

<sup>1</sup>Warszawa

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>3</sup>Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Warszawa

# Neurogenne aspekty nadciśnienia tętniczego

## Neurogenic aspects of hypertension

### Summary

In the article the experimental and clinical data regarding neurogenic aspects of essential hypertension are discussed. Recent studies concerning neurotransmitters and their regulation as well as the blood pressure rise following laboratory or job-related stressors are presented. The role of the central nervous system and the stress reaction in the pathogenesis of the essential hypertension is discussed.

**key words:** essential hypertension, central nervous system, sympathetic system, stress, neuropeptides

*Arterial Hypertension 2008, vol. 12, no 1, pages 1–11.*

### Wstęp

Zaburzenia funkcji neuronów mózgu odpowiedzialnych za regulację ciśnienia tętniczego odgrywają zasadniczą rolę nie tylko w rozwoju nagłych powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu chorób układu krążenia, ale również w rozwoju długoterminowych zaburzeń jego funkcji [1–8]. Na znaczenie czynnika neurogennego w rozwoju nadciśnienia zwrócono uwagę kilkadziesiąt lat temu. Demonstratywnym przykładem związku między zakłóceniami funkcji mózgu i układu krążenia jest wzrost ciśnienia tętniczego spowodowany wzrostem ciśnienia śródczaszkowego (reakcja Cushinga). Obecnie, dzięki rozwojowi neuroanatomii funkcjonalnej dokładnie poznano umiejscowienie głównych grup neuronów mózgu i rdzenia kręgowego uczestniczących w regulacji ciśnienia tętniczego. Poznano także ich

wzajemne połączenia oraz projekcje do innych obszarów mózgu i rdzenia kręgowego. Dzięki badaniom neurochemicznym, neurofarmakologicznym, technikom biologii molekularnej i stworzeniu odpowiednich modeli zwierzęcych nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca możliwe było rozpoczęcie badań nad zaburzeniami procesów neurotransmisji i neuromodulacji w przebiegu chorób układu krążenia oraz rolę uwarunkowań genetycznych i środowiskowych w ich rozwoju. Badania te zwróciły również uwagę na wzajemny związek między zaburzeniami regulacji ciśnienia tętniczego a stresem neurogennym i przyczyniły się do ponownego zwrócenia uwagi klinicystów na ważność tych procesów w rozwoju chorób układu krążenia. Zaowocowało to pojawieniem się w ostatnich latach znacznej liczby wzajemnie uzupełniających się publikacji eksperymentalnych i klinicznych dotyczących nadciśnienia neurogennego. Celem niniejszego artykułu jest syntetyczne przedstawienie głównych osiągnięć w tym zakresie. Ze względu na ograniczoną objętość niniejszej pracy zwrócono uwagę jedynie na najważniejsze problemy związane z zaburzeniami neurogennej regulacji ciśnienia tętniczego. Badania dotyczące tej problematyki były również ostatnio przedmiotem innych prac przeglądowych i rozdziałów w monografiach [2, 6, 8–12].

### Neuroanatomia struktur ośrodkowego układu nerwowego regulujących ciśnienie tętnicze

Nadrzędną rolę w neurogennej regulacji ciśnienia tętniczego odgrywają neurony przedmotoryczne (*premotor neurons*) układu autonomicznego wysyłające w sposób toniczny impulsację do przedwojowych neuronów układu autonomicznego [13, 14]. Ciała komórkowe neuronów przedwspółczulnych

Adres do korespondencji:  
prof. dr hab. med. Włodzimierz Januszewicz  
ul. Prezydencka 3, 02-072 Warszawa

 Copyright © 2008 Via Medica, ISSN 1428-5851

zlokalizowano w dogłowej brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego (RVLM, *rostral ventrolateral medula*), jądrze olbrzymiokomórkowym, tylnych jądrach szwu, obszarze noradrenergicznym A5 mostu i jądrze przykomorowym podwzgórza [9–16]. Otrzymują one bogatą projekcję z wielu innych obszarów mózgu, dzięki której ich aktywność może być w sposób ciągły dostosowywana do aktualnych zmian środowiska wewnętrznego i zewnętrznego, rytmy okołodobowej, funkcji układu oddechowego, pokarmowego, endokrynnego i stanu emocjonalnego organizmu. Wśród neuronów przedmotorycznych układu współczulnego najważniejszą rolę odgrywają neurony RVLM i współpracująca z nimi grupa neuronów okolicy przedniobrzuszno-przyśrodkowej rdzenia przedłużonego (RVMM, *rostral ventromedial medulla*) oraz neurony jądra przykomorowego podwzgórza (PVN, *paraventricular nucleus*). Dogłowa brzuszno-boczna część rdzenia przedłużonego znajduje się brzusznie w stosunku do jądra zatwarzowego. U różnych gatunków ssaków neurony RVLM mogą być mniej lub bardziej rozproszone i stanowić część obszarów odpowiadających anatomicznie bocznemu jądru okołoolbrzymiokomórkowemu, bocznemu polu nakrywki lub bocznemu jądru siatkowatemu. Dogłowa brzuszno-boczna część rdzenia przedłużonego nie jest obszarem jednolitym funkcjonalnie. W regulacji ciśnienia tętniczego istotną rolę odgrywa grupa neuronów nazywana przez Dampneya jądrem podzatwarzowym (*nucleus subretrofacialis*) [13, 14]. Neurony te znajdują się z tyłu jądra twarzowego oraz pod jądrem zatwarzowym i są odpowiedzialne za wytwarzanie tonicznej impulsacji pobudzającej do neuronów współczulnych. Neurony współczulne unerwiające różne łożyska naczyniowe otrzymują impulsację z odrębnych grup komórek RVLM [14]. Same neurony RVLM także różnią się od siebie właściwościami neurochemicznymi i zróżnicowanym unerwieniem przez neurony innych obszarów mózgu [13–15]. Dzięki temu mogą integrować informację pochodzącą z różnych źródeł i w sposób skoordynowany a jednocześnie zróżnicowany przesyłać ją do różnych części układu krążenia. Niektóre neurony RVLM wykazują właściwości komórek rozrusznikowych [14]. Dochodzi w nich do powolnej spoczynkowej depolaryzacji i do spontanicznego generowania potencjałów czynnościowych. Odznaczają się one szybkim rytmem pobudzeń, który może być jednak modulowany przez informację docierającą z innych obszarów mózgu. Dogłowa brzuszno-boczna część rdzenia przedłużonego odgrywa kluczową rolę zarówno w tonicznej regulacji aktywności układu krążenia, jak i w krótkotrwałej odruchowej regulacji ciśnienia tę-

niczego. Drażnienie neuronów RVLM prądem elektrycznym lub przez podanie glutaminianu (główny neurotransmitter pobudzający w RVLM) wywołuje gwałtowny wzrost ciśnienia tętniczego, natomiast po ich uszkodzeniu rozwija się długotrwały spadek ciśnienia podobny do tego, jaki towarzyszy przecięciu rdzenia kręgowego. Zniesieniu ulegają odruchy sercowo-naczyniowe, w których drogę eferentną stanowią włókna współczulne [14]. Głównym neurotransmiterem we włóknach efektorowych RVLM jest glutaminian. Działanie modulujące aktywność przedzwojowych neuronów układu współczulnego odgrywają adrenalina i neuropeptyd Y (NPY) [14, 15]. Neurony unerwiające RVLM uwalniają na swoich zakończeniach glutaminian, kwas gamma-aminomasłowy (GABA), acetylocholinę i serotoninę, które pełnią funkcję neurotransmiterów, oraz peptydy opioidowe, angiotensynę, wazopresynę i NPY pełniące głównie rolę modulacyjną. Zakres ich działania i receptory, poprzez które jest ono wywierane, omówiono w wielu innych pracach poglądowych [1, 6, 10–12, 14–17].

