

Czy czynnik neurowaskularny odgrywa rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego?

Neurovascular Compression and Essential Hypertension — A Possible Link?

Summary

Numerous observations, both experimental and clinical, demonstrate important role of vascular compression of the left rostral ventrolateral medulla in pathogenesis of essential hypertension. Hypertension caused by posterior fossa neurovascular anomaly, appears to be an attractive idea. Microvascular decompression may lower blood pressure in some patients. Article reviews data obtained from experimental studies, radiographic findings and clinical trials. Mechanisms through which vascular compression of brain stem can influence blood pressure level are discussed. Relevance of presented data in clinical practice is argued.

key words: essential hypertension, compression, medulla oblongata, autonomic nervous system, etiology

Arterial Hypertension 2001, vol. 5, no 2, pages 141–145.

Rezultaty licznych badań doświadczalnych i klinicznych wskazują na istotny udział czynnika nerwowego w etiopatogenezie nadciśnienia pierwotnego. Dotyczy to również niektórych postaci nadciśnienia wtórnego [1–6].

W połowie lat 80. ukazało się interesujące doniesienie wskazujące, że ucisk na okolicę boczną opuszki przez tętnicę mózdkową dolną tylną i/lub tętnicę kręgową może być przyczyną nadciśnienia tętniczego. Operacje przeprowadzono u chorych wymagających operacyjnego leczenia neuralgii nerwu trójdzielnego, połowiczego kurczu twarzy i neuralgii nerwu językowo-gardłowego, u których współlistniejącą chorobą

było nadciśnienie tętnicze pierwotne. Okazało się, że dekompresja naczyniowa w okolicy korzeni nerwu IX i X spowodowała u znacznego odsetka chorych duże obniżenie ciśnienia, a u części z nich pełną normalizację ciśnienia tętniczego [7].

Nadciśnienie tętnicze wiązano ze zwiększoną aktywnością współczulną wywołaną uciskiem na brzuszno-boczny obszar rdzenia przedłużonego (RVLM — *rostral ventrolateral medulla*), w którym znajdują się ośrodki odpowiedzialne za regulację ciśnienia krwi. W tej okolicy (dół zaoliwkowy) znajduje się pole C1 składające się z grupy komórek adrenergicznych. Ta grupa neuronów odgrywa rolę w utrzymaniu tonicznej kontroli nad układem krążenia, a ich pobudzenie powoduje aktywację współczulną [5].

Autorzy wspomnianego doniesienia w celu potwierdzenia swoich klinicznych obserwacji wywoływali w warunkach doświadczalnych u małp ucisk tyłomózgowia (*hindbrain*) za pomocą pulsującego balona. Spowodowało to wzrost ciśnienia krwi skurczowego z 131 mm Hg do 169 mm Hg. Wyniki tych badań potwierdzały ich zdaniem obserwacje poczynione podczas zabiegów neurochirurgicznych u ludzi. [8].

Dalsze badania przeprowadzone z użyciem arteriografii — a zwłaszcza rezonansu magnetycznego — sugerowały zależność między uciskiem przez naczynia tętnicze obszaru brzuszno-bocznego rdzenia przedłużonego a nadciśnieniem tętniczym u ludzi [9–19].

Wyniki badań porównujących układ naczyniowy w okolicy RVLM u pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym, wtórnym i bez nadciśnienia w obrazie rezonansu magnetycznego są niejednoznaczne (tab. I). Część prac dowodzi wyższości częstości konfliktu naczyniowo-nerwowego u pacjentów z nadciśnieniem pierwotnym, inne natomiast dowodzą braku związku pomiędzy występowaniem nadciśnienia tętniczego a obecnością konfliktu naczyniowo-nerwowego w okolicy RVLM. Dodać trzeba, że wykazano tak-

