

Ο ρόλος της μικρονευρογραφίας στην εκτίμηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην κλινική πράξη*

Κ. Δημητριάδης
Κ. Τσιούφης
Α. Κασιακόγιας
Κ. Θωμόπουλος
Π. Βασιλείου
Α. Κορδαλής
Χ. Στεφανάδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μέτρηση νοραδρεναλίνης πλάσματος αποτελεί μία διαδεδομένη μέθοδο εκτίμησης της συμπαθητικής διέγερσης, ωστόσο τείνει να αντικατασταθεί σήμερα από νεότερες τεχνικές όπως η μέτρηση του spillover νοραδρεναλίνης και η μελέτη της μυϊκής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας (MSNA) λόγω της μεγαλύτερης ακρίβειας των τελευταίων. Η μικρονευρογραφία αποτελεί τη μοναδική τεχνική άμεσης καταγραφής της MSNA και τις τελευταίες δεκαετίες έχει εισέλθει από το πεδίο της έρευνας στην κλινική πράξη. Πληθώρα μελετών αναδεικνύουν την αξία της μικρονευρογραφίας στην κατανόηση της συμμετοχής του νευρικού συστήματος στην παθοφυσιολογία της αρτηριακής υπέρτασης, των αρρυθμιών, της νεφρικής και καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπροσθέτως, άλλο ένα πεδίο πολλά υποσχόμενο είναι η εκτίμηση μέσω της μικρονευρογραφίας της αποτελεσματικότητας των διαφόρων θεραπευτικών παρεμβάσεων σε καρδιαγγειακές νόσους οι οποίες χαρακτηρίζονται από υψηλό συμπαθητικό τόνο.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ενδιαφέρον για την εκτίμηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στον τομέα της καρδιαγγειακής ιατρικής έχει σημαντικά αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες¹⁻¹². Πληθώρα ερευνών έχει αναδείξει τον κεντρικό ρόλο της υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος όχι μόνο στην παθοφυσιολογία της αρτηριακής υπέρτασης, αλλά και στην καρδιακή ανεπάρκεια, στη νεφρική δυσλειτουργία, στην παθολογική παχυσαρκία και στο μεταβολικό σύνδρομο²⁻¹². Μετά από σύντομη περιγραφή των διαφορετικών τεχνικών μελέτης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος θα εστιασθούμε στη μικρονευρογραφία. Η τελευταία αποτελεί μέθοδο εκλογής για την παρακολούθηση του επιπέδου συμπαθητικής διέγερσης και την εκτίμηση των κλινικών αποτελεσμάτων των νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων στα πλαίσια της ανθεκτικής υπέρτασης²⁻¹³.

Α' Καρδιολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών,
Ιπποκράτειο ΓΝΑ

* Το πρωτόκολλο αυτό χρηματοδοτήθηκε από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

ΕΜΜΕΣΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Επίπεδα νοραδρεναλίνης πλάσματος

Σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση τα επίπεδα πλάσματος της νοραδρεναλίνης είναι κατά 25-30% περισσότερο αυξημένα σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα αντίστοιχης ηλικίας¹⁻⁵. Υψηλά επίπεδα κατεχολαμινών χαρακτηρίζουν και άλλες παθολογικές καταστάσεις όπως η χρόνια νεφρική νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια⁶⁻⁹, ενώ στην παχυσαρκία τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα αναδεικνύοντας τη μεταβλητότητα των συγκεντρώσεων της νοραδρεναλίνης^{10,11}. Αντίθετα η μικρονευρογραφία, στην οποία θα αναφερθούμε εκτενέστερα στη συνέχεια, σε παχύσαρκα άτομα παρουσιάζει καλή επαναληψιμότητα, καλύτερη από αυτή των μετρήσεων κατεχολαμινών (η οποία βελτιώνεται με λήψη πολλαπλών δειγμάτων αίματος)^{12,14}.