Znajdujące się w podwzgórzu neurony jądra przykomorowego nazywane obecnie „mózgiem układu autonomicznego” wykazują wiele cech wspólnych z neuronami RVLM. Podobnie jak te ostatnie, otrzymują bogate i przestrzennie zróżnicowane unerwienie z różnych obszarów mózgu, pobudzają tonicznie przedzwojowe neurony współczulne i wykazują właściwości komórek rozrusznikowych [13, 14]. Zakres funkcji neuronów PVN jest jednak szerszy, ponieważ wytwarzają one również neurohormony (wazopresynę, kortykoliberynę i oksytocynę), które wydzielane są przez zakończenia neuronów neurosekrecyjnych do krwiobiegu (wazopresyna, oksytocyna) lub krążenia wrotnego przysadki (wazopresyna, kortykoliberyna, hormon uwalniający hormon wzrostu, hormon uwalniający hormon tyreotropowy), oraz dużą grupę neuropeptydów uwalnianych podczas pobudzenia neuronów PVN unerwiających rozległe obszary mózgu [9]. Wykazano, że związki te mogą być uwalniane już na poziomie samego PVN w synapsach oraz poza nimi i modulować czynność sąsiadujących grup neuronów. Umożliwia to skoordynowaną regulację różnych funkcji organizmu przez PVN. Jądro przykomorowe podwzgórza wysyła również bezpośrednie projekcje unerwiające neurony RVLM, jądro pasma samotnego i neurony przedzwojowe układu współczulnego [13, 14]. Po uszkodzeniu PVN u zdrowych zwierząt nie dochodzi jednak do spadku ciśnienia tętniczego. Prawdopodobnie zależy to częściowo od przejścia funkcji PVN przez inne neurony przedmotoryczne (głównie RVLM), a częściowo od jednoczesnego uszkodzenia projekcji do neuronów przedmotorycznych układu przy-

współczulnego. Coraz częściej w badaniach wskazuje się, że znaczenie PVN w regulacji ciśnienia tętniczego wzrasta w niewydolności serca i w nadciśnieniu neurogennym [14]. Łączy się to ze zwiększoną aktywnością układu angiotensynergicznego i wazopresynergicznego [13, 17–20].

Zarówno do neuronów RVLM, jak i PVN za pośrednictwem interneuronów jądra pasma samotnego dociera informacja z baroreceptorów tętniczych, mechanoreceptorów sercowo-płucnych, chemoreceptorów kłębków szyjnych i aortalnych [9, 11]. Przy udziale interneuronów innych obszarów mózgu przekazywana jest również informacja z receptorów bólowych, ergoreceptorów mięśni szkieletowych i stawów, receptorów przewodu pokarmowego i nerek oraz z narządów równowagi, słuchu i wzroku [21].

Inne grupy neuronów podwzgórza biorą aktywny udział w regulacji czynności układu krążenia głównie dzięki połączeniom z PVN i RVLM. Neurony części brzuszno-przyśrodkowej i grzbietowo-przyśrodkowej podwzgórza odgrywają ważną rolę w regulacji bilansu energetycznego, wzbudzenia emocjonalnego i aktywacji układu współczulnego, natomiast neurony części boczno-tylnej wysyłają projekcje do neuronów presyjnych bocznego pola nakrywki [9, 13, 14]. Biorą one udział we wzbudzaniu krążeniowej reakcji emocjonalno-obronnej, na którą składają się zwiększenie aktywności układu współczulnego i wzrost ciśnienia tętniczego przy jednoczesnym zahamowaniu odruchu z baroreceptorów [9, 13, 14]. Neurony przedniej części podwzgórza, które są unerwione przez neurony NTS (*nucleus tractus solitarius*), odgrywają przeciwstawną rolę. Ich stymulacja powoduje spadek ciśnienia tętniczego, bradykardię i wzrost efektywności odruchu z baroreceptorów. Uszkodzenie tej części podwzgórza wywołuje wzrost ciśnienia tętniczego [9, 13, 14].

Ważną rolę w regulacji ciśnienia tętniczego odgrywa obszar otaczający przednio-brzuszną ścianę komory trzeciej (AV3V), która sąsiaduje z przednią częścią podwzgórza. Zniszczenie AV3V wywołuje spadek ciśnienia tętniczego, wydzielania wazopresyny (AVP, *arginine vasopressin*), przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*) i endogennego inhibitora ATP-azy [22].

### Inne obszary mózgu regulujące czynność układu krążenia

Do struktur mózgu regulujących ciśnienie tętnicze należą: jądro pasma samotnego, doogonowy brzuszno-boczny obszar (CVLM, *caudal ventrolateral medulla*), istota szara okołowodociągowa, jądro oko-

loramieniowe, które uczestniczy w przekazywaniu pobudzenia z baroreceptorów, miejsce sinawe, jądra szwu, obszar depresyjny olbrzymiokomórkowy (GDA), kłaczek mózdzku, narządy okołokomorowe, przegroda mózgu, kora wyspy, ciało migdałowe i przyśrodkowa część kory przedczołowej [9, 11, 13, 14, 22]. W jądrze pasma samotnego (NTS, *nucleus tractus solitarius*) znajdują się nie tylko ciała komórkowe pierwszorzędowych neuronów czuciowych, przekazujących informację z receptorów układu krążenia, ale także interneurony, w których ma miejsce wstępna integracja tej informacji i jej przekazanie do interneuronów innych obszarów krążeniowych [11]. Za pośrednictwem interneuronów NTS informacja z baroreceptorów i receptorów sercowo-płucnych zostaje przekazana do interneuronów CVLM, które hamują aktywność przedwspółczulnych interneuronów RVLM [11]. Impulsacja z chemoreceptorów zostaje natomiast przekazana bezpośrednio do RVLM, co powoduje aktywację neuronów przedwspółczulnych [11]. Interneurony NTS wysyłają projekcje do wielu obszarów mózgu (rdzeń kręgowy, obszar noradrenergiczny A5, jądra szwu, kompleks okołoramienionowy, istota szara okołowodociągowa, PVN, ciało migdałowe). Równie bogate jest ich unerwienie przez te same i inne struktury układu nerwowego odpowiedzialne za regulację ciśnienia tętniczego (ciało migdałowe, istota szara okołowodociągowa, obszar noradrenergiczny A5, jądra szwu, wyspa, narządy okołokomorowe). Dzięki tym bogatym połączeniom zwrotnym NTS jest jednym z kluczowych integracyjnych obszarów krążeniowych mózgu umożliwiających dostosowanie krążenia krwi do aktywności innych narządów [9, 11, 14]. Neurony CVLM pośredniczą w hamowaniu aktywności współczulnej podczas pobudzenia baroreceptorów. W wyniku ich pobudzenia aktywność neuronów współczulnych unerwiających układ krążenia zostaje zahamowana, w związku z czym dochodzi do redukcji całkowitego oporu obwodowego, kurczliwości mięśnia sercowego, pojemności minutowej serca i ciśnienia tętniczego [11]. Z neuronami CVLM współpracują neurony GDA, które również pośredniczą w hamowaniu aktywności układu współczulnego przez odruch z baroreceptorów [14]. Warto zwrócić uwagę, że wbrew wcześniejszym przekonaniom nie wszystkie znajdujące się w CVLM neurony pełnią tę samą funkcję. Zniszczenie CVLM powoduje większy i dłuższy utrzymujący się wzrost ciśnienia tętniczego niż samo odnerwienie receptorów sercowo-naczyniowych [14, 22]. Wynika to z obecności w CVLM neuronów hamujących RVLM w sposób niezależny od impulsacji z odruchów sercowo-naczyniowych. Poza tym nie wszystkie neurony CVLM hamują aktywność ukła-

du współczulnego. W jego przedniej części znajduje się grupa interneuronów należących do obszaru noradrenergicznego A1. Ich aktywność jest tonicznie hamowana przez impulsację z neuronów NTS odbierających pobudzenie z baroreceptorów [14]. Aktywacja neuronów tego obszaru powoduje uwolnienie wazopresyny podczas odbarczenia baroreceptorów i stymulacji chemoreceptorów [14, 23].

