

©Borgis

*Monika Duda

Zaburzenie równowagi współczulno-przywspółczulnej w chorobach układu sercowo-naczyniowego

Sympathetic-parasympathetic imbalance in cardiovascular disease

Zakład Fizjologii Klinicznej, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Andrzej Beręsewicz

Słowa kluczowe

współczulny układ nerwowy, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, baroreceptory tętnicze, angiotensyna II, osmolarność, nerki

Key words

sympathetic nervous system, hypertension, heart failure, baroreceptors, angiotensin II, osmolarity, kidney

Adres/address:

*Monika Duda
Zakład Fizjologii Klinicznej CMKP
ul. Marymoncka 99/103, 01-813 Warszawa
tel. +48 (22) 569-38-40
fax +48 (22) 569-37-12
mduda@cmkp.edu.pl

WSTĘP

Autonomiczny układ nerwowy (AUN) jest głównym regulatorem ogólnoustrojowej homeostazy, w tym homeostazy układu sercowo-naczyniowego. W czasie „odpoczynku i trawienia” (ang. *rest and digest*) przewagę regulacyjną zyskuje część przywspółczulna AUN, a w czasie „walki i ucieczki” (ang. *fight and flight*) – część współczulna. Aktywacja współczulna, związana z sytuacjami stresowymi, jest procesem

Streszczenie

Autonomiczny układ nerwowy (AUN) odgrywa istotną rolę w kontroli i regulacji ogólnoustrojowej homeostazy. Badania kliniczne i eksperymentalne wskazują, że ważnym elementem patomechanizmu chorób układu sercowo-naczyniowego, niewydolności nerek oraz takich stanów jak zespół kardiometaboliczny, otyłość i cukrzyca jest przewlekły wzrost aktywności części współczulnej AUN. Chociaż dokładny mechanizm tego zjawiska nie jest dokładnie poznany, to istotną rolę przypisuje się zaburzeniom funkcjonowania: 1) obwodowych receptorów, czyli baro-, chemo- i ergoreceptorów, 2) struktur centralnych kontrolujących obwodową aktywność układu współczulnego, takich jak neurony obszaru przedniego brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego (RVLM) oraz jądra przykomorowego podwzgórza (PVN) oraz 3) dróg eferentnych. Proponowanych jest kilka innych czynników, które mogą chronicznie podwyższać aktywność części współczulnej AUN, należą do nich m.in.: zaburzenia funkcjonowania nerek, wzrost osmolarności płynów zewnątrzkomórkowych oraz wiele czynników humoralnych takich jak tlenek azotu (NO), angiotensyna II i reaktywne formy tlenu. Niniejszy artykuł przybliża aktualną wiedzę na temat udziału przewlekłej aktywacji układu współczulnego w rozwoju nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca.

Summary

The autonomic nervous system plays a pivotal role in the control and regulation of the body homeostasis. There is growing evidence that chronic abnormal activation of the sympathetic subdivision of autonomic nervous system is involved in the pathogenesis of several cardiovascular, renal and metabolic diseases. Although the precise mechanisms of sympathetic excitation are not fully understood, considerable evidence suggests that are likely related to changes in: 1) peripheral baroreceptors, chemoreceptors and ergoreceptors reflexes, 2) central site that integrate sympathetic outflow, i.e. neurons of rostral ventrolateral medulla (RVLM) and paraventricular nucleus (PVN) and 3) efferent signal transduction. However, the cardiovascular diseases are associated with increase in mean level of sympathetic activity and there other factors may be implicated e.g.: alter kidney activity, increase in extracellular fluid osmolality, and host of humoral factors including NO, angiotensin II and reactive oxygen species. This review focused on the potential mechanism underlying sympathetic activation in cardiovascular diseases.

krótkotrwałym, skutkującym szybko przemijającymi zmianami czynnościowymi. Natomiast długotrwała aktywacja współczulna jest zjawiskiem niekorzystnym, uczestniczącym w rozwoju wielu chorób, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego. W niniejszym artykule zostaną omówione następujące zagadnienia: 1) związek między nadaktywnością współczulną i chorobami układu krążenia, 2) czynnościowa organizacja AUN i koncepcja fizjologicznej równowagi

współczulno-przywspółczulnej oraz 3) mechanizmy przewlekłej aktywacji współczulnej w różnych stanach kardiologicznych.

WZROST AKTYWNOŚCI WSPÓŁCZULNEJ W CHOROBYCH UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Wielu chorobom układu sercowo-naczyniowego (np. nadciśnienie tętnicze i niewydolność serca) (1, 2), niewydolności nerek (3), a także zaburzeniom metabolicznym (otyłość, cukrzyca, zespół kardiometaboliczny) (4) towarzyszy stan chronicznej nierównowagi współczulno-przywspółczulnej, który skutkuje przewlekłą nadaktywnością części współczulnej AUN. Najlepiej to zagadnienie zostało scharakteryzowane w przypadku nadciśnienia tętniczego (NT) i niewydolności serca (NS).

