

Znaczenie zaburzonej funkcji chemoreceptorów w patofizjologii chorób układu sercowo-naczyniowego

The role of augmented chemoreceptor sensitivity in the pathophysiology of cardiovascular disease

Beata Ponikowska¹, Ewa A. Jankowska^{2,3}, Kinga Węgrzynowska-Teodorczyk², Ludmiła Borodulin-Nadzieja¹, Waldemar Banasiak², Piotr Ponikowski^{2,3}

¹ Katedra i Zakład Fizjologii, Akademia Medyczna, Wrocław

² Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

³ Klinika Chorób Serca, Akademia Medyczna, Wrocław

Kardiologia Pol 2009; 67: 908-915

Fizjologiczna odpowiedź z chemoreceptorów

Podstawową funkcją oddychania jest utrzymanie prawidłowych prężności gazów oddechowych: dwutlenku węgla (CO₂) i tlenu (O₂) oraz stężenia jonów wodorowych (H⁺) w tkankach obwodowych. Te właśnie czynniki warunkują intensywność oddychania, są bodźcami tzw. chemicznej regulacji oddychania. Odbywa się ona głównie na drodze odruchowej z udziałem chemoreceptorów ośrodkowych i obwodowych. Odruch z chemoreceptorów jest jednym z najważniejszych mechanizmów, który poprzez regulowanie wentylacji utrzymuje prawidłową prężność gazów oddechowych we krwi i uczestniczy w zachowaniu równowagi kwasowo-zasadowej [1, 2].

Chemoreceptory ośrodkowe to tzw. obszary chemo-wrażliwe mózgu, które tradycyjnie lokalizowano obustronnie na brzusznej stronie rdzenia przedłużonego, w sąsiedztwie ośrodku oddechowego. Obecnie część autorów uważa, iż zdolność do chemorecepcji jest cechą sieci wielu neuronów zlokalizowanych w pniu mózgu [1, 3]. Neurony tych obszarów reagują na obniżenie prężności CO₂ i spadek pH pobudzeniem ośrodku oddechowego, co w odpowiedzi daje wzrost wentylacji, zarówno przez przyspieszenie oddychania, jak i pogłębienie oddechów [1, 2].

Chemoreceptory obwodowe są zlokalizowane poza ośrodkowym układem nerwowym, większość w kłębkach szyjnych, ponadto w kłębkach aortalnych oraz w pobliżu innych naczyń tętniczych klatki piersiowej i jamy brzusznej (paragangliony). U człowieka dominującą rolę odgrywają chemoreceptory kłębków szyjnych leżące obustronnie w rozdzieleniu tętnicy szyjnej wspólnej, których

włókna aferentne prowadzą przez nerw zatokowy, gałązkę nerwu językowo-gardłowego, do grzbietowej powierzchni rdzenia przedłużonego i kończą się w obrębie ośrodku oddechowego [1, 2]. Głównym bodźcem pobudzającym chemoreceptory obwodowe jest spadek prężności O₂, komórki kłębkowe są depolaryzowane w odpowiedzi na hipoksję i uwalniają szereg neuroprzekaźników (acetylocholinę, serotoninę, ATP), które aktywują z kolei impulsy w obrębie włókien aferentnych [5]. Należy pamiętać, iż chemoreceptory obwodowe są u człowieka jedynymi strukturami reagującymi wprost na hipoksję, przy czym mają one właściwości dynamiczne, tzn. są pobudzane szybkością zmiany bodźca, a nie jego bezwzględną wartością [1, 2]. Kłębki aortalne są mniej wrażliwe na hipoksję niż kłębki szyjne, natomiast mogą dodatkowo reagować na niedokrwienie (np. w wyniku spadku ciśnienia tętniczego). Chemoreceptory obwodowe są także, choć w mniejszym stopniu, pobudzone przez zmiany prężności CO₂ i stężenia jonów H⁺ [1]. Badania eksperymentalne wskazują, że różne czynniki mogą wpływać na reaktywność chemoreceptorów obwodowych, m.in. progesteron oraz aminy katecholowe podnoszą, a dopamina zmniejsza ich wrażliwość [6].

Odruchowa odpowiedź na pobudzenie chemoreceptorów jest złożona i obejmuje reakcję w obrębie układu oddechowego oraz sercowo-naczyniowego. Fizjologiczną odpowiedzią na pobudzenie obu rodzajów chemoreceptorów jest pobudzenie ośrodku oddechowego i wzrost wentylacji minutowej (zarówno przyspieszenie, jak i pogłębienie oddychania). Obserwowana zależność liniowa pomiędzy bodźcem pobudzającym (hipoksją dla chemoreceptorów obwodowych lub hiperkapnią dla ośrodkowych) a wzrostem

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Ewa A. Jankowska, Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, ul. Rudolfa Weigla 5, 50-981 Wrocław, tel.: +48 71 766 06 61, faks: +48 71 766 02 50, e-mail: ewajankowska@antro.pan.wroc.pl

Praca wpłynęła: 02.02.2009. Zaakceptowana do druku: 05.02.2009.

Praca powstała w ramach grantu MNiI nr 4022/B/TO2/2008/34.

wentylacji minutowej jest wykorzystywana w ocenie wrażliwości chemoreceptorów (ang. *chemosensitivity*) [5, 7]. Chemoreceptory ośrodkowe i obwodowe biorą także udział w regulacji wentylacji spoczynkowej. W warunkach fizjologicznych obserwuje się dominujący wpływ chemoreceptorów ośrodkowych. W pewnych sytuacjach jednak udział chemoreceptorów obwodowych się zwiększa, np. w czasie hipoksji (podczas wysiłku lub w warunkach wysokogórskich) oraz gdy pobudliwość neuronów ośrodkowych wrażliwych na hiperkapnię jest obniżona (podczas znieczulenia czy zatrucia środkami nasennymi) [1, 2].