Do struktur mózgu, które również zawierają znaczną liczbę neuronów odpowiedzialnych za hamowanie aktywności przedzwojowych neuronów układu współczulnego, należą jądra szwu. Impulsacja wysyłana przez te neurony wywiera toniczne działanie hamujące, które nie jest modulowane przez zmiany aktywności odruchu z baroreceptorów [9, 13, 14, 22]. W hamowaniu aktywności współczulnej podczas silnego stresu wywołującego reakcję porażającą paniki (reakcja „*playing dead*”) uczestniczą grupy neuronów istoty szarej okolowodociągowej śródmózgowia, przedniej części kory wyspy i przysłoneczkowej części kory przedczołowej [9, 13, 14, 22]. Reakcji tej najczęściej towarzyszy bradykardia, za którą odpowiedzialna jest aktywacja neuronów motorycznych nerwu błędnego. W reakcjach układu krążenia podczas stresu mobilizującego, który towarzyszy sytuacjom alarmującym, reakcji przedstartowej, agresji (tzw. reakcja walki i ucieczki), uczestniczą głównie neurony znajdujące się w tylnobocznej części kory wyspy, ciele migdałowatym, przegrodzie i mózdzku [6, 9, 14, 21, 22]. Są one odpowiedzialne za tachykardię i wzrost ciśnienia w tych sytuacjach.

Jak widać z powyższego przeglądu piśmiennictwa, w regulacji układu krążenia uczestniczą nie tylko klasyczne „ośrodki” presyjne i depresyjne pnia mózgu, ale także wyżej położone grupy neuronów międzymózgowia, starej i nowej kory mózgu oraz mózdzek. Co więcej, w tych samych obszarach mózgu często występują zarówno neurony presyjne, jak i depresyjne.

### Neurotransmitery i neuropeptydy regulujące ciśnienie tętnicze

Skoordynowane pobudzenie neuronów presyjnych lub depresyjnych zależy głównie od rodzaju neurotransmiterów i neuromodulatorów uwalnianych przez neurony unerwiające te obszary i od rodzaju receptorów znajdujących się na neuronach docelowych. W regulacji aktywności neuronów krążeniowych biorą udział wszystkie klasyczne neurotransmitery (noradrenalina, adrenalina, dopamina, serotonina, acetylocholina, GABA, glutaminian), hormony steroidowe (głównie mineralokortykosteroidy),

znaczna liczba neuropeptydów (najważniejsze z nich to angiotensyny: I, II, III, IV i angiotensyna-(1-7), AVP, ANP, endoteliny), cytokiny (IL-1 $\beta$ , leptyna, TNF- $\alpha$ ), endogenne inhibitory ATP-azy i tlenek azotu [8, 10, 15, 16, 22, 24]. Klasyczne neurotransmitery odpowiedzialne są głównie za szybkie pobudzenie lub hamowanie neuronów krążeniowych [8, 10]. Nie można jednak wykluczyć, że podczas długotrwałego pobudzenia uwalniających je neuronów mogą one uczestniczyć również w przebudowywaniu sieci neuronalnej. Działanie takie mogą wywierać zwłaszcza te neurotransmitery, które działają poprzez receptory sprzężone ze zwiększoną aktywnością szlaku cykloazy adenylanowa  $\rightarrow$  cAMP  $\rightarrow$  PKA  $\rightarrow$  CREB  $\rightarrow$  CRE lub szlaku fosfolipaza C  $\rightarrow$  diacylglicerol  $\rightarrow$  PKC  $\rightarrow$  Fos, Jun  $\rightarrow$  AP-1  $\rightarrow$  *cfos*, *cjun* [8, 10]. Do szybko działających związków należą również gazotransmitery (głównie tlenek azotu).

W działaniu neuromodulacyjnym najważniejszą rolę odgrywają neuropeptydy, a przede wszystkim: Ang II, Ang III i Ang IV, Ang-(1-7), AVP, ANP, endotelina, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ . Neuropeptydy różnią się od klasycznych neurotransmiterów pod wieloma względami. Ich synteza jest wieloetapowym procesem wymagającym aktywacji procesów transkrypcji, translacji, przetworzenia potranslacyjnego, segregacji w aparacie Golgiego i transportu do odpowiednich przedziałów wewnątrzkomórkowych [25]. W związku z tym efekty pobudzenia neuronów uwalniających neuropeptydy obserwuje się po dłuższym czasie niż w przypadku neurotransmiterów konwencjonalnych. Z kolei synteza neuropeptydów jest bardziej plastycznie dostosowywana do aktywności innych neuronów i zmian środowiska wewnętrznego [25]. Neuropeptydy mogą pełnić funkcję neurotransmiterów, kotransmiterów i neuromodulatorów. Są one aktywne w znacznie niższych stężeniach niż neurotransmitery, a ich uwolnienie może wystąpić przy słabszym pobudzeniu neuronów niż w przypadku klasycznych neurotransmiterów [8, 25]. Charakterystyczną cechą neuropeptydów (a także gazotransmiterów) jest uwalnianie pozasynaptyczne i oddziaływanie na sąsiadujące neurony oraz komórki glejowe na względnie dużej przestrzeni poprzez proces transmisji objętościowej, umożliwiający modulację pobudliwości neuronów i funkcji komórek glejowych oraz regulację środowiska zewnątrzkomórkowego neuronów [25]. Ponieważ degradacja enzymatyczna neuropeptydów jest procesem znacznie wolniejszym niż wychwyt zwrotny i degradacja enzymatyczna neurotransmiterów konwencjonalnych, mogą one wywierać swoje działanie regulacyjne znacznie dłużej niż neurotransmitery. Na podstawie znajomości mechanizmu działania tych związków można

przypuszczać, że możliwość ich długotrwałego oddziaływania na neurony i komórki glijowe odgrywa przypuszczalnie kluczową rolę w długotrwałej przebudowie poszczególnych neuronów i całej sieci neuronalnej regulującej układ krążenia (zwiększenie liczby kanałów jonowych, syntezy przekaźników wewnątrzkomórkowych, nowych receptorów jądrowych i błonowych, tworzenie nowych wypustek neuronalnych i połączeń synaptycznych). Może mieć to duże znaczenie w patogenezie długotrwałych zaburzeń regulacji ciśnienia tętniczego w chorobach układu krążenia. Neurotransmitery i neuropeptydy regulujące czynność układu krążenia biorą również udział w regulacji zachowania emocjonalnego, reakcji na nagły stres i adaptacji do długotrwałego stresu [3, 8, 10, 26–33]. Coraz częściej w badaniach wskazuje się na to, że związki takie, jak angiotensyna II, wazopresyna, IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$  oraz inne związki wywołujące stres oksydacyjny komórek mogą być łącznikami w dostosowywaniu czynności układu krążenia do stresu neurogennego, a w stanach patologicznych ich nadmierne wydzielanie może być przyczyną długotrwałych zaburzeń regulacji układu krążenia podczas depresji i stresu [28, 29].