U chorych z NT spoczynkowa nadaktywność układu współczulnego przejawia się wzrostem stężenia noradrenaliny we krwi (2). Występuje ona już we wczesnym okresie u osób z NT granicznym (5) oraz u młodych osób z rodzinną historią NT (6). Analiza regionalnego uwalniania katecholamin pokazuje, że wzrost aktywności współczulnej dotyczy przede wszystkim serca i nerek, gdzie stężenie noradrenaliny wzrastało o odpowiednio 250 i 70% (7) i jest to prawdopodobnie wypadkową zwiększonego uwalniania noradrenaliny (wtórnie do zwiększonej aktywności nerwów współczulnych) i jej upośledzonego wychwytu zwrotnego (8). O nadaktywności współczulnej u chorych z NT świadczą również wzrost aktywności nerwów współczulnych mięśni szkieletowych (ang. *muscle sympathetic nerve activity* – MSNA), szczególnie w grupie pacjentów z NT pierwotnym i naczyniowo-nerwowym (9, 10). W modelach eksperymentalnych NT pokazano również wzrost aktywności nerwowych nerwów współczulnych (11).

Podobnie, spoczynkowa aktywność współczulna rośnie wraz z zaawansowaniem NS mierzonym w skali NYHA i stopniowo zyskuje przewagę nad aktywnością przywspółczulną. Objawia się to postępującym wzrostem stężenia noradrenaliny we krwi i sercu. W łagodnej postaci NS poziom podnosi się 3-4-krotnie, natomiast w schyłkowej postaci nawet 50-krotnie (1, 12). Tu również obserwujemy dysproporcje w uwalnianiu noradrenaliny, i tak: najwyższe stężenie neuroprzebieżnika występuje w sercu, mniejsze w nerkach, mięśniach szkieletowych, wątrobie i jelitach, a w płucach nie zmienia się (12). Sercowy wzrost uwalniania noradrenaliny towarzyszy już łagodnym postaciom NS, w nerkach i mięśniach wzrost pojawia się dopiero w zaawansowanym stadium NS (13). U pacjentów z niedokrwinną NS opisano również nadaktywność nerwów współczulnych mięśni szkieletowych (14), a u zwierząt z NS dodatkowo wzrost aktywności nerwowych nerwów współczulnych (15). Ze wzrostem aktywności sercowych nerwów współczulnych w NS związanych jest wiele niekorzystnych efektów, takich jak: (a) zaburzenia obiegu Ca^{2+} w kardiomiocytach, które prowadzą do spadku kurczliwości serca (16),

(b) wzrost spontanicznego uwalniania Ca^{2+} z siateczki sarkoplazmatycznej, co sprzyja spontanicznej depolaryzacji, arytmiiom i nagłej śmierci sercowej (17, 18) oraz (c) zwiększone ryzyko wystąpienia ostrych incydentów wieńcowych (19).

Nadaktywność współczulna jest niekorzystnym zjawiskiem, *per se*, ale także dlatego, że skutkuje zwiększoną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Istnieje rodzaj dodatniego sprzężenia zwrotnego między tymi układami. Pobudzenie współczulne, poprzez zwiększenie wydzielania reniny, skutkuje aktywacją układu RAA. Z kolei angiotensyna II (AT II) aktywuje układ współczulny na wszystkich jego poziomach, a zwłaszcza na poziomie centralnego układu nerwowego (ryc. 1A i B).

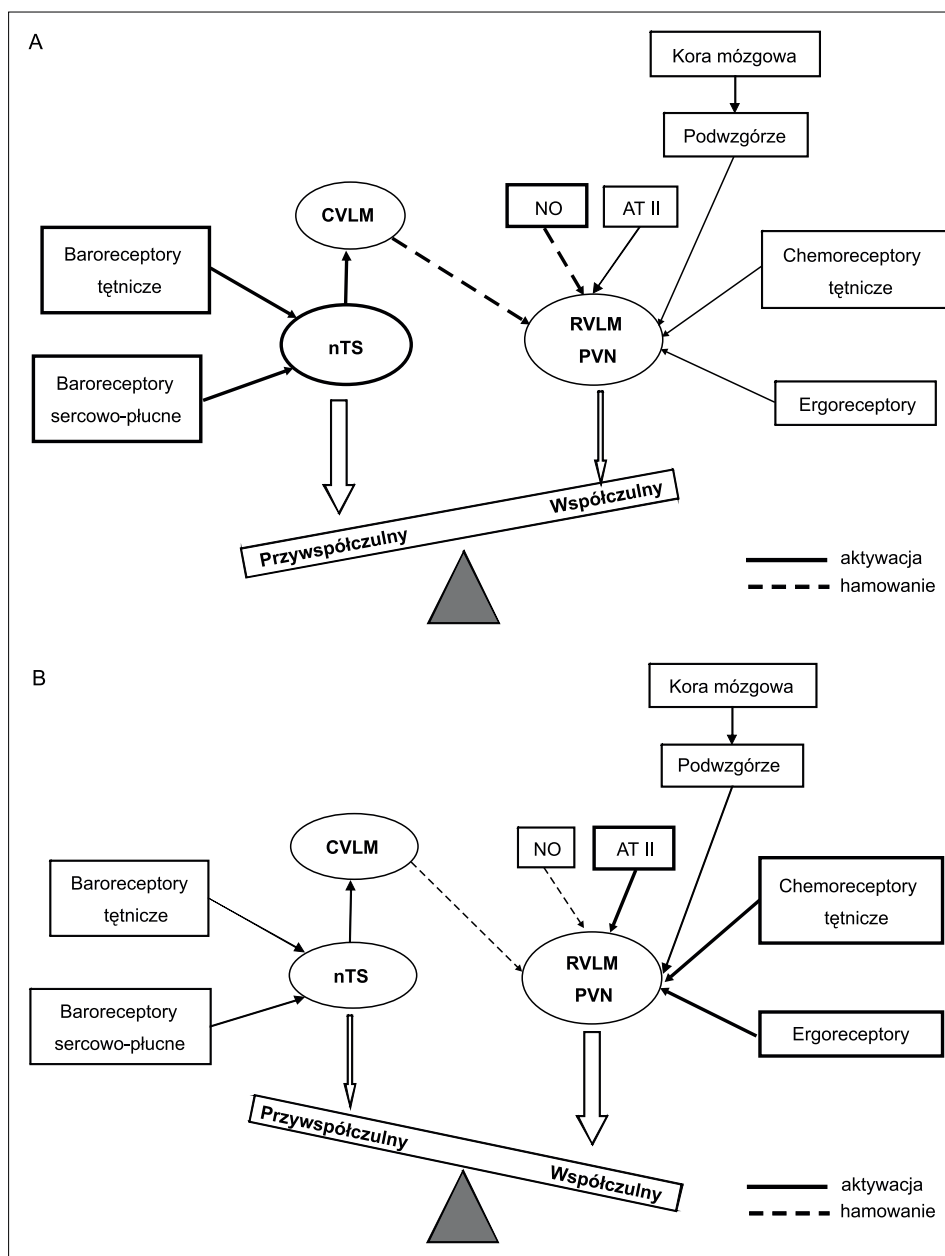
Obserwacje kliniczne i eksperymentalne (niektóre z nich zostaną omówione w obecnym numerze „Postępów Nauk Medycznych”) wskazują na związek między poziomem dysfunkcji AUN a zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Świadczą o tym dwa rodzaje obserwacji. Po pierwsze, we wszystkich stanach, którym towarzyszy nadaktywność części współczulnej AUN, koreluje ona z zaawansowaniem przerostu mięśnia sercowego oraz zwiększoną zachorowalnością i śmiertelnością sercowo-naczyniową. Po drugie, terapie przeciwdziałające aktywacji współczulnej (leki β -adrenolityczne, inhibitory ACE, sartany, trening fizyczny, denerwacja tętnic nerkowych) mają korzystne działanie kliniczne, szczególnie dobrze udokumentowane w NT i NS (20-22).

