




*Συσχέτιση της οξυγόνωσης του εγκεφάλου κατά την άσκηση και της βλάβης στα όργανα στόχους στα υπέρτασικά και νορμοτασικά άτομα

**Α. Τριανταφύλλου¹
Γ. Τριανταφύλλου¹
Κ. Δίπλα²**

**Ε. Γκαλιαγκούση¹
Σ. Δούμα¹**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση προκαλεί υποκλινικές βλάβες σε διαφορετικά όργανα στόχους, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται και ο εγκέφαλος. Η άσκηση φαίνεται να προκαλεί αλλαγές στην εγκεφαλική αιματική ροή και στην οξυγόνωση του εγκεφάλου, οι οποίες είναι ανάλογες με τα χαρακτηριστικά της άσκησης (είδος, ένταση, διάρκεια). Κατά τη δυναμική άσκηση, η οξυγόνωση του εγκεφάλου αυξάνεται στα πρώτα δευτερόλεπτα, για να φτάσει τη μέγιστη τιμή της στο 70-80% της μέγιστης προσπάθειας και να σταθεροποιηθεί ή ακόμα και να μειωθεί στη συνέχεια μέχρι το τέλος της άσκησης. Μελέτες σε πειραματόζωα με υπέρταση έδειξαν μικρότερη αύξηση της εγκεφαλικής ροής κατά την άσκηση συγκριτικά με νορμοτασικά ζώα, αντανακλώντας τη μικροαγγειοπάθεια που συμβαίνει στα εγκεφαλικά αγγεία. Αντίστοιχα αποτελέσματα προτείνει και ο μικρός αριθμός μελετών σε ασθενείς με υπέρταση που διερεύνησαν τη συσχέτιση της μειωμένης ροής ή/και οξυγόνωσης του εγκεφάλου με υποκλινικές βλάβες σε άλλα όργανα στόχους. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να παρουσιαστούν οι μελέτες που: (i) εξέτασαν την επίδραση της άσκησης στην εγκεφαλική αιμάτωση και οξυγόνωση στα υπέρτασικά και νορμοτασικά άτομα, και (ii) διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της εγκεφαλικής ροής/οξυγόνωσης και της βλάβης σε όργανα στόχους στους υπέρτασικούς ασθενείς.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Εγκέφαλος, οξυγόνωση εγκεφάλου, βλάβη οργάνων στόχων, άσκηση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι μία από τις συχνότερες ασθένειες παγκοσμίως, αποτελώντας την κύρια αιτία καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας¹ κυρίως λόγω της βλάβης που προκαλεί στα μεγάλα και μικρά αγγεία των διαφόρων οργάνων στόχων, όπως είναι οι νεφροί, η καρδιά, οι οφθαλμοί και ο εγκέφαλος^{2,3}. Ο εγκέφαλος αποτε-

λεί ένα από τα σημαντικότερα ζωτικά όργανα, στα οποία η επίδραση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) έχει ως αποτέλεσμα τόσο τα ισχαιμικά και αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια^{4,5} όσο και την πρόκληση ή και επιτάχυνση της εμφάνισης της άνοιας^{6,7}. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αιμάτωση του εγκεφάλου και η μειωμένη προσφορά του οξυγόνου ενδέχεται να αποτελούν τους αρχικούς μηχαν-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

* Η παραπάνω ανασκόπηση γράφτηκε στα πλαίσια του πρωτοκόλλου: Μικροαγγειακή λειτουργία και οξυγόνωση του εγκεφάλου σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση: συσχέτιση με τις αλλοιώσεις των μικρών αγγείων του οφθαλμού και με την έκπτωση της νοτικής λειτουργίας.

¹ Γ' Παθολογική Κλινική, Παπαγεωργίου Νοσοκομείο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

² Εργαστήριο Εργοφυσιολογίας και Βιοχημείας της Άσκησης, ΤΕΦΑΑ Σερρών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Αρετή Τριανταφύλλου, Παπαγεωργίου Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, 564 03 Θεσσαλονίκη • Τηλ: 2313 323 164

νισμούς μέσω των οποίων η ΑΥ επηρεάζει τη νοητική λειτουργία⁸, ενώ άλλες μελέτες υποδεικνύουν πιθανή συσχέτισή τους και με υποκλινικές βλάβες σε άλλα όργανα στόχους^{9,10}. Επιπρόσθετα, πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι η άσκηση μπορεί να συμβάλλει όχι μόνο στη βελτίωση της ρύθμισης της ΑΠ, αλλά και της βελτίωσης της νοητικής λειτουργίας^{11,12}. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν να παρουσιαστούν οι μελέτες που: (i) εξέτασαν την επίδραση της άσκησης στην εγκεφαλική αιμάτωση και οξυγόνωση στα υπερτασικά και νορμοτασικά άτομα, και (ii) διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της εγκεφαλικής ροής/οξυγόνωσης και της βλάβης στα άλλα όργανα στόχους στους υπερτασικούς ασθενείς.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΡΟΗΣ ΚΑΙ ΟΞΥΓΟΝΩΣΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ

Κατά την ηρεμία, ο εγκέφαλος λαμβάνει περίπου το 15% της καρδιακής παροχής (ΚΠ), με αναλογία 75:25% συμμετοχής από την έσω καρωτίδα και τις σπονδυλικές αρτηρίες, αντίστοιχα¹³. Παρ' όλα αυτά, κατά την άσκηση η κατανομή της καρδιακής παροχής μεταξύ των διαφόρων οργάνων, συμπεριλαμβανομένων και των τραχηλικών αρτηριών, μεταβάλλεται. Ο Sato και οι συνεργάτες του διερεύνησαν τις αποκρίσεις της εγκεφαλικής κυκλοφορίας κατά την άσκηση σε μία σειρά μελετών, από τις οποίες φάνηκε ότι κατά την άσκηση προκαλούνται ποικίλες αλλαγές στην αιματική ροή των τραχηλικών αγγείων. Πιο συγκεκριμένα, σε χαμηλής έντασης άσκηση παρατηρήθηκε αύξηση της αιματικής ροής τόσο στην κοινή καρωτίδα, όσο και στις σπονδυλικές αρτηρίες. Σε μεγαλύτερης έντασης άσκηση παρατηρήθηκε μείωση της ροής στην έσω καρωτίδα και αύξηση στην έξω καρωτίδα και τις σπονδυλικές αρτηρίες, διατηρώντας και εξασφαλίζοντας πιθανώς, μέσω της παραπάνω ανακατανομής, καλύτερη εγκεφαλική αιμάτωση και πιο αποτελεσματική θερμορύθμιση.

Επομένως, η μείωση της ροής στα αγγεία του εγκεφάλου κατά την άσκηση οφείλεται κυρίως στη μείωση της ροής της έσω καρωτίδας, λόγω της αύξησης της αιματικής ροής στην έξω καρωτίδα, η οποία συμβάλλει στη θερμορύθμιση του εγκεφάλου. Αυτή η ανακατανομή στην αιματική ροή μεταξύ των έσω και έξω καρωτίδων ενδεχομένως να οφείλεται στην προσπάθεια αυτοπροστασίας του εγκεφάλου από την αύξηση της αρτηριακής πίεσης,

που παρατηρείται κατά την άσκηση. Επιπρόσθετα, παρατηρείται μείωση αιματικής ροής στην κοινή καρωτίδα συγκριτικά με τα επίπεδα ηρεμίας (από 8,7% σε 6,8%) πιθανώς λόγω της ανακατανομής του αίματος και στους ασκούμενους μυς¹⁴⁻¹⁶.