### **Zaburzenia neurotransmisji i neuromodulacji w chorobach układu krążenia**

Nie ulega obecnie wątpliwości, że w wielu chorobach układu krążenia dochodzi do przestrojenia regulacji ciśnienia tętniczego przez kluczowe układy neurotransmisyjne i neuromodulacyjne mózgu [2, 3, 8, 13, 18–20, 34–38]. W eksperymentalnych modelach nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca stwierdzano w mózgu zmiany ekspresji genów odpowiedzialnych za syntezę neurotransmiterów, neuropeptydów lub receptorów uczestniczących w regulacji układu krążenia. Szczególnie dobrze udokumentowano to w odniesieniu do układu angiotensynergicznego i wazopresynergicznego mózgu, ale pojawiły się również obserwacje dotyczące mineralokortykosteroidów [8, 39, 40]. W badaniach eksperymentalnych udało się również wykazać, że w nadciśnieniu tętniczym i w niewydolności serca w pniu mózgu, strukturach układu limbicznego i podwzgórze zmienia się zawartość związków neuroaktywnych regulujących ciśnienie tętnicze [2, 3, 8–40]. Zmiany te wiążą się z sensytyzacją na presyjne działanie tych związków lub silniejszą odpowiedzią układu krążenia na bodźce stresogenne [18–20]. Co więcej, okazało się, że miejscowa interwencja farmakologiczna w funkcję neuronów należących na przykład do układu angiotensynergicznego mózgu może

wyraźnie poprawić regulację ciśnienia tętniczego [8, 18]. Przyczyny zmian neurotransmisji w mózgu w chorobach układu krążenia są prawdopodobnie złożone. Mogą być spowodowane przez zmiany impulsacji z receptorów obwodowych układu krążenia, zmiany wydzielania w narządach obwodowych związków neuroregulacyjnych, które docierają do neuronów mózgu. Możliwy jest także wpływ zmian środowiska wewnętrznego mózgu związany z niewłaściwą perfuzją naczyń mózgowych lub działanie innych czynników (np. stresu związanego z chorobą lub innymi okolicznościami). Niezwykle ciekawym zagadnieniem wyłaniającym się ostatnio z badań przedklinicznych jest możliwość związku zaburzeń neurogennej regulacji ciśnienia tętniczego w chorobach układu krążenia ze stresem oksydacyjnym [41–44].

### **Nadmierna aktywność układu autonomicznego jako czynnik patogenny w nadciśnieniu tętniczym u ludzi**

Rola czynnika nerwowego w patogenezie nadciśnienia tętniczego u ludzi od dawna budziła wielkie zainteresowanie. Już na początku XX wieku uważano, że czynnik nerwowy odgrywa ważną rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego. Pogląd ten opierał się głównie na obserwacjach klinicznych i nielicznych badaniach doświadczalnych.

Istotny postęp w tej dziedzinie dokonał się dzięki rozwojowi metod oceny układu współczulnego. Ogromne znaczenie miało opracowanie metody oznaczania noradrenaliny oraz adrenaliny w moczu i we krwi. Pozwoliła ona na ocenę aktywności układu współczulnego u osób z nadciśnieniem tętniczym. Nowe możliwości badania aktywności współczulnej dostarczyła metoda izotopowa pozwalająca ocenić uwalnianie noradrenaliny (*spillover*) z zakończeń nerwowych. Jej dużą zaletę stanowiła możliwość określenia aktywności współczulnej w wybranych narządach (nerkach, sercu, mózgu). O dalszym istotnym postępie zadecydowało wprowadzenie mikro-neurografii stwarzającej możliwość bezpośredniej oceny aktywności nerwów współczulnych [45]. Do innych metod, które znalazły zastosowanie w badaniach nad układem nerwowym, należą: ocena funkcji baroreceptorów i analiza spektralna zmienności rytmu serca.

W intensywnie prowadzonych badaniach wykazano, że stężenie noradrenaliny we krwi jest podwyższone u chorych z nadciśnieniem pierwotnym [46, 47]. Dotyczyło to zwłaszcza osób w młodym wieku, z nadciśnieniem granicznym uważanym za

wczesny okres rozwoju nadciśnienia tętniczego. W tej grupie chorych objętość wyrzutowa serca jest podwyższona oraz stwierdza się przyspieszenie częstości skurczu serca. W klasycznych badaniach Juliusa i wsp. wykazano, że hiperkinetyka krążenia u chorych z nadciśnieniem granicznym wynika ze zwiększonej aktywności współczulnej i obniżonej aktywności przywspółczulnej [48]. Przy użyciu metod izotopowych stwierdzono u chorych z nadciśnieniem pierwotnym zwiększone uwalnianie noradrenaliny i adrenaliny w sercu oraz w nerkach [49]. Również w badaniach z zastosowaniem mikroneurografii wykazano wzmożoną aktywność nerwów współczulnych u tych chorych [50]. Istnieją też opinie, że u chorych z nadciśnieniem pierwotnym dochodzi do upośledzonego neuronalnego wychwytu zwrotnego noradrenaliny, co powoduje nasilenie wpływu tej aminy katecholowej na komórki efektorowe [51, 52].

W niektórych pracach wskazuje się, że u potomstwa z prawidłowym ciśnieniem rodziców z nadciśnieniem tętniczym obserwowano zwiększoną aktywność współczulną. Podkreśla to rolę mechanizmów genetycznych w odniesieniu do aktywności układu współczulnego. Istnieją dane świadczące o tym, że polimorfizmy genów kodujących receptory adrenergiczne  $\alpha_1$  i  $\beta_1$  przyczynia się do zmniejszenia nasilenia procesów hamujących uwalnianie noradrenaliny.

Godne odnotowania są wyniki badań, w których wykazano, że u osób z małą masą urodzeniową występuje zwiększona aktywność współczulna w młodym dojrzałym wieku. Zjawiska tego nie obserwowano u osób z prawidłową masą urodzeniową [53]. Wyrażono przypuszczenie, że zwiększona aktywność adrenergiczna u tych osób może być ogniwem łączącym małą masę urodzeniową z wystąpieniem nadciśnienia i chorób układu sercowo-naczyniowego w późniejszym wieku. Ocena przytoczonych badań jest trudna. Wymaga uwzględnienia czynników, które mogą wpływać u osób z małą masą urodzeniową na rozwój powikłań sercowo-naczyniowych i zaburzeń metabolicznych w dojrzałym wieku.

Interesujące są również badania, w których dostarczono dowodów na to, że katecholaminy wywierają wpływ mitogeny na układ sercowo-naczyniowy, który nie zależy od ich działania presyjnego [54]. Zwiększona aktywność współczulna odgrywa ważną rolę w rozwoju przerostu mięśnia sercowego. Wykazano także jej niekorzystny wpływ na strukturę i funkcję układu naczyniowego — zwiększenie sztywności dużych tętnic czy też zwiększenie grubości kompleksu *intima-media* tętnic. Warto w tym miejscu przytoczyć badania O'Callaghana i Williama. Autorzy ci po raz pierwszy w piśmiennictwie wyka-

zali, że agoniści  $\alpha_1$ -adrenoreceptorów pobudzają ekspresję TGF- $\beta_1$  (*transforming growth factor*), kolagenu i fibrynoktyny w komórkach mięśni gładkich aorty i żył pochodzących od ludzi [55]. Rzuca to nowe światło na mechanizm mitogennego działania wzmożonej aktywacji współczulnej. Ostatnio podkreśla się, że wpływ noradrenaliny na ścianę naczynia może dochodzić poprzez aktywację endoteliny [56].

W wielu danych wskazuje się na związek wzmożonej aktywności współczulnej z zaburzeniami metabolicznymi, często współistniejącymi z nadciśnieniem tętniczym. Dotyczy to insulinooporności i dyslipidemii. Podkreśla się także znaczenie wzmożonej aktywności adrenergicznej w rozwoju nadciśnienia w przebiegu otyłości [57].

Duże zainteresowanie budzi udział układu współczulnego w etiopatogenezie niektórych postaci wtórnego nadciśnienia tętniczego. Podkreśla się częste występowanie nadciśnienia tętniczego u osób z zespołem obturacyjnego bezdechu sennego. U tych chorych stwierdzono zwiększoną aktywność współczulną nie tylko w okresie snu, ale również w okresie czuwania. Świadczy to o tym, że wzmożona aktywność współczulna może u tych chorych odpowiadać za częste występowanie nadciśnienia [58]. Istnieją również obserwacje świadczące o wzmożonej aktywności współczulnej u chorych z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym [59]. Odnotować trzeba badania, w których wykazano podwyższone stężenie adrenaliny i dopaminy we krwi oraz ich zwiększone wydalanie z moczem u chorych z pierwotnym hiperaldosteronizmem. Trzeba zaznaczyć, że w dotychczasowych badaniach nie rozstrzygnięto jednoznacznie roli wzmożonej aktywności adrenergicznej w omówionych postaciach nadciśnienia objawowego.

Mechanizmy patofizjologiczne odpowiedzialne za wzrost aktywności układu współczulnego w przebiegu nadciśnienia tętniczego nie są w pełni wyjaśnione. Są one obecnie przedmiotem intensywnych badań. Na uwagę zasługują obserwacje wskazujące na wpływ zaburzonej ośrodkowej regulacji ciśnienia tętniczego na wzrost aktywności współczulnej. Może o tym świadczyć zwiększone uwalnianie noradrenaliny w obrębie mózgu u chorych z nadciśnieniem pierwotnym. Dotyczy ono głównie okolic podkorowych [60].

Ciekawe są badania dotyczące uwalniania noradrenaliny do krwi uzyskanej za pomocą cewnikowania żyły szyjnej wewnętrznej. Wykazano, że u chorych z nadciśnieniem pierwotnym uwalnianie noradrenaliny jest zwiększone [61]. Na podkreślenie zasługuje fakt, że u badanych chorych wykazano zwiększoną aktywność obwodowego układu nerwowego. Autorzy konkludują, że aktywacja nerwów

noradrenergicznych w ośrodkowym układzie nerwowym może być odpowiedzialna za wzmożoną aktywację adrenergiczną u chorych z nadciśnieniem pierwotnym.

Odnotować tu należy badania, w których wykazano zwiększone stężenie noradrenaliny w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z nadciśnieniem pierwotnym [62]. Bardzo interesującą neurogenną koncepcję patogenezy nadciśnienia tętniczego sformułowali Trzebski i wsp. W badaniach tych autorzy wykazali, że u części chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się zwiększenie napędu z chemoreceptorów, które może być przyczyną tonicznego wzmożenia napięcia współczulnego [63, 64].

W świetle udokumentowanej roli sodu w patogenezie nadciśnienia tętniczego na szczególne zainteresowania zasługują badania, w których sugeruje się udział jonów sodu oraz potasu w ośrodkowej regulacji ciśnienia tętniczego [65]. Stwierdzono, że wzrost stężenia sodu w płynie mózgowo-rdzeniowym spowodowany dokomorowym podaniem hipertonicznej soli powoduje wzrost ciśnienia. Z kolei wzrost stężenia potasu w płynie mózgowo-rdzeniowym sprawia, że ciśnienie tętnicze ulega obniżeniu. Trzeba dodać, że dokomorowe podanie aldosteronu powoduje obniżenie stężenia potasu w płynie mózgowo-rdzeniowym, co przyczynia się do wzrostu ciśnienia. Wyrażono przypuszczenie, że wpływ na ośrodkowy układ nerwowy zmian stężenia sodu i potasu w płynie mózgowo-rdzeniowym i nadmiar sodu lub niedobór potasu w ustroju jest prawdopodobnie wywołany przez aktywność neuronalnej pompy sodowej i aktywność układu renina–angiotensyna w ośrodkowym układzie nerwowym. Może to stanowić jeden z mechanizmów odpowiedzialnych za współzależność między jonem sodu i potasu a układem współczulnym w etiopatogenezie nadciśnienia tętniczego.

Interesująca jest obserwacja, że u niektórych chorych z nadciśnieniem pierwotnym ucisk struktur rdzenia przedłużonego przez tętnicę kręgową bądź jedną z tętnic mózdkowych (tzw. konflikt naczyniowo-nerwowy) może być odpowiedzialny za rozwój nadciśnienia tętniczego [66].

Warto w tym miejscu przytoczyć ostatnio opublikowane badania autorów amerykańskich [67]. W grupie 131 pacjentów wykonano badanie rezonansu magnetycznego czaszki (*posteriori eranial fossa*). U 58 osób rozpoznano nadciśnienie tętnicze, natomiast 73 osoby miały prawidłowe ciśnienie. Celem badania było wykazanie, czy istnieje zależność między uciskiem przez tętnicę *retro-olivary nucleus ventrolateral medulla* a nadciśnieniem tętniczym. Stwierdzono częstsze występowanie tej zmiany u osób z nadciśnieniem tętniczym. Interpretacja uzyskanych wyni-

ków wymaga zachowania ostrożności. Wykazanie bowiem związku przyczynowego wymagałoby stwierdzenia, że ucisk struktur nerwowych poprzedził wystąpienie nadciśnienia tętniczego.

Z najnowszych badań eksperymentalnych wynika, że u szczurów z nadciśnieniem tętniczym dochodzi do zwiększonej ekspresji białek macierzy zewnątrzkomórkowej w otoczeniu neuronów i naczyń jądra pasma samotnego, co świadczy o przebudowie przestrzeni zewnątrzkomórkowej, która może mieć wpływ na funkcję neuronów regulujących ciśnienie tętnicze [68].

Rosnące zainteresowanie budzi udział stresu psychicznego w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Znaczenie stresu podkreśla jego powiązanie z wieloma mechanizmami etiopatogenetycznymi, zwłaszcza zależnymi od układu nerwowego [69].

Wykazano, że populacje żyjące w izolacji od współczesnej cywilizacji charakteryzują się niskim ciśnieniem tętniczym i brakiem jego wzrostu z wiekiem. U osób przeniesionych z tych obszarów do regionów wysoko uprzemysłowionych obserwowano wzrost częstości występowania nadciśnienia tętniczego. Prawdopodobnie wiąże się to z adaptacją do nowego stylu życia, ale także ze zmianą diety, częstszym występowaniem otyłości i spożyciem alkoholu.

Warto przytoczyć badania, w których wykazano, że populacje o niskim statusie ekonomicznym, niższym wykształceniu oraz osoby pozbawione pracy, pozostające bez wsparcia społecznego cechują się wyższym ciśnieniem tętniczym. W piśmiennictwie często cytuje się badania przeprowadzone wśród zakonnic żyjących w ścisłym odosobnieniu. W toku 30-letniej obserwacji ciśnienie tętnicze było u nich prawidłowe i nie wzrastało z wiekiem [50].

Godne odnotowania są obserwacje, w których wykazano wpływ szczególnie silnych bodźców psychicznych na ciśnienie tętnicze. U osób, które przeżyły trzęsienie ziemi we Włoszech, obserwowano wzrost ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Opisało także wzrost ciśnienia tętniczego u osób z nadciśnieniem pod wpływem dramatycznych wydarzeń związanych z atakiem na WTC w Nowym Yorku w 2001 roku [70]. Wiele prac dotyczących roli stresu w patogenezie nadciśnienia tętniczego opiera się na ocenie wpływu bodźców stresowych na ciśnienie tętnicze i inne parametry hemodynamiczne w warunkach laboratoryjnych. Obiektywna ocena wpływu stresu w tych warunkach jest trudna. Nie wiadomo bowiem, czy odzwierciedla reakcję na stres w warunkach normalnej aktywności życiowej. Nie można też pominąć znaczenia indywidualnych różnic w psychice ludzi i zróżnicowanej osobniczej reakcji na stres. Trzeba też pamiętać, że reakcja na stres może

mieć uwarunkowanie genetyczne. Wykazano, że podczas różnych testów laboratoryjnych (próba z oziębianiem, test arytmetyczny i inne) obserwuje się wyraźny wzrost ciśnienia tętniczego, a także wzmożone wydalanie katecholamin z moczem i wzrost aktywności reninowej osocza. Warto wspomnieć o pracach, w których wykazano, że zwiększona reaktywność na bodźce stresowe w warunkach laboratoryjnych wiąże się z większym ryzykiem rozwoju nadciśnienia tętniczego.