CZYNNOŚCIOWA ORGANIZACJA AUTONOMICZNEGO UKŁADU NERWOWEGO

AUN nie podlega kontroli naszej świadomości, funkcjonuje na zasadzie odruchów i składa się z części współczulnej (sympatycznej) i przywspółczulnej (parasympatycznej). W skład łuków odruchowych wchodzi skupiska komórek nerwowych (jądra nerwowe, centra nerwowe) w rdzeniu przedłużonym i podwzgórzcu oraz dośrodkowe (czuciowe, aferentne) i odśrodkowe (ruchowe, eferentne) drogi nerwowe.

Część centralna AUN

Aktywnością obwodową układu współczulnego bezpośrednio zawiaduje obszar przedni brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego (ang. *rostral ventrolateral medulla* – RVLM) oraz powiązane z nim jądro przykomorowe podwzgórzca (ang. *paraventricular nucleus* – PVN) (ryc. 1A). Neurony RVLM wykazują spontaniczną aktywność i są swoistym rozrusznikiem generującym toniczne pobudzenia układu współczulnego. PVN z kolei pobudza za pośrednictwem interneuronów glutaminergicznych RVLM i przedzwojowej neuronów współczulne oraz moduluje aktywność ośrodków podwzgórzca i rdzenia przedłużonego. Na aktywność własną RVLM nakładają się dodatkowo wpływy hamujące i aktywujące pochodzące z: kory mózgowej i podwzgórzca, receptorów obwodowych AUN (m.in. baroreceptorów tętnicznych i sercowo-płucnych, chemoreceptorów



Ryc. 1. Uproszczony schemat równowagi współczulno-przywspółczulnej w normie (A) i w chorobach sercowo-naczyniowych (B).

tętnicznych i ergoreceptorów mięśniowych) oraz czynników humoralnych, takich jak angiotensyna II, tlenek azotu (NO) i wolne rodniki tlenowe (23, 24).

Obwodową aktywność układu przywspółczulnego kontroluje jądro pasma samotnego (ang. *nucleus tractus solitarius* – nTS). Jądro to pobudza obszar tylny brzuszno-przyśrodkowej części rdzenia przedłużonego (ang. *caudal ventrolateral medulla* – CVLM) i poprzez CVLM wywiera toniczne działanie hamujące czynność RVLM i obwodową aktywność układu współczulnego (ryc. 1A).

Drogi aferentne

Zacznają się receptorami monitorującymi różne elementy homeostazy ustrojowej (np. ciśnienie krwi, skład gazowy krwi, stan rozciągnięcia jam serca, intensywność pracy mięśniowej). Impulsy z tych receptorów

biegną nerwowymi włóknami aferentnymi do ośrodkowego układu nerwowego. Impulsy z baroreceptorów tętnicznych i sercowo-płucnych skutkują zwiększoną aktywacją przywspółczulną i równoczesnym hamowaniem aktywności współczulnej (ryc. 1A). Impulsy z chemoreceptorów tętnicznych i ergoreceptorów mięśniowych pośrednio lub bezpośrednio aktywują RVLM, co skutkuje obwodową aktywacją współczulną.