O wiele bardziej złożona jest reakcja w obrębie układu sercowo-naczyniowego. Typowy efekt to wzrost oporu obwodowego, ciśnienia tętniczego i tachykardii jako wynik silnego pobudzenia układu współczulnego, który w sytuacji niedotlenienia doprowadza do zmiany dystrybucji krwi, zabezpieczając przede wszystkim ważne życiowo narządy (serce i mózg). W istocie jednak zmiana napięcia układu autonomicznego stwierdzana po pobudzeniu chemoreceptorów jest wypadkową zintegrowanych reakcji odruchowych w obrębie układu oddechowego i sercowo-naczyniowego [1].

Stymulacja chemoreceptorów obwodowych inicjuje dwa przeciwstawne odruchy sercowe: pierwotny – bradykardię poprzez włókna nerwu błędnego, i wtórny – tachykardię wywołaną hamującym wpływem odruchu z chemoreceptorów płuc pobudzanych hiperwentylacją (tzw. odruch Heringa-Breuera). Odruch ten uwalnia współczulne neurony sercowe spod hamującego wpływu neuronów wdechowych, a w naczyniach ułatwia obwodowe, rozszerzające działanie hipoksji [1, 2].

Odpowiedź sercowa na aktywację chemoreceptorów obwodowych ma dwa wzorce, jako wyraz przystosowania organizmu do odmiennych sytuacji fizjologicznych [2]. Jeśli w odpowiedzi na hipoksję istnieje możliwość hiperwentylacji, akcja serca przyspiesza, dostosowując zwiększoną pojemność minutową serca do zwiększonej wentylacji. Dodatkowo dochodzi do zwiększenia aktywności nerwów współczulnych do obszaru trzewnego, mięśni szkieletowych oraz nerek, czego wynikiem jest skurcz naczyń w tych obszarach [5]. Jeśli natomiast brak tlenu jest wynikiem asfiksji (np. w czasie nurkowania), odpowiedź sercowa to bradykardia, która zmniejsza zużycie tlenu przez serce. Pobudzenie przywspółczulne jest pierwotną składową odruchu z chemoreceptorów obwodowych i w takiej sytuacji hamowanie przez nerw błędny dominuje nad pobudzeniem współczulnym [1, 2]. Jednocześnie następuje silny skurcz naczyń oporowych, gdyż w sytuacji bezdechu nie obserwuje się hamującego wpływu sygnałów z receptorów obszaru płucnego [5]. Pobudzenie układu współczulnego w odpowiedzi na aktywację chemoreceptorów obwodowych może utrzymywać się długo, nawet po zakończeniu działania bodźca i pełnej normalizacji stężenia gazów oddechowych we krwi [8].

O wiele słabiej poznana jest odpowiedź sercowo-naczyniowa na pobudzenie chemoreceptorów ośrodko-

wych, prawdopodobnie wyraża się pobudzeniem aktywności współczulnej, tachykardią i wzrostem ciśnienia tętniczego [1, 2, 4, 9].

Charakter odpowiedzi odruchowej z chemoreceptorów powoduje, iż nawet niewielkie zaburzenia ich funkcjonowania mogą prowadzić do istotnych zaburzeń w obrębie układu oddechowego i sercowo-naczyniowego. Ostatnie lata przyniosły dowody, iż dysfunkcja chemoreceptorów stanowi ważny element patofizjologii niewydolności serca (NS) i nadciśnienia tętniczego (NT).

Rola chemoreceptorów w niewydolności serca

Zgodnie z tradycyjnym rozumieniem patofizjologii NS, jej przyczyną jest uszkodzona funkcja serca, co powoduje zaburzenia hemodynamiczne będące główną przyczyną objawów stwierdzanych w tym zespole. Coraz więcej doniesień wskazuje jednak na inne mechanizmy odpowiedzialne za rozwój choroby, a w szczególności za najważniejsze objawy NS, tj. duszność i zmęczenie. Wykazano słabą korelację między stopniem zaburzeń hemodynamicznych a stopniem nasilenia objawów [10]. Co więcej, stosowanie leków poprawiających wskaźniki hemodynamiczne nie zawsze poprawia tolerancję wysiłku [10]. Wśród mechanizmów obwodowych mających istotny udział w patofizjologii NS, odpowiedzialnych za progresję choroby oraz tłumaczących istotę objawów, pod uwagę bierze się zaburzoną regulację odruchową w układzie krążenia i oddychania, a w szczególności zwiększoną wrażliwość chemoreceptorów obwodowych i ośrodkowych [5, 7, 11].

Zainteresowanie udziałem chemoreceptorów w patofizjologii NS zaczęło się stosunkowo niedawno, bo dopiero w połowie lat 90. XX wieku. Co może być pewnym zastrzeżeniem, badania kliniczne wyprzedziły tutaj badania eksperymentalne. Najpierw bowiem udowodniono istotnie wzmożoną odruchową odpowiedź z chemoreceptorów obwodowych i centralnych u chorych z NS [12–14], a dopiero potem wyniki te potwierdzono w modelu eksperymentalnym NS [15, 16]. W badaniach chemoreceptorów obwodowych najczęściej wykorzystywano ich pobudzenie krótkotrwałą hipoksją, a miarą wrażliwości był odruchowy wzrost wentylacji [12, 13, 17, 18] albo bezpośredni pomiar odruchowego wzrostu aktywności w obrębie nerwów współczulnych prowadzących włókna do mięśni szkieletowych (ang. *muscle sympathetic nerve activity*, MSNA) [14, 19]. Innym modelem wykorzystywanym w badaniach klinicznych było zahamowanie chemoreceptorów obwodowych hiperoksją (oddychanie 100-procentowym tlenem) i wywołany w ten sposób odruchowy spadek wentylacji lub odruchowe zmniejszenie MSNA [13, 20]. Ciekawą i stosunkowo prostą metodę zaproponowali Hennersdorf i wsp. [21, 22], którzy oceniali chemowrażliwość jako stopień zwolnienia akcji serca w stosunku do wzrostu prężności tlenu we krwi w odpowiedzi na 5-minutowe oddychanie czystym tlenem. W badaniach wrażliwości chemoreceptorów cen-

tralnych wykorzystywano ich pobudzenie hiperkapnią, oceniając odruchowy wzrost wentylacji lub MSNA [12, 14, 18].