Interesujące są badania przeprowadzone u 103 mężczyzn, u których czas obserwacji wynosił 10 lat. Największy wzrost ciśnienia stwierdzano u osób, u których można było prześledzić współistnienie kilku czynników. Była to silna reakcja presyjna na bodźce psychiczne w warunkach laboratoryjnych, narażenie na nadmierne bodźce psychiczne życia codziennego oraz obciążający wywiad rodzinny w kierunku nadciśnienia tętniczego [71].

Mówiąc o udziale stresu w patogenezie nadciśnienia tętniczego, trzeba wspomnieć o tak zwanej teorii adrenaliny [72, 73]. Hipoteza ta postuluje, że wzmożone wydzielanie adrenaliny przez rdzeń nadnerczy pod wpływem stresu może przyczyniać się do rozwoju nadciśnienia tętniczego. Stres zwiększa stężenie adrenaliny we krwi, która gromadzi się w zakończeniach nerwów współczulnych, pobudza presynaptyczne receptory  $\beta$  i jako współprzekaznik zwiększa wydzielanie noradrenaliny, co prowadzi do rozwoju nadciśnienia. Teoria adrenalina jest atrakcyjna, opiera się jednak głównie na badaniach doświadczalnych.

Obecnie wiele uwagi poświęca się ocenie wpływu stresu związanego z pracą zawodową na rozwój nadciśnienia tętniczego. Należy przytoczyć wyniki badań prowadzonych przez Pickeringa i wsp. w ramach *Cornell Worksite Study* [74]. Wpływ stresu w miejscu pracy oceniano na podstawie odczucia pracownika, że nie może on dostatecznie sprostać wymaganiom pracodawcy. Wykazano, że u osób narażonych na stres w miejscu pracy 3-krotnie wzrasta ryzyko rozwoju nadciśnienia tętniczego. W okresie 3-letniej obserwacji stwierdzono u tych osób wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego o 11,7 mm Hg w porównaniu z osobami bez obciążenia stresem psychicznym. Trzeba dodać, że w Australii zespół ekspertów uznał, że stres związany z pracą zawodową jest udowodnionym czynnikiem patogenetycznym nadciśnienia tętniczego. Pogląd ten w świetle aktualnych badań nie znajduje jednak wystarczającego poparcia.

Mówiąc o roli stresu, warto przytoczyć interesujące badania *Whithall Study* prowadzone u 153 osób, których obserwowano przez 3 lata. U osób, u których bodziec stresowy w warunkach laboratoryjnych powodował wzrost ciśnienia skurczowego oraz wzrost stężenia interleukiny-6 i fibrynogenu, stwierdzano po 3 latach podwyższone ciśnienie tętnicze [75]. Wyła-

nia się ciekawa koncepcja, że wpływ stresu może uszkadzać śródbłonek naczyńowy poprzez wpływ na cytokiny prozapalne. Koncepcję tę wspierają badania, w których wykazano, że u myszy pozbawionej interleukiny-6 (*interleukin-6-knockout mice*) reakcja presyjna w odpowiedzi na wpływ ostrego bodźca stresowego jest osłabiona.

Istnieją doniesienia, że chorzy z hipercholesterolemią wykazują wzmożoną reakcję presyjną na wpływ bodźca psychicznego. Przytoczone fakty nasywają przypuszczenie, że bodźce stresowe mogą przyczyniać się do rozwoju miażdżycy w układzie sercowo-naczyniowym. Często cytowane badania znane pod akronimem INTERHEART dostarczyły dowodu, że stres psychospołeczny wiąże się z większym ryzykiem zawału serca [76]. Szerokie omówienie roli stresu w patogenezie chorób układu krążenia znajdzie czytelnik w najnowszym opracowaniu poglądowym opublikowanym w czasopiśmie *Lancet* [77].

Interesujące są też badania, w których wykazano, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym stres psychiczny powoduje zmniejszenie wydalania sodu [78]. Należy tu przytoczyć ciekawą hipotezę DiBona, która postuluje selektywną aktywację nerwów współczulnych jako jeden z elementów złożonej patogenezy nadciśnienia tętniczego. Jest to interesująca, choć nie w pełni udowodniona koncepcja wiążąca zwiększoną aktywność współczulną z zaburzoną funkcją nerek [79, 80].

Warto przytoczyć opinię wyrażoną w niedawno opublikowanym artykule poświęconym roli stresu. „Najważniejszym narządem, który odbiera bodźce stresowe, jest mózg. Różne obszary mózgu mają wpływ na procesy poznawcze, emocjonalne, reakcje autonomiczne i humoralne. Są one ze sobą ściśle powiązane funkcjonalnie, a nadrzędną rolę spełnia złożona sieć neuroprzekazników. Można sądzić, że różne konstelacje tych procesów kształtują indywidualną odpowiedź ustroju na stres” [69].

Kończąc, należy wyrazić przypuszczenie, że dokonujący się stale intensywny rozwój badań nad nadciśnieniem tętniczym, zwłaszcza prowadzonych na poziomie molekularnym, zbliży nas do lepszego poznania roli układu nerwowego w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Może to stworzyć nowe możliwości w terapii tej choroby.

## Streszczenie

Zasadniczą rolę w regulacji układu krążenia odgrywają neurony ośrodkowego układu nerwowego kontrolujące aktywność układu autonomicznego i wy-



dzielanie ważnych związków wazo- i kardioaktywnych. Sieć neuronalna związana z regulacją ciśnienia tętniczego obejmuje wiele obszarów mózgu i rdzenia kręgowego. Do nadmiernego pobudzenia neuronów odpowiedzialnych za wzrost ciśnienia tętniczego może dochodzić w wyniku zmian środowiska wewnętrznego mózgu (zmiany stężenia jonów, niedotlenienie, stres oksydacyjny, czynniki mechaniczne), wzmożonej stymulacji przez inne neurony lub czynniki neuroaktywne wytwarzane w samym mózgu lub docierające do niego z obwodu. Coraz większą uwagę przywiązuje się do bodźców zewnętrznych, do których należy długotrwały stres. Neurony ośrodkowego układu nerwowego kontrolujące czynność układu krążenia korzystają zarówno z klasycznych neurotransmiterów, jak i z niekonwencjonalnych mediatorów, takich jak: peptydy, czynniki ouabainopodobne i gazotransmitery. W długotrwałym podwyższeniu ciśnienia tętniczego szczególnie ważną rolę wydają się odgrywać neuropeptydy. Wiele związków należących do tej grupy wywołuje długotrwałe działanie włącznie z sensytyzacją na działanie innych czynników neuroregulacyjnych i przebudową sieci neuronalnej. Razem z klasycznymi transmiterami pośredniczą one w krótkotrwałej i długotrwałej regulacji ciśnienia tętniczego, gospodarki wodno-elektrolitowej, metabolizmu i reaktywności na bodźce stresowe. Coraz więcej argumentów przemawia za ich udziałem w przestrojeniu funkcji neuronów regulujących czynność układu krążenia w nadciśnieniu tętniczym. W pracy przedstawiono najważniejsze mechanizmy neurogennej regulacji układu krążenia i znaczenia czynnika neurogennego w patogenezie nadciśnienia tętniczego.

**słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, układ nerwowy, układ współczulny, stres, neuropeptydy**

*Nadciśnienie Tętnicze 2008, tom 12, nr 1, strony 1–11.*

## Piśmiennictwo

- Chan R.K., Sawchenko P.E. Organization and transmitter specificity of medullary neurons activated by sustained hypertension: implications for understanding baroreceptor reflex circuitry. *J. Neurosci.* 1998; 18: 371–387.
- Ganten D., Unger T., Lang R.E. The dual role of angiotensin and vasopressin as plasma hormones and neuropeptides in cardiovascular regulation. *J. Pharmacol.* 1985; 16 (supl. 2): 51–68.
- Johnson A.K., Grippo A.J. Sadness and broken hearts: neurohumoral mechanisms and co-morbidity of ischemic heart disease and psychological depression. *J. Physiol. Pharmacol.* 2006; 57 (supl. 11): 5–29.
- Kario K., McEwen B.S., Pickering T.G. Disasters and the heart: a review of the effects of earthquake-induced stress on cardiovascular disease. *Hypertens. Res.* 2003; 26: 355–367.
- Lampert R., Jain D., Burg M.M., Batsford W.P., McPherson C.A. Destabilizing effects of mental stress on ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2000; 101: 158–164.
- Lechin F., van der Dijs B. Central nervous system circuitry and peripheral neural sympathetic activity responsible for essential hypertension. *Curr. Neurovasc. Res.* 2006; 3: 307–325.
- Singh R.B., Kartik C., Otsuka K., Pella D., Pella J. Brain-heart connection and the risk of heart attack. *Biomed Pharmacother* 2002; 56 (supl. 2): 257s–265s.
- Szczepańska-Sadowska E. Neuropeptides in neurogenic disorders of the cardiovascular system. *J. Physiol. Pharmacol.* 2006; 57: 31–53.
- Szczepańska-Sadowska E. Udział ośrodkowego układu nerwowego w regulacji układu krążenia. Struktury mózgu regulujące ciśnienie tętnicze. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). *Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków 2007.*
- Szczepańska-Sadowska E. Zaburzenia neurotransmisji i neuromodulacji w układzie nerwowym w nadciśnieniu tętniczym. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). *Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków 2007.*
- Trzebski A. Arterial chemoreceptor reflex and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 562–566.
- Trzebski A. Odruchowa regulacja krążenia krwi w nadciśnieniu tętniczym. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). *Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków 2007.*
- Dampney R.A., Horiuchi J., Killinger S., Sheriff M.J., Tan P.S., McDowall L.M. Long-term regulation of arterial blood pressure by hypothalamic nuclei: some critical questions. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2005; 32: 419–425.
- Dampney R.A., Polson J.W., Potts P.D., Hirooka Y., Horiuchi J. Functional organization of brain pathways subserving the baroreceptor reflex: studies in conscious animals using immediate early gene expression. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2003; 23: 597–616.
- Dampney R.A., Tan P.S., Sheriff M.J., Fontes M.A., Horiuchi J. Cardiovascular effects of angiotensin II in the rostral ventrolateral medulla: the push-pull hypothesis. *Curr. Hypertens. Rep.* 2007; 9: 222–227.
- Guyenet P.G. Role of ventral medulla oblongata in blood pressure regulation. W: Loewy A.D., Spyer K.M. (red.). *Central regulation of autonomic functions. Oxford University Press, New York 1990.*
- Moreira T.S., Takakura A.C., Colombari E., Guyenet P.G. Central chemoreceptors and sympathetic vasomotor outflow. *J. Physiol.* 2006; 577: 369–386.
- Cudnoch-Jedrzejewska A., Dobruch J., Puchalska L., Szczepańska-Sadowska E. Interaction of AT1 receptors and V1a receptors-mediated effects in the central cardiovascular control during the post-infarct state. *Regul. Pept.* 2007; 142: 86–94.
- Dobruch J., Cudnoch-Jedrzejewska A., Szczepańska-Sadowska E. Enhanced involvement of brain vasopressin V1 receptors in cardiovascular responses to stress in rats with myocardial infarction. *Stress* 2005; 8: 273–284.
- Zhang Z.H., Francis J., Weiss R.M., Felder R.B. The renin-angiotensin-aldosterone system excites hypothalamic paraventricular nucleus neurons in heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283: H423–H433.
- Abboud F.M. The sympathetic system in hypertension. State-of-the-art review. *Hypertension* 1982; 4: 208–225.