Drogi eferentne

Na zakończeniach zazwojowych nerwów współczulnych uwalniana jest noradrenalina, która działa poprzez aktywację rodziny receptorów β oraz α . Uwalnianie noradrenaliny z zakończeń, obok impulsacji nerwowej, jest regulowane za pośrednictwem licznych receptorów obecnych na zakończeniach presynaptycznych. Dla przykładu, angiotensyna II zwiększa

uwalnianie noradrenaliny poprzez presynaptyczne receptory AT1. Mediatorem układu przywspółczulnego jest acetylocholina działająca poprzez receptory muskarynowe. Serce jest unerwione równocześnie przez eferentne włókna współczulne i przywspółczulne, tętnice i żyły głównie przez nerwy współczulne, natomiast nerki tylko przez nerwy współczulne.

Układ krążenia znajduje się pod równoczesnym przeciwstawnym wpływem układu współczulnego i przywspółczulnego, a regulacja z udziałem AUN polega na zmianie wzajemnych proporcji aktywności obu części. W spoczynku przewagę ma część przywspółczulna, o czym świadczy fakt, że blokada receptorów muskarynowych przy pomocy atropiny przyspiesza rytm serca o ~40 uderzeń/minutę, a blokada β -receptorów adrenergicznych rytm ten zwalnia jedynie o ~15 uderzeń/min (25).

Klasycznym i najlepiej poznanym przykładem regulacji układu krążenia poprzez zmianę równowagi współczulno-przywspółczulnej jest odruch z baroreceptorów tętnicznych. Baroreceptory są zlokalizowanymi głównie w zatoce szyjnej i łuku aorty mechanoreceptorami wrażliwymi na, spowodowane zmianami ciśnienia tętniczego, zmiany naprężenia w ścianie tętnicy. Wzrost ciśnienia tętniczego skutkuje pobudzeniem baroreceptorów, wzrostem częstotliwości pobudzeń w aferentnych włóknach nerwowych, aktywacją jądra nTS i następnie CMLV. W konsekwencji, aktywowany zostaje układ przywspółczulny, a RVLM i obwodowa aktywność współczulna ulegają częściowemu zahamowaniu. W rezultacie układ przywspółczulny zyskuje przewagę nad układem współczulnym. Odwrotnie, nagły spadek ciśnienia tętniczego skutkuje mniejszą aktywnością baroreceptorów, mniejszym pobudzeniem nTS i CMLV i mniejszym hamowaniem RVLM. W rezultacie równowaga przesuwana się w kierunku zwiększonej aktywacji współczulnej.

Wzrost aktywacji współczulnej w odpowiedzi na spadek ciśnienia tętniczego czy w czasie „walki i ucieczki” ma na celu stabilizację ciśnienia centralnego krwi i utrzymanie odpowiedniej perfuzji kluczowych dla przeżycia narządów. Uwolniona z zakończeń zwojowych nerwów współczulnych noradrenalina poprzez receptory α -adrenergiczne prowadzi do skurczu tętnic obwodowych i wzrostu oporu obwodowego. Efekt naczynio-skurczowy ma również miejsce w układzie żylnym, gdzie powoduje wzrost powrotu żylnego. Neuroprzebieżniki współczulne pobudzają także receptory β -adrenergiczne w sercu, co skutkuje przyspieszoną akcją serca i zwiększoną siłą skurczu mięśnia sercowego. Opisane efekty występują bardzo szybko (sekundy) i prowadzą do przejściowego wzrostu ciśnienia tętniczego krwi (minuty). Wtórnie do stymulacji współczulnej wzrasta uwalnianie angiotensyny II i wazopresyny (minuty), które poprzez działanie naczyniokurczące i antydiuretyczne podtrzymują wzrost ciśnienia tętniczego (godziny). Aktywacja układu współczulnego jest podstawowym mechanizmem krótkookresowej regulacji i jej efekty pozostają bez wpływu na dalsze

funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego. Natomiast długotrwała aktywacja współczulna jest zjawiskiem niekorzystnym.

MECHANIZMY PRZEWLEKŁEJ AKTYWACJI UKŁADU WSPÓŁCZULNEGO

Przyczyna przewlekłej aktywacji współczulnej towarzyszącej różnym stanom chorobowym jest prawdopodobnie wieloczynnikowa. Proponowane są następujące trzy mechanizmy (ryc. 1B):

1. Mechanizm obwodowy związany z nieprawidłowym funkcjonowaniem receptorów AUN. Badania kliniczne i eksperymentalne wykazały osłabienie wrażliwości baroreceptorów tętnicznych (NT, NS) i baroreceptorów sercowo-płucnych (NS) oraz wzrost aktywności chemo- i ergoreceptorów (NS), jak również nadaktywność receptorów nerkowych (niewydolność nerek, NT).
2. Mechanizm centralny związany z mózgową nadekspresją angiotensyny II, co prowadzi do inaktywacji mózgowego NO i mniejszego hamowania RVML przez NO. Badania głównie eksperymentalne sugerują występowanie tego mechanizmu w NS i NT.
3. Mechanizm związany z nieprawidłowym działaniem eferentnej części układu współczulnego, np. w postaci zwiększonego uwalniania i/lub zmniejszonego wychwytu zwrotnego mediatorów i/lub większej tkankowej wrażliwości na mediatory. Dość dobrze zostały poznane mechanizmy związane z zaburzeniami odruchu z baroreceptorów tętnicznych i z zaburzeniami ekspresji i aktywności mózgowego układu renina-angiotensyna. Ostatnio jesteśmy świadkami znacznego postępu w zrozumieniu innych również istotnych mechanizmów regulujących aktywność AUN, m.in. roli nerek i zwiększonej podaży soli.

