

Role of sympathetic nervous system in the pathophysiology of resistant hypertension

Úloha sympatikového nervového systému v patofyziológii rezistentnej hypertenzie

Škultétyová D

Klinika kardiológie a angiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s. Bratislava, Slovenská republika

Skultetyova D. **Role of sympathetic nervous system in the pathophysiology of resistant hypertension.** Cardiology Lett. 2015;24(4):226–229

Abstract. The pathogenesis of hypertension is complex and multifactorial. Increased sympathetic nervous system (SNS) activity has been documented in all hypertension stages, the more advanced the stage, the greater the adrenergic activity. The excessive SNS activity plays a crucial role in the development of resistant hypertension (RH). The autonomic NS can modulate innate and adaptive immunity and thereby influence the inflammatory response. The sympathoexcitation and the neuro-immune pathways may increase the initiation or acceleration of pathological processes. Obesity and salt sensitivity are important environmental risk factors in hypertension. Both factors are considered to play a major role in the brain and renal sympathoexcitation. Targeting the brain to reduce enhanced sympathetic activity should be considered in the treatment for hypertension. Novel techniques, such as catheter-based renal denervation and carotid baroreflex activation therapy, are suggested to reduce central and renal sympathetic outflow. Fig. 1, Ref. 23, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: autonomic nervous system – neuro-immune axis – inflammation – catheter-based renal denervation – carotid baroreflex activation therapy

Škultétyová D. **Úloha sympatikového nervového systému v patofyziológii rezistentnej hypertenzie.** Cardiology Lett. 2015;24(4):226–229

Abstrakt. Patogenéza hypertenzie je komplexná a multifaktoriálna. Zvýšená aktivita sympatikového nervového systému (SNS) bola dokumentovaná vo všetkých štádiách hypertenzie, čím pokročilejší je stupeň, tým väčšia je adrenergická aktivita. Nadmerná aktivita SNS zohráva kľúčovú úlohu vo vývoji rezistentnej hypertenzie (RH). Autonómny NS môže modulovať nešpecifickú (inatívnu) a adaptívnu imunitnú odpoveď, a následne aj zápalovú odpoveď. Nadmerná sympatiková aktivácia a neuroimunitná odpoveď môžu zvyšovať riziko vzniku alebo akcelerácie patologických procesov. Obezita spolu so soľnou senzitivitou sú významné získané rizikové faktory v hypertenzii. Obidva faktory sa podieľajú na zvýšenej aktivite centrálného a renálneho NS. Cieľom liečby hypertenzie je ovplyvniť nadmernú sympatikovú aktivitu v mozgu. Ukazuje sa, že nové techniky, akými sú katérová renálna denervácia a baroreflexná stimulácia, znižujú centrálny a renálny sympatikový výdaj. Obr. 1, Lit. 23, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: autonómny nervový systém – neuroimunitná os – zápal – katérová renálna denervácia – baroreflexná stimulácia

Prevalencia pravej rezistentnej hypertenzie (RH) je vo vyspelých európskych krajinách medzi 5 – 10 % (1). V patofyziológii RH zohráva významnú úlohu aktivácia sympatikového

nervového systému (SNS), ktorá sa zvyšuje so závažnosťou artériovej hypertenzie. Čím pokročilejší je stupeň hypertenzie, tým vyššia je adrenergická aktivita (2). V srdci a obličkách

dochádza pritom ku nerovnomernému zvýšeniu sympatickej aktivity. Vzostup aktivity SNS spôsobuje v obličkách zvýšenie sekrécie renínu s následnou zvýšenou tubulárnou reabsorpciou sodíka, zníženou natriurézou a renálnou vazokonstrikciou. Rôzne faktory sa podieľajú na aktivácii SNS. Popri genetických faktoroch sú významné získané rizikové faktory, akými sú mentálny stres, fyzická inaktivita, zvýšený príjem soli v strave a obezita (3).

Neurálne mechanizmy hypertenzie

Mozog plní rozhodujúcu úlohu v integrácii rôznych stimulov z periférií za účelom udržania krvného tlaku (TK) a objemovej homeostázy. Cirkumventrikulárne orgány, ako sú hypotalamus a mozgový kmeň, sú dôležité oblasti, ktoré zasahujú do regulácie uvedených funkcií. Neurálne mechanizmy, medzi ktoré sa zaraďuje artériová baroreflexná funkcia, sú významné predovšetkým v krátkodobej regulácii TK (4).

Bolo objavených viacero mozgových mechanizmov, ktoré sa uplatňujú v patofyziológii hypertenzie a aktivujú SNS. Medzi najvýznamnejšie patrí mozgový renín-angiotenzínový systém, ktorý podstatnou mierou zasahuje do centrálnej regulácie TK. Cirkumventrikulárne orgány nemajú hematoencefalickú bariéru a vyznačujú sa vysokou hustotou angiotenzínu 1 (AT1) receptorov. Tieto oblasti môžu nadviazať cirkulujúci angiotenzín II (AII) a aktivované sú lokálnym AII. Aktivované cirkumventrikulárne orgány eferentnou cestou stimulujú nucleus paraventricularis v hypotalame, ako aj rostrálnu ventrolaterálnu medulu v mozgovom kmeni (5, 6).

Vzťah medzi autonómnym nervovým systémom, zápalom a imunitným systémom

Autonómny NS a imunitný systém sú dôležité v patogenéze kardiovaskulárnych ochorení a hypertenzie. Práce v poslednom období poukazujú na to, že autonómny NS môže modulovať imunitný systém, čím môže zasahovať do patogenézy kardiovaskulárnych ochorení a hypertenzie. Ide o vzájomné neuroimunitné prepojenie, tzv. neuroimunitnú os. Porušenie regulácie autonómneho NS zvyšuje odpoveď nešpecifického (inatívneho) a adaptívneho imunitného systému a aktivuje zápalový proces, dôsledkom čoho dochádza k zhoršeniu patologických procesov, vrátane kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Známe je, že baktérie, vírusy, alebo tumorové antigény spúšťajú imunitnú odpoveď (7).

Nešpecifická imunitná odpoveď je prvou líniou, chrániacou proti antigénom. Zahrňuje viaceré významné komponenty, akými sú epitelové bunky, fagocyty (neutrofil, makrofág), komplementový systém a rozpoznávacie receptory. V aterosklerotickom procese sú spomedzi rozpoznávacích receptorov významné „Toll-like receptors“ (TLR), ktoré sú citlivé na signály

z patogénov. Aktivácia TLR spustí rôzne formy zápalovej odpovede (8).

Adaptívna imunita je vysoko špecifická. Antigén prezentujúca bunka v periférnych tkanivách vycytáva cudzie bielkoviny, napríklad baktérie, vírusy, v dôsledku čoho dochádza k aktivácii hlavného histokompatibilného komplexu. Aktivácia CD⁺ lymfocytov sa uskutočňuje najmä v dendritických bunkách, ktoré migrujú do sekundárnych lymfoidných orgánov, akými sú slezina a lymfatické uzliny, s následnou aktiváciou T a B buniek. Aktivované T bunky produkujú cytokíny (9, 10).

Medzi fagocytmi a vysoko špecifickými T lymfocytmi sú zistené vzájomné interakcie. Oxid dusnatý, ako aj reaktívne oxidačné radikály modulujú funkciu a prežívanie T buniek. Obdobne sú vzájomné vzťahy medzi makrofágmi, produkujúcimi cytokíny a T bunkami (11).

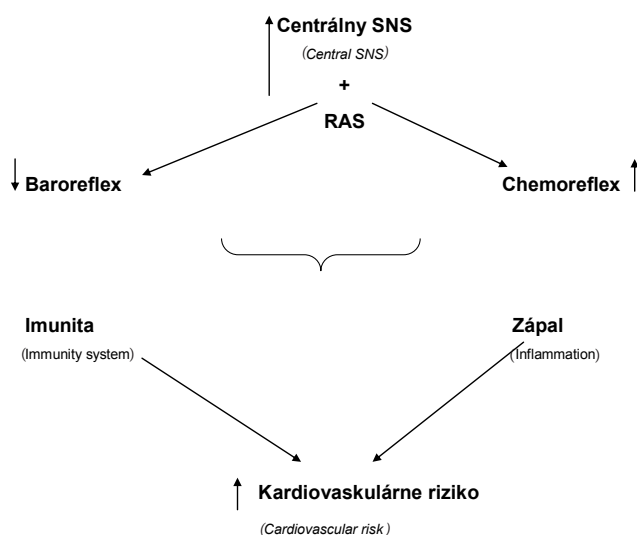
Od roku 1990 sú známe údaje o úlohe oxidačného stresu pri rozvoji hypertenzie. Viaceré faktory, ako sú AII, aldosterón, cytokíny, ako aj trecie sily, aktivujú oxidázy. Vzniknuté reaktívne oxidačné radikály, na druhej strane, zvyšujú v mozgu sympatický výdaj. Súčasne oxidačné radikály stimulujú prozápalové transkripčné faktory a tým aj zápalovú reakciu (12).

Zápalová reakcia ovplyvňuje centrálny NS. Lymfatické orgány a slezina sú bohato inervované sympatickými nervami, ktorých zakončenia sú v oblastiach bohatých na T bunky. Hlavný neurotransmiter, norepinefrín, ktorý sa uvoľňuje zo zakončení sympatických nervov, stimuluje alebo tlmi aktiváciu a proliferáciu T buniek (11). Autori Ganta et al. (13) zistili, že podanie AII zvyšuje splenickej sympatickú nervovú aktivitu, spojenú s uvoľnením mnohých prozápalových cytokínov. Cirkumventrikulárne orgány, najmä subfornikálny orgán, obsahujú oxidázy, uvoľňujúce reaktívne oxidačné radikály, ktoré následne zvyšujú sympatický výdaj (8, 14).

Vzájomný vzťah medzi nervovým systémom, imunitným systémom a kardiovaskulárnym ochorením zobrazuje **obrázok (1)**. Nadmerná aktivita SNS spojená s aktiváciou renín-angiotenzín-aldosterónového systému znižuje baroreflexnú aktivitu a stimuluje chemoreflex, zvyšuje zápalovú a imunitnú odpoveď, v dôsledku čoho dochádza k zhoršeniu kardiovaskulárneho rizika a zvyšuje sa riziko úmrtia (15).

Interakcia medzi centrálnym nervovým systémom a imunitným systémom

Komunikácia medzi nervovým a imunitným systémom sa uskutočňuje na centrálnej a periférnej úrovni. Na centrálnej úrovni cirkulujúce cytokíny, ako aj cytokíny uvoľnené z astrocytov a mikroglie, môžu aktivovať špecifické jadrá v hypotalame a mozgovom kmeni, v dôsledku čoho sa zvýši sympatická aktivita a TK. Obdobnú aktiváciu môžu navodiť aj nešpecifické imunitné bunky z periférie, ktoré migrovali



Obrázok 1 Vzťah medzi sympatikovým nervovým systémom, imunitou a zápalom

Figure 1 Relationship between sympathetic nervous system, immune system and inflammation

SNS – sympatikový nervový systém (sympathetic nervous system), RAS – renín-angiotenzínový systém (renin-angiotensin system)

do centrálneho NS. Autori Zubcevic et al. (16) vyslovili hypotézu, že hypoperfúzia mozgového kmeňa spojená s ischemiou môže navodiť hypertenziu cestou aktivácie zápalu v malých cievach.

Interakcia medzi periférnym nervovým systémom a imunitným systémom

Slezina a črevo sú periférne orgány, ktoré sú významné rezervoáre imunitných buniek. Autori Tracey et al. (17) sledovali úlohu vágovej inervácie pri kontrole nešpecifickej imunity. Predpokladajú „zápalový reflex“, ktorý reguluje uvoľnenie cytokínov cestou negatívnej spätnej väzby. Aferentné vágové nervy, ktoré sa nachádzajú vo väčšine vnútorných orgánov, vrátane srdca a čreva, sa aktivujú uvoľnenými cytokínmi pri tkanivovom poranení alebo zápale. Centrálne je reflex sprostredkovaný cestou jadier tractus solitarius a dorzálného motorického jadra, s následnou aktiváciou eferentných vágových nervov.

Vplyv vybraných získaných faktorov na centrálny nervový systém

Nadhmotnosť a obezita, predovšetkým abdominálneho typu, sú spojené so zvýšením rizika vzniku kardiovaskulárneho ochorenia a hypertenzie. Obezita patrí medzi hlavné rizikové

faktory vzniku rezistentnej hypertenzie. Spojená je s nadmernou aktiváciou SNS. Mozgový melanokortinerčný systém plní rozhodujúcu úlohu pri rozvoji hypertenzie u obezých ľudí. Melanokortinerčný systém ovplyvňuje energetickú rovnováhu, ako aj metabolické, sympatikové a kardiovaskulárne účinky leptínu a inzulínu v organizme. Leptín a inzulín pôsobia na centrálnu a periférnu úroveň. Leptín účinkom na viaceré centrá v mozgu mení baroreflexnú kontrolu. Zvýšené hladiny oboch hormónov stimulujú renálnu a lumbálnu sympatikovú aktivitu (18).

Obezita a rezistentná hypertenzia sú často spojené so syndrómom obštrukčného sleep apnoe. Syndróm sa vyznačuje vzostupom TK a rizikom porúch srdcového rytmu počas apnoe epizód (19).

Senzitivita na soľ a hypertenzia

Senzitivita na soľ je významný získaný rizikový faktor pri rozvoji hypertenzie. Akútny vysoký príjem soli znižuje cirkulujúci renín-angiotenzín. Naopak, chronický zvýšený príjem soli, predovšetkým u ľudí so senzitivitou na soľ, vedie k rozvoju hypertenzie a zvyšuje orgánové poškodenie pri hypertenzii. Vysoký príjem soli zvyšuje obsah sodíka v cerebrospinálnej tekutine. Následne cirkumventrikulárne orgány, ktoré sú citlivé na sodík, stimulujú centrálnu sympatikovú aktivitu. Ukazuje sa, že paraventriculárne jadrá majú hlavnú úlohu v aktivácii SNS. Mozgové mineralokortikoidné receptory a aktivácia AT1 receptorov sú dôležité pri aktivácii paraventriculárnych jadier. Na periférii dochádza ku zvýšeniu renálnej sympatikovej aktivity (5, 20, 21).

Nové liečebné metódy modulácie nadmernej sympatikovej aktivity

Neuroadrenergická hypotéza pri hypertenzii poukazuje na kľúčový význam nadmernej aktivity centrálneho SNS v patofyziológii hypertenzie a vo vývoji jej rezistentnej formy. Nadmerný centrálny sympatikový výdaj sa podieľa nielen na vzostupe TK, ale uplatňuje sa vo vývoji orgánového poškodenia pri hypertenzii, akými sú hypertrofia ľavej komory srdca a poruchy srdcového rytmu. Preto ovplyvnenie SNS je dôležitým cieľom liečby hypertenzie. Klasická farmakologická liečba hypertenzie sa javí nedostatočne efektívna v znížení centrálneho sympatikového výdaja. Stúpajúci výskyt RH si vyžiadala agresívnejšie liečebné postupy. Katéetrová renálna denervácia a baroreflexná stimulácia patria medzi nové liečebné intervenčné postupy, ktoré sa čoraz častejšie začínajú používať v liečbe pravej rezistentnej hypertenzie (22, 23). V súčasnosti prebiehajú viaceré klinické štúdie, ktorých cieľom je potvrdiť ich účinnosť a zodpovedať viaceré otázky, ktoré sa s uvedenou liečbou spájajú.

Záver

Patogenéza hypertenzie je multifaktoriálna. Nadmerná aktivita SNS je kľúčová vo všetkých štádiách hypertenzie, ale predovšetkým pri vzniku jej najzávažnejšej rezistentnej formy. Preto je dôležité poznať centrálnu a periférnu mechanizmy sympatikovej aktivity, jej prepojenie s imunitnými mechanizmami a procesom zápalu. Umožní to lepšie spoznať patofyziologické mechanizmy orgánového poškodenia pri hypertenzii, ako aj cielene zamerať liečbu. Nedostatočná efektívnosť medikamentózneho liečby otvára priestor pre nové intervenčné postupy, ktorých cieľom je ovplyvniť predovšetkým centrálnu sympatikovú aktivitu.

Konflikt záujmu

Autorka potvrdzuje, že nemá konflikt záujmu.

Literatúra

- Filipová S, Dukát A, Škultétyová D. Aký je prínos nových odporúčaní pre diagnostiku a liečbu hypertenzie? Komentár k 2013ESH/ESC Odporúčaniam pre manažment arteriálnej hypertenzie. *Cardiology Lett*. 2014;23:5-9.
- Oliva RV, Bakris GL. Sympathetic activation in resistant hypertension: Theory and Therapy. *Semin nephrol*. 2014;34:550-559.
- Larsen R, Thorp A, Schlaich M. Regulation of the sympathetic nervous system by the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:61-68.
- Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:335-346.
- Hirooka Y, Kishi T, Ito K, et al. Potential clinical application of recently discovered brain mechanisms involved in hypertension. *Hypertension*. 2013;62:995-1002.
- Ryan MJ. An update on immune system activation in the pathogenesis of hypertension. *Hypertension*. 2013;62:226-230.
- Esler M. The sympathetic nervous system through the ages: from Thomas Willis to resistant hypertension. *Exp Physiol*. 2011;96:611-622.
- Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, et al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*. 2011;57:132-140.
- Gelin C, Sloma I, Charron D, et al. Regulation of MHC II and CD1 antigen presentation: from ubiquity to security. *J Leukoc Biol*. 2009;85:215-224.
- Abbas AK, Lichtman AH. *Cellular and molecular immunology*. 5th ed. Elsevier Saunders: Philadelphia, PA, USA: 2005.
- Harrison DG, Gongora MC. Oxidative stress and hypertension. *Med Clin North Am*. 2009;93:621-635.
- Madden KS, Sanders VM, Felten DL. Catecholamine influences and sympathetic neural modulation of immune responsiveness. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1995;35:417-448.
- Ganta CK, Lu N, Helwig BG, et al. Central angiotensin II-enhanced splenic cytokine gene expression is mediated by the sympathetic nervous system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289:H1683-H1691.
- Zimmerman MC, Lazartigues E, Sharma RV, et al. Hypertension caused by angiotensin II infusion involves increased superoxide production in the central nervous system. *Circ Res*. 2004;95:210-216.
- Abboud FM, Harwani SC, Chapleau MW. Autonomic neural regulation of immune system. Implications for hypertension and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2012;59:755-762.
- Zubcevic J, Waki H, Raizada MK, et al. Autonomic-immune-vascular interaction: an emerging concept for neurogenic hypertension. *Hypertension*. 2011;57:1026-1033.
- Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420:853-859.
- Rahmouni K. Obesity-associated hypertension: Recent progress in deciphering the pathogenesis. *Hypertension*. 2014;64:215-221.
- DiBona GF. Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension*. 2013;61:556-560.
- Gabor A, Leenen FH. Central mineralocorticoid receptors and the role of angiotensin II and glutamate in the paraventricular nucleus of rats with angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension*. 2013;61:1083-1090.
- Guild SJ, McBryde FD, Malpas SC, et al. High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. *Hypertension*. 2012;59:614-620.
- Krum H, Sobotka P, Mahfoud F, et al. Device-based antihypertensive therapy. Therapeutic modulation of the autonomic nervous system. *Circulation*. 2011;123:209-215.
- Fisher JP, Fadel PJ. Therapeutic strategies for targeting excessive central sympathetic activation in human hypertension. *Exp Physiol*. 2010;95:572-580.