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΚΕΝΤΡΩΝ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΡΟΗΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ ΣΕ ΥΓΙΗ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

Οι περιοχές του εγκεφάλου που ενεργοποιούνται κυρίως κατά την άσκηση είναι ο προμετωπιαίος και ο μετωπιαίος φλοιός, οι οποίοι αποτελούν το προκινητικό και κινητικό κέντρο, αντίστοιχα. Στον προμετωπιαίο φλοιό βρίσκεται το κέντρο σχεδιασμού των κινήσεων. Αυτό ενεργοποιείται αμέσως πριν ξεκινήσει η άσκηση. Για το λόγο αυτόν, οι περιοχές αυτές χρησιμοποιούνται ως σημεία μελέτης για την εκτίμηση της εγκεφαλικής οξυγόνωσης σε μελέτες που περιλαμβάνουν άσκηση. Η οξυγόνωση στον προμετωπιαίο φλοιό μάλιστα έχει βρεθεί να αυξάνεται ακόμη και πριν από την έναρξη της άσκησης μόνο και με την προομιονή αυτής¹⁷.

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι κατά τη δυναμική άσκηση η αιματική εγκεφαλική ροή αυξάνεται χωρίς τη συνοδό αύξηση της Μέσης ΑΠ (ΜΑΠ), καθώς το είδος αυτής της άσκησης επιφέρει αύξηση της Συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ), ενώ η Διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) δεν παρουσιάζει μεγάλη μεταβολή. Όταν η ΣΑΠ αυξάνεται σε επίπεδα ~200 mmHg, η αυτορύθμιση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας «δοκιμάζεται», και αυξάνεται ο κίνδυνος εγκεφαλικής βλάβης. Το πηλίκο της εγκεφαλικής αιματικής ροής προς τη ΜΑΠ είναι 0,77-0,81 κατά την ηρεμία, ενώ κατά τη μέγιστη άσκηση μειώνεται στο 0,21-0,47. Η μείωση αυτή δείχνει ότι η εγκεφαλική κυκλοφορία μειώνει την παροχή αίματος στον εγκέφαλο, πιθανά για να τον προστατέψει από βλάβη λόγω της αυξημένης ΑΠ¹⁸. Κατά την αερόβια άσκηση μέγιστης έντασης οι κατεχολαμίνες μπορούν να αυξηθούν έως και περισσότερο από 10 φορές¹⁹. Όπως φαίνεται από μελέτες σε πειραματόζωα, η αυξημένη αγγειοσύσπαση λόγω των κατεχολαμινών θα μπορούσε να ευθύνεται επίσης για την προκαλούμενη μείωση της εγκεφαλικής ροής²⁰.

Οι περισσότερες μελέτες διερεύνησης των αποκρίσεων της εγκεφαλικής αιματικής ροής τόσο κατά την ηρεμία, όσο και κατά την άσκηση, έχουν

προκύψει από μετρήσεις στη μέση εγκεφαλική αρτηρία (MCAv, Middle Cerebral Artery Velocity). Οι μελέτες έδειξαν ότι ενώ σε συνθήκες ηρεμίας παρατηρείται γραμμική συσχέτιση μεταξύ Καρδιακής Παροχής (ΚΠ) και της MCAv, η σχέση αυτή κατά την άσκηση φαίνεται να εξασθενεί. Πιθανώς, η αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού και η λειτουργική συμπαθόλυση (functional sympatholysis), που παρατηρείται κατά την άσκηση, να επηρεάζει άμεσα την MCAv, μεταβάλλοντας την αντίσταση του αγγείου και τελικά την κατανομή της αιμάτωσης μεταξύ εγκεφαλικής και συστηματικής κυκλοφορίας. Επίσης, κατά την άσκηση αλλάζει και η κατανομή του μονοξειδίου του άνθρακα (CO, Carbon Oxide) μεταξύ της εγκεφαλικής και συστηματικής κυκλοφορίας, με τους ασκούμενους να παράγουν μεγαλύτερα ποσοστά CO²¹.

Η αύξηση της εγκεφαλικής οξυγόνωσης εξαρτάται από το είδος και την ένταση της άσκησης. Γενικά κατά την άσκηση χαμηλής ή μέτριας έντασης οι αλλαγές στο καρδιαγγειακό σύστημα φαίνεται να επηρεάζουν την εγκεφαλική οξυγόνωση θετικά, σε αντίθεση με την υψηλής έντασης άσκηση, η οποία φαίνεται να προκαλεί τα αντίθετα αποτελέσματα^{22,23}.

Κάποιοι ερευνητές προτείνουν ότι η εγκεφαλική οξυγόνωση, όπως εκτιμάται στον προμετωπιαίο φλοιό, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακόμη και για να προβλέψει την ικανότητα των ατόμων να εκτελέσουν αερόβια άσκηση^{24,25}. Μία μελέτη χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της εγγύς υπέρυθρης φασματοσκοπίας (NIRS, Near-infrared spectroscopy) για την εκτίμηση της οξυγόνωσης του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια εξαντλητικής άσκησης έδειξε ότι ενώ η οξυγόνωση διατηρήθηκε σταθερή όσο η άσκηση παρέμεινε χαμηλής και μέτριας έντασης, μειώθηκε περίπου κατά 9% πριν από την εξάντληση. Υπάρχουν και άλλες μελέτες που δείχνουν ότι στο σημείο της μέγιστης άσκησης η εγκεφαλική οξυγόνωση έχει ήδη φτάσει στη μέγιστη τιμή της και έχει αρχίσει να μειώνεται²⁶ και ότι, ιδιαίτερα στο τέλος της εξαντλητικής άσκησης, μπορεί να μειωθεί και σε επίπεδα χαμηλότερα από αυτά της ηρεμίας²⁷.

Τέλος, με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας βρέθηκε ότι η διάμετρος της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας μπορεί να μειωθεί έως και 2,1% προς τη λήξη της διαλειμματικής άσκησης χειρολαβής αλλά και της ανάνηψης. Οι άνδρες παρουσίασαν μεγα-

λύτερη μείωση συγκριτικά με τις γυναίκες, πιθανώς λόγω της αυξημένης ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος κατά την άσκηση²⁸. Η παραπάνω μελέτη έθεσε το ερώτημα σχετικά με το εάν η ροή αίματος προς τον εγκέφαλο κατά την άσκηση μπορεί να εκτιμηθεί αξιόπιστα με το Doppler (μία μέθοδο που μέχρι τότε χρησιμοποιούνταν ευρέως για αυτόν το σκοπό), δεδομένου ότι η διατομή των αγγείων αυτών μπορεί να αλλάξει σημαντικά κατά την άσκηση²⁹. Ωστόσο, η άσκηση χειρολαβής που χρησιμοποιήθηκε στην παραπάνω μελέτη αποτελεί έναν τύπο ισομετρικής άσκησης, η οποία επιφέρει μεγάλη ενεργοποίηση του συμπαθητικού, προκαλώντας ταυτόχρονα τη μεγάλη αύξηση της συστολικής και της διαστολικής πίεσης, συγκριτικά με τη δυναμικού τύπου άσκηση (π.χ. άσκηση σε ποδήλατο), γεγονός που ενδέχεται να ευθύνεται και για το μεγάλο βαθμό μείωσης της διαμέτρου της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας.

Συμπερασματικά, η ενεργοποίηση του εγκεφάλου προηγείται της έναρξης της άσκησης. Η οξυγόνωση του εγκεφάλου αυξάνεται μετά τα πρώτα δευτερόλεπτα έως το 70-80% της μέγιστης έντασης και στη συνέχεια σταθεροποιείται ή/και μειώνεται. Στα υγιή άτομα, η αύξηση της οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης (O₂Hb) είναι ανάλογη τόσο με την ένταση της άσκησης, όσο και με τη διάρκεια. Τέλος, η εγκεφαλική αυτορύθμιση μειώνεται για πολύ μικρό χρονικό διάστημα μετά την άσκηση μέγιστης έντασης, ωστόσο αντιρροπίζεται για εκείνο το χρονικό διάστημα μεταβάλλεται η καμπύλη δέσμωσης του οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη ώστε να απελευθερώνεται πιο εύκολα.

ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΟΞΥΓΟΝΩΣΗΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ

Κατά την άσκηση, τα εγκεφαλικά αγγεία υπόκεινται σε ποικίλες μεταβολές προκειμένου να προστατευτεί το εγκεφαλικό παρέγχυμα από τις αιμοδυναμικές αλλαγές που συμβαίνουν. Τα εγκεφαλικά αγγεία ανταποκρίνονται στην άσκηση με αγγειοσύσπαση, όπως φαίνεται από την αύξηση του δείκτη σφυγμικότητας (διαφορά της διαστολικής από τη συστολική ταχύτητα / μέση ταχύτητα) που παρατηρείται ήδη από τα πρώτα στάδια της άσκησης. Αυτή η αγγειοσύσπαση ξεκινάει πριν από την αύξηση της ΑΠ και πριν από την αύξηση

της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO_2) ενισχύοντας την άποψη για την ύπαρξη ενός τοπικού νευρογενούς μηχανισμού ρύθμισης της εγκεφαλικής κυκλοφορίας³⁰. Η τοπική ρύθμιση του τόνου των εγκεφαλικών αγγείων κατά την άσκηση γίνεται έκδηλη και από την απάντηση στη χορήγηση επινεφρίνης. Έχει βρεθεί ότι ενώ η χορήγηση επινεφρίνης κατά την ηρεμία προκαλεί μείωση της οξυγόνωσης του εγκεφάλου, η χορήγησή της κατά την άσκηση δεν έχει καμία επίδραση, επιβεβαιώνοντας τον πρωτεύοντα ρόλο της τοπικής εγκεφαλικής αυτορύθμισης³¹. Η αύξηση της οξυγόνωσης του εγκεφάλου φαίνεται να επάγεται επίσης από την αυξημένη ενεργοποίηση ομάδων νευρώνων (όπως φαίνεται από την αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου και γλυκόζης σε ορισμένες από τις περιοχές του εγκεφάλου), προτείνοντας έτσι την ύπαρξη ενός μηχανισμού νευραγγειακής σύζευξης που πιθανά επιτελείται μέσω χολινεργικών υποδοχέων των αγγείων του εγκεφάλου³². Η οξυγόνωση του εγκεφάλου επηρεάζεται επίσης από τη συγκέντρωση του O_2 και του CO_2 τόσο κατά την ηρεμία, όσο και κατά την άσκηση³³. Δεδομένα μελετών προτείνουν ότι ο εγκέφαλος φαίνεται να είναι περισσότερο ευαίσθητος στην υποξία συγκριτικά με τους σκελετικούς μυς³⁴.

Η επίδραση του CO_2 στην εγκεφαλική κυκλοφορία φαίνεται και από τις μεταβολές των αγγείων, που παρατηρούνται ανάλογα με την ένταση της άσκησης. Κατά τη μέτριας έντασης άσκησης, η ροή αίματος στα εγκεφαλικά αγγεία αυξάνεται, ενώ όταν η ένταση της άσκησης φτάνει στη μέγιστη προσπάθεια, η ροή φαίνεται να μειώνεται. Η μείωση αυτή συσχετίστηκε με τη μείωση της PaCO_2 , που παρατηρείται λόγω υπεραερισμού στη μέγιστη άσκηση, που οδηγεί σε αύξηση της αντίστασης των εγκεφαλικών αγγείων. Η υπερχαπνία προκαλεί διαστολή των αγγείων της χοριοειδούς μήνιγγας είτε δρώντας απευθείας, είτε μέσω της απελευθέρωσης αγγειοδιασταλτικών μορίων. Το διοξείδιο του άνθρακα, αλλάζοντας το pH των λειών μυϊκών κυττάρων, προκαλεί αγγειοδιαστολή μέσω της ενεργοποίησης των διαύλων K^+ από την απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου (NO) από τα ενδοθηλιακά, νευρικά και τα κύτταρα της νευρογλοίας^{35,36}. Ταυτόχρονα, η υποκαπνία που προκαλείται από τον υπεραερισμό προκαλεί αγγειοσύσπαση των εγκεφαλικών αρτηριών και μείωση της MCAv ³⁷. Κατά την άσκηση αυξάνεται και η απαντητικότητα

των αρτηριών του εγκεφάλου στο διοξείδιο³⁸. Συμπερασματικά, η ροή και η ταχύτητα ροής στις εγκεφαλικές αρτηρίες εξαρτώνται από τη διαθεσιμότητα οξυγόνου, την εγκεφαλική περιοχή που εξετάζεται και την ένταση της άσκησης. Τόσο το O_2 όσο και το CO_2 κατέχουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του εγκεφαλικού αγγειακού τόνου κατά τη διάρκεια της άσκησης. Κατά τη διάρκεια δυναμικής άσκησης χαμηλής έως μέτριας έντασης, η εγκεφαλική αιμάτωση αυξάνεται κατά 10-30%, ενώ σε υψηλότερη ένταση άσκησης (>60-70% του $\text{VO}_{2\text{max}}$), η μεσολαβούμενη από υπεραερισμό μείωση του PaCO_2 και η εγκεφαλική αγγειοσύσπαση προκαλούν μείωση της διάχυσης και της οξυγόνωσης του εγκεφάλου, χωρίς ωστόσο να μειώνεται ο αυξημένος εγκεφαλικός μεταβολισμός³⁹.

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ ΣΤΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΗΡΕΜΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ

Ο εγκέφαλος είναι ένα από τα κύρια όργανα που βλάπτονται στην υπέρταση. Αν και η ολική ροή στον εγκέφαλο σε συνθήκες ηρεμίας ήταν παρόμοια μεταξύ νεοδιαγνωσμένων υπερτασικών και νορμοτασικών ατόμων, όπως εκτιμήθηκε με μαγνητική τομογραφία, ωστόσο ο χρόνος ροής του αίματος στα εγκεφαλικά τριχοειδή διαπιστώθηκε αυξημένος στους υπερτασικούς, καταδεικνύοντας πρώιμη βλάβη της μικροκυκλοφορίας⁴⁰. Έχουν διεξαχθεί και άλλες μελέτες που δείχνουν ότι οι νεαροί υπερτασικοί ασθενείς (21-45 ετών) είχαν ελαττωμένη εγκεφαλική αιμάτωση σε ορισμένα τμήματα του εγκεφάλου, όπως εκτιμήθηκε με το SPECT σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα ίδιας ηλικίας⁴¹. Σε μία υποανάλυση 575 ασθενών με ΑΥ και συμπτωματική αθηροσκληρωτική νόσο (ΣΝ, περιφερική αγγειοπάθεια, ΑΕΕ), της μελέτης Second Manifestations of ARterial disease-Magnetic Resonance (SMART-MR), φάνηκε ότι ενώ αρχικά δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ολική εγκεφαλική ροή ή στις αλλοιώσεις της λευκής ουσίας, μεταξύ των ασθενών με αρρυθμιστη ή χωρίς θεραπεία ΑΥ και αυτών με καλή ρύθμιση, ύστερα από 3-5 έτη, αυτοί με αρρυθμιστη ΑΥ καθώς και υψηλότερη ΣΑΠ και ΔΑΠ εμφάνισαν μειωμένη αιματική ροή στον εγκέφαλο. Επιπρόσθετα, φάνηκε ότι οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II (ΑΥΑ) προστάτευαν από τη μείωση στην εγκεφαλική ροή συγκριτικά με τα άλλα φάρμακα (β απο-

κλειστές, διουρητικά, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου ή αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης), ανεξαρτήτως από τα επίπεδα της ΑΠ και τους άλλους παράγοντες κινδύνου⁴². Μία άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο έδειξε ότι και αυτοί οι ασθενείς έχουν χαμηλότερη αιμάτωση του εγκεφάλου στην ηρεμία, όπως αυτή μετρήθηκε με SPECT, κατά 7-10% σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό. Στη μελέτη βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της διαστολικής ΑΠ (ημέρας και νύχτας) και μειωμένης εγκεφαλικής αιμάτωσης. Στην ίδια μελέτη έπειτα από θεραπεία 6 μηνών, με συνδυασμό εναλαπριλίνης και βεραπαμιλίνης, παρά την ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ, δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην αιμάτωση του εγκεφάλου⁴³. Αντίστοιχα στην επανεκτίμηση 517 ατόμων από τη μελέτη Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA), τα υπερτασικά άτομα διαπιστώθηκε να έχουν μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση, όπως εκτιμήθηκε με MRI συγκριτικά με τους νορμοτασικούς⁴⁴. Μάλιστα η μελέτη έδειξε ότι ακόμα και τα άτομα με ΣΑΠ >130 mmHg (προϋπέρταση) είχαν επίσης ελαττωμένη αιμάτωση της φαιάς ουσίας. Όσο μεγαλύτερη ήταν η διαστολική ΑΠ, τόσο μικρότερη ήταν η αιμάτωση. Οι συσχετίσεις αυτές ήταν ανεξάρτητες από τη φυλή, την ηλικία και το φύλο⁴⁴.

ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΗΣ ΡΟΗΣ/ΟΞΥΓΟΝΩΣΗΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΕΡΟΒΙΑ ΑΣΚΗΣΗ ΣΕ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Μεταβολές στη μικρο- και μακροκυκλοφορία μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στην αιμάτωση και την οξυγόνωση των ιστών τόσο στην ηρεμία, όσο και στην άσκηση⁴⁵⁻⁴⁸. Πιο συγκεκριμένα, οι υπερτασικοί ασθενείς διαπιστώθηκε να έχουν μειωμένη μικροαγγειακή αντιδραστικότητα και οξυγόνωση των σκελετικών μυών συγκριτικά με τους νορμοτασικούς⁴⁶. Οι μεταβολές αυτές στο επίπεδο των σκελετικών μυών όχι μόνο συσχετιζόνταν σημαντικά με την κεντρική αορτική πίεση και την αρτηριακή σκληρία, αλλά σχετιζόνταν επίσης με μεγαλύτερη αύξηση της ΑΠ κατά την άσκηση⁴⁶. Σε μία μελέτη των Magyar και συν., συγκρίθηκαν οι μεταβολές της MCAv και της ΑΠ, σε προοδευτικά αυξανόμενης έντασης άσκηση (μέχρι το 85% της μέγιστης προσπάθειας σε κυκλοεργόμετρο) μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών ατόμων. Τα επίπεδα ΣΑΠ στο 6ο λεπτό ήταν 184,4 mmHg και 203,7

mmHg στους υγιείς και τους υπερτασικούς, αντίστοιχα. Ενώ στην ηρεμία η MCAv ήταν παρόμοια και για τις δύο ομάδες, στους νορμοτασικούς παρουσιάστηκε μία προοδευτική αύξηση της MCAv, ενώ οι υπερτασικοί παρουσίασαν σταθεροποίηση ήδη από το 4ο λεπτό⁴⁹.

ΠΙΘΑΝΟΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι, στα αρχικά στάδια της ΑΥ, προκαλούνται δομικές αλλαγές των αγγείων του εγκεφάλου με υπερτροφία και πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος ως προς τον αυλό (inward remodeling)⁵⁰. Ως αποτέλεσμα αυτής της αναδιαμόρφωσης, στενεύει ο αυλός των αγγείων που μεταφέρουν το αίμα στον εγκέφαλο και αυξάνονται οι αγγειακές αντιστάσεις. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι η στένωση αυτή του αυλού συμβαίνει σε αγγεία που έχουν ήδη το μέγιστο βαθμό αγγειοδιαστολής, επομένως οι εφεδρείες του οργανισμού για αύξηση της αγγειακής ροής στον εγκέφαλο είναι περιορισμένες. Η αγγειοτενσίνη II και οι ενεργοποιημένοι υποδοχείς των πολλαπλασιαστών των υπεροξυσωμάτων γ (PPARγ, Peroxisome proliferator activated receptors) φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στις δομικές αυτές αλλαγές των αγγείων του εγκεφάλου, καθώς ο φαρμακευτικός τους αποκλεισμός φαίνεται να αμβλύνει την υπερτροφία του αγγείου^{51,52}. Οι αλλαγές λαμβάνουν χώρα κυρίως στα μικρά αγγεία του εγκεφάλου. Τα μεγάλα αγγεία εμφανίζουν αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου με αποτέλεσμα τη μείωση της ελαστικότητάς τους⁵³. Και οι δύο αυτές αλλαγές οδηγούν στη μειωμένη ικανότητα των αγγείων του εγκεφάλου για αγγειοδιαστολή και συνεπώς επιδρούν στη ροή αίματος προς τον εγκέφαλο. Η αγγειακή ερήμωση, δηλαδή η ελάττωση του αριθμού των τριχοειδών ανά μονάδα επιφάνειας, εκτός από το δέρμα των υπερτασικών ατόμων³, έχει παρατηρηθεί και στον εγκέφαλο. Σε παθολογοανατομικά παρασκευάσματα από φαινομενικά μορφολογικά υγιή εγκέφαλο υπερτασικών ατόμων, διαπιστώθηκε ελαττωμένη πυκνότητα των τριχοειδών συγκριτικά με τα νορμοτασικά άτομα⁵⁴. Η αγγειακή ερήμωση έχει ως αποτέλεσμα την περαιτέρω μείωση της προσφοράς αίματος στον εγκέφαλο. Ένας άλλος τρόπος με τον οποίο η ΑΥ μειώνει τις εφεδρείες οξυγόνου στον εγκέφαλο είναι με την επίδρασή

της στα παράπλευρα αγγεία (collateral vessels), τα οποία αφορούν συνδέσεις μεταξύ αρτηριολίων στη μικροκυκλοφορία. Η ακεραιότητά τους είναι πολύ σημαντική, καθώς μέσα από πειραματικά μοντέλα έχει δειχθεί ότι η δομική και λειτουργική κατάσταση των παράπλευρων αγγείων καθορίζει το μέγεθος της κυτταρικής βλάβης ύστερα από απόφραξη του τροφοφόρου αγγείου^{55,56}. Σε περιπτώσεις ελάττωσης της ροής αίματος, όπως σε μείωση στην πίεση αιμάτωσης ή απώλεια της αυτορύθμισης, αυτά τα παράπλευρα αγγεία της μικροκυκλοφορίας διατηρούν την αιμάτωση του εγκεφάλου. Η τοποθεσία των παράπλευρων αγγείων, ο αριθμός τους και η διάμετρος τους καθορίζουν και την αποτελεσματικότητά τους^{57,58}. Η υπέρταση προκαλεί μια προοδευτική μείωση του αριθμού καθώς και της διαμέτρου τους. Αυτό έχει ως τελικό αποτέλεσμα την αύξηση των αντιστάσεων στο αγγειακό δίκτυο του εγκεφάλου, η οποία έχει συσχετιστεί και με μεγαλύτερο μεγέθους έμφρακτα σε πειραματικά μοντέλα ισχαιμίας⁵⁷⁻⁵⁹. Φαίνεται ότι αυτές οι αλλαγές επιτελούνται και μέσω της μείωσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO) που προέρχεται από την ενδοθηλιακή συνθετάση του NO (eNOS). Ωστόσο, εκτός από τις παραπάνω ανατομικές μεταβολές, η ΑΥ φαίνεται να προκαλεί και λειτουργικές μεταβολές στα εγκεφαλικά αγγεία⁶⁰. Σε υπέρτατα ποντίκια η αύξηση της ΑΠ προκάλεσε αυξημένη αγγειοσύσπαση σε σύγκριση με τα νορμοτασικά⁶⁰. Παρόμοιος μηχανισμός φαίνεται ότι παρατηρείται και στους ανθρώπους. Μία μελέτη συνέκρινε 20 άτομα με φυσιολογική ΑΠ, 10 υπέρτατα με αυξημένη ταχύτητα στη Μέση Εγκεφαλική Αρτηρία (ΜΕΑ), και 12 υπέρτατα με φυσιολογική ταχύτητα στη ΜΕΑ, ως προς τις διαφορές των περιοχών του φάσματος των ταλαντώσεων της εγκεφαλικής αιμάτωσης, όπως αυτή αξιολογήθηκε με NIRS. Στα άτομα με ΑΥ και αυξημένη ΜCΑν παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μεταβλητότητα του σήματος της οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης (O₂Hb)⁶¹. Φαίνεται ότι η αρτηριοσκλήρυνση των αγγείων που οδηγεί σε αυξημένη ΜCΑν προκαλεί λειτουργικές διαταραχές στον αγγειακό τόνο, που έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη πίεση στο τοίχωμα του αγγείου και με τον τρόπο αυτόν ίσως την πρόκληση μικροαιμορραγιών⁶². Η μειωμένη απόκριση της εγκεφαλικής λειτουργίας στους υπέρτατους έχει αποδοθεί και στη μειωμένη συγκέντρωση νιτρικών και νιτρωδών στον

ορό των ασθενών αυτών σε σχέση με τους υγιείς⁶³. Ένα άλλο μόριο που έχει ενοχοποιηθεί για τις μεταβολές αυτές είναι ο soluble vascular adhesion molecule (sVCAM). Αυξημένα επίπεδα του sVCAM συσχετίστηκαν αντίστροφα με τη ροή αίματος στον εγκέφαλο, καθώς και με την επαγόμενη από διοξείδιο αγγειοδιαστολή στον εγκέφαλο⁶⁴. Σε ηλικιωμένο υγιή πληθυσμό, χωρίς συνυπάρχοντα νοσήματα, η ΣΑΠ και η ΔΑΠ συσχετίστηκαν με ελαττωμένη παροχή αίματος στον εγκέφαλο, όπως αυτή υπολογίστηκε με τη μέθοδο SPECT. Η πρώιμη ελαττωμένη ροή αίματος στις περιοχές αυτές σε ηλικιωμένα άτομα φυσιολογικής νοητικής λειτουργίας ενδεχομένως να αποτελεί το συνδετικό κρίκο μεταξύ άνοιας και αρτηριακής υπέρτασης⁶⁵.

Επομένως, οι υπέρτατοι ασθενείς φαίνεται να έχουν ανατομικές (μείωση του αριθμού των τριχοειδών και του αυλού τους) και λειτουργικές (αυξημένο τόνο και μειωμένη ικανότητα αγγειοδιαστολής και απόκρισης σε αγγειοδραστικά μόρια) διαταραχές. Οι λειτουργικές μεταβολές φαίνεται να εμφανίζονται πρώιμα. Όλα τα παραπάνω έχουν συσχετιστεί με αυξημένες εγκεφαλικές αγγειακές αντιστάσεις, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε μειωμένη αιμάτωση του εγκεφάλου, στη μικροαγγειοπάθεια της λευκής ουσίας και σε περισσότερα εγκεφαλικά μικροέμφρακτα. Η αγγειοτενσίνη II φαίνεται να είναι το κύριο μόριο που εμπλέκεται σε αυτές τις δομικές μεταβολές των αγγείων, και ο φαρμακευτικός αποκλεισμός της φαίνεται να δρα προστατευτικά. Αν οι αλλαγές αυτές οδηγούν σε αλλοιώσεις της εγκεφαλικής ροής αίματος και της οξυγόνωσης και κατά τη διάρκεια της άσκησης χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Ωστόσο, σε αντίθεση με αυτά τα δεδομένα, υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η σχέση υπέρτασης-εγκεφάλου είναι αμφίδρομη και ότι η εγκεφαλική ρυθμιστική δυσλειτουργία θα μπορούσε να θεωρηθεί ακόμα και ως η αιτία της αυξημένης ΑΠ^{66,67}. Αυτό στηρίζεται κυρίως σε μελέτες που διενεργήθηκαν με μαγνητική τομογραφία σε νορμοτασικά άτομα, συσχετίζοντας την υπέρμετρη αύξηση της ΑΠ με μεταβολές της εγκεφαλικής λειτουργίας έπειτα από προκλητό ψυχολογικό στρες⁶⁸.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΡΟΗΣ/ΟΞΥΓΟΝΩΣΗΣ ΜΕ ΤΗ ΒΛΑΒΗ ΣΤΑ ΟΡΓΑΝΑ ΣΤΟΧΟΥΣ ΤΩΝ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

Νεφρική δυσλειτουργία. Σε μια υποανάλυση της

μελέτης Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT), σε 665 άτομα με ΑΥ και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), μειωμένος ρυθμός σπειρωματικής διήθησης (GFR, Glomerular Filtration Rate) συσχετίστηκε με αυξημένη ροή αίματος στον εγκέφαλο κατά την ηρεμία, όπως αυτή μετρήθηκε με ASL-MRI (Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging). Αυτή η αυξημένη ροή αίματος στον εγκέφαλο στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να είναι δείκτης βλάβης της αυτορύθμισης των αγγείων του. Όταν αυτή η αυτορύθμιση χάνεται, η εγκεφαλική ροή αίματος μεταβάλλεται γραμμικά σε σχέση με την αρτηριακή πίεση, καθιστώντας τα άτομα αυτά πιο ευάλωτα σε υπο- ή υπεραιμάτωση, κυρίως στις περιοχές κοντά σε ισχαιμία⁶⁹. Στην ίδια μελέτη συσχετίστηκε και ο λόγος αλβουμίνης-κρεατινίνης με αυξημένες βλάβες μικροαγγειοπάθειας στη λευκή ουσία. Επομένως, όπως η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου στους νεφρούς προκαλεί απώλεια πρωτεϊνών στα ούρα, μία παρόμοια διαδικασία στη μικροκυκλοφορία του εγκεφάλου θα μπορούσε να οδηγεί σε απώλεια πρωτεϊνών στον περιαγγειακό χώρο προκαλώντας τις παραπάνω βλάβες στη λευκή ουσία⁷⁰. Ωστόσο, σε αντίθεση με τα αποτελέσματα από τη SPRINT, δεδομένα από τη Rotterdam study έδειξαν ότι ο λόγος αλβουμίνης-κρεατινίνης και η eGFR σχετίζονται με μειωμένη εγκεφαλική ροή¹⁰. Παρόμοια αποτελέσματα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια έδειξαν αυξημένα επίπεδα ασύμμετρης διμεθυλαργινίνης (ADMA, Asymmetric dimethylarginine) να σχετίζονται με αυξημένη αγγειοσύσπαση των εγκεφαλικών αγγείων και μειωμένη εγκεφαλική ροή⁷¹. Η μειωμένη ροή ενδέχεται να ευθύνεται και για τον αυξημένο επιπολασμό των αγγειακών συμβαμάτων και της άνοιας στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια⁷². Μελλοντικές προοπτικές μελέτες θα μπορούσαν να διευκρινίσουν την επίδραση της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας στην εγκεφαλική ροή.

Αορτική σκλήρυνση. Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία στους υπερτασικούς ασθενείς σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁷³. Ο Tagami και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η αορτική σκληρία σχετίζονταν αντιστρόφως ανάλογα με την υποάρδευση της μετωπιαίας λευκής ουσίας, όπως αυτή εκτιμήθηκε με MRI-ASL⁹. Αυξημένη ταχύτητα του

σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV) έχει συσχετιστεί επίσης με αυξημένες εγκεφαλικές αγγειακές αντιστάσεις⁷⁴. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η μικροκυκλοφορία στον εγκέφαλο εμφανίζει χαμηλή αντίσταση και χαμηλή ανάκλαση σφυγμικού κύματος. Φαίνεται ότι η αυξημένη αορτική σκληρία που παρατηρείται σε άτομα με ΑΥ εκθέτει τα μικρά αγγεία του εγκεφάλου σε υψηλότερη πίεση παλμού και σφυγμική πίεση και ροή προκαλώντας αφενός την αντισταθμιστική υπερτροφία ή σύσπασή τους, έχοντας ως αποτέλεσμα τη μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση, και αφετέρου τη δημιουργία μικροαιμορραγιών και μικροεμφράκτων, καθιστώντας τα περισσότερο ευπαθή⁷⁵⁻⁷⁷. Ειδικότερα η εντόπιση των παραπάνω δομικών αλλαγών στην περιοχή του ιππόκαμπου ενδέχεται να σχετίζεται με διαταραχές της μνήμης, που παρατηρούνται συχνά στους υπερτασικούς ασθενείς⁷⁸.

Υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια. Τόσο ο αμφιβληστροειδής, όσο και ο οπτικός νευρώνας προέρχονται από την ανάπτυξη του διεγκεφάλου κατά την εμβρυϊκή ζωή και θεωρούνται αμφότερα ως μέρος του κεντρικού νευρικού συστήματος. Το αγγειακό σύστημα του αμφιβληστροειδούς μοιράζεται κοινά χαρακτηριστικά με το εγκεφαλικό αγγειακό σύστημα καθώς (α) αμφότερα τα δίκτυα είναι υπεύθυνα για την παροχή οξυγόνου σε ιδιαίτερα απαιτητικούς ιστούς, (β) ο αιματο-αμφιβληστροειδικός φραγμός φαίνεται να είναι παρόμοιος με τον εγκεφαλικό, με κυψελίδες (κυτίδια πλάσματος), που περιέχουν συγκεκριμένα ένζυμα μεμβράνης για να διευκολύνουν τη μεταφορά μικρών ιόντων και διαλυμένων ουσιών μεταξύ των ιστών και του αίματος, και (γ) τόσο η εγκεφαλική όσο και η μικροκυκλοφορία του αμφιβληστροειδούς έχουν μηχανισμούς ελέγχου (αυτορύθμιση) για τη ρύθμιση των αγγειακών αντιστάσεων, ως απάντηση στις αλλαγές της συστηματικής αρτηριακής πίεσης, με σκοπό τη διατήρηση της σταθερής εγκεφαλικής αιματικής ροής⁷⁹.

Υπάρχουν πολλές μελέτες που δείχνουν να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της παθολογίας του αμφιβληστροειδούς και διαφόρων αγγειακών και νευροεμφυσιαστικών ασθενειών του εγκεφάλου⁸⁰, δείχνοντας ότι ο οφθαλμός θα μπορούσε να αποτελέσει ένα εύκολο προσβάσιμο παράθυρο της μικροκυκλοφορίας του εγκεφάλου⁷⁹. Παρ' όλα αυτά σε μία μελέτη των Nobili και συνεργατών δεν δια-

πιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της μειωμένης εγκεφαλικής ροής και της αμφιβληστροειδοπάθειας, η οποία ωστόσο εκτιμήθηκε με άμεση βυθοσκοπήση, μία μέθοδο με πολύ χαμηλή ευαισθησία ανίχνευσης της αμφιβληστροειδοπάθειας στα πρώιμα στάδια⁸¹. Αντίθετα σε μία μελέτη σε ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό και μη ελεγχόμενη υπέρταση, χαμηλή ροή στον οπτικό δίσκο συσχετιζόταν σημαντικά με την παρουσία υποκλινικής εγκεφαλικής ισχαιμίας⁸². Τέλος, δεδομένης της παρουσίας υποκλινικών διαταραχών των αγγείων του αμφιβληστροειδούς ήδη από τα πρώιμα στάδια της υπέρτασης⁸³, θα ήταν ιδιαίτερα ενδιαφέρον να μελετηθεί αν αυτές οι βλάβες συνυπάρχουν με αντίστοιχες πρώιμες μεταβολές των μικρών αγγείων του εγκεφάλου.

Υπερτροφία αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ). Οι μελέτες διερεύνησης της σχέσης της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και του εγκεφάλου εστιάζονται κυρίως στη συσχέτιση της ΥΑΚ με τις αλλοιώσεις μικροαγγειοπάθειας στη λευκή ουσία⁸⁴, ενώ για την εγκεφαλική ροή υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα. Ο Nobili και οι συνεργάτες του δεν διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ της εγκεφαλικής ροής (όπως εκτιμήθηκε με ¹³³Xe) και της ΥΑΚ σε υπερτασικούς ασθενείς⁸¹. Παρ' όλα αυτά, σε πιο πρόσφατες μελέτες οι Sierra και συνεργάτες^{85,86} χρησιμοποιώντας το SPECT για την εκτίμηση της διάχυσης στα εγκεφαλικά αγγεία έδειξαν ότι τα άτομα με ΑΥ και ΥΑΚ είχαν περιορισμένη διάχυση συγκριτικά με τους υπερτασικούς ασθενείς χωρίς ΥΑΚ. Η ίδια μελέτη έδειξε ότι ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης υπήρχε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μικροαγγειοπάθειας της λευκής ουσίας και της ΥΑΚ σε ασυμπτωματικούς μέσης ηλικίας ασθενείς με ΑΥ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αρτηριακή υπέρταση προκαλεί υποκλινικές βλάβες στα διαφορετικά όργανα στόχους, μεταξύ των οποίων είναι και ο εγκέφαλος. Η άσκηση φαίνεται να προκαλεί αλλαγές στην εγκεφαλική ροή και στην οξυγόνωση του εγκεφάλου, οι οποίες είναι ανάλογες με τα χαρακτηριστικά της άσκησης (είδος, ένταση, διάρκεια). Κατά τη δυναμική άσκηση, η οξυγόνωση του εγκεφάλου αυξάνεται στα πρώτα δευτερόλεπτα, για να φτάσει τη μέγιστη τιμή της στο 70-80% της μέγιστης προσπάθειας και να στα-

θεροποιηθεί ή ακόμα και να μειωθεί στη συνέχεια μέχρι το τέλος της άσκησης. Μελέτες σε πειραματόζωα με υπέρταση έδειξαν μικρότερη αύξηση της εγκεφαλικής ροής κατά την άσκηση συγκριτικά με νορμοτασικά ζώα αντανακλώντας τη μικροαγγειοπάθεια των εγκεφαλικών αγγείων. Αντίστοιχα αποτελέσματα προτείνει και ο μικρός αριθμός μελετών σε ασθενείς με υπέρταση, που διερεύνησαν τη συσχέτιση της μειωμένης ροής ή/και οξυγόνωσης του εγκεφάλου με υποκλινικές βλάβες σε άλλα όργανα στόχους. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες, που θα συμβάλουν στην αποσαφήνιση των μεταβολών της οξυγόνωσης του εγκεφάλου σε καταστάσεις σωματικού στρες, λόγω της υπέρτασης, και των πιθανών επιπτώσεών τους στη διάγνωση των πρώιμων υποκλινικών βλαβών άλλων οργάνων στόχων.

SUMMARY

Triantafyllou A, Triantafyllou G, Dipla K, Gkaliagkousi E, Douma S

Brain oxygenation during exercise and target organ damage in normotensive and hypertensive individuals

Arterial Hypertension 2019; 28: 42-53.

Arterial hypertension causes subclinical target organ damage, including brain disorders. Exercise can affect both cerebral blood flow and oxygenation, depending on the type, the intensity and the duration of the exercise. During dynamic exercise, brain oxygenation increases within the first few seconds to a peak, at 70-80% of maximal effort and then it plateaus or even declines. Experimental animal studies have shown a lower cerebral blood flow during exercise in hypertensive compared with the normotensive animals, indicating possibly the microvasculopathy that occurs in the cerebral vessels in hypertensives. Similar results were also reported in studies investigating the correlation between reduced flow and/or brain oxygenation with subclinical lesions in other target organs. The aims of this review are: (i) to summarize the effect of exercise on brain perfusion/oxygenation in normotensive and hypertensive individuals, and (ii) to present studies that examined the relationship between cerebral blood flow/oxygenation and markers of early target organ damage (TOD) in hypertensive individuals.

Key-words: Brain, brain oxygenation, target organ damage, exercise.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *Jama* 2017; 317(2): 165-82.
- Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* 2016; 67(5): 728-41.
- Triantafyllou A, Anyfanti P, Zabalix X, et al. Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients. *Journal of the American Society of Hypertension: JASH* 2014; 8(8): 542-9.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45(7): 2160-236.
- Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46(7): 2032-60.
- Leung LY, Bartz TM, Rice K, et al. Blood Pressure and Heart Rate Measures Associated With Increased Risk of Covert Brain Infarction and Worsening Leukoaraiosis in Older Adults. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2017; 37(8): 1579-86.
- Moonga I, Niccolini F, Wilson H, Pagano G, Politis M. Hypertension is associated with worse cognitive function and hippocampal hypometabolism in Alzheimer's disease. *European journal of neurology* 2017; 24(9): 1173-82.
- Ostergaard L, Engedal TS, Moreton F, et al. Cerebral small vessel disease: Capillary pathways to stroke and cognitive decline. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2016; 36(2): 302-25.
- Tarumi T, Shah F, Tanaka H, Haley AP. Association between central elastic artery stiffness and cerebral perfusion in deep subcortical gray and white matter. *American journal of hypertension* 2011; 24(10): 1108-13.
- Sedaghat S, Vernooij MW, Loehrer E, et al. Kidney Function and Cerebral Blood Flow: The Rotterdam Study. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2016; 27(3): 715-21.
- Hess NC, Smart NA. Isometric Exercise Training for Managing Vascular Risk Factors in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Frontiers in aging neuroscience* 2017; 9: 48.
- Bediz CS, Oniz A, Guducu C, et al. Acute Supramaximal Exercise Increases the Brain Oxygenation in Relation to Cognitive Workload. *Frontiers in human neuroscience* 2016; 10: 174.
- Schoning M, Walter J, Scheel P. Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. *Stroke* 1994; 25(1): 17-22.
- Sato K, Sadamoto T. Different blood flow responses to dynamic exercise between internal carotid and vertebral arteries in women. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985)* 2010; 109(3): 864-9.
- Sato K, Ogoh S, Hirasawa A, Oue A, Sadamoto T. The distribution of blood flow in the carotid and vertebral arteries during dynamic exercise in humans. *The Journal of physiology* 2011; 589(Pt 11): 2847-56.
- Edvinsson L, Owman C, Sjoberg NO. Autonomic nerves, mast cells, and amine receptors in human brain vessels. A histochemical and pharmacological study. *Brain research* 1976; 115(3): 377-93.
- Matsukawa K, Ishii K, Liang N, et al. Increased oxygenation of the cerebral prefrontal cortex prior to the onset of voluntary exercise in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985)* 2015; 119(5): 452-62.
- Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *The Journal of physiology* 2014; 592(5): 841-59.
- Pott F, Jensen K, Hansen H, Christensen NJ, Lassen NA, Secher NH. Middle cerebral artery blood velocity and plasma catecholamines during exercise. *Acta physiologica Scandinavica* 1996; 158(4): 349-56.
- Kontos HA, Wei EP, Navari RM, Lefebvre JE, Rosenblum WI, Patterson JL, Jr. Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *The American journal of physiology* 1978; 234(4): H371-83.
- Ogoh S, Brothers RM, Barnes Q, et al. The effect of changes in cardiac output on middle cerebral artery mean blood velocity at rest and during exercise. *The Journal of physiology* 2005; 569(Pt 2): 697-704.
- Billinger SA, Craig JC, Kwapiszeski SJ, et al. Dynamics of middle cerebral artery blood flow velocity during moderate-intensity exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985)* 2017; 122(5): 1125-33.
- Tsubaki A, Takai H, Oyanagi K, et al. Correlation Between the Cerebral Oxyhaemoglobin Signal and Physiological Signals During Cycling Exercise: A Near-Infrared Spectroscopy Study. *Advances in experimental medicine and biology* 2016; 923: 159-66.
- Nielsen HB, Boushel R, Madsen P, Secher NH. Cerebral desaturation during exercise reversed by O₂ supplementation. *The American journal of physiology* 1999; 277(3 Pt 2): H1045-52.
- Rupp T, Perrey S. Prefrontal cortex oxygenation and neuromuscular responses to exhaustive exercise. *European journal of applied physiology* 2008; 102(2): 153-63.
- Pires FO, Dos Anjos CA, Covolan RJ, et al. Cerebral Regulation in Different Maximal Aerobic Exercise Modes. *Frontiers in physiology* 2016; 7: 253.
- Shibuya K, Tanaka J, Kuboyama N, Murai S, Ogaki T. Cerebral cortex activity during supramaximal

- exhaustive exercise. *The Journal of sports medicine and physical fitness* 2004; 44(2): 215-9.
28. Ettinger SM, Silber DH, Collins BG, et al. Influences of gender on sympathetic nerve responses to static exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985)* 1996; 80(1): 245-51.
 29. Verbree J, Bronzwaer A, van Buchem MA, Daemen M, van Lieshout JJ, van Osch M. Middle cerebral artery diameter changes during rhythmic handgrip exercise in humans. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2017; 37(8): 2921-7.
 30. Heckmann JG, Hilz MJ, Muck-Weymann M, Neundorfer B. Transcranial doppler sonography-ergometer test for the non-invasive assessment of cerebrovascular autoregulation in humans. *Journal of the neurological sciences* 2000; 177(1): 41-7.
 31. Brassard P, Seifert T, Wissenberg M, Jensen PM, Hansen CK, Secher NH. Phenylephrine decreases frontal lobe oxygenation at rest but not during moderately intense exercise. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985)* 2010; 108(6): 1472-8.
 32. Seifert T, Fisher JP, Young CN, et al. Glycopyrrolate abolishes the exercise-induced increase in cerebral perfusion in humans. *Experimental physiology* 2010; 95(10): 1016-25.
 33. Ogoh S, Ainslie PN. Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985)* 2009; 107(5): 1370-80.
 34. Smith KJ, Wong LE, Eves ND, et al. Regional cerebral blood flow distribution during exercise: influence of oxygen. *Respiratory physiology & neurobiology* 2012; 184(1): 97-105.
 35. Poulin MJ, Liang PJ, Robbins PA. Dynamics of the cerebral blood flow response to step changes in end-tidal PCO₂ and PO₂ in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985)* 1996; 81(3): 1084-95.
 36. Peltonen JE, Paterson DH, Shoemaker JK, et al. Cerebral and muscle deoxygenation, hypoxic ventilatory chemosensitivity and cerebrovascular responsiveness during incremental exercise. *Respiratory physiology & neurobiology* 2009; 169(1): 24-35.
 37. Secher NH, Seifert T, Van Lieshout JJ. Cerebral blood flow and metabolism during exercise: implications for fatigue. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md: 1985)* 2008; 104(1): 306-14.
 38. Rasmussen P, Stie H, Nielsen B, Nybo L. Enhanced cerebral CO₂ reactivity during strenuous exercise in man. *European journal of applied physiology* 2006; 96(3): 299-304.
 39. Fisher JP, Hartwich D, Seifert T, et al. Cerebral perfusion, oxygenation and metabolism during exercise in young and elderly individuals. *The Journal of physiology* 2013; 591(7): 1859-70.
 40. Lee Y, Kim T. Assessment of hypertensive cerebrovascular alterations with multiband Look-Locker arterial spin labeling. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI* 2017.
 41. Sinha S, Misra A, Bal CS, Gouda NK, Pandey RM, Tiwari S. Evaluation of cerebral blood flow by single-photon emission computed tomography in young Asian Indians with hypertension. *Journal of human hypertension* 2006; 20(2): 143-8.
 42. Muller M, van der Graaf Y, Visseren FL, Mali WP, Geerlings MI. Hypertension and longitudinal changes in cerebral blood flow: the SMART-MR study. *Annals of neurology* 2012; 71(6): 825-33.
 43. Efimova NY, Chernov VI, Efimova IY, Lishmanov YB. Influence of antihypertensive therapy on cerebral perfusion in patients with metabolic syndrome: relationship with cognitive function and 24-h arterial blood pressure monitoring. *Cardiovascular therapeutics* 2015; 33(4): 209-15.
 44. Launer LJ, Lewis CE, Schreiner PJ, et al. Vascular factors and multiple measures of early brain health: CARDIA brain MRI study. *PloS one* 2015; 10(3): e0122138.
 45. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, et al. Asymmetric dimethylarginine levels are associated with augmentation index across naive untreated patients with different hypertension phenotypes. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)* 2018.
 46. Dipla K, Triantafyllou A, Koletsos N, et al. Impaired Muscle Oxygenation and Elevated Exercise Blood Pressure in Hypertensive Patients: Links With Vascular Stiffness. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2017; 70(2): 444-51.
 47. Kintiraki E, Dipla K, Triantafyllou A, et al. Blunted cerebral oxygenation during exercise in women with gestational diabetes mellitus: associations with macrovascular function and cardiovascular risk factors. *Metabolism: clinical and experimental* 2018.
 48. Dipla K, Triantafyllou A, Grigoriadou I, et al. Impairments in microvascular function and skeletal muscle oxygenation in women with gestational diabetes mellitus: links to cardiovascular disease risk factors. *Diabetologia* 2017; 60(1): 192-201.
 49. Magyar MT, Valikovic A, Bereczki D, Ficzere A, Czuriga I, Csiba L. Transcranial Doppler monitoring in hypertensive patients during physical exercise. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 2001; 12(3): 186-91.
 50. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta neuropathologica* 1968; 12(1): 1-15.
 51. Baumbach GL, Sigmund CD, Faraci FM. Cerebral arteriolar structure in mice overexpressing human renin and angiotensinogen. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2003; 41(1): 50-5.
 52. Beyer AM, de Lange WJ, Halabi CM, et al. Endothelium-specific interference with peroxisome proliferator activated receptor gamma causes cerebral vascular dysfunction in response to a high-fat diet. *Circulation research* 2008; 103(6): 654-61.
 53. Hajdu MA, Baumbach GL. Mechanics of large and small cerebral arteries in chronic hypertension. *The American journal of physiology* 1994; 266(3 Pt 2): H1027-33.
 54. Rizzoni D, De Ciuceis C, Porteri E, et al. Altered structure of small cerebral arteries in patients with

- essential hypertension. *Journal of hypertension* 2009; 27(4): 838-45.
55. Faber JE, Zhang H, Lassance-Soares RM, et al. Aging causes collateral rarefaction and increased severity of ischemic injury in multiple tissues. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2011; 31(8): 1748-56.
 56. Jung S, Gilgen M, Slotboom J, et al. Factors that determine penumbral tissue loss in acute ischaemic stroke. *Brain: a journal of neurology* 2013; 136(Pt 12): 3554-60.
 57. Nishimura N, Schaffer CB, Friedman B, Lyden PD, Kleinfeld D. Penetrating arterioles are a bottleneck in the perfusion of neocortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007; 104(1): 365-70.
 58. Moore SM, Zhang H, Maeda N, Doerschuk CM, Faber JE. Cardiovascular risk factors cause premature rarefaction of the collateral circulation and greater ischemic tissue injury. *Angiogenesis* 2015; 18(3): 265-81.
 59. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *International journal of stroke: official journal of the International Stroke Society* 2016; 11(1): 6-18.
 60. Toth P, Tucsek Z, Sosnowska D, et al. Age-related autoregulatory dysfunction and cerebrovascular injury in mice with angiotensin II-induced hypertension. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2013; 33(11): 1732-42.
 61. Rowley AB, Payne SJ, Tachtsidis I, et al. Synchronization between arterial blood pressure and cerebral oxyhaemoglobin concentration investigated by wavelet cross-correlation. *Physiological measurement* 2007; 28(2): 161-73.
 62. Li Z, Zhang M, Xin Q, et al. Assessment of cerebral oxygenation oscillations in subjects with hypertension. *Microvascular research* 2013; 88: 32-41.
 63. Katona E, Settakis G, Varga Z, et al. Both nitric oxide and endothelin-1 influence cerebral blood flow velocity at rest and after hyper- and hypocapnic stimuli in hypertensive and healthy adolescents. *Kidney & blood pressure research* 2006; 29(3): 152-8.
 64. Tchalla AE, Wellenius GA, Travison TG, et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 is associated with cerebral blood flow dysregulation, mobility impairment, and falls in older adults. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2015; 66(2): 340-6.
 65. Dai W, Lopez OL, Carmichael OT, Becker JT, Kuller LH, Gach HM. Abnormal regional cerebral blood flow in cognitively normal elderly subjects with hypertension. *Stroke* 2008; 39(2): 349-54.
 66. Jennings JR, Zanstra Y. Is the brain the essential in hypertension? *NeuroImage* 2009; 47(3): 914-21.
 67. Jennings JR, Heim AF. From Brain to Behavior: Hypertension's Modulation of Cognition and Affect. *International journal of hypertension* 2012; 2012: 701385.
 68. Gianaros PJ, Jennings JR, Sheu LK, Derbyshire SW, Matthews KA. Heightened functional neural activation to psychological stress covaries with exaggerated blood pressure reactivity. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2007; 49(1): 134-40.
 69. Tamura MK, Pajewski NM, Bryan RN, et al. Chronic kidney disease, cerebral blood flow, and white matter volume in hypertensive adults. *Neurology* 2016; 86(13): 1208-16.
 70. Knopman DS. Invited commentary: Albuminuria and microvascular disease of the brain – a shared pathophysiology. *American journal of epidemiology* 2010; 171(3): 287-9; author reply 90-1.
 71. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2002; 13(2): 490-6.
 72. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *The Lancet Neurology* 2014; 13(8): 823-33.
 73. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(13): 1318-27.
 74. Robertson AD, Tessmer CF, Hughson RL. Association between arterial stiffness and cerebrovascular resistance in the elderly. *Journal of human hypertension* 2010; 24(3): 190-6.
 75. Xu TY, Staessen JA, Wei FF, et al. Blood flow pattern in the middle cerebral artery in relation to indices of arterial stiffness in the systemic circulation. *American journal of hypertension* 2012; 25(3): 319-24.
 76. Hirata K, Yaginuma T, O'Rourke MF, Kawakami M. Age-related changes in carotid artery flow and pressure pulses: possible implications for cerebral microvascular disease. *Stroke* 2006; 37(10): 2552-6.
 77. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2005; 46(1): 200-4.
 78. Cooper LL, Woodard T, Sigurdsson S, et al. Cerebrovascular Damage Mediates Relations Between Aortic Stiffness and Memory. *Hypertension (Dallas, Tex: 1979)* 2016; 67(1): 176-82.
 79. Cabrera DeBuc D, Somfai GM, Koller A. Retinal microvascular network alterations: potential biomarkers of cerebrovascular and neural diseases. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2017; 312(2): H201-h12.
 80. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain-from eye research to CNS disorders. *Nature reviews Neurology* 2013; 9(1): 44-53.
 81. Nobili F, Rodriguez G, Marengo S, et al. Regional cerebral blood flow in chronic hypertension. A correlative study. *Stroke* 1993; 24(8): 1148-53.
 82. Kunikata H, Aizawa N, Kudo M, et al. Relationship of ocular microcirculation, measured by laser speckle flowgraphy, and silent brain infarction in primary aldosteronism. *PloS one* 2015; 10(2): e0117452.

83. Triantafyllou A, Doumas M, Anyfanti P, et al. Divergent retinal vascular abnormalities in normotensive persons and patients with never-treated, masked, white coat hypertension. *American journal of hypertension* 2013; 26(3): 318-25.
84. Butenaerts D, Chrzanowska-Wasko J, Slowik A, Dziedzic T. Left ventricular geometry and white matter lesions in ischemic stroke patients. *Blood pressure* 2016; 25(3): 149-54.
85. Sierra C, de la Sierra A, Lomena F, Pare JC, Larrousse M, Coca A. Relation of left ventricular hypertrophy to regional cerebral blood flow: single photon emission computed tomography abnormalities in essential hypertension. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)* 2006; 8(10): 700-5.
86. Sierra C, de la Sierra A, Pare JC, Gomez-Angelats E, Coca A. Correlation between silent cerebral white matter lesions and left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *American journal of hypertension* 2002; 15(6): 507-12.