O SŁABIENIE ODRUCHU Z BARORECEPTORÓW TĘTNICZYCH

Baroreceptory biorą udział zarówno w krótko-, jak i długookresowej kontroli ciśnienia tętniczego i aktywności układu współczulnego (23, 26). W długookresowej regulacji biorą udział receptory związane z wolno przewodzącymi włóknami typu C (27), które są bardziej wrażliwe na utrzymujące się zmiany ciśnienia niż na krótkotrwałe fluktuacje. Ważnymi modulatorami aferentnego sygnału związanego z włóknami C są katecholaminy i angiotensyna II (26). Baroreceptory wpływają przede wszystkim na aktywność sercowych i nerkowych nerwów współczulnych. U psów pokazano, że trwałe odbarczenie baroreceptorów (mieszany model odnerwienia jednej z zatok szyjnych i łuku aorty oraz ograniczenia przepływu przez drugą z zatok szyjnych) prowadzi do wzrostu średniego ciśnienia tętniczego, czemu towarzyszą przyspieszenie czynności serca i zwiększona aktywność reninowa osocza (28). Również u ludzi obserwowano długookresowy wzrost aktywności układu współczulnego po wyłączeniu odruchu z baroreceptorów – denerwacja lub usunięcie

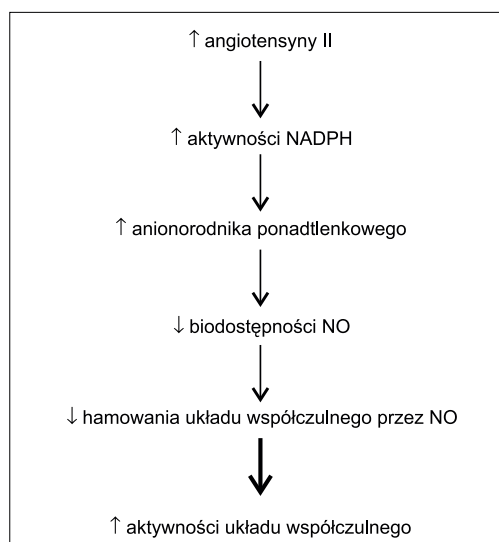
receptorów prowadziły do wzrostu średniego ciśnienia tętniczego (29) lub wysokiej dobowej zmienności ciśnienia (30), a efekty utrzymywały się od kilku miesięcy do nawet dwóch lat.

NT i NS towarzyszy osłabienie odruchu z baroreceptorów (23). Na skutek nieprawidłowego działania receptorów obwodowych (np. anomalia w budowie, spadek wrażliwości) lub błędnego przetwarzania aferentnych sygnałów w obrębie centralnego układu nerwowego maleje toniczne hamowanie RVLM i w rezultacie dochodzi do wzrostu aktywności układu współczulnego. Podejmowane są próby przywrócenia prawidłowego/silnego odruchu z baroreceptorów, który będzie skutkował zahamowaniem układu współczulnego. Pokazano np. u pacjentów z opornym na leczenie NT, że utrzymująca się stymulacja elektryczna baroreceptorów zatok tętnic szyjnych skutkuje obniżeniem ciśnienia tętniczego oraz zwolnieniem rytmu serca (31). Dodatkowo analiza zmienności rytmu zatokowego (HRV) wskazuje, że obwodową przewagę regulacyjną zyskuje układ przywspółczulny (31). Stymulacja baroreceptorów zwiększała także przeżywalność psów z NS, czemu towarzyszył spadek stężenia noradrenaliny i angiotensyny II w krążeniu (32).

AKTYWACJA UKŁADU RENINA-ANGIOTENSINA W MÓZGU

Angiotensyna II jest bardzo aktywnym biologicznie peptydem, który może długookresowo zwiększać aktywność układu współczulnego. Angiotensyna II powstaje w wyniku działania enzymu konwertującego na angiotensynę I, która jest produktem degradacji angiotensynogenu przez reninę. Kluczowe znaczenie dla uwalniania angiotensyny II ma zatem renina, której uwalnianie z komórek aparatu przykłębuszkowego nerek jest regulowane ciśnieniem w tętnicze doprowadzającej oraz stężeniem NaCl w płynie kanalikowym. Dodatkowo pobudzenie układu współczulnego poprzez receptory β -adrenergiczne bezpośrednio stymuluje aparat przykłębuszkowy do wydzielania reniny. Angiotensyna II z kolei pobudza korę nadnerczy do wydzielania aldosteronu. Angiotensyna II ma istotny wpływ na dynamiczną regulację ciśnienia tętniczego, jak również aktywność współczulną, działając na receptory zlokalizowane obwodowo w układzie sercowo-naczyniowym lub znajdujące się w ośrodkowym układzie nerwowym (33). Obwodowo angiotensyna II wywiera silny efekt naczyniokurczący (krótkookresowo) oraz poprzez aldosteron, który zatrzymuje sód i wodę, utrzymuje właściwą objętość płynów wewnątrz-naczyniowych (długookresowo).

