischen Studie.

wurde früher gemeint, dass eine „Adaptation“ der Blutdrucksenkung gegensteuern könnte [43]. Eine derartige Gegenregulation wurde bisher weder tierexperimentell bei wachen, chronisch instrumentierten Tieren, noch bei der chronischen therapeutischen Anwendung beobachtet. Bemerkenswert ist jedoch, dass unter Therapie die Blutdruckwerte nach einjähriger Behandlung mit dem neuen Gerät mindestens ebenso gesenkt sind wie nach den ersten 3 Monaten. Da die therapeutische Stimulation nicht zu einer zu starken Blutdrucksenkung oder zu starken bradykarden Reaktion führt, wäre es aber möglich, dass die barorezeptorischen Afferenzen aus dem Aortenbogen zu einer zentralnervösen Integration und Dämpfung der Reizantworten führen können und damit „Überreaktionen“ vorbeugen. Dafür spricht, dass es unter Therapie mit den neuen Geräten zu keinen pathologischen Orthostasereaktionen kommt. Hinweise auf eine aufrechterhaltene „physiologische“ Kreislaufregulation unter Alltagsbedingungen und am Kipptisch konnten schon zu dem früheren Therapieprinzip gezeigt werden [18, 19].

Zusammengefasst ergibt sich aus den bisherigen und vorläufigen Ergebnissen, deren Darstellung anscheinend aus kommerziellen Erwägungen heraus sehr breit „gestreut“ wurde, ein deutlicher therapeutischer Erfolg bei Patienten, deren medikamentöse Therapie „ausgereizt“ zu sein scheint. Ein größerer Teil der Studienpatienten sind außerdem „Minoxidilversager“ [34].

Die bisher berichteten Therapieergebnisse und schwerwiegenden Ereignisse und Nebenwirkungen der Methode haben im Zusammenhang mit der europäischen Zulassung (CE-Zertifizierung) zu einer positiven Nutzen-Risiko-Einschätzung geführt. Dennoch geben die Risiken zu bedenken, dass es sich nicht um eine „einfache Alternative“ zum bewährten pharmakologischen Behandlungsarmamentarium handeln kann. Hervorzuheben sind besonders die perioperativen Ereignisse [29] und das bei Implantaten erhöhte Infektionsrisiko [44]. Es muss unbedingt abgewogen werden, für welche der schwer behandelbaren bzw. medikamentös therapieresistenten Patienten eine solche invasive Behandlung angezeigt ist. Im Vordergrund stehen sicher zuerst Hochrisikopatienten, bei denen eine Blutdrucksenkung besonders vor einem Schlaganfall schützen soll. Auch bei systolischem Blutdruck weit oberhalb der Grenzwerte der Leitlinien führt eine medikamentöse Drucksenkung zu einer dramatischen Risikominderung [45], sodass bei derartigen Patienten ein deutlicher Nutzen zu erwarten ist. Allerdings wird auch empfohlen, mit dieser neuen Alternative früher zu beginnen [34].

Wie sieht die Zukunft dieses therapeutischen Ansatzes aus?

Eine Weiterentwicklung der Geräte ist sicher wünschenswert, der Zeithorizont dafür ist aber unbekannt und eher pessimistisch zu sehen. Erstens sind die Geräte groß, d. h. das Implantatvolumen entspricht zur Zeit dem der ersten implantierbaren Defibrillatoren. Der Batterieverbrauch der Therapie ist um bis zu 100-fach höher als bei konventionellen Herzschrittmachern, sodass erst neue moderne Batterien bei gleicher Lebensdauer zu einer Halbierung des Volumens oder zur Verdoppelung der Batteriekapazität führen werden. Wünschenswert wären beide Konsequenzen, da sowohl eine Verminderung des Implantatvolumens als auch eine Verlängerung der