Obecnie przyjmuje się, że w NS obserwuje się wzmożoną odpowiedź odruchową z chemoreceptorów obwodowych i ośrodkowych zarówno w zakresie wentylacji, jak i stopnia pobudzenia układu współczulnego [12–14, 18, 21, 23, 24]. Wzmożona aktywność obu rodzajów chemoreceptorów w NS nie zależy od etiologii NS, koreluje natomiast ze stopniem zaawansowania choroby ocenianym jako klasa czynnościowa wg NYHA [12, 23], poprzez stopień dysfunkcji lewej komory [12, 23, 24] czy wreszcie jako podwyższony poziom czynnika natriuretycznego [24]. Jedynie Narkiewicz i wsp. [14] wskazywali na odmienny profil odpowiedzi z chemoreceptorów w NS. Potwierdzili oni istotnie wzmożoną reakcję na hiperkapnię (aktywność chemoreceptorów centralnych) przy braku istotnych różnic w odpowiedzi na hipoksję, zarówno w zakresie wentylacji, jak i w zakresie wskaźników układu współczulnego (akcja serca, ciśnienie tętnicze, MSNA) pomiędzy grupą kontrolną a chorymi na NS. Mogło to być wynikiem włączenia do badań chorych z mało zaawansowaną NS (większość chorych w II klasie wg NYHA) [14].

Próbując odpowiedzieć na pytanie o kliniczne implikacje zaburzonej w NS odpowiedzi z chemoreceptorów, z jednej strony podkreślano związek z nasileniem objawów nietolerancji wysiłku i udział w patogenezie głównego objawu NS – duszności wysiłkowej, z drugiej – prawdopodobny związek przyczynowy z obserwowanym w NS pobudzeniem układu współczulnego.

U zdrowych osób odpowiedź wentylacyjna na wysiłek koreluje z chemowrażliwością [17]. Wzmożenie tej odpowiedzi u chorych z NS występuje pomimo prawidłowej prężności O_2 i $PETCO_2$ [12] i koreluje z nadwrażliwością obu rodzajów chemoreceptorów [12, 13, 18, 23, 24], niezależnie od innych wskaźników klinicznych. Nadmierna wentylacja związana jest ze wzrostem liczby oddechów, podczas gdy objętość oddechowa nie odbiega od normy. Być może ta dysproporcja jest dodatkową przyczyną nietolerancji wysiłkowej, w wyniku zmęczenia mięśni oddechowych nadmiernym obciążeniem. Chua i wsp. [13] wykazali, że u chorych z NS wzrost saturacji wydłuża czas wysiłku i zwiększa jego tolerancję (zmniejsza subiektywne odczucia zmęczenia i duszności). Może to mieć istotne implikacje kliniczne, ponieważ modulacja chemoreceptorów (np. opiatami lub tlenem, które powodują ich supresję) może przynieść korzyści jako metoda leczenia chorych na NS z nasilonymi objawami duszności [13, 25]. Ci sami autorzy podkreślają jednak złożony charakter regulacji wentylacji w czasie wysiłku w NS, wskazując, iż relatywny udział chemoreceptorów obwodowych pozostawał tutaj niezmienny [12, 13]. Jest wysoce prawdopodobne, że sygnały z innych receptorów (chemoreceptory centralne, ergoreceptory mięśni szkieletowych, mechanoreceptory sercowe) aktywowanych w czasie wysiłku są w NS także nasilone i odpowiadają za wzmożoną wentylację. Pośrednim potwierdzeniem tej tezy są wyniki badań naszego zespołu [26], w których wy-

kazaliśmy wzajemne powiązania między podwyższoną wrażliwością chemoreceptorów centralnych i obwodowych, wysokim wskaźnikiem wentylacji wysiłkowej, dodatkowo obniżoną odpowiedzią z baroreceptorów i nadreaktywnością ergoreceptorów mięśni szkieletowych.

Mówiąc o potencjalnym związku pomiędzy chemoreceptorami a stopniem nietolerancji wysiłku w NS, warto zwrócić uwagę na niedawno opublikowaną pracę Di Vanna i wsp. [27]. Autorzy potwierdzili nadmierną aktywność obu rodzajów chemoreceptorów w NS i wykazali, że u tych chorych nie obserwuje się wzrostu przepływu krwi w mięśniach szkieletowych w odpowiedzi na hipoksję i hiperkapnię, prawdopodobnie w efekcie zbyt dużego pobudzenia w obrębie nerwów współczulnych prowadzących sygnały do mięśni. Należy pamiętać, iż zaburzona perfuzja mięśni szkieletowych stanowi jeden z istotnych mechanizmów nietolerancji wysiłku w NS [10].

Nieprawidłowa odpowiedź oddechowa stwierdzana u osób z NS dotyczy nie tylko zaburzeń ilościowych (hiperwentylacja), ale także jakościowych, w postaci naprzemiennych spadków i wzrostów wentylacji, czyli tzw. oddychania cyklicznego, które w skrajnej formie przyjmuje postać tzw. oddychania Cheyne-Stokesa. Wśród mechanizmów leżących u podstaw częstego występowania oddychania cyklicznego w NS bez wątpienia bardzo dużą rolę odgrywają nadmiernie pobudzone chemoreceptory [28, 29]. To ważne kliniczne zagadnienie nie może być tutaj szerzej omówione, jest jednak przedmiotem wielu interesujących opracowań [30].

Pobudzenie układu współczulnego jest podstawowym elementem zaburzonej równowagi autonomicznej charakteryzującej NS. Jego niekorzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy – prowadzący do progresji choroby, został potwierdzony [31]. Stanowi ono jeden z ważnych elementów patogenezy NS, a od niedawna jest także ważnym celem terapeutycznym. Do dziś nie zostały wyjaśnione mechanizmy odpowiadające za nadmierne pobudzenie współczulne, któremu towarzyszy upośledzona aktywność nerwu błędnego [32]. Wiele dowodów świadczy o tym, iż dysfunkcja chemoreceptorów obwodowych i ośrodkowych może przynajmniej częściowo przyczyniać się do zaburzonej w NS równowagi układu autonomicznego [32].