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



Copyright © 2001 Via Medica, ISSN 1428-5851

Tabela I. Częstość konfliktu naczyniowo-nerwowego na podstawie wyników badania MRI
Table I. The prevalence of neurovascular compression in MRI

Rok	Naciśnienie pierwotne		Osoby bez naciśnienia		p	Kryterium rozpoznania konfliktu naczyniowo-nerwowego w okolicy RVLM
	N	Częstość	N	Częstość		
1994	24	83% ^b	14	7% ^b	-	Obecność pięci naczyniowej
1995	32	90,6% ^a	18	22% ^a	-	Kontakt naczyń z rdzeniem
1996	60	57% ^b	60	55% ^b	NS	Kontakt naczyń z rdzeniem
1997	21	75% ^a	18	11% ^a	< 0,01	Ucisk rdzenia przez naczynie
1997	19	74% ^a	16	13% ^a	< 0,01	Ucisk rdzenia przez naczynie
1998	30	16-30% ^{b,c}	45	13-44% ^{b,c}	NS	Ucisk albo kontakt
2000	23	70% ^a	45	16% ^a	< 0,001	Kontakt naczyń z rdzeniem
2000	38	42% ^b	124	32% ^b	NS	Ucisk albo kontakt
2001	115	23% ^b	96	16% ^b	0,12	Kontakt naczyń z rdzeniem

a — dotyczy obu stron; b — dotyczy tylko lewej strony; c — oceniane przez 4 oceniających

że rozbieżność pomiędzy obrazem uzyskanym w rezonansie magnetycznym (MRI — *magnetic resonance imagine*) a rzeczywistym przebiegiem naczyń obserwowanym podczas operacji [20].

W 1998 roku Geiger i wsp., a także Levy i wsp., opublikowali prace prezentujące wyniki operacyjnej dekompresji dogłowej brzuszno-bocznej okolicy rdzenia przedłużonego z uciskającego ją naczynia [20, 21]. Wskazaniem do operacji było ciężkie, odporne na leczenie naciśnienie tętnicze. W pracy Geigera i wsp. po 3 miesiącach obserwacji u 7 z 8 pacjentów uzyskano obniżenie ciśnienia tętniczego i zmniejszenie dawki leków obniżających ciśnienie krwi. Pięciu pacjentów obserwowano przez ponad rok, u 4 obserwowano utrzymywanie się obniżenia ciśnienia tętniczego. W pracy Levy'ego i wsp., w 4-letniej obserwacji, u 8 spośród 12 pacjentów uzyskano znaczące obniżenie ciśnienia tętniczego i zmniejszenie dawek leków hipotensyjnych. U kilku chorych obserwowano powikłania zabiegu operacyjnego, które samoistnie ustąpiły. W cytowanych pracach stosowano różne schematy leczenia obniżającego ciśnienie tętnicze krwi przed operacją i po niej, co utrudnia prawidłową interpretację wyników. Podkreśla się też, że operacje tego typu mogą być wykonywane tylko przez zespoły z dużym doświadczeniem [18, 22].

Ząbek i wsp. uzyskali również bardzo dobre wyniki leczenia pacjentów z pierwotnym naciśnieniem tętniczym za pomocą operacyjnej dekompresji naczyniowej w okolicy nerwu IX, X i dołu zaoliwkowego. Operacje te przeprowadzono u chorych z połowicznym kurczem twarzy, u których naciśnienie tętnicze było schorzeniem współistniejącym. Dekompresję przeprowadzono poprzez położenie naczynia tętniczego w inne miejsce lub za pomocą oddzielenia go (teflon, spongostan) od w/w struktur nerwowych. Dodatkowo autorzy przeprowadzili badania w Zakładzie Anatomii Prawidłowej na losowo wybranych półkulach mózgowych oraz na mózgowiach płodowych [23]. Okazało się, że częstość konfliktu naczyniowo-nerwowego odpowiadała naturalnej częstości pierwotnego naciśnienia tętniczego w populacji. Nie stwierdzono natomiast obecności konfliktu w żadnym przypadku mózgowia płodowego, co może być początkiem do dyskusji na temat zmienności przebiegu naczyń tętnicznych w tylnej jamie czaszki w miarę dojrzewania i starzenia się. Tym samym dotyczy to problemu, czy konflikt naczyniowo-nerwowy jest pierwotny, czy wtórny do naciśnienia.