Batterielebensdauer das operative Infektionsrisiko senken. Das allgemeine Operationsrisiko ist u. a. eine Funktion der Dauer der Implantation. Eine nur unilaterale Implantation der Reizelektroden verkürzt die Implantationsoperation um ca. 1–1,5 Stunden und es wird zu untersuchen sein, ob eine einseitige Reizung therapeutisch sinnvoll und ausreichend ist bzw. ob in Zukunft nur einseitig implantiert werden kann, was neben einer Risikominderung auch eine Verminderung des Batterieverbrauchs zur Folge hätte. Kleinere Reizelektroden wären von Vorteil, wenn sie energetisch wirksamer wären und durch ein geringeres Implantatvolumen und eine kleinere Implantatoberfläche auch das Infektionsrisiko mindern würden. Eine Verbesserung der Reizprogrammierung wäre ebenfalls wünschenswert, denn die aktuell verfügbaren und klinisch untersuchten Geräte sind „dumm“, d. h. im Vergleich zur normalen Blutdruckregulation, bei der es eine Rückkopplung zwischen aktuellem Blutdruck und der afferenten Aktivität zum Stammhirn gibt (Abb. 1), bleibt die chronische Reizung ohne Rückkoppelung auf den Therapieerfolg. Hier haben frühe Entwicklungen mit den alten Therapieverfahren bereits „intelligente“ Lösungen untersucht [18–20], und es wäre zu hoffen, dass die Industrie anspruchsvolle Lösungen sucht und findet. Diese könnten sowohl eine Reizsteuerung durch das EKG als auch eine Rückkoppelung der pulssynchronen Gefäßdehnung als „Blutdrucksurrogat“ auf die Stimulationsparameter beinhalten.

Parallel zu einer technischen Weiterentwicklung werden Langzeitdaten der zur Zeit begonnenen klinischen Studie helfen, die Therapieergebnisse zu interpretieren, da hier auch Labordaten zum Renin-Angiotensin-System sowie zu den Katecholaminen verfügbar sein werden.

Weitere Indikationen der Methode sind denkbar: Erste tierexperimentelle Ergebnisse weisen auf eine Wirksamkeit der chronischen elektrischen Karotissinusstimulation bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz hin [46, 47]. Ein im Prinzip ähnlicher Ansatz, nämlich die therapeutische Stimulation des zervikalen Vagusnervs, wird tierexperimentell, aber auch schon klinisch, untersucht [48–50]. Wirkmechanismus ist hier neben efferentem direkten Einfluss eventuell auch eine Reizung barorezeptorischer (vom Aortenbogen) sowie anderer kardio-pulmonaler Afferenzen, die ca. 80 % der Fasern im Vagusnerv ausmachen.

Es bleibt zu erwarten und zu hoffen, dass die neue Methode wenigstens so wohlwollend kritisch betrachtet wird, dass ihr Potential zur Blutdrucksenkung bei sonst unbehandelbaren Patienten weiter gezeigt werden kann und für Patienten und behandelnde Ärzte erfahrbar wird, womit dann auch eine größere Datenbasis verfügbar würde. Zuerst bietet sich eine Teilnahme geeigneter Patienten an den laufenden Studien an.

■ Relevanz für die Praxis

Bei Hochdruckpatienten mit Therapieresistenz unter Mehrfach-Kombinationstherapie unter Ausschluss sekundärer Ursachen und einer Non-Compliance kann ein aktives Implantat langfristig den Blutdruck senken. Wirkprinzip ist eine chronische elektrische Aktivierung des Baroreflexes. Zuerst bietet sich an, geeignete Patienten an laufenden klinischen Studien teilnehmen zu lassen.

Literatur:

- Cowley AW, Liard JF, Guyton AC. Role of the baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ Res* 1974; 32: 564–76.
- Cowley AW. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 1992; 72: 231–85.
- Smit AAJ, Timmers HJLM, Wieling W, Wagenaar M, Marres HAM, Lenders JWM, von Montfrans GA, Karemaker JM. Long-term effects of carotid sinus denervation on arterial blood pressure in humans. *Circulation* 2002; 105: 1329–35.
- Sleight P. Arterial baroreflexes can determine long-term blood pressure. Baroreceptors and hypertension: time for a re-think? *Exp Physiol* 2004; 89: 331–5.
- Thrasher TN. Baroreceptors, baroreceptor unloading, and the long-term control of blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R819–R827.
- Grassi G. Sympathetic deactivation as a goal of nonpharmacologic and pharmacologic antihypertensive treatment: Rationale and options. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5: 277–80.
- Watschinger B. Das Autonome Nervensystem als therapeutischer Ansatzpunkt. *J Hypertonie* 2003; 7 (Sonderheft 1): 8–11.
- Hamberger CA, Carlsten A, Folkow B. Some cardiovascular observations during radical neck dissection. *Cancer* 1957; 10: 938–43.
- Carlsten A, Folkow B, Grimby G, Hamberger CA, Thulesius O. Cardiovascular effects of direct stimulation of the carotid sinus nerve in man. *Acta Physiol Scand* 1958; 44: 138–45.
- Griffith LCS, Schwartz SI. Electrical stimulation of the carotid sinus nerve in normotensive and renal hypertensive dogs (Abstract). *Circulation* 1963; 28: 730.
- Bilgutay AM, Lillehei CW. Treatment of hypertension with an implantable electronic device. *JAMA* 1965; 191: 113–7.
- Schwartz SI, Griffith LS, Neistadt A, Hagfors N. Chronic carotid sinus nerve stimulation in the treatment of essential hypertension. *Am J Surg* 1967; 114: 5–15.
- Agishi T, Temples J, Peirce EC. Electrical stimulation of the carotid sinus nerve as an experimental treatment of hypertension. *J Surg Res* 1969; 9: 305–9.
- Epstein SE, Beiser GD, Goldstein RE, Stampfer M, Wechsler AS, Glick G, Braunwald E. Circulatory effects of electrical stimulation of the carotid sinus nerves in man. *Circulation* 1969; 40: 269–76.
- Brest AN, Wiener L, Bachrach B. Bilateral carotid sinus nerve stimulation in the treatment of hypertension. *Am J Cardiol* 1972; 29: 821–5.
- Wagner J, Korsukewitz J, Meyer W, Dittberner KH, Zerbst E, Schaede A. Carotid sinus-nerve-stimulation. *Dtsch Med Wochenschr* 1973; 98: 37–43.
- Peters T, Koralewski HE, Wagner J, Zerbst E. Closed loop control of the cardiovascular system by means of an electronic baroreceptor analog. In: IFAC Symposium on Control Mechanisms in Bio-und Ecosystems Proceedings. Vol. 4. Leipzig, 1977: 46–53.
- Peters TK, Koralewski HE, Zerbst E. Blood pressure and heart rate changes during physical activity upon heart rate feedback-controlled electrical carotid sinus nerve stimulation. *Int J Cardiol* 1989; 22: 389–92.
- Peters TK, Rüdell H, Zerbst E. Changes in blood pressure and heart rate during passive upright tilt upon electrical carotid sinus nerve stimulation. *Int J Cardiol* 1990; 26: 31–6.
- Peters TK, Koralewski HE, Zerbst E. Search for optimal frequencies and amplitudes of therapeutic electrical carotid sinus nerve stimulation by application of evolution strategy. *Artif Organs* 1989; 13: 133–43.
- Peach MJ. Renin-angiotensin system: Biochemistry and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1977; 57: 313–70.
- Schmidli S, Savolainen H, Eckstein F, Irwin E, Peters TK, Martin R, Kieval R, Cody R, Carrel T. Acute device-based blood pressure reduction: Electrical activation of the carotid baroreflex in patients undergoing elective carotid surgery. *Vascular* 2007; 15: 63–9.
- Lohmeier TE, Irwin ED, Rossing MA, Sedar DJ, Kieval RS. Prolonged activation of the baroreflex produces sustained hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 306–11.
- Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Dwyer TM, Barrett AM, Irwin ED, Rossing MA, Kieval RS. Renal denervation does not abolish sustained baroreflex-mediated reductions in arterial pressure. *Hypertension* 2007; 49: 373–9.
- Lohmeier TE, Dwyer RM, Irwin ED, Rossing MA, Kieval RS. Prolonged activation of the baroreflex abolishes obesity-induced hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1307–14.
- Peters TK, Kaczmarczyk G. Plasma renin activity during hypotensive responses to electrical stimulation of carotid sinus nerves in conscious dogs. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 1–8.
- Lohmeier TE, Dwyer TM, Hildebrandt DA, Irwin ED, Rossing MA, Sedar DJ, Kieval RS. Suppression of the renin-angiotensin system contributes to the reduction in arterial pressure produced by prolonged baroreflex activation. *Hypertension* 2004; 44: 500.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–72.
- Tordoir J, Scheffers I, Schmidli J, Savolainen H, Liebeskind U, Hansky B, Herold U, Irwin E, Kroon A, de Leeuw P, Peters TK, Kieval R, Cody R. An implantable carotid sinus baroreflex activating system: Surgical technique and short-term outcome from a multi-center feasibility trial for the treatment of resistant hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 414–21.