Καρδιακή συχνότητα

Η καρδιακή συχνότητα αντανακλά το επίπεδο συμπαθητικής λειτουργίας χωρίς όμως να αποτελεί ιδανικό δείκτη καθώς εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις στο ίδιο άτομο με αποτέλεσμα να μην παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ υπερτασικών και νορμοτασικών¹⁵. Επιπροσθέτως πρέπει να τονιστεί ότι οι αυξημένες τιμές καρδιακής συχνότητας δεν σχετίζονται μόνο με τη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αλλά και με την αναστολή του παρασυμπαθητικού¹⁵.

Η λειτουργία του αυτονόμου νευρικού συστήματος μπορεί να εξεταστεί με μη-επεμβατικό τρόπο μέσω εκτίμησης της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας (power spectral analysis)¹³. Αυτό γίνεται με τη βοήθεια ειδικών μαθηματικών μοντέλων και χρήση ανάλυσης κατά Fourier οπότε είναι δυνατό να αναγνωριστούν οι ρυθμοί πρόκλησης μεταβολών στην καρδιακή συχνότητα. Η μέθοδος αναγνωρίζει μία υψηλής συχνότητας συνιστώσα (high frequency component: 0.15-0.4 Hz; HF) η οποία καθορίζεται κυρίως από το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα και μία συνιστώσα χαμηλών συχνοτήτων (low-frequency component: 0.04-0.15 Hz; LF) η οποία εξαρτάται μερικώς από την επίδραση των συμπαθητικών νευρών, χωρίς όμως να σχετίζεται σε αρκετές μελέτες με τα επίπεδα του spillover νοραδρεναλίνης ή με τη μυϊκή συμπαθητι-

κή νευρική δραστηριότητα (muscle-sympathetic nerve activity-MSNA)^{13,16}. Βάσει των ανωτέρω, ενώ ο λόγος LF/HF μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης ισορροπίας του αυτονόμου νευρικού συστήματος, δεν πρέπει να θεωρείται η LF συνιστώσα ως άμεσος δείκτης της συμπαθητικής διέγερσης¹.

Τεχνική ραδιοσημασμένης νοραδρεναλίνης

Η τεχνική της ραδιοσημασμένης νοραδρεναλίνης είναι ιδανική για τη μελέτη της «τοπικής» συμπαθητικής υπερδραστηριότητας σε πλειάδα καρδιαγγειακών παθήσεων¹⁰. Κατά τη φάση της σταθερής έγχυσης ραδιοσημασμένης νοραδρεναλίνης, ο τοπικός ρυθμός του spillover αυτής στο πλάσμα μπορεί να προσδιοριστεί με χρήση του ακόλουθου τύπου:

$$\text{Τοπικό spillover νοραδρεναλίνης} = \times [(C_V - C_A) + C_A \times E] \times PF,$$

όπου C_V και C_A είναι οι συγκεντρώσεις πλάσματος της νοραδρεναλίνης σε φλεβικό και αρτηριακό δίκτυο σε τοπικό επίπεδο, E είναι η κλασματική απέκκριση ραδιοσημασμένης νοραδρεναλίνης σε σταθερό ρυθμό κατά τη διέλευση από το όργανο και PF είναι η ροή πλάσματος στο υπό μελέτη όργανο^{18,19}.