Na uwagę zasługują ostatnio opublikowane badania autorów japońskich i amerykańskich. Miały one na celu bliższe wyjaśnienie patomechanizmu naciśnienia występującego u chorych z omawianą nieprawidłowością naczyniową [16, 24-26].

W trzech pracach stwierdzono statystycznie istotne wyższe stężenie noradrenaliny we krwi u pacjentów z konfliktem naczyniowo-nerwowym w okolicy RVLM niż u pacjentów z prawidłowym przebiegiem naczyń w tej okolicy. Nie wykazano jednak statystycznie istotnej różnicy w spadku ciśnienia po podaniu klonidyny jak i różnic w odpowiedzi na testy oceniające reaktywność układu współczulnego [24–26].

W innej pracy badania przeprowadzono u 23 chorych z nadciśnieniem pierwotnym, u 13 chorych z nadciśnieniem wtórnym (nerkowym i hormonalnie uwarunkowanym) oraz u 46 osób z prawidłowym ciśnieniem krwi [16]. U wszystkich badanych wykonano badanie rezonansu magnetycznego, a aktywność współczulną oceniano za pomocą analizy zmienności rytmu serca. Autorzy wykazali, że aktywność współczulna (nasilenie komponentu współczulnego) była znacznie wyższa u chorych z nadciśnieniem pierwotnym, u których stwierdzono obecność anomalii naczyniowej, niż u chorych niewykazujących zmian naczyniowych. Była ona również znacząco wyższa niż u chorych z nadciśnieniem wtórnym i u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Autorzy słusznie wysunęli pytanie, czy obserwowana anomalia naczyniowa jest przyczynowo związana z nadciśnieniem tętniczym, czy też jest zjawiskiem wtórnym do nadciśnienia. Trzeba w tym miejscu podkreślić znaczenie dobrze udokumentowanego wpływu nadciśnienia na rozwój zmian w układzie sercowo-naczyniowym. Nadciśnienie tętnicze prowadzi do przebudowy i przerostu ściany naczyń. Jest też ważnym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi miażdżycy. Tak więc tętnica zmieniona w przebiegu nadciśnienia tętniczego może prowadzić poprzez ucisk na określoną strukturę mózgu do rozwoju nadciśnienia, bądź nasilenia już istniejącego nadciśnienia. Autorzy przytoczonej wyżej pracy sugerują związek przyczynowy. Argumentują, że czas trwania nadciśnienia u chorych z nadciśnieniem pierwotnym oraz wtórnym był zbliżony i mógł w tym samym stopniu przyczynić się do rozwoju zmian naczyniowych. Mimo to, nie stwierdzono zwiększonej aktywności współczulnej u chorych z nadciśnieniem wtórnym.

Autorzy na podstawie swoich obserwacji postulują, że ucisk tętnicy na okolicę boczną opuszki może być przyczynowo związany z nadciśnieniem tętniczym w wyniku zwiększonej aktywności układu współczulnego. Zwracają też uwagę, że u 16% osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia stwierdzano ucisk na boczną opuszkę, ale analiza spektralna rytmu serca nie wykazała wzmożonej aktywności współczulnej. Uważają, że zmiany naczyniowe oceniane za pomocą rezonansu magnetycznego mogą nie zawsze powodować zwiększenie aktywności współczulnej. Odległość

naczynia od struktury mózgu, a także siła ucisku mogą decydować o tym, czy zmiana naczyniowa spowoduje wzrost aktywności współczulnej.