Uważa się, iż w NS dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy odruchami pobudzającymi i hamującymi układ współczulny na poziomie ośrodkowym [32]. Klasyczne rozumienie tych procesów na plan pierwszy wysuwa obecne w NS istotne upośledzenie odruchu z baroreceptorów sercowych i tętniczych, które niedostatecznie hamują aktywność współczulną, w rezultacie czego dochodzi do przesunięcia równowagi w stronę przewagi adrenergicznej [32]. W ostatnim dziesięcioleciu przedmiotem dużego zainteresowania jest hipoteza wskazująca na znaczenie nadmiernej aktywności odruchów pobudzających układ współczulny, tzn. odruchów z chemoreceptorów obwodowych i ośrodkowych oraz z ergoreceptorów mięśniowych. Istnieją liczne dowody na utrzymywanie się tonicznego, wzmo-

zonego pobudzenia tych receptorów w NS, co w rezultacie może prowadzić do przewagi pobudzenia ośrodków układu współczulnego na poziomie centralnego układu nerwowego [33].

Prace naszego zespołu wykazały związek pomiędzy wzmożoną aktywnością chemoreceptorów obwodowych a głębokim zaburzeniem równowagi autonomicznej ocenianym na podstawie zmienności rytmu serca i ciśnienia tętniczego [34, 35]. Dodatkowo wskazywaliśmy na istnienie odwrotnej korelacji pomiędzy aktywnością chemoreceptorów obwodowych i baroreceptorów tętniczych [35]. Postulowaliśmy, że ze względu na bliskie położenie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego neuronów odbierających sygnały z baroreceptorów i chemoreceptorów wzmożony sygnał odruchowy płynący z chemoreceptorów obwodowych może stanowić istotny czynnik hamujący aktywność baroreceptorów na poziomie ośrodkowym [35]. Inni autorzy także potwierdzili związek pomiędzy zaburzonym profilem zmienności rytmu serca i ciśnienia tętniczego odzwierciedlającym pobudzenie współczulne a aktywnością chemoreceptorów obwodowych [7]. Co ciekawe, nadmierna aktywność chemoreceptorów obwodowych utrzymuje się także u chorych na NS po transplantacji serca (a więc po normalizacji parametrów hemodynamicznych) i towarzyszy jej utrzymujące się pobudzenie współczulne [36].

Chorzy na NS z towarzyszącym wyniszczeniem sercowym charakteryzują się wybitnym pobudzeniem neurohormonalnym z przewagą procesów katabolicznych [37]. W tej grupie ocenialiśmy stan układu autonomicznego i odpowiedzi odruchowe i wykazaliśmy, w porównaniu z chorymi na NS bez wyniszczenia, znacznie podwyższoną aktywność chemoreceptorów obwodowych współistniejącą z depresją odruchu z baroreceptorów oraz profil zmienności rytmu serca charakteryzujący dominację układu współczulnego [37]. Co ciekawe, w kacheksji pochodzenia innego niż sercowe (choroba nowotworowa, niedożywienie, AIDS) obserwuje się podobne jak w NS zaburzenia kontroli odruchowej w układzie sercowo-oddechowym, które mogą stanowić istotny element patogenezy objawów zmęczenia czy duszności [38].

Udowodnienie, iż zaburzona w NS odpowiedź z chemoreceptorów jest istotnym mechanizmem leżącym u podstaw pobudzenia współczulnego odpowiadającego za progresję choroby i związanego ze złym rokowaniem, w oczywisty sposób implikowało hipotezę, że wzmożona odpowiedź z chemoreceptorów sama w sobie może stanowić czynnik złego rokowania. Prace naszego i innych zespołów [7, 33, 39] wydają się potwierdzać tę hipotezę.

Pośredni dowód stanowiły wyniki naszych badań obejmujących grupę chorych z łagodną NS i prawidłową tolerancją wysiłku, gdzie wzmożona odpowiedź wentylacyjna na wysiłek fizyczny wskazywała na szczególne zagrożenie zgonem [26]. Jak już wspomniano, pobudzenie chemoreceptorów obwodowych i ośrodkowych było jed-

nym z najistotniejszych czynników determinujących hiperventylację wysiłkową. W kolejnej pracy obejmującej grupę 80 chorych z NS obserwowanych przez 3 lata wykazaliśmy, że podwyższona wrażliwość chemoreceptorów obwodowych była czynnikiem ryzyka zgonu, niezależnym od innych wskaźników prognostycznych i co ciekawe – lepszym niż upośledzona aktywność baroreceptorów, tradycyjnie uznawana za klasyczny predyktor złego rokowania [39]. Inni autorzy wykazywali związek zwiększonej odpowiedzi z chemoreceptorów z częstszym występowaniem komorowych zaburzeń rytmu (w tym nieutralowanego częstoskurczu komorowego) [21, 22, 24] oraz epizodów migotania przedsionków [24].

Trudno nie postawić pytania o przyczyny wzmożonej odpowiedzi z chemoreceptorów w NS. Z patofizjologicznego punktu widzenia można wysunąć przypuszczenie, że nadmierna wrażliwość chemoreceptorów obwodowych stanowi jeden z mechanizmów kompensacyjnych (podobnie do aktywacji neurohormonalnej), będący reakcją na niedostateczne utlenowanie tkanek w wyniku upośledzonego przepływu obwodowego i spadku ciśnienia tętniczego [40]. W takiej sytuacji wzmożona odpowiedź z chemoreceptorów mobilizuje za pośrednictwem aktywacji współczulnej zintegrowaną odpowiedź układu oddechowego i krążenia w celu uniknięcia hipoksji tkanek obwodowych. Z upływem czasu początkowo korzystny mechanizm kompensacyjny powoduje jednak powstanie błędnego koła chorobowego i nasila objawy NS [40]. Te bardzo ogólne rozważania mogą potwierdzać badania eksperymentalne, w których wykazano wzmożoną odpowiedź z chemoreceptorów obwodowych już we wczesnym etapie rozwoju NS, kiedy nie ma jeszcze ani hipoksemii, ani hiperkapnii we krwi obwodowej i obserwuje się istotny spadek przepływu krwi w zatoce szyjnej [15]. Być może pogorszenie parametrów hemodynamicznych typowe dla wczesnej fazy NS, m.in. spadek rzutu serca i niedostateczne dostarczanie tlenu do kłębków szyjnych, uruchamia w nich mechanizmy zbliżone do przewlekłej hipoksji [5]. Co ciekawe, w modelu eksperymentalnym przewlekłego ograniczenia przepływu w kłębkach szyjnych dochodziło do wzmożonej aktywacji we współczulnych nerwach nerkowych w odpowiedzi na hipoksję, co przypominało obraz w NS [5]. Dodatkowo, badania immunohistochemiczne ujawniły zwiększoną ekspresję receptora AT1 (AT1R) dla angiotensyny II (Ang II) oraz neuronalnej syntazy tlenu azotu (nNOS), także zmian typowych dla NS.