- Schmidli JD, Savolainen H, Tordoir J, Liebeskind U, Hansky B, Belobradec Z, Krievins D, Irwin ED, Peters TK. Update on the Rheos system for treating drug resistant hypertension with an implantable carotid sinus stimulator: Will it be important to vascular surgeons? Veith-Symposium New York 2007 Abstracts (in press).
- de Leeuw PW, Kroon AA, Scheffers I, Tordoir J, Schmidli J, Mohaupt M, Allemann Y, Jordan J, Engeli S, Liebeskind U, Luft FC, Eckert S, Hansky B, Kieval R, Cody R, Rossing M, Irwin E, Peters T. Baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: Preliminary efficacy and safety results from the Rheos DEBuT-HT study in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2006; 24 (Suppl 4): S300–S301.
- Scheffers I, Schmidli J, Kroon AA, Tordoir J, M. Mohaupt, Allemann Y, Jordan J, Engeli S, Liebeskind U, Luft FC, Eckert S, Hansky B, Kieval R, Peters TK, de Leeuw PW. Sustained blood pressure reduction by baroreflex hypertension therapy with a chronically implanted system: long-term data from the Rheos DEBuT-HT study in patients with resistant hypertension. *J Hypertens* 2007; 25 (Suppl 2): S141–S142.
- de Leeuw PW, Bisognano J, Cody RJ. Chronic treatment of resistant hypertension with an implantable device: preliminary results of European and United States trials of Rheos™ baroreflex activation. ACC Late-Breaking Emerging Technologies Session 2406 at <http://www.eshonline.org/education/congresses/2007/acc/art1> [Accessed March 6, 2008].
- Mohaupt MG, Schmidli J, Luft FC. Management of uncontrollable hypertension with a carotid sinus stimulation device. *Hypertension* 2007; 50: 825–28.
- Auer J, Berent R. Der schwer einstellbare Hochdruckpatient. *J Hypertonie* 2002; 6 (Sonderheft 3): 27–8.
- Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens* 2005; 23: 1441–4.
- Moser M, Setaro JF. Clinical practice: Resistant or difficult-to-control hypertension. *N Engl J Med* 2006; 355: 385–92.
- Slany J, Magometschnigg D, Mayer G, Pichler M, Pilz H, Rieder A, Scherthaner G, Skrabal F, Silberbauer K, Stoschitzky K, Watschinger B, Zweiker R. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Hypertonie 2007 – Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie. *J Hyperton* 2007; 11 (Sonderheft 1): 7–11.
- Slany J. Umsetzung der Hypertonie-Guidelines in der Praxis. *J Hyperton* 2007; 11 (Sonderheft 1): 13–5.
- Ouzan J, Péault C, Lincoff AM, Carré E, Mertes M. The role of spironolactone in the treatment of patients with refractory hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 333–9.
- Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 335–46.
- Kirchheim HR, Just A, Ehmke H. Physiology and pathophysiology of baroreceptor function and neuro-hormonal abnormalities in heart failure. *Basic Res Cardiol* 1998; 93 (Suppl 1): 1–22.
- Seller H. Erregbarkeitsänderungen der propriozeptiven Kreislaufreflexe. *Therapie-woche* 1973; 23: 4291–2.
- Voigt A, Shalaby A, Saba SF. Rising rates of cardiac rhythm management device infections in the United States: 1996 through 2003. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 590–1.
- Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, Macmahon S, Neal B. PROGRESS Collaborative Group. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: The PROGRESS trial. *J Hypertens* 2006; 24: 1201–8.
- Zucker IH, Hackley JF, Cornish KG, Hiser BA, Anderson NR, Kieval R, Irwin ED, Sedar DJ, Peuler JD, Rossing MA. Chronic baroreceptor activation enhances survival in dogs with pacing-induced heart failure. *Hypertension* 2007; 50: 904–10.
- Gupta RC, Imai M, Cody RJ, Irwin ED, Rossing MA, Sabbah HN. Baroreflex activation therapy normalizes gene expression of components of the beta-adrenergic receptor signaling pathway in LV myocardium of dogs with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2007; 28 (Abstract Suppl): 818–9.
- Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 2004; 109: 120–4.
- Gupta RC, Mishra S, Rastogi S, Zaca V, Sabbah HN. Long-term electric vagus nerve stimulation activates the neuregulin-1 cardioprotective pathway in left ventricular myocardium of dogs with heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27 (Abstract Suppl): 476.
- De Ferrari GM, Ben Ezra O, Ajmone-Marsan N, Revera M, Landolina M, Otero A, Tavazzi L, Schwartz PJ. Chronic vagal stimulation in patients with heart failure is feasible, safe and appears beneficial. *Eur Heart J* 2006; 27 (Abstract Suppl): 330.

Dr. med. habil. Tim K. Peters

Facharzt für pharmazeutische Medizin. Medizin-studium an der Freien Universität Berlin und akademisch-wissenschaftliche Tätigkeit am Institut für Physiologie ebendort. Langjährige Tätigkeit in verantwortlichen internationalen Positionen der klinischen Forschung multinationaler Unternehmen der pharmazeutischen Industrie und der Medizintechnik. Seit 2003 selbständig: Beratungstätigkeit für die pharmazeutische Industrie, Kapitalbeteiligungsgesellschaften sowie Unternehmen der Medizintechnik. Bis 2007 auch als „European Medical Director“ für CVRx Inc. tätig.



Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung