

Występowanie atypowej odpowiedzi na aktywną pionizację u osób z chorobami układu krążenia

The incidence of paradoxical response to orthostatic stress in patients with cardiovascular diseases

Anna Dobosiewicz¹, Liana Puchalska², Piotr Abramczyk¹

¹ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Kardiologia Pol 2009; 67: 672-676

Wstęp

Klasyczna odpowiedź układu sercowo-naczyniowego na test pionizacyjny (reakcja ortostatyczna) polega na obniżeniu pojemności minutowej serca (ang. *cardiac output*, CO), przyspieszeniu rytmu serca i wzroście całkowitego oporu obwodowego (ang. *total peripheral resistance*, TPR) po przyjęciu pozycji pionowej i krótkim okresie stabilizacji. Bezpośrednio po przyjęciu pozycji pionowej dochodzi do przemieszczenia dużej objętości krwi do naczyń żylnych dolnej połowy ciała na skutek ich biernego rozciągania pod wpływem zwiększonego ciśnienia hydrostatycznego. Efektem tego jest zmniejszenie powrotu żylnego, objętości późnorozkurczowej i w rezultacie objętości wyrzutowej serca (ang. *stroke volume*, SV) o ok. 40%. Dochodzi do przejściowego spadku ciśnienia tętniczego i odbarczenia baroreceptorów tętniczych oraz mechanoreceptorów

dużych naczyń obszaru sercowo-płucnego, w wyniku czego zostają uruchomione liczne mechanizmy kompensacyjne. Najważniejszym z nich jest wzrost aktywności układu współczulnego. Zwiększenie częstości wyładowań w dosercowych włóknach adrenergicznych prowadzi do wzrostu częstotliwości skurczów serca (ang. *heart rate*, HR) o ok. 25% oraz zwiększenia kurczliwości mięśnia sercowego (działanie chronotropowe i inotropowe dodatnie). Kolejnym istotnym elementem wynikającym z aktywacji współczulnej jest wzrost TPR o ok. 25%, spowodowany skurczem większości tętnic oporowych, dzięki czemu średnie ciśnienie tętnicze (ang. *mean arterial pressure*, MAP) może być utrzymane na względnie stałym poziomie. W efekcie wymienionych wyżej zmian dochodzi do ok. 20–25-procentowego obniżenia CO, której wielkość uzależniona jest z jednej strony od SV i HR, z drugiej zaś od obciążenia następczego warunkowanego przez wielkość całkowitego oporu obwodowego [1].

Tabela I. Zmiany parametrów hemodynamicznych u osób z różnymi typami reakcji na pionizację

Parametr	Typ reakcji ortostatycznej		
	I	II	III
CO ₁	↓ < 95% CO ₀	↔ 95–105% CO ₀	↑ > 105% CO ₀
TPR ₁	↑↑↑	↔	↓
HR ₁	↑	↑	↑

CO – pojemność minutowa, TPR – całkowity opór obwodowy, HR – częstość pracy serca, 0 – pozycja wyjściowa (leżąca), 1 – pozycja stojąca

Trzy typy reakcji

Przedstawiona powyżej odpowiedź układu sercowo-naczyniowego na zmianę pozycji ciała jest najczęściej występującą u osób zdrowych, ale nie jedyną. W literaturze opisywane jest występowanie odmiennej reakcji układu sercowo-naczyniowego na pionizację (reakcji atypowej), polegającej na braku zmian lub wzroście CO po przyjęciu pozycji pionowej, przy często niezmienionym, ale wyjściowo podwyższonym oporze obwodowym [2–5]. Na podstawie kierunku zmian CO wyróżniono trzy typy reakcji ortostatycznej [2]. Trzeci typ określono mianem reakcji atypowej (Tabela I).

Adres do korespondencji:

lek. Anna Dobosiewicz, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel.: +48 22 599 28 28, faks: +48 22 599 18 28, e-mail: annadobosiewicz@wp.pl

Praca wpłynęła: 30.11.2008. Zaakceptowana do druku: 19.02.2009.

Odpowiedź układu sercowo-naczyniowego na zmianę pozycji ciała zarówno u osób zdrowych, jak i w przebiegu różnych procesów patologicznych od wielu lat jest przedmiotem licznych badań. Mimo to stosunkowo niewiele jest prac poświęconych występowaniu atypowej odpowiedzi hemodynamicznej na test pionizacyjny, zwłaszcza wśród osób zdrowych. Przyczyną takiego stanu rzeczy jest niewątpliwie jej rzadkie występowanie (ok. 10%) [2, 3], przez co może nie zostać uwzględniona w wynikach badania, w których przedstawiane są na ogół wartości średnie badanej grupy. W badaniach przeprowadzanych na niewielkiej liczbie osób zdarza się natomiast, że reakcja atypowa w ogóle nie wystąpi. Po dokładnym przeanalizowaniu wielkości odchyleń standardowych oraz zmian parametrów hemodynamicznych poszczególnych osób biorących udział w badaniu można jednak zauważyć, że część z nich charakteryzuje się odmienną reakcją na pionizację [6, 7].

Rodeheffer i wsp. [4] potwierdzili występowanie różnych odpowiedzi hemodynamicznych na zmianę pozycji ciała. Ocenili oni zmiany CO u zdrowych mężczyzn, u których obserwowali zarówno zmniejszenie, zwiększenie, jak i brak zmian CO w stosunku do wartości wyjściowej. Nieco inaczej jest w przypadku oceny reakcji hemodynamicznej u osób z różnymi patologiami układu sercowo-naczyniowego. W wielu badaniach wykazano częstsze występowanie reakcji atypowej u osób z niewydolnością serca [6, 8, 9], chorobą niedokrwienną serca [7–9] (Rycina 1), wadami zastawkowymi [9] czy kardiomiopatią przerostową [7]. Zauważono także częstsze występowanie reakcji atypowej u osób w podeszłym wieku [5, 10].

Niewiele jest natomiast doniesień dotyczących występowania atypowej reakcji na pionizację u chorych na nadciśnienie tętnicze, u których w związku z niewątpliwie istniejącą patologią układu sercowo-naczyniowego należałoby się spodziewać częstszego jej występowania. Na uwagę zasługuje praca Luutonena i wsp. oceniająca odpowiedź na pionizację u osób w podeszłym wieku z nadciśnieniem tętniczym lub cukrzycą. W grupie osób z nadciśnieniem tętniczym u wszystkich badanych wystąpiła reakcja atypowa [11]. Biorąc pod uwagę wcześniejsze doniesienia o 25–30-procentowej częstości reakcji atypowej wśród osób starszych [5], można wnioskować, że tak wysoki odsetek osób reagujących odmiennie na pionizację miał związek z występowaniem u nich nadciśnienia tętniczego. Fagard i wsp. w pracy oceniającej wpływ wieku na zmiany parametrów hemodynamicznych podczas pionizacji u osób z nadciśnieniem tętniczym nie wykazali u nich reakcji atypowej, jednakże duże odchylenia standardowe średnich zmian CO, SV i HR sugerują możliwość jej wystąpienia [12].

Biorąc pod uwagę fakt częstszego występowania atypowej reakcji ortostatycznej u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego, można by zaryzykować stwierdzenie, że jej obecność u osób zdrowych wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia w przyszłości patologii tegoż układu. Z drugiej jednak strony trzeba rozważać też

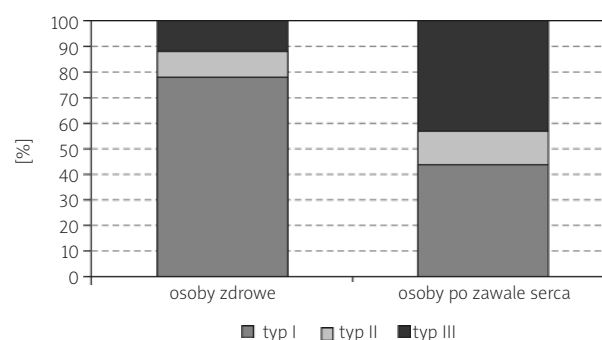
sytuację odwrotną, mianowicie wpływ istniejącej choroby na zmianę wzorca reagowania na pionizację – nie tłumaczy to jednak faktu występowania atypowej reakcji u młodych, zdrowych osób.

Aktywność współczulna

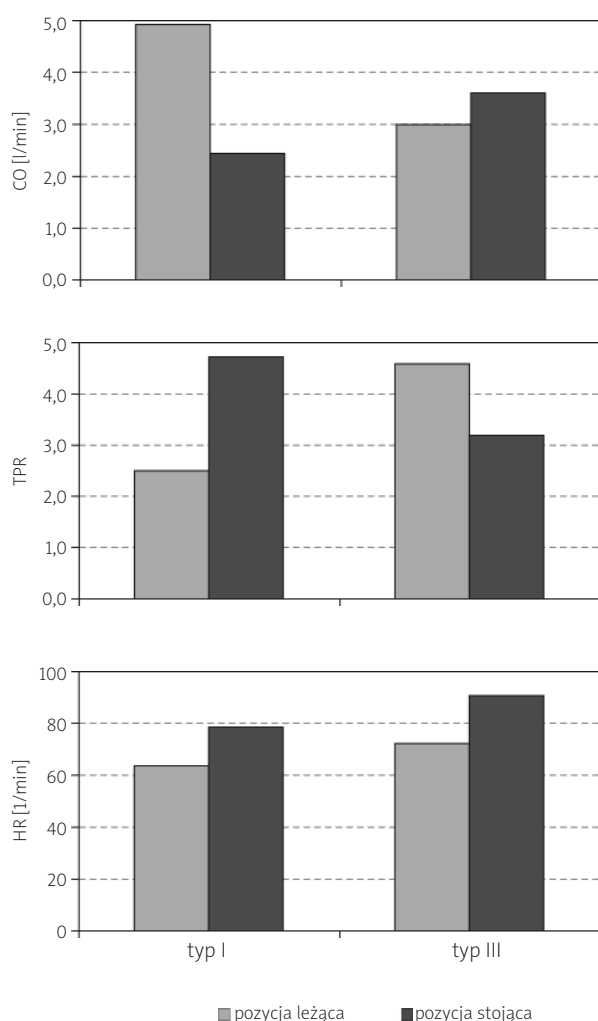
Dokładne mechanizmy odpowiedzialne za odmienną reakcję na pionizację nie zostały jeszcze poznane. Wydaje się, że u podstaw mogą leżeć właściwości układu współczulnego, istniejące subkliniczne uszkodzenie mięśnia serca, mechanizmy odpowiedzialne za zarówno krótkotrwałą, jak i długotrwałą regulację ciśnienia tętniczego.

Jedna z pojawiających się w piśmiennictwie hipotez tłumaczy występowanie reakcji atypowej niedostatecznym obniżaniem się powrotu żylnego po przyjęciu pozycji pionowej, co może być związane ze zwiększoną aktywnością układu współczulnego i zwiększonym napięciem naczyń żylnych. Zmniejszenie podatności naczyń żylnych, które zaobserwowano m.in. u chorych na nadciśnienie tętnicze [13], powoduje, że przemieszczenie dużej objętości krwi do żył dolnej połowy ciała staje się niemożliwe. Nie dochodzi zatem do obserwowanego u większości ludzi zdrowych znacznego zmniejszenia powrotu żylnego, a w efekcie objętości późnorozkurczowej. Brak lub stosunkowo niewielkie zmniejszenie objętości krwi w komorach w okresie późnego rozkurczu przy jednoczesnym zwiększeniu kurczliwości mięśnia sercowego powoduje wzrost objętości wyrzutowej. Wzrost ten, wraz z przyspieszeniem czynności serca, prowadzi do zwiększenia CO, czyli wystąpienia reakcji charakteryzującej atypową odpowiedź na pionizację.

Wzrost aktywności współczulnej odpowiedzialny jest także za zwiększone napięcie naczyń tętniczych i tym samym wyjściowo (tj. w pozycji leżącej) zwiększony TPR. Niewystępowanie istotnego wzrostu TPR po przyjęciu pozycji pionowej u osób reagujących w sposób atypowy powoduje, że obciążenie następcze dla serca pozostaje niezmiennione lub tylko nieznacznie wzrasta, nie przyczyniając się tym samym do zmniejszenia CO, jak to ma miejsce u osób z typową reakcją ortostatyczną (Rycina 2.).



Rycina 1. Udział różnych typów reakcji na pionizację u osób zdrowych i osób po zawale serca (materiał własny, dane niepublikowane)



Rycina 2. Zmiana parametrów hemodynamicznych w zależności od typu reakcji na pionizację (materiał własny, dane niepublikowane). Zwraca uwagę duży opór obwodowy w pozycji leżącej u chorych z trzecim typem reakcji, jego wartość jest podobna do obserwowanej w pierwszym typie reakcji w pozycji pionowej

CO – pojemność minutowa, TPR – całkowity opór obwodowy, HR – częstotliwość pracy serca

Odruch z baroreceptorów tętniczych

Podstawowym mechanizmem odpowiedzialnym za regulację ciśnienia tętniczego krwi jest odruch z baroreceptorów tętniczych. Przyjęcie pozycji pionowej i związane z tym obniżenie ciśnienia transmuralnego na poziomie wrażliwych na rozciąganie baroreceptorów prowadzi do ich odbarczenia, a w następstwie do uruchomienia aktywności układu współczulnego i zmniejszenia aktywności układu przywspółczulnego. Powszechnie uważa się, że odruch z baroreceptorów tętniczych ma swój udział przede wszyst-

kim w krótkotrwałej regulacji ciśnienia. Pojawiają się jednak doniesienia sugerujące jego istotne znaczenie także w kontroli długoterminowej [14, 15].

Nie ulega jednak wątpliwości, że odbarczenie baroreceptorów po pionizacji jest mechanizmem inicjującym całą kaskadę zdarzeń mających na celu przystosowanie organizmu do nowych warunków. Wzrost aktywności współczulnej prowadzi do przyspieszenia czynności serca i zwiększenia jego kurczliwości oraz do obkurczenia naczyń trzewnych i obwodowych. Dochodzi do aktywacji osi renina-angiotensyna-aldosteron, zarówno poprzez bezpośrednie pobudzenie wydzielania reniny (stymulacja receptora beta1 w aparacie przykłębuszkowym), jak i pośrednio – na skutek zwężenia tętnicy nerkowej, zmniejszenia nerkowego przepływu krwi i obniżenia stężenia sodu wokół płamki gęstej. Ponadto odbarczenie baroreceptorów prowadzi do zwiększonego uwalniania wazopresyny, która z jednej strony nasila skurcz naczyń obwodowych, z drugiej zaś wykazuje działanie antydiuretyczne.

Można zatem wnioskować, że upośledzone funkcjonowanie odruchu z baroreceptorów tętniczych może w istotny sposób zaburzać adaptację układu sercowo-naczyniowego do pionowej postawy ciała. Czułość odruchu z baroreceptorów (ang. *baroreflex sensitivity*, BRS) ulega obniżeniu w wielu stanach zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych. Istotne zmniejszenie BRS wykazano w chorobach układu sercowo-naczyniowego, m.in. chorobie niedokrwiennej serca [16–19], wadach zastawkowych serca [20], zastoinowej niewydolności serca [20–22], u chorych po udarze mózgu [23], u osób z cukrzycą [24, 25] oraz u kobiet w ciąży, zarówno prawidłowej, jak i powikłanej nadciśnieniem tętniczym [26, 27].

Wiele prac poświęcono wpływowi starzenia się organizmu na BRS i chociaż wyniki nie są do końca zgodne, to przeważa pogląd o stopniowym obniżaniu się BRS wraz z wiekiem, zarówno u osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego, jak i u osób zdrowych [28, 29]. Występowanie obniżonej BRS wykazano także u chorych z nadciśnieniem tętniczym [30–32]. Z jednej strony wiadomo, że obniżenie BRS w chorobach układu sercowo-naczyniowego, w tym w nadciśnieniu tętniczym, a także postępujące osłabienie odruchu z wiekiem związane jest z zachodzącą przebudową ściany naczyniowej [33]. Istnieją jednakże prace sugerujące udział upośledzonego odruchu z baroreceptorów w patogenezie nadciśnienia tętniczego. Yamada i wsp. [34] obserwowali obecność obniżonej BRS u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego, a jedynie obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku nadciśnienia tętniczego. Istotny wpływ czynników genetycznych na czułość odruchu wykazało także badanie przeprowadzone na zdrowych bliźniętach [35].

Z powyższego wynika, że obniżenie BRS ma miejsce w tych stanach, zarówno fizjologicznych, jak i patologicznych, w których zaobserwowano także częstsze występowanie atypowej reakcji na pionizację.

Polimorfizm receptora beta₁-adrenergicznego

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej publikacji dotyczących klinicznych konsekwencji występowania polimorfizmu genetycznego. Szczególnym zainteresowaniem cieszą się geny kodujące białka receptorowe, w tym także receptory układu adrenergicznego. Uważa się, że ich polimorfizm może być w dużym stopniu związany z powszechnie obserwowaną zmiennością międzyosobniczą dotyczącą zarówno podatności na zachorowanie, naturalnego przebiegu choroby, jak i odpowiedzi na stosowaną farmakoterapię [36–38].

Jednym z receptorów odgrywających kluczową rolę w regulacji funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego jest receptor beta₁-adrenergiczny. Ponad 90% całkowitej puli receptora zlokalizowane jest w sercu i jest głównym receptorem ulegającym ekspresji na kardiomiocytach. Jego pobudzenie powoduje przyspieszenie czynności serca oraz zwiększenie jego kurczliwości (dodatni efekt chrono- i inotropowy) i jest podstawowym mechanizmem prowadzącym do zwiększenia CO.

Pomimo iż gen dla receptora beta₁-adrenergicznego został zsekwencjonowany w 1987 r. [39], dopiero w 1999 r. ukazała się praca prezentująca dwa stosunkowo często występujące polimorfizmy: Ser49Gly oraz Arg389Gly [40]. Mason i wsp. wykazali, że przyłączenie agonisty do receptora mającego w pozycji 389 argininę powoduje aż trzykrotnie silniejszą aktywację cyklicznej adenylowej (CA) i wzrost stężenia cyklicznego adenylozomonofosforanu (cAMP) w porównaniu ze stymulacją receptora Gly389. Wykazali także wyjściowo zwiększoną aktywność CA w komórkach mających wariant Arg389 receptora [41].

Od momentu opisanego „nadaktywnego” wariantu receptora beta₁-adrenergicznego pojawiło się wiele prac oceniających znaczenie jego występowania w chorobach układu sercowo-naczyniowego. Wagoner i wsp., oceniając wpływ polimorfizmu receptora beta₁ na tolerancję wysiłku o wzrastającym natężeniu u chorych z niewydolnością serca, wykazali znamienne wyższe minutowe zużycie tlenu (VO₂) oraz dłuższy czas trwania wysiłku u chorych homozygotycznych pod względem allele Arg389. Dodatkowo zaobserwowali u nich wyższe wartości skurczowego ciśnienia tętniczego. Autorzy podkreślają fakt braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy maksymalnymi wartościami tętna osiąganymi przez chorych o różnych genotypach, sugerując jednocześnie możliwość większego wpływu polimorfizmu na kurczliwość mięśnia sercowego i wzrost przepływu krwi podczas wysiłku niż na przyspieszenie jego czynności [42].

Zakładając, że potencjalną przyczyną występowania atypowej reakcji na pionizację jest zwiększona aktywność układu współczulnego, można oczekiwać częstszego występowania „nadaktywnego” allele Arg389 receptora beta₁-adrenergicznego u osób z atypową reakcją ortostatyczną. W jednej z publikacji wykazano zależność pomiędzy genotypem Arg/Arg a podwyższonymi spoczynkowymi

wartościami czynności serca i ciśnienia rozkurczowego [43], co częściej obserwowane jest u osób reagujących odmiennie na pionizację. W jednej z prac zasugerowano także możliwość większego wpływu polimorfizmu na kurczliwość mięśnia sercowego [42]. Relatywnie większy wzrost kurczliwości w następstwie aktywacji układu współczulnego w odpowiedzi na odbarczenie baroreceptorów tętniczych może być mechanizmem przyczyniającym się do braku zmian lub wzrostu CO po przyjęciu pozycji pionowej.

Podsumowanie

Atypowa reakcja na pionizację występuje u 10% zdrowych osób, ale odsetek ten wzrasta z wiekiem oraz wśród osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Odmienna reakcja na pionizację może się wiązać ze zwiększonym zużyciem tlenu w czasie wysiłku [44]. Przewaga dosercowej składowej odruchu z baroreceptorów powoduje działanie inotropowe dodatnie układu współczulnego (jak również dromo- czy batmotropowe), których konsekwencją mogą być niedokrwienie mięśnia serca oraz zaburzenia rytmu serca, a być może również gorsze rokowanie (zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe?). Z drugiej strony, są to osoby, u których leki beta-adrenergiczne w sposób istotny mogą zmniejszać reakcje adaptacyjne (hipotetycznie w trzecim typie reakcji tylko wzrost kurczliwości mięśnia sercowego utrzymuje ciśnienie tętnicze). Powstaje pytanie: które z leków stosowanych w leczeniu chorób układu krążenia mogą odwrócić ten mechanizm? Czy próbę wysiłkową należy wykonywać w pozycji leżącej czy stojącej? Czy rozpoznanie typu reakcji może stać się elementem ogólnej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego?

Piśmiennictwo

1. Traczyk W, Trzebski A (eds.). Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej. PZWL, Warszawa 2001.
2. Bielkanija GS, Darcmielija VA. Sravnitel'naja charakteristika centralnoj giemodinamiki i pierieraspriedielitel'nych reakcij krovoobraszczenija v aktivnoj i passivnoj ortostatike. *Kosmическая биол и авиакосмич мид* 1985; 19: 31-9.
3. Bielkanija GS, Darcmielija VA. Tipologическая характеристика гемодинамических состояний в ортостатике у здоровых людей. *Kosmическая биол и авиакосмич мид* 1985; 19: 26-33.
4. Rodeheffer RJ, Gerstenblith G, Beard E, et al. Postural changes in cardiac volumens in men in relation to adult age. *Exp Gerontol* 1986; 21: 367-78.
5. Thangarajah N, Hames T, Mubako H, et al. The use of impedance cardiography in the young and elderly during postural stress. *Age Ageing* 1980; 9: 235-40.
6. Rapaport E, Wong M, Escobar EE, et al. The effect of upright posture on right ventricular volumes in patients with and without heart failure. *Am Heart J* 1966; 71: 146-52.
7. Murata K, Yamane O, Suga H, et al. Alterations of circulatory responses to upright tilt in cardiac patients. *Jpn Heart J* 1981; 22: 551-60.
8. Kassir E. Cardiovascular response to orthostatic tilt in patients with severe congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 1987; 21: 362-8.

9. Lorentsen E, Bay G, Grendahl H, Sivertsen E. The hemodynamic Effects of Changes in Posture in Cardiac Patients. *Acta Med Scand* 1967; 182: 175-82.
10. Vargas E, Lye M. Physiological responses to postural change in young and old healthy individuals. *Exp Gerontol* 1982; 17: 445-52.
11. Luutonen S, Antila K, Erkkö M, et al. Haemodynamic response to head-up tilt in elderly hypertensives and diabetics. *Age Ageing* 1995; 24: 315-20.
12. Fagard R, Lijnen P, Staessen J, et al. Effect of age on the hemodynamic response to posture in nonelderly hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1994; 7: 30-5.
13. Safar ME, London GM. Arterial and venous compliance in sustained hypertension. *Hypertension* 1987; 10: 133-9.
14. Thrasher TN. Unloading arterial baroreceptors causes neurogenic hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: R1044-53.
15. Sleight P. The importance of the autonomic nervous system in health and disease. *Aust N Z J Med* 1997; 27: 467-73.
16. Katsube Y, Saro H, Naka M, et al. Decreased baroreflex sensitivity in patients with stable coronary artery disease is correlated with the severity of coronary narrowing. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1007-10.
17. Watkins LL, Grossman P. Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *Am Heart J* 1999; 137: 453-7.
18. Garcia Garcia J, Serrano Sanchez JA, del Castillo Arrojo S, et al. Predictors of sudden death in coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 440-62.
19. Iellamo F, Legramante JM, Massaro M, et al. Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: a randomized, controlled study. *Circulation* 2000; 102: 2588-92.
20. Mortara A, La Rovere MT, Pinna GD, et al. Arterial baroreflex modulation of heart rate in chronic heart failure clinical and hemodynamic correlates and prognostic implications. *Circulation* 1997; 96: 3450-8.
21. Sopher SM, Smith ML, Eckberg DL, et al. Autonomic pathophysiology in heart failure: carotid baroreceptor-cardiac reflexes. *Am J Physiol* 1990; 259: H689-96.
22. Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G, et al. Sympathetic and reflex abnormalities in heart failure secondary to ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 141-6.
23. Robinson TG, Dawson SL, Eames PJ, et al. Cardiac baroreceptor sensitivity predicts long-term outcome after acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 705-12.
24. Weston PJ, James MA, Panerai RB, et al. Evidence of defective cardiovascular regulation in insulin-dependent diabetic patients without clinical autonomic dysfunction. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 42: 141-8.
25. Salgado HC, Fazan Junior R, Fazan VP, et al. Arterial baroreceptors and experimental diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 940: 20-7.
26. Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB, et al. Sympathetic neural mechanisms in normal and hypertensive pregnancy in humans. *Circulation* 2001; 104: 2200-4.
27. Blake MJ, Martin A, Manktelow BN, et al. Changes in baroreceptor sensitivity for heart rate during normotensive pregnancy and puerperium. *Clin Sci (Lond)* 2000; 98: 259-68.
28. Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, et al. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J Appl Physiol* 1998; 84: 576-83.
29. Tank J, Baevski RM, Fender A, et al. Reference values of indices of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity. *Am J Hypertens* 2000; 13: 268-75.
30. Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G, et al. Sympathetic and reflex alterations in systo-diastolic and systolic hypertension of the elderly. *J Hypertens* 2000; 18: 587-93.
31. Peckerman A, Hurwitz BE, Nagel JH, et al. Effects of gender and age on cardiac baroreceptor reflex in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23: 645-56.
32. James MA, Potter JF. Orthostatic blood pressure and arterial baroreflex sensitivity in elderly subjects. *Age Ageing* 1999; 28: 522-30.
33. Monahan KD, Dinunno FA, Seals DR, et al. Age-associated changes in cardiovascular baroreflex are related to central arterial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H284-9.
34. Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, et al. Impaired baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity in adolescents who have a family history of essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 6 (Suppl. 4): S25-8.
35. Tank J, Jordan J, Diedrich A, et al. Genetic influences on baroreflex function in normal twins. *Hypertension* 2001; 37: 907-10.
36. Buscher R, Herrmann V, Insel PA. Human adrenoceptor polymorphisms: evolving recognition and clinical importance. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 94-9.
37. McNamara DM, MacGowan GA, London B. Clinical importance of beta-adrenoceptor polymorphisms in cardiovascular disease. *Am J Pharmacogenomics* 2002; 2: 73-8.
38. Feldman RD. Adrenergic receptor polymorphisms and cardiac function (and dysfunction): a failure to communicate? *Circulation* 2001; 103: 1042-3.
39. Frielle T, Collins S, Daniel KW, et al. Cloning of the cDNA for the human beta1-adrenergic receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 7920-4.
40. Maqbool A, Hall AS, Ball SG, et al. Common polymorphisms of beta1-adrenoceptor: identification and rapid screening assay. *Lancet* 1999; 353: 897.
41. Mason DA, Moore JD, Green SA, et al. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of human B1-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 1999; 274: 12670-4.
42. Wagoner LE, Craft LL, Zengel P, et al. Polymorphisms of the B1-adrenergic receptor predict exercise capacity in heart failure. *Am Heart J* 2002; 144: 840-6.
43. Bengtsson K, Melander O, Orho-Melander M, et al. Polymorphism in the beta1-adrenergic receptor gene and hypertension. *Circulation* 2001; 104: 187-90.
44. Puchalska L, Belkani GS. Haemodynamic responses to the dynamic exercise in subjects exposed to different gravitational conditions. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 103-13.