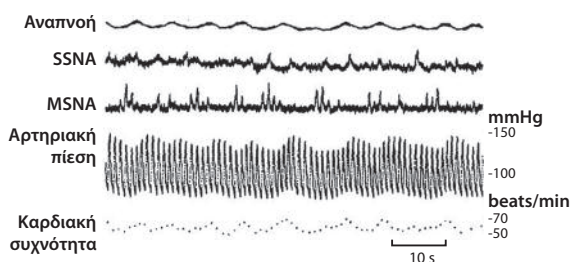
Μετά από ενδοφλέβια έγχυση ραδιοσημασμένης νοραδρεναλίνης και λήψη δειγμάτων αίματος από το στεφανιαίο κόλπο και τις νεφρικές φλέβες, η απελευθέρωση των νευροδιαβιαστών από την καρδιά και τους νεφρούς είναι δυνατό να ποσοτικοποιηθεί. Μέσω αυτής της μεθόδου έχει δείχθει ότι σε υπερτασικούς ασθενείς η καρδιακή και νεφρική απέκκριση νοραδρεναλίνης είναι σε υψηλά επίπεδα. Ωστόσο αυτό δεν ισχύει για όλα τα όργανα στα πλαίσια της υπέρτασης, καθώς στην πνευμονική κυκλοφορία δεν παρατηρείται αυξημένο spillover κατεχολαμινών²⁰. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι σε άλλες παθοφυσιολογικές καταστάσεις όπως η παχυσαρκία το spillover νοραδρεναλίνης ήταν αυξημένο σε κεντρικό, νεφρικό και μυϊκό επίπεδο αλλά όχι σε καρδιακό²¹.

Σημαντικότεροι περιορισμοί της μεθόδου είναι ότι χρειάζεται να γίνει καθετηριασμός κεντρικών φλεβών καθώς και χρήση ραδιοσημασμένης. Έτσι η συγκεκριμένη τεχνική μελέτης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος πρόκειται για μία πολύπλοκη διαδικασία η οποία εάν και «gold-standard» δεν είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη και παραμένει ένα ιδιαίτερα εξειδικευμένο ερευνητικό εργαλείο.

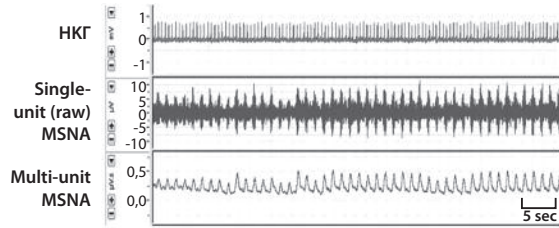
Καταγραφή της απαγωγού μεταγαγγλιακής νευρικής δραστηριότητας (μυϊκής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας): Σύντομη ιστορική αναδρομή και βασικές έννοιες

Επιχειρώντας μία σύντομη ιστορική αναδρομή, είναι σημαντικό να αναφέρει κανείς τους Karl-Erik Hagbarth και Ake Vallbo από την Ουψάλα της Σουηδίας οι οποίοι ήταν οι πρωτεργάτες της μεθόδου της μικρονευρογραφίας το 1965²². Μετά τις πρώτες μελέτες και την απόδειξη της απαγωγού φύσης της νευρικής δραστηριότητας η περαιτέρω «εξερεύνηση» της συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας συνεχίστηκε με τη συνεργασία των Gunnar Wallin από τη Φιλανδία, του Wolfram Delius από τη Γερμανία και τον Goran Sundlof από τη Σουηδία. Η πρώτη καταγραφή δερματικής και μυϊκής συμπαθητικής δραστηριότητας-MSNA (Εικ. 1) έδειξε την καρδιακή ρυθμικότητα και την αντίστροφη σχέση των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης με τη MSNA αλλά όχι με τη δερματική συμπαθητική δραστηριότητα²³.

Η μικρονευρογραφία είναι η μόνη διαθέσιμη μέθοδος άμεσης μέτρησης της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στον άνθρωπο. Η πολλαπλών μονάδων καταγραφή της MSNA γίνεται μέσω ειδικού μικροηλεκτροδίου (διάμετρος περί τα 100 μm) το οποίο εισάγεται στο περιφερικό νεύρο οπισθίως της κεφαλής της περόνης^{2-5,7,9,11-14,17}. Το μικροηλεκτρόδιο καταγραφής MSNA είναι κατασκευασμένο από βολφράμιο, ενώ χρησιμοποιείται και άλλο ηλεκτρόδιο γείωσης το οποίο εισάγεται υποδορίως σε απόσταση 1-3 cm από το σημείο καταγραφής. Το νευρικό σήμα πολλαπλασιάζεται 70000 φορές και μετά τη διόδο από ειδικό φίλτρο (700-2000 Hz) μετασχηματίζεται με τη χρήση ειδικών συστημάτων και λογισμικών ανάλυσης νευρικών ώσεων (Bioengineering Depart-



Εικόνα 1. Πρώτη δημοσίευση ταυτόχρονης καταγραφής δερματικής (SSNA) και μυϊκής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας (MSNA). (Κατόπιν αδείας από αναφορά 23).