W badaniach eksperymentalnych, które potwierdziły wzmożoną aktywność chemoreceptorów obwodowych, zwrócono uwagę na rolę Ang II oraz tlenu azotu (NO) [5, 16, 41]. Angiotensyna II poprzez pobudzenie AT1R obecnych w kłębkach szyjnych zwiększa aktywność chemoreceptorów obwodowych [42]. W modelu NS dochodzi do zwiększonej ekspresji AT1R w kłębkach szyjnych oraz obserwuje się wzmożoną wrażliwość chemoreceptorów obwodowych na hipokseję w odpowiedzi na wysokie stężenie Ang II (krążącej, jak i lokalnie produkowanej) oraz AT1R

[5, 41]. Dodatkowo, zablokowanie AT1R normalizuje wzmożoną odpowiedź z chemoreceptorów obwodowych w modelu NS [41].

Produkowany w kłębkach szyjnych NO hamuje aktywność chemoreceptorów obwodowych [5]. W modelu NS obserwuje się znaczne ograniczenie podstawowej produkcji NO oraz zmniejszoną ekspresję nNOS w kłębkach szyjnych [16]. To z kolei wyłącza hamujący, toniczny wpływ układu NO na chemoreceptory obwodowe, czego efektem jest ich wzmożona aktywność [16]. Przywrócenie produkcji NO w kłębkach szyjnych w NS, poprzez transfer genu nNOS, normalizuje profil odpowiedzi z chemoreceptorów obwodowych [43].

O wiele słabiej poznano mechanizmy wzmożonej odpowiedzi z chemoreceptorów ośrodkowych w NS. Narkiewicz i wsp. [20] sugerują udział leptyny, zwracając uwagę, iż w modelu eksperymentalnym u myszy pozbawionych genu produkującego leptynę obserwowano upośledzoną odpowiedź wentylacji na hiperkapnię. U chorych z NS poziom leptyny jest podwyższony i koreluje ze zwiększoną wentylacją podczas wysiłku [44]. Innym mechanizmem może być upośledzona reaktywność naczyń krążenia mózgowego na CO₂ prowadząca do zmian odpowiedzi odruchowej na hiperkapnię [45], co może mieć dodatkowo znaczenie w powstawaniu oddychania cyklicznego w NS [45, 46].

Rola chemoreceptorów w nadciśnieniu tętniczym

Zainteresowanie udziałem chemoreceptorów w patogenezie NT rozpoczęło się ponad 30 lat temu. Próbując wyjaśnić przyczyny pobudzenia współczulnego w NT, zwrócono uwagę nie tylko na upośledzony odruch z baroreceptorów tętniczych, ale także na hipotetyczną jeszcze wówczas możliwość nadmiernej wrażliwości chemoreceptorów. Za pionierskie w tym aspekcie należy uznać polskie badania Przybylskiego i Trzebskiego [47, 48]. Wykazali oni mianowicie, że u młodych chorych z pierwotnym NT obserwuje się wzmożoną odpowiedź zarówno wentylacji, jak i ciśnienia tętniczego na pobudzenie chemoreceptorów tętniczych hipoksją [48, 49]. Kolejne dowody przyniosły prace Sommersa i wsp. [50], którzy u chorych z granicznym NT stwierdzili wyraźnie podwyższoną odpowiedź układu współczulnego na hipoksję w postaci istotnie wyższej aktywności MSNA. Dezaktywacja chemoreceptorów obwodowych za pomocą krótkotrwałej hiperoksji u chorych z łagodnym pierwotnym NT powodowała natomiast większą redukcję aktywności współczulnej i wentylacji w porównaniu ze zdrowymi, normotensyjnymi osobami [51]. Wyniki kolejnej pracy Trzebskiego i wsp. [52] pokazują, iż trening fizyczny w grupie chorych z łagodnym pierwotnym NT prowadzi do normalizacji odruchowej odpowiedzi współczulnej i presyjnej z chemoreceptorów obwodowych.

Równolegle obserwacje te potwierdzono w modelach eksperymentalnych NT [53, 54]. Fukuda i wsp. [54] zanotowali większą aktywność w nerwie zatoki szyjnej w od-

powiedzi na hipoksemię w grupie szczurów z pierwotnym NT w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast odpowiedź na hiperkapnię nie różniła się między grupami. Być może reakcja odruchowa z chemoreceptorów obwodowych zależy od rodzaju NT, o czym mogą świadczyć wyniki badań Angell-James i wsp. [55], którzy w NT pochodzenia nerkowego obserwowali niezmienioną wrażliwość kłębków szyjnych na hipoksję.

W wielu pracach badano także zmiany w strukturze morfologicznej chemoreceptorów obwodowych oraz ich właściwości biochemiczne, zwłaszcza w modelach zwierzęcych NT. Habeck [56] oceniał liczbę oraz wielkość kłębków szyjnych i aortalnych u szczurów z NT i nie stwierdził różnic w ich wielkości w obu grupach, natomiast znalazł istotnie więcej kłębków aortalnych u chorych osobników. Autor przypuszcza, że zwiększenie ilości tkanki chemo-wrażliwej ma podłoże genetyczne. W innych pracach potwierdzono przerost i hiperplazję kłębków szyjnych u ludzi z NT [53, 57]. Habeck stwierdził ponadto wiele patologicznych zmian strukturalnych w samych kłębkach szyjnych i ich naczyniach u szczurów z NT [58, 59]. Na podstawie tych wyników można przypuszczać, iż zmiany miażdżycowe, które mogą się wcześniej lokalizować w okolicy zatoki szyjnej, mogą być przyczyną upośledzonego przepływu krwi w kłębkach szyjnych, co z kolei może powodować ich przewlekłą aktywację. Kluge i wsp. [60] potwierdzili mniejsze unaczynienie kłębków szyjnych u osób zmarłych z NT. Interpretacja zmian morfologicznych w kłębkach szyjnych u osób z NT powinna być jednak bardzo ostrożna, gdyż NT towarzyszy z reguły wiele innych schorzeń, które mogą wpływać na rozwój zmian miażdżycowych i przepływ krwi w okolicy zatoki szyjnej.

Wzmożona odpowiedź z chemoreceptorów obwodowych wydaje się szczególnie istotna w patogenezie NT u osób ze współistniejącym zespołem obturacyjnego bezdechu śródsennego (ang. *obstructive sleep apnea*, OSA), schorzeniem, w którym powtarzające się epizody bezdechu w czasie snu wywołują hipoksję i hiperkapnię [7, 53, 61]. Zespół OSA uznawany jest w Stanach Zjednoczonych za drugą co do częstości przyczynę NT [61]. Jako jedni z pierwszych na związek pomiędzy zaburzonym oddychaniem podczas snu i NT zwrócili uwagę Kales i wsp. [62], którzy stwierdzili, że u chorych z NT zdecydowanie częściej występują bezdechy nocne, a im poważniejsze są zaburzenia oddychania w czasie snu, tym ciśnienie tętnicze jest wyższe i bardziej odporne na leczenie. Peppard i wsp. [63] stwierdzili, że zaburzenia oddychania w czasie snu są czynnikiem ryzyka wystąpienia NT, a w konsekwencji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej.

Badając mechanizmy częstego współwystępowania OSA i NT, Narkiewicz i wsp. [64, 65] wykazali, iż pobudzenie układu współczulnego i towarzyszący mu wzrost ciśnienia tętniczego w odpowiedzi na aktywację chemoreceptorów hipoksją jest szczególnie wyrażony u chorych

z OSA. W cytowanej pracy nie obserwowano natomiast wzmożonej wrażliwości chemoreceptorów centralnych [64, 65]. Ta sama grupa autorów [66] postulowała, iż u części chorych z OSA utrzymuje się toniczne pobudzenie chemoreceptorów obwodowych odpowiedzialne za rozwój NT. Te obserwacje zostały potwierdzone przez Loreda i wsp. [67]. Należy pamiętać, iż u osób z OSA epizody bezdechu wywołują dodatkowo wzmocnienie pobudzenia współczulnego, spowodowane wyeliminowaniem hamującego wpływu płucnych zakończeń nerwowych pobudzanych przez wdechy. W konsekwencji u chorych z OSA stwierdza się wzrost ciśnienia tętniczego w czasie snu, co więcej – utrwała się on także w ciągu dnia. Osoby z OSA i już rozpoznany NT wykazują wzmożoną odpowiedź na bezdech, co może wynikać z wtórnie zaburzonej funkcji baroreceptorów, które w warunkach fizjologicznych hamują reakcję chemoreceptorów na hipoksję.

Badania na modelu zwierzęcym tzw. przerywanej, przewlekłej hipoksji, naśladującym epizody hipoksji obserwowane u chorych z zespołem bezdechu sennego, pozwoliły na lepsze zrozumienie współwystępowania NT i OSA [68]. Leske i wsp. [69] wykazali, iż poddanie szczurów hipoksji (ok. 7 godz./dobę) trwającej 20–35 dni prowadziło do wzrostu ciśnienia tętniczego oraz że istnieje zależność między czasem trwania ekspozycji a uzyskaną wartością ciśnienia. Stwierdzili także stały wzrost ciśnienia przez tydzień od ustania działania bodźca oraz podwyższony poziom katecholamin wskazujący na udział układu współczulnego jako mediatora opisywanej odpowiedzi układu sercowo-naczyniowego na hipoksję. Te obserwacje potwierdzili także inni autorzy, wskazując na utrzymywanie się wzmożonej aktywności chemoreceptorów obwodowych i pobudzenia współczulnego przez długi okres po zaprzestaniu działania hipoksji [70]. Lesske i wsp. [69] stwierdzili natomiast brak wpływu hiperkapnii na wielkość ciśnienia tętniczego w warunkach długotrwałej ekspozycji. Pozbawienie zwierząt chemoreceptorów obwodowych skutkowało brakiem zmian ciśnienia tętniczego po zadziałaniu hipoksji.

Mechanizmy tłumaczące wzmożoną wrażliwość chemoreceptorów w niektórych modelach eksperymentalnych nadciśnienia i u części chorych z NT pozostają niewyjaśnione. Trzebski uważał, że obwodowe chemoreceptory funkcjonują jako sensory utlenowania tkanek i z tego powodu są zaangażowane w utrzymanie prawidłowego ciśnienia tętniczego [71]. W sytuacjach niedostatecznego przepływu obwodowego inicjują za pośrednictwem układu autonomicznego zmiany kompensacyjne w układzie oddechowym i sercowo-naczyniowym pozwalające przywrócić prawidłową saturację [71]. Dodatkowo, oprócz wspomnianych poprzednio zmian morfologicznych i jak sugerują niektórzy, genetycznych predyspozycji do większej liczby/wrażliwości struktur chemowrażliwych, wymienia się także znaczenie generowanych przez niedotlenienie kłębków szyjnych procesów stresu oksydacyjnego (podobnych do obserwowanych w innych obszarach reperfuzji w następstwie ische-

mii), nadmiernej ekspresji endoteliny 1 i dysfunkcji śródbłonna [5, 7]. Wydaje się, że pobudzający chemoreceptory efekt endoteliny 1 jest przede wszystkim wynikiem jej działania wazokonstrykcyjnego, obniżenia przepływu krwi i dostarczania tlenu do kłębków szyjnych [72]. Podobnie jak w NS, także i w NT wzmożona ekspresja All oraz obniżona produkcja NO lokalnie w obrębie kłębków szyjnych mogą pobudzać funkcję chemoreceptorów obwodowych i odgrywać rolę w rozwoju NT [5, 53]. W ostatnim roku opublikowano interesującą pracę Lama i wsp. [73], którzy wykazali, że w modelu eksperymentalnym przewlekłej hipoksji dochodzi do wzmożonej ekspresji układu prozapalnych cytokin w obrębie kłębków szyjnych. Autorzy [73] postulowali rolę lokalnych procesów zapalnych w patogenezie zaburzonej funkcji chemoreceptorów w podobnych sytuacjach klinicznych.

Podsumowanie

Istnieją przekonujące dowody, iż w NS i niektórych postaciach NT obserwuje się wzmożoną odpowiedź odruchową z chemoreceptorów, przy czym w NS dysfunkcja obejmuje oba rodzaje chemoreceptorów, a w NT chemoreceptory obwodowe. Pobudzone chemoreceptory mają istotny udział w patofizjologii tych zespołów chorobowych, będąc jednym z istotnych mechanizmów odpowiedzialnych za nadmierne pobudzenie układu współczulnego (w NT i NS) oraz obniżoną tolerancję wysiłku (w NS). Wydaje się, że zwiększona wrażliwość tych receptorów może być początkowo wyrazem przystosowania i adaptacji do zmienionych chorobowo parametrów fizjologicznych, natomiast w późniejszym okresie staje się jedną z przyczyn powstawania błędnego koła chorobowego. Dokładne mechanizmy leżące u podstaw skomplikowanych zaburzeń odruchowych w układzie oddechowym i sercowo-naczyniowym wymagają dalszych badań eksperymentalnych i klinicznych. Mając na uwadze znaczenie wzmożonej odpowiedzi odruchowej z chemoreceptorów obwodowych i ośrodkowych, można przypuszczać, iż mogą się one stać nowym celem terapeutycznym, prawdopodobnie w NT związanym z OSA i NS. Dokładniejsze poznanie i zrozumienie funkcji i roli chemoreceptorów może się przyczynić do lepszego zrozumienia historii naturalnej i objawów klinicznych, a być może także do skuteczniejszego leczenia NT i NS.

Piśmiennictwo

1. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology, the 11th ed. Elsevier 2006; 514-22.
2. Traczyk WZ, Trzebski A. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2004; 696-715.
3. Smith CA, Rodman JR, Chenuel BJ, et al. Response time and sensitivity of the ventilatory response to CO₂ in unanesthetized intact dogs: central vs. peripheral chemoreceptors. *J Appl Physiol* 2006; 100: 13-9.

4. Toney GM. Sympathetic activation by central chemoreceptor reflex: new evidence that RVLM vasomotor neurons are involved... but are they enough? *J Physiol* 2006; 577: 3.
5. Schulz HD, Li YL. Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity. Implications for hypertension and heart failure. *Hypertension* 2007; 50: 6-13.
6. Saaresranta T, Polo O. Hormones and breathing. *Chest* 2002; 122: 2165-82.
7. Kara T, Narkiewicz K, Sommers VK. Chemoreflexes – physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand* 2003; 177: 377-84.
8. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Morgan BJ. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1555-62.
9. Simmons GH, Manson JM, Halliwill JR. Mild central chemoreflex activation does not alter arterial baroreflex function in healthy humans. *J Physiol* 2007; 583: 1155-63.
10. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1092-102.
11. Ponikowski P, Banasiak W. Chemosensitivity in chronic heart failure. *Heart Fail Monit* 2001; 1: 126-31.
12. Chua TP, Clark AL, Amadi AA, Coats AJ. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 650-7.
13. Chua TP, Ponikowski PP, Harrington D, et al. Contribution of peripheral chemoreceptors to ventilation and the effects of their suppression on exercise tolerance in chronic heart failure. *Heart* 1996; 76: 483-9.
14. Narkiewicz K, Pesek CA, van de Borne PJ, et al. Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. *Circulation* 1999; 100: 262-7.
15. Sun SY, Wang W, Zucker IH, Schultz HD. Enhanced peripheral chemoreflex function in conscious rabbits with pacing-induced heart failure. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1264-72.
16. Sun SY, Wang W, Zucker IH, Schultz HD. Enhanced activity of carotid body chemoreceptors in rabbits with heart failure: role of nitric oxide. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1273-82.
17. Martin BJ, Weil JV, Sparks KE, et al. Exercise ventilation correlates positively with ventilatory chemoresponsiveness. *J Appl Physiol* 1978; 45: 557-64.
18. Andreas S, Morguet AJ, Werner GS, Kreuzer H. Ventilatory response to exercise and to carbon dioxide in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 750-5.
19. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2095-100.
20. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, et al. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 97: 943-5.
21. Hennersdorf MG, Hillebrand S, Perings C, Strauer BE. Chemoreflex sensitivity in chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 679-84.
22. Hennersdorf MG, Niebch V, Perings C, Strauer BE. Chemoreflex sensitivity as a predictor of arrhythmia relapse in ICD recipients. *Int J Cardiol* 2002; 86: 169-75.
23. Chua TP, Ponikowski P, Webb-Peploe K, et al. Clinical characteristics of chronic heart failure patients with an augmented peripheral chemoreflex. *Eur Heart J* 1997; 18: 480-6.
24. Giannoni A, Emdin M, Poletti R, et al. Clinical significance of chemosensitivity in chronic heart failure: influence on neurohormonal derangement, Cheyne-Stokes respiration and arrhythmias. *Clin Sci (Lond)* 2008; 114: 489-97.
25. Moore DP, Weston AR, Hughes JM, et al. Effects of increased inspired oxygen concentrations on exercise performance in chronic heart failure. *Lancet* 1992; 339: 850-3.
26. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance: marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001; 103: 967-72.
27. Di Vanna A, Braga AM, Laterza MC, et al. Blunted muscle vasodilatation during chemoreceptor stimulation in patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H846-52.
28. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, et al. Oscillatory breathing patterns during wakefulness in patients with chronic heart failure: clinical implications and role of augmented peripheral chemosensitivity. *Circulation* 1999; 100: 2418-24.
29. Francis DP, Willson K, Davies LC, et al. Quantitative general theory for periodic breathing in chronic heart failure and its clinical implications. *Circulation* 2000; 102: 2214-21.
30. Naughton MT, Lorenzi-Filho G. Sleep in heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 339-49.
31. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation* 1999; 100: 999-1008.
32. Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 72A-84A.
33. Schmidt H, Francis DP, Rauchhaus M, et al. Chemo- and ergoreflexes in health, disease and ageing. *Int J Cardiol* 2005; 98: 369-78.
34. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, et al. Chemoreceptor dependence of very low frequency rhythms in advanced chronic heart failure. *Am J Physiol* 1997; 272: H438-47.
35. Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, et al. Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2586-94.
36. Ciarka A, Cuylits N, Vachieri JL, et al. Increased peripheral chemoreceptors sensitivity and exercise ventilation in heart transplant recipients. *Circulation* 2006; 113: 252-7.
37. Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997; 96: 526-34.
38. Coats AJ. Origin of symptoms in patients with cachexia with special reference to weakness and shortness of breath. *Int J Cardiol* 2002; 85: 133-9.
39. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, et al. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001; 104: 544-9.
40. Harris P. Congestive heart failure: central role of the arterial blood pressure. *Br Heart J* 1987; 58: 190-203.
41. Li YL, Xia XH, Zheng H, et al. Angiotensin II enhances carotid body chemoreflex control of sympathetic outflow in chronic heart failure rabbits. *Cardiovasc Res* 2006; 71: 129-38.
42. Allen AM. Angiotensin AT1 receptor-mediated excitation of rat carotid body chemoreceptor afferent activity. *J Physiol* 1998; 510: 773-81.

43. Li YL, Li YF, Liu D, et al. Gene transfer of neuronal nitric oxide synthase to carotid body reverses enhanced chemoreceptor function in heart failure rabbits. *Circ Res* 2005; 97: 260-7.
44. Wolk R, Johnson BD, Somers VK. Leptin and the ventilatory response to exercise in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1644-9.
45. Xie A, Skatrud JB, Khayat R, et al. Cerebrovascular response to carbon dioxide in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 371-8.
46. Xie A, Skatrud JB, Barczy SR, et al. Influence of cerebral blood flow on breathing stability. *J Appl Physiol* 2009; 106: 850-6.
47. Przybylski J. Do arterial chemoreceptors play a role in the pathogenesis of hypertension? *Med Hypotheses* 1981; 7: 127-31.
48. 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: 163-72.
49. Tafil-Klawe M, Trzebski A, Klawe J, Pałko T. Augmented chemoreceptor reflex tonic drive in early human hypertension and in normotensive subjects with family background of hypertension. *Acta Physiol Pol* 1985; 36: 51-8.
50. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension* 1988; 11: 608-12.
51. Izdebska E, Cybulska I, Sawicki M, et al. Postexercise decrease in arterial blood pressure, total peripheral resistance and in circulatory responses to brief hyperoxia in subjects with mild essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 855-60.
52. Izdebska E, Izdebski J, Cybulska I, et al. Moderate exercise training reduces arterial chemoreceptor reflex drive in mild hypertension. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 93-102.
53. Smith ML, Pacchia CF. Sleep apnoea and hypertension. Role of chemoreflexes in humans. *Exp Physiol* 2007; 92: 45-50.
54. Fukuda Y, Sato A, Trzebski A. Carotid chemoreceptor discharge responses to hypoxia and hypercapnia in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J Auton Nerv Syst* 1987; 19: 1-11.
55. Angell-James JE, Clarke JA, Daly MD, Taton A. Respiratory and cardiovascular responses to hyperoxia, hypoxia and hypercapnia in the renal hypertensive rabbit: role of carotid body chemoreceptors. *J Hypertens* 1985; 3: 213-23.
56. Habeck JO, Przybylski J, Szepek A, Huckstorf C. The aortic bodies of spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive rats – a study concerning location and size. *Anat Anz* 1991; 172: 281-5.
57. Heath D, Smith P, Fitch R, Harris P. Comparative pathology of the enlarged carotid body. *J Comp Pathol* 1985; 95: 259-71.
58. Habeck JO, Kreher C, Huckstorf C, Behm R. The carotid bodies of renal hypertensive rats. *Anat Anz* 1987; 163: 49-55.
59. Habeck JO, Holzhausen HJ. An ultrastructural study of the vascular alterations within the carotid bodies of spontaneously hypertensive rats (SHR). *Exp Pathol* 1985; 27: 195-200.
60. Kluge P. Vascularization and morphology of carotid bodies in patients with essential hypertension. *Acta Physiol Pol* 1985; 36: 76-82.
61. Okcay A, Somers VK, Caples SM. Obstructive sleep apnea and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 549-55.
62. Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ, et al. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet* 1984; 2: 1005-8.
63. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
64. Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1613-9.
65. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, et al. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 99: 1183-9.
66. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, et al. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 97: 943-5.
67. Loreda JS, Clausen JL, Nelesen RA, et al. Obstructive sleep apnea and hypertension: are peripheral chemoreceptors involved? *Med Hypotheses* 2001; 56: 17-9.
68. Fletcher EC. Invited review: physiological consequences of intermittent hypoxia: systemic blood pressure. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1600-5.
69. Lesske J, Fletcher EC, Bao G, Unger T. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia-influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens* 1997; 15: 1593-603.
70. Peng YJ, Overholt JL, Kline D, et al. Induction of sensory long-term facilitation in the carotid body by intermittent hypoxia: implications for recurrent apneas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 10073-8.
71. Trzebski A. Arterial chemoreceptor reflex and hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 562-6.
72. Rey S, Del Rio R, Iturriaga R. Contribution of endothelin-1 to the enhanced carotid body chemosensory responses induced by chronic intermittent hypoxia. *Brain Res* 2006; 1086: 152-9.
73. Lam SY, Tipoe GL, Liong EC, Fung ML. Chronic hypoxia upregulates the expression and function of proinflammatory cytokines in the rat carotid body. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 549-59.