Warto w tym miejscu przytoczyć badania Dickinsona, który wykazał u chorych z nadciśnieniem pierwotnym najbardziej nasilone zmiany miażdżycowe, zwięzające światło tętnicy w obrębie tętnic kręgowych i podstawnej mózgu. Badacz ten upatruje przyczynę nadciśnienia w zaburzonej w wyniku zmian naczyniowych funkcji ośrodkowego układu nerwowego. Hipoteza ta nie została jednak dostatecznie udokumentowana [1].

Obserwacja 27 członków tureckiej rodziny z autosomalnie dominująco dziedziczonym zespołem opornego nadciśnienia i współistniejącej brachydaktylii wykazała, że u wszystkich 15 nosicieli genu odpowiedzialnego za wystąpienie tego zespołu występują anomalie naczyniowe w brzuszno-bocznej okolicy rdzenia przedłużonego, widoczne w obrazach MRI i angio-MRI. U 12 członków tej rodziny, którzy nie byli nosicielami tego genu, wykazano brak anomalii naczyniowych w tej okolicy. Ponieważ nieprawidłowości naczyniowe występowały tylko u nosicieli genu i były obecne już u bardzo młodych osób, autorzy sugerują pierwotny charakter anomalii naczyniowych w stosunku do nadciśnienia [27]. Inna praca wykazała wyższą częstość pierwotnego nadciśnienia tętniczego w rodzinie u pacjentów z uciskiem naczyń na okolicę RVLM niż u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, bez ucisku na okolicę RVLM [26].

Na obecnym etapie badań, związek między omawianą anomalią naczyniową w rdzeniu przedłużonym a rozwojem nadciśnienia tętniczego pozostaje nie w pełni wyjaśniony. Dotychczasowe badania dotyczą stosunkowo nielicznych grup chorych z nadciśnieniem tętniczym. Z kolei zastosowane techniki badawcze nie pozwalają w sposób całkowicie wiarygodny ustalić związku przyczynowego między stwierdzaną anomalią naczyniową w rdzeniu przedłużonym a nadciśnieniem tętniczym.

Patogeneza nadciśnienia tętniczego jest wieloczynnikowa. Ważną rolę odgrywa czynnik genetyczny. W związku z tym podkreśla się celowość zbadania członków rodzin, u których stwierdza się anomalię naczyniową w obrębie rdzenia prawidłowego. Trzeba też brać pod uwagę, że nadciśnienie pierwotne nie jest stanem chorobowym jednorodnym pod względem etiologicznym.

W ogólnej populacji chorych stwierdza się możliwość wyodrębnienia podgrup ze zwiększoną aktywnością współczulną, wzmożoną lub obniżoną aktywnością reninową, czy chorych z nadciśnieniem wrażliwym na sól. Wykazano również, że niektóre postaci pierwotnego hiperaldosteronizmu były dotąd roz-

poznawane jako naciśnienie pierwotne. Dotyczy to również chorych z obturacyjnym bezdechem podczas snu, którzy zdaniem Trzebskiego są „rzadkim w klinice naciśnienia przypadkiem tak czystego mechanizmu neurogennego o pochodzeniu chemo-receptorowym”.

Naciśnienie tętnicze wywołane anomalią naczyniową w obrębie rdzenia przedłużonego stanowi atrakcyjną koncepcję, bowiem wg niej interwencja neurochirurgiczna może spowodować normalizację ciśnienia krwi [28].

Dotychczasowe obserwacje nie mogą jednak stanowić pewnej podstawy do wyodrębnienia tych chorych z ogólnej populacji z naciśnieniem tętniczym, jako postaci naciśnienia odrębnej pod względem etiologicznym.

Konieczne są dalsze badania oparte na większych grupach chorych przy zastosowaniu czułych i niewazyjnych metod wizualizacyjnych oraz odpowiednich metod oceniających aktywność współczulną. Ważne znaczenie będzie miała ścisła współpraca neurochirurga z internistą.