Εικόνα 2. Καταγραφή μόνης μονάδας (single unit) και πολλαπλών μονάδων (multi-unit) μυϊκής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας (MSNA) από ασθενή με σοβαρού βαθμού ανθεκτική αρτηριακή υπέρταση (Αρχειό Μονάδας Υπέρτασης, Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών).

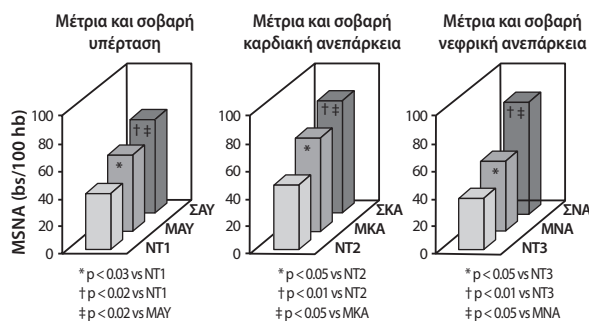
ment, University of Iowa, USA ή Gothenburg, Sweden ή AD Instruments, New Zealand) (Εικ. 2). Η δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος μπορεί να εκτυπωθεί με κατάλληλη συσκευή (model 511A Tektronic) ή στα νεότερα συστήματα να γίνει απευθείας απεικόνιση και αποθήκευση σε υπολογιστή (AD instruments-NZ, National Instruments USA). Η μικρονευρογραφία επιτρέπει τη μελέτη των μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νευρικών ινών οι οποίες νευρώνουν είτε τους σκελετικούς μύς είτε το δέρμα. Το επίπεδο δραστηριότητας των συμπαθητικών νευρικών ινών των αγγείων αντίστασης στους σκελετικούς μύς είναι κύριος ρυθμιστής της περιφερικής αιματικής ροής και αντίστασης. Η συμπαθητική διέγερση στους σκελετικούς μύς συγχρονίζεται με την καρδιακή συχνότητα έτσι ώστε ο αριθμός των νευρικών εκφορτίσεων ανά λεπτό να μην μπορεί να υπερβεί αυτόν των σφύξεων. Μία καταγραφή της MSNA είναι αποδεκτή τεχνικά όταν παρουσιάζει αυτόματες συγχρονισμένες με τις καρδιακές σφύξεις εκφορτώσεις των νευρικών ινών οι οποίες αυξάνονται με τη δοκιμασία Valsalva αλλά παραμένουν ανεπηρέαστες μετά την επίδραση έντονων ηχητικών ερεθισμάτων.¹³ Η αποκαλούμενη συμπαθητική δραστηριότητα ηρεμίας ορίζεται ως ο μέσος αριθμός ώσεων ανά λεπτό ή ανά 100 bpm και χρησιμοποιούνται για τις συγκρίσεις μεταξύ ομάδων ασθενών. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι μπορεί να εκτιμήσει με ακρίβεια το επίπεδο διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και να βοηθήσει στη μελέτη των μεταβολών των καρδιαγγειακών αντανακλαστικών μετά την επίδραση ποικίλων ερεθισμάτων^{2-5-9-11-14,17}.