Badania eksperymentalne dostarczają wiedzy na temat wpływu ośrodkowej puli angiotensyny II na aktywność układu współczulnego (ryc. 2). U zwierząt z NT i NS obserwujemy zwiększone stężenie angiotensyny II (3) oraz podwyższoną ekspresję receptorów angiotensynowych AT1 w obszarach mózgu odpowiedzialnych za kontrolę układu współczulnego (34). Pokazano, że mikroiniekcja angiotensyny II



Ryc. 2. Proponowany mechanizm aktywacji układu współczulnego przez angiotensynę II.

do RVLM prowadzi do aktywacji współczulnej i wzrostu ciśnienia tętniczego, czemu zapobiegało podanie antagonisty receptorów AT1 (lozartanu) (35). Spadek ciśnienia tętniczego, częstotliwości rytmu serca oraz współczulnej aktywności nerwu nerwowego obserwowano również po podaniu antagonisty w różnych modelach chorób sercowo-naczyniowych (36, 37). Za ośrodkowe efekty angiotensyny II może odpowiadać anionorodnik ponadtlenkowy produkowany przez NADPH oksydazę. U zwierząt z NT (38), jak i NS (34) obserwujemy podwyższoną ekspresję podjednostek NADPH oksydazy oraz produkcję anionorodnika ponadtlenkowego w RVLM, a podanie inhibitora enzymu (apocyniny) i zmiatacza wolnych rodników (tempolu) obniża aktywność nerwowego układu współczulnego (34). Anionorodnik ponadtlenkowy może zmniejszać biodostępność NO, który jest silnym inhibitorem układu współczulnego (39). NO w dużych stężeniach znajduje się w obszarach mózgu odpowiedzialnych za kontrolę aktywności współczulnej (3), gdzie może modulować aktywność neuronów w RVLM, nTS i podwzgórzu w mechanizmie zależnym od receptorów GABA-ergicznych. Dodatkowo pokazano, że NS charakteryzuje się obniżoną ekspresją neuronalnej syntazy NO (nNOS) i spadkiem produkcji NO (33). Podsumowując, angiotensyna II poprzez wzrost produkcji wolnych rodników prowadzi do spadku dostępności NO, co skutkuje większą pobudliwością neuronów w podwzgórzu i rdzeniu przedłużonym, i w rezultacie większą aktywnością układu współczulnego. Dodatkowym efektem działania angiotensyny II jest spadek wrażliwości baroreceptorów, co może być związane z bezpośrednim wpływem peptydu na obwodowe receptory lub na ośrodkowy układ nerwowy. Obserwowano, że mikroiniekcja angiotensyny II do obszarów mózgu odpowiedzialnych za kontrolę aktywności RVLM osłabia odruch z baroreceptorów, natomiast podanie ACE I znosi ten niekorzystny efekt (40).

Davern i Head (41) oraz Lohmeier i wsp. (42) przeprowadzili serie badań nad wpływem krótkookresowej (godziny) oraz długookresowej (dni) infuzji angiotensyny II na aktywność różnych regionów ośrodkowego układu nerwowego. Wyniki te pokazują, że ośrodki integrujące odruch z baroreceptorów nTS i CVLM są aktywne przez 3-5 dni. Natomiast, co najmniej 14-dniową pobudliwość wykazywały neurony zlokalizowane w obszarze narządów przykomorowych i podwzgórze. Autorzy konkludują, że to te obszary mózgu są zaangażowane w długookresową regulację aktywności układu współczulnego.

WZROST AKTYWNOŚCI WSPÓŁCZULNYCH NERWÓW NERKOWYCH

Nerki są jednym z elementów systemu regulującego homeostazę układu sercowo-naczyniowego poprzez wpływ na gospodarkę sodową, wodną oraz układ RAA i są one kontrolowane wyłącznie przez układ współczulny. Wzrost aktywności nerwów eferentnych, poprzez receptory α_1 -adrenergiczne, prowadzi do skurczu naczyń, a w rezultacie do spadku przepływu nerkowego i filtracji kłębuszkowej oraz nasilonej resorpcji sodu (spadek natiurezy). Natomiast pobudzenie receptorów β -adrenergicznych skutkuje aktywacją układu RAA z jego obwodową i centralną aktywnością oraz w samych nerkach angiotensyna II zwiększa resorpcję wody w cewce proksymalnej (spadek diurezy). Odwrotnie, spadek aktywności układu współczulnego prowadzi do wzrostu natiurezy i diurezy oraz spadku aktywności RAA. W obrębie nerek zlokalizowanych jest szereg baro- i chemoreceptorów i nerki mogą wysyłać aferentne impulsy bezpośrednio do ośrodków podwzgórza (43). W tym kontekście w badaniach eksperymentalnych pokazano, że uszkodzenia nerek (niedokrwienne lub chemiczne) (44, 45), jak również 5/6 nefrektomia (46) prowadzą do przewlekłej nadaktywności współczulnej, o czym świadczą zwiększone uwalnianie noradrenaliny w podwzgórze oraz wzrost ciśnienia tętniczego. Efektów tych nie obserwowano u zwierząt z denerwacją nerek. Przewlekłą aktywację współczulną obserwuje się również u pacjentów z niewydolnością nerek (47), a stopień pobudzenia koreluje dodatnio z zaawansowaniem choroby (48). Badania populacyjne pokazują, że aktywność nerwów współczulnych mięśni szkieletowych koreluje ujemnie z współczynnikiem przesączania kłębuszkowego GFR (48). Nerki mogą również pośrednio wpływać na aktywność układu współczulnego poprzez angiotensy-

nę II oraz zmiany objętości i osmolarności krwi (*vide* poniżej).

O istotnym znaczeniu nerkopochodnego wzrostu aktywności układu współczulnego w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych świadczą również obserwowane korzyści denerwacji nerek (uszkodzenie włókien aferentnych i eferentnych) u pacjentów z NT i NS (21, 22).

WZROST OSMOLARNOŚCI PŁYNÓW ZEWNĄTRZKOMÓRKOWYCH

Wraz ze wzrostem konsumpcji soli (NaCl) wzrasta zachorowalność na choroby „salt-sensitive”, do których zaliczamy NT i NS. Wzrost stężenia Na^+ i osmolarności prowadzi do wzrostu aktywności układu współczulnego. W tym kontekście pokazano, że podanie pacjentom hipertonicznego roztworu NaCl i wzrost osmolarności osocza o ~ 10 mosM prowadzi do wzrostu aktywności nerwów współczulnych mięśni szkieletowych oraz podwyższenia stężenia noradrenaliny w krążeniu. Odwrotnie, spadek osmolarności osocza pociągał za sobą spadek aktywności współczulnej (49). W badaniach eksperymentalnych po podaniu hipertonicznego roztworu NaCl obserwowano dodatkowo wzrost aktywności nerkowych nerwów współczulnych oraz wzrost średniego ciśnienia krwi (50). Pobudzenie nerwów nerkowych (*vide* powyżej) prowadzi do resorpcji wody i niewielkiej ilości Na^+ , co jest wynikiem dodatkowego uwalniania oksytocyny przez przysadkę (51). Mechanizm ten jest istotny w utrzymaniu prawidłowej objętości krwi podczas ograniczonej podaży płynów.

Osmoreceptory, które odpowiedzialne są m.in. za regulację wydzielania hormonu antydiuretycznego i pragnienia, zlokalizowane są w obrębie narządów okołokomorowych, które pozbawione są bariery krew-mózg – narząd naczyniowy blaszki krańcowej (ang. *organum vasculosum laminae terminalis* – OVLT) oraz narząd podsklepieniowy (ang. *subfornical organ* – SFO) (51, 52). Stymulacja OVLT i SFO skutkuje wzrostem aktywności układu współczulnego (52, 53), natomiast podanie agonisty receptorów GABA-ergicznych do OVLT hamuje aktywację współczulną po podaniu hipertonicznego roztworu NaCl (50). OVLT i SFO przekazują informację do jądra PVN, które z kolei aktywuje RVLM lub bezpośrednio stymuluje współczulne neurony przedzwojowe w rdzeniu kręgowym (52, 53). Pokazano również, że wzrost spożycia soli zwiększa pobudliwość neuronów RVLM oraz nasila odpowiedź układu współczulnego (m.in. wzrostem ciśnienia tętniczego) na iniekcję L-glutaminianu i angiotensyny II do ośrodkowego układu nerwowego (54).

PIŚMIENNICTWO

1. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G et al.: The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1747-1762.
2. Esler M, Lambert G, Jennings G: Increased regional sympathetic nervous activity in human hypertension: causes and consequences. *J Hypertens* 1990; 8: S53-57.
3. Zucker IH: Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure. *Hypertension* 2006; 48: 1005-1011.
4. Voulgari C, Pagoni S, Vinik A et al.: Exercise improves cardiac autonomic function in obesity and diabetes. *Metabolism* 2013; 62: 609-621.
5. Anderson EA, Sinkey CA, Lawton WJ et al.: Elevated sympathetic nerve activity in borderline hypertensive humans. Evidence from direct intraneural recordings. *Hypertension* 1989; 14: 177-183.
6. Ferrier C, Cox H, Esler M: Elevated total body noradrenaline spillover in normotensive members of hypertensive families. *Clin Sci (Lond)* 1993; 84: 225-230.