Streszczenie

Liczne badania doświadczalne i kliniczne wskazują na istotny udział czynnika nerwowego w etiopatogenezie naciśnienia tętniczego pierwotnego. Naciśnienie wywołane anomalią naczyniową w obrębie rdzenia przedłużonego stanowi dla badaczy atrakcyjną koncepcję, ponieważ wg niej interwencja neurochirurgiczna może spowodować normalizację ciśnienia krwi. Autorzy w artykule analizują dowody płynące z badań na modelach zwierzęcych, badań obrazowych i badań klinicznych. Dyskutowane są mechanizmy, przez jakie ucisk naczyń na rdzeń przedłużony może wpływać na wysokość ciśnienia krwi oraz możliwość zastosowania wiedzy płynącej z prezentowanych badań w praktyce klinicznej.

słowa kluczowe: naciśnienie tętnicze pierwotne, czynnik neurowaskularny, pień mózgu

Naciśnienie Tętnicze 2001, tom 5, nr 2, strony 141–145.

Piśmiennictwo

- Dickinson C.J.: Neurogenic hypertension synthesis and review. Chapman and Hali Medical, London 1991.
- Januszewicz W., Symonides B., Januszewicz A.: Neurogenne aspekty naciśnienia pierwotnego oraz wtórnego. W: Naciśnienie neurogenne. Red. E. Szczepańska-Sadowska, A. Trzebski, W. Januszewicz, A. Januszewicz. PWN, Warszawa 1998.
- Kwieciński H.: Naciśnienie tętnicze i choroby układu nerwowego. W: Naciśnienie neurogenne. Red. E. Szczepańska-

Sadowska, A. Trzebski, W. Januszewicz, A. Januszewicz. PWN, Warszawa 1998.