Η μικρονευρογραφία πρέπει να πραγματοποιείται σε χώρο ήσυχο με σταθερή θερμοκρασία

και χαμηλό φωτισμό με τον ασθενή στην ύπτια θέση. Οι ασθενείς πρέπει να παραμένουν ακίνητοι με σταθερή αναπνοή, ενώ απαγορεύεται ο ύπνος κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Πρέπει να τονιστεί ότι η intra-observer και interobserver μεταβλητότητα σε κάθε εργαστήριο μικρονευρογραφίας δεν πρέπει να υπερβαίνει το 2-4% για την πρώτη και 5-8% για τη δεύτερη. Με βάση την καμπύλη εκμάθησης της μικρονευρογραφίας χρειάζονται αρκετοί μήνες εξάσκησης και εκατοντάδες μελέτες ώστε να είναι ο εξεταστής ικανός για σωστή διενέργειά της.

ΜΙΚΡΟΝΕΥΡΟΓΡΑΦΙΑ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Πληθώρα μελετών έχουν δείξει ότι η αύξηση της συμπαθητικής διέγερσης χαρακτηρίζει την αρτηριακή υπέρταση, τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, την παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο^{2-5,7,11,13,20-22}. Η ακρίβεια μάλιστα της αναγνώρισης του επιπέδου συμπαθητικής δραστηριότητας μέσω της μικρονευρογραφίας έχει κάνει δυνατό να δειχθεί η προοδευτική αύξηση της MSNA από το στάδιο της προ-υπέρτασης²⁴ στην ήπια και σοβαρή υπέρταση²⁵, από την ήπια στη σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια⁷ και στα διάφορα επίπεδα νεφρικής δυσλειτουργίας (Εικ. 3)⁹. Είναι ενδιαφέρον ότι παρατηρείται στις ανώτερες παθολογικές καταστάσεις και μία παράλληλη μεταβολή του ελέγχου της MSNA και της καρδιακής συχνότητας

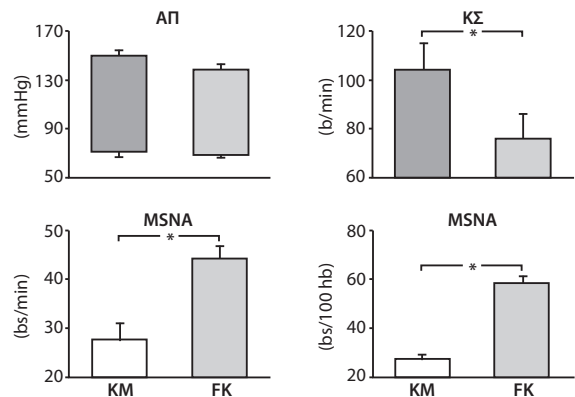


Εικόνα 3. Επίπεδα μυϊκής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας (MSNA) σε ήπια προς μέτρια (M) και σοβαρή (Σ) ιδιοπαθή υπέρταση (AY) (αριστερά), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (KA) (μέση) και νεφρική ανεπάρκεια (NA) (δεξιά). Σε κάθε περίπτωση παρουσιάζονται και οι τιμές των νορμοτασικών απόμων της ομάδας ελέγχου (NT). (Τροποποιημένο από αναφορές 7,9,25).

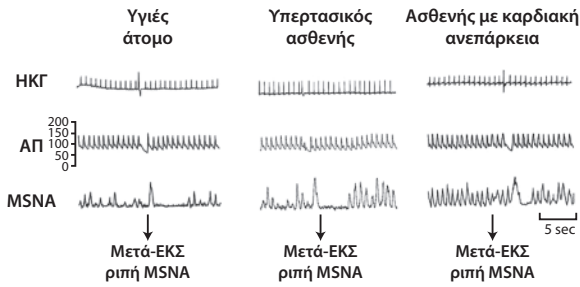
μέσω του αντανακλαστικού των τασεούποδοχέων. Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στα νεότερα δεδομένα για τη σχέση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος με τις αρρυθμίες, τη νεφρική νόσο και την ανθεκτική υπέρταση.

ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

Η μικρονευρογραφική προσέγγιση στο πεδίο των καρδιακών αρρυθμιών μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην κατανόηση του ρόλου του αυτονόμου νευρικού συστήματος στην παθοφυσιολογία των αρρυθμιολογικών συμβαμάτων