7. Esler M, Jennings G, Lambert G: Noradrenaline release and the pathophysiology of primary human hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 140S-146S.
8. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM et al.: Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 43: 169-175.
9. Miyajima E, Yamada Y, Yoshida Y et al.: Muscle sympathetic nerve activity in renovascular hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1991; 17: 1057-1062.
10. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G et al.: Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998; 31: 68-72.
11. Nishi EE, Bergamaschi CT, Oliveira-Sales EB et al.: Losartan reduces oxidative stress within the rostral ventrolateral medulla of rats with renovascular hypertension. *Am J Hypertens* 2013; 26: 858-865.
12. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL et al.: Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation* 1986; 73: 615-621.
13. Rundqvist B, Casale R, Bergmann-Sverrisdottir Y et al.: Rapid fall in sympathetic nerve hyperactivity in patients with heart failure after cardiac transplantation. *J Cardiac Failure* 1997; 3: 21-26.
14. Notarius CF, Spaak J, Morris BL, Floras JS: Comparison of muscle sympathetic activity in ischemic and nonischemic heart failure. *J Card Fail* 2007; 13: 470-475.
15. Gan XB, Liu TY, Xiong XQ et al.: Hydrogen sulfide in paraventricular nucleus enhances sympathetic activity and cardiac sympathetic afferent reflex in chronic heart failure rats. *PLoS One* 2012; 7: e50102.
16. Lehnart SE, Wehrens XH, Marks AR: Calstabin deficiency, ryanodine receptors, and sudden cardiac death. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322: 1267-1279.
17. Keating MT, Sanguinetti MC: Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 2001; 104: 569-580.
18. Meredith IT, Broughton A, Jennings GL et al.: Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1991; 325: 618-624.
19. Mann DL, Kent RL, Parsons B et al.: Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790-804.
20. Patel KP, Zheng H: Central neural control of sympathetic nerve activity in heart failure following exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 302: H527-537.
21. Thukkani AK, Bhatt DL: Renal denervation therapy for hypertension. *Circulation* 2013; 128: 2251-2254.
22. Davies JE, Manisty CH, Petraco R et al.: First-in-man safety evaluation of renal denervation for chronic systolic heart failure: primary outcome from REACH-Pilot study. *Int J Cardiol* 2013; 162: 189-192.
23. Malpas SC: Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 513-557.
24. Mączewski M: Układ współczulny w normie i niewydolności serca. [W:] Beręsewicz A (red.): Patofizjologia niewydolności serca. CMKP, Warszawa 2010: 119-129.
25. Newton GE, Parker AB, Landzberg JS et al.: Muscarinic receptor modulation of basal and beta-adrenergic stimulated function of the failing human left ventricle. *J Clin Invest* 1996; 98: 2756-2763.
26. Kougiass P, Weakley SM, Yao Q et al.: Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. *Med Sci Monit* 2010; 16(1): RA1-8.
27. Thrasher TN: Arterial baroreceptor input contributes to long-term control of blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 2006 Jun; 8(3): 249-254.
28. Thrasher TN: Unloading arterial baroreceptors causes neurogenic hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282(4): R1044-1053.
29. Holton P, Wood JB: The effects of bilateral removal of the carotid bodies and denervation of the carotid sinuses in two human subjects. *J Physiol* 1965; 181(2): 365-378.
30. Smit AA, Timmers HJ, Wieling W et al.: Long-term effects of carotid sinus denervation on arterial blood pressure in humans. *Circulation* 2002; 105(11): 1329-1335.
31. Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I et al.: Effects of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patients with drug-resistant arterial hypertension. *Hypertension* 2009; 54(3): 530-536.
32. Zucker IH, Hackley JF, Cornish KG et al.: Chronic baroreceptor activation enhances survival in dogs with pacing-induced heart failure. *Hypertension* 2007; 50: 904-910.
33. Carlson SH, Wyss JM: Neurohormonal regulation of the sympathetic nervous system: new insights into central mechanisms of action. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10: 233-240.
34. Zucker IH, Schultz HD, Li YF et al.: The origin of sympathetic outflow in heart failure: the roles of angiotensin II and nitric oxide. *Prog Biophys Mol Biol* 2004; 84: 217-232.
35. Gao L, Wang W, Li YL et al.: Superoxide mediates sympathoexcitation in heart failure: roles of angiotensin II and NAD(P)H oxidase. *Circ Res* 2004; 95: 937-944.
36. Kumagai K, Reid IA: Losartan inhibits sympathetic and cardiovascular responses to carotid occlusion. *Hypertension* 1994; 23: 827-831.
37. Li JH: Central integration of muscle reflex and arterial baroreflex in mid-brain periaqueductal gray: roles of GABA and NO. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H1312-H1318.
38. Patel KP, Zhang K, Zucker IH et al.: Decreased gene expression of neuronal nitric oxide synthase in hypothalamus and brainstem of rats in heart failure. *Brain Res* 1996; 734: 109-115.
39. Wang Y, Liu XF, Cornish KG et al.: Effects of nNOS antisense in the paraventricular nucleus on blood pressure and heart rate in rats with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 288: H205-H213.
40. Nozoe M, Hirooka Y, Koga Y et al.: Inhibition of Rac1-derived reactive oxygen species in nucleus tractus solitarius decreases blood pressure and heart rate in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2007; 50: 62-68.
41. Davern PJ, Head GA: Fos-related antigen immunoreactivity after acute and chronic angiotensin II-induced hypertension in the rabbit brain. *Hypertension* 2007; 49: 1170-1177.
42. Lohmeier TE, Lohmeier JR, Haque A et al.: Baroreflexes prevent neurally induced sodium retention in angiotensin hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: R1437-1448.
43. Neumann J, Ligtgenberg G, Klein II et al.: Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int* 2004; 65: 1568-1576.
44. Katholi RE, Whitlow PL, Hageman GR et al.: Intrarenal adenosine produces hypertension by activating the sympathetic nervous system via the renal nerves in the dog. *J Hypertens* 1984; 2: 349-359.
45. Ye S, Gamburd M, Mozayani P et al.: A limited renal injury may cause a permanent form of neurogenic hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 723-728.
46. Campese VM, Kogosov E: Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995; 25: 878-882.
47. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD et al.: Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med* 1992; 327: 1912-1918.
48. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P et al.: Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 1974-1979.
49. Farquhar WB, Wenner MM, Delaney EP et al.: Sympathetic neural responses to increased osmolality in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H2181-2186.
50. Shi P, Stocker SD, Toney GM: Organum vasculosum laminae terminalis contributes to increased sympathetic nerve activity induced by central hyperosmolality. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: R2279-2289.
51. Johnson AK, Cunningham JT, Thunhorst RL: Integrative role of the lamina terminalis in the regulation of cardiovascular and body fluid homeostasis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23: 183-191.
52. Stocker SD, Osborn JL, Carmichael SP: Forebrain osmotic regulation of the sympathetic nervous system. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35: 695-700.
53. Toney GM, Chen QH, Cato MJ et al.: Central osmotic regulation of sympathetic nerve activity. *Acta Physiol Scand* 2003; 177: 43-55.
54. Adams JM, Madden CJ, Sved AF et al.: Increased dietary salt enhances sympathoexcitatory and sympathoinhibitory responses from the rostral ventrolateral medulla. *Hypertension* 2007; 50: 354-359.