- Szczepańska-Sadowska E.: Udział ośrodkowego układu nerwowego w regulacji ciśnienia tętniczego. Obszary krążeniowe mózgu. W: Naciśnienie tętnicze. Red. A. Januszewicz, W. Januszewicz, E. Szczepańska-Sadowska, M. Sznajderman. Med. Praktyczna, Kraków 2000.
- Ząbek M.: Konflikt naczyniowo-nerwowy. W: Zarys Neurochirurgii. Red. M. Ząbek. PZWL, Warszawa 1999.
- Oparii S., Chen Y.F., Berecek K.H., Calhoun D.A., Wyss J.M.: The role of the central nervous system in hypertension. W: Hypertension, Pathophysiology, Diagnosis and Management. Red. J.H. Lavagh, B.M. Brenner. Raven Press, New York 1995.
- Jannetta P.J., Segal R., Wolfson S.K. jr.: Neurogenic hypertension: etiology and surgical treatment. Observations in 53 patients. *Ann. Surg.* 1985, 201, 391–398.
- Jannetta P.J., Segal R., Wolfson S.K. jr, Dujovny M., Semba A., Cook E.E.: Neurogenic hypertension: Etiology and surgical treatment. II Observations in an experimental nonhuman primate model. *Ann. Surg.* 1985, 202, 253–281.
- Kleinberg B., Becker H., Gaab M.R., Naraghi R.: Essential hypertension associated with neurovascular compression: angiographic findings. *Neurosurgery* 1992, 30, 834–841.
- Naraghi R., Geiger H., Crnac J., Huk W., Fahlbusch R., Engels G. i wsp.: Posterior fossa neurovascular anomalies in essential hypertension. *Lancet* 1994, 344, 1466–1470.
- Akimura T., Furutani Y., Jimi Y., Saito K., Kashiwagi S., Kato S. i wsp.: Essential hypertension and neurovascular compression at the ventrolateral medulla oblongata: MR evaluation. *Am. J. Neuroradiol.* 1995, 16, 401–405.
- Watters M.R., Burton B.S., Turner G.E., Cannard K.R.: MR screening for brain stem compression in hypertension. *AJNR* 1996, 17, 217–221.
- Morimoto S.: Neurovascular compression of the rostral ventricular medulla related to essential hypertension. *Hypertension* 1997, 30, 77–82.
- Morimoto S., Sasaki S., Miki S., Kawa T., Itoh H., Nakata T. i wsp.: Pulsatile compression of the rostral ventrolateral medulla in hypertension. *Hypertension* 1997, 29, 514–518.
- Colon G.P., Quint D.J., Dickinson L.D., Brunberg J.A., Jamerson K.A., Hoff J.T. i wsp.: Magnetic resonance evaluation of ventrolateral medullary compression in essential hypertension. *J. Neurosurg.* 1998, 88, 226–331.
- Morise T., Horita M., Kitagawa I., Shinzato R., Hoshiba Y., Masuya H. i wsp.: The potent role of increased sympathetic tone in pathogenesis of essential hypertension with neurovascular compression. *J. Hum. Hypertens.* 2000, 14, 807–811.
- Johnson D., Coley S.C., Brown J., Moseley I.F.: The role of MRI in screening for neurogenic hypertension. *Neuroradiology* 2000, 42, 99–103.
- Hohenbleicher H., Schmitz S.A., Koenecke H.C., Offermann R., Offermann J., Zeytounchian H. i wsp.: Neurovascular contact of cranial nerve IX and X root-entry zone in hypertensive patients. *Hypertension* 2001, 37, 176–181.
- Klenieberg B., Becker H., Gaab M.R.: Neurovascular compression and essential hypertension. An angiographic study. *Neuroradiology* 1991, 33, 2–8.
- Levy E.I., Clyde B., McLaughlin M.R., Jannetta P.J.: Microvascular Decompression of the Left Lateral Medulla oblongata for severe refractory neurogenic hypertension. *Neurosurgery* 1998, 43, 1–9.
- Geiger H., Naraghi R., Schobel H.P., Frank H., Sterzel R.B., Fahlbusch R.: Decrease of blood pressure by ventrolate-

ral medullary decompression in essential hypertension. *Lancet* 1998, 352, 446–449.

22. Kaplan N.M.: Ventrolateral medullary decompression in essential hypertension. *Lancet* 1998, 352, 1549–1550.

23. Ząbek M., Mazurowski W., Cizek B., Gorski R., Mierzejewski M., Szopiński K.: Badania nad konfliktem naczyniowo-nerwowym w patogenezie nadciśnienia tętniczego — doniesienie wstępne. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 1994, 28, 397.

24. Gajjar D., Egan B., Cure J., Rust P., Van Tassel P., Patel S.J.: Vascular Compression of the Rostral Venterolateral Medulla in Sympathetic Mediated Essential Hypertension. *Hypertension* 2000, 36, 78–82.

25. Makino Y., Kawano Y., Okuda N., Horio T., Iwashima Y., Yamada N.: Autonomic function in hypertensive patients with

neurovascular compression of the ventrolateral medulla oblongata. *J. Hypertens.* 1999, 17, 1257–1263.

26. Morimoto S., Sasaki S., Itoh H., Nakata T., Takeda K., Nakagawa M. i wsp.: Sympathetic activation and contribution of genetic factors in hypertension with neurovascular compression of the rostral ventrolateral medulla. *J. Hypertens.* 1999, 17, 1577–1582.

27. Naraghi R., Schmuster H., Toka H.R., Bahring S., Toka O., Oztekin O. i wsp.: Neurovascular Compression at the ventrolateral medulla in autosomal dominant hypertension and brachydactyly. *Stroke* 1997, 28, 1749–1754.

28. Levy E.I., Scarrow A.M., Jannetta P.J.: Microvascular decompression in the treatment of hypertension: Review and update. *Surg. Neurol.* 2001, 55, 2–11.