22. Brody M.J., Varner K.J., Vasquez E.C., Lewis S.J. Central nervous system and the pathogenesis of hypertension. Sites and mechanisms. *Hypertension* 1991; 18: III7–III12.
23. Dampney R.A. The subretrofacial vasomotor nucleus: anatomical, chemical and pharmacological properties and role in cardiovascular regulation. *Prog. Neurobiol.* 1994; 42: 197–227.
24. Sun M.K. Pharmacology of reticulospinal vasomotor neurons in cardiovascular regulation. *Pharmacol. Rev.* 1996; 48: 465–494.
25. Meins R.E., Eiper B.A. Peptides. W: Siegel G.J., Albers R.W., Brody S.T., Price D.L. (red.). *Basic neurochemistry. Molecular, cellular and medical aspects.* Elsevier Academic Press, 2006.
26. Carrasco G.A., Van de Kar L.D. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur. J. Pharmacol.* 2003; 463: 235–272.
27. Ferguson A.V., Washburn D.L. Angiotensin II: a peptidergic neurotransmitter in central autonomic pathways. *Prog. Neurobiol.* 1998; 54: 169–192.
28. Mayorov D.N. Brain superoxide as a key regulator of the cardiovascular response to emotional stress in rabbits. *Exp. Physiol.* 2007; 92: 471–479.
29. Mayorov D.N., Head G.A., De Matteo R. Tempol attenuates excitatory actions of angiotensin II in the rostral ventrolateral medulla during emotional stress. *Hypertension* 2004; 44: 101–106.
30. Szczepanska-Sadowska E., Paczwa P., Lon S., Ganten D. Increased pressor function of central vasopressinergic system in hypertensive renin transgenic rats. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1505–1514.
31. Ufnal M., Dudek M., Zera T., Szczepanska-Sadowska E. Centrally administered interleukin-1 beta sensitizes to the central pressor action of angiotensin II. *Brain Res.* 2006; 1100: 64–72.
32. Ufnal M., Szczepanska-Sadowska E. Rola cytokin w regulacji układu krążenia. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepanska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). *Nadcisnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2007.
33. Wright J.W., Harding J.W. Brain angiotensin receptor subtypes in the control of physiological and behavioral responses. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1994; 18: 21–53.
34. Francis J., Chu Y., Johnson A.K., Weiss R.M., Felder R.B. Acute myocardial infarction induces hypothalamic cytokine synthesis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 286: H2264–H2271.
35. Kagiya S., Varela A., Phillips M.I., Galli S.M. Antisense inhibition of brain renin-angiotensin system decreased blood pressure in chronic 2-kidney, 1 clip hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 37: 371–375.
36. Kubo T., Ikezawa A., Kambe T., Hagiwara Y., Fukumori R. Renin antisense injected intraventricularly decreases blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res. Bull.* 2001; 56: 23–28.
37. Wang H., Huang B.S., Ganten D., Leenen F.H. Prevention of sympathetic and cardiac dysfunction after myocardial infarction in transgenic rats deficient in brain angiotensinogen. *Circ. Res.* 2004; 94: 843.
38. Zucker I.H., Wang W., Pliquett R.U., Liu J.L., Patel K.P. The regulation of sympathetic outflow in heart failure. The roles of angiotensin II, nitric oxide, and exercise training. *Ann. NY Acad. Sci.* 2001; 940: 431–443.
39. Jackiewicz E., Szczepanska-Sadowska E., Dobruch J. Altered expression of angiotensin AT1a and vasopressin V1a receptors and nitric oxide synthase mRNA in the brain of rats with renovascular hypertension. *J. Physiol. Pharmacol.* 2004; 55: 725–737.
40. Jackiewicz E., Szczepanska-Sadowska E., Maslinski W. Expression of mineralocorticoid receptors mRNA in the brain, heart and kidney of Sprague Dawley rats with renovascular hypertension. *Brain Res. Bull.* 2005; 65: 23–29.
41. De Matteo R., Head G.A., Mayorov D.N. Tempol in the dorsomedial hypothalamus attenuates the hypertensive response to stress in rabbits. *Am. J. Hypertens.* 2006; 19: 396–402.
42. Gao L., Wang W., Liu D., Zucker I.H. Exercise training normalizes sympathetic outflow by central antioxidant mechanisms in rabbits with pacing-induced chronic heart failure. *Circulation* 2007; 115: 3095–3102.
43. Li Y.L., Gao L., Zucker I.H., Schultz H.D. NADPH oxidase-derived superoxide anion mediates angiotensin II-enhanced carotid body chemoreceptor sensitivity in heart failure rabbits. *Cardiovasc. Res.* 2007; 75: 546–554.
44. Lindley T.E., Doobay M.F., Sharma R.V., Davisson R.L. Superoxide is involved in the central nervous system activation and sympathoexcitation of myocardial infarction-induced heart failure. *Circ. Res.* 2004; 94: 402–409.
45. Narkiewicz K. Układ współczulny a nadcisnienie tętnicze. *Via Medica, Gdańsk* 2001.
46. Chodakowska J. Plasma levels of adrenaline and noradrenaline — differences between patients with borderline and established primary arterial hypertension. *Kardiol. Pol.* 1985; 28: 466–480.
47. Goldstein D.S. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension* 1983; 5: 86–99.
48. Julius S., Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am. J. Hypertens.* 1996; 9: 113S–120S.
49. Esler M. The sympathetic system and hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2000; 13: 99S–105S.
50. Grassi G., Mancia G. Neurogenic hypertension: is the enigma of its origin near the solution? *Hypertension* 2004; 43: 154–155.
51. Rumantir M.S., Kaye D.M., Jennings G.L., Vaz M., Hastings J.A., Esler M.D. Phenotypic evidence of faulty neuronal norepinephrine reuptake in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 824–829.
52. Schlaich M.P., Lambert E., Kaye D.M. i wsp. Sympathetic augmentation in hypertension: role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004; 43: 169–175.
53. Boguszewski M.C., Johannsson G., Fortes L.C., Sverrisdottir Y.B. Low birth size and final height predict high sympathetic nerve activity in adulthood. *J. Hypertens.* 2004; 22: 1157–1163.
54. Schiffrin E.L. Vascular smooth muscle growth and extracellular matrix deposition: is there a role for the sympathetic nervous system? *J. Hypertens.* 2002; 20: 179–181.
55. O'Callaghan C.J., Williams B. The regulation of human vascular smooth muscle extracellular matrix protein production by alpha- and beta-adrenoceptor stimulation. *J. Hypertens.* 2002; 20: 287–294.
56. Dao H.H., Lemay J., de Champlain J., deBlois D., Moreau P. Norepinephrine-induced aortic hyperplasia and extracellular matrix deposition are endothelin-dependent. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1965–1973.
57. Mancia G., Bousquet P., Elghozi J.L. i wsp. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J. Hypertens.* 2007; 25: 909–920.

58. Narkiewicz K., Somers V.K. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta. Physiol. Scand.* 2003; 177: 385–390.
59. Petersson M.J., Rundqvist B., Johansson M. i wsp. Increased cardiac sympathetic drive in renovascular hypertension. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1181–1187.
60. Ferrier C., Jennings G.L., Eisenhofer G. i wsp. Evidence for increased noradrenaline release from subcortical brain regions in essential hypertension. *J. Hypertens.* 1993; 11: 1217–1227.
61. Ferrier C., Esler M.D., Eisenhofer G. i wsp. Increased norepinephrine spillover into the jugular veins in essential hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 62–69.
62. Eide I., Kolloch R., De Quattro V., Miano L., Dugger R., Van der Meulen J. Raised cerebrospinal fluid norepinephrine in some patients with primary hypertension. *Hypertension* 1979; 1: 255–260.
63. Szczepańska-Sadowska E., Trzebski A., Januszewicz W., Januszewicz A. Nadciśnienie neurogenne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1998.
64. Trzebski A., Tafil M., Zoltowski M., Przybylski J. Increased sensitivity of the arterial chemoreceptor drive in young men with mild hypertension. *Cardiovasc. Res.* 1982; 16: 163–172.
65. Adroge H.J., Madias N.E. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 1966–1978.
66. Januszewicz W., Ząbek M., Januszewicz A., Prejbisz A. Czy czynnik neurowaskularny odgrywa rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego? *Nadciśnienie Tętnicze* 2001; 5: 141–145.
67. Coffee R.E., Nicholas J.S., Egan B.M., Rumboldt Z., D'Agostino S., Patel S.J. Arterial compression of the retro-olivary sulcus of the medulla in essential hypertension: a multivariate analysis. *J. Hypertens.* 2005; 23: 2027–2031.
68. Waki H., Liu B., Miyake M. i wsp. Junctional adhesion molecule-1 is upregulated in spontaneously hypertensive rats: evidence for a prohypertensive role within the brain stem. *Hypertension* 2007; 49: 1321–1327.
69. Januszewicz W., Januszewicz A., Prejbisz A. Czy nadciśnienie tętnicze jest wynikiem stresu psychicznego? *Terapia* 2006; 20–25.
70. Gerin W., Chaplin W., Schwartz J.E. i wsp. Sustained blood pressure increase after an acute stressor: the effects of the 11 September 2001 attack on the New York City World Trade Center. *J. Hypertens.* 2005; 23: 279–284.
71. Light K.C., Girdler S.S., Sherwood A. i wsp. High stress reactivity predicts later blood pressure only in combination with positive family history and high life stress. *Hypertension* 1999; 33: 1458–1464.
72. Majewski H., Tung L.H., Rand M.J. Adrenaline activation of prejunctional beta-adrenoceptors and hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1982; 4: 99–106.
73. Rumantir M.S., Jennings G.L., Lambert G.W., Kaye D.M., Seals D.R., Esler M.D. The «adrenaline hypothesis» of hypertension revisited: evidence for adrenaline release from the heart of patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 2000; 18: 717–723.
74. Pickering T.G., Devereux R.B., James G.D. i wsp. Environmental influences on blood pressure and the role of job strain. *J. Hypertens.* 1996; 14 (supl.): S179–S185.
75. Brydon L., Steptoe A. Stress-induced increases in interleukin-6 and fibrinogen predict ambulatory blood pressure at 3-year follow-up. *J. Hypertens.* 2005; 23: 1001–1007.
76. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. i wsp. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
77. Brotman D.J., Golden S.H., Wittstein I.S. The cardiovascular toll of stress. *Lancet* 2007; 370: 1089–1100.
78. Schneider M.P., Klingbeil A.U., Schlaich M.P., Langenfeld M.R., Veelken R., Schmieder R.E. Impaired sodium excretion during mental stress in mild essential hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 923–927.
79. DiBona G.F. The sympathetic nervous system and hypertension: recent developments. *Hypertension* 2004; 43: 147–150.
80. Koepke J.P., Jones S., DiBona G.F. Stress increases renal nerve activity and decreases sodium excretion in Dahl rats. *Hypertension* 1988; 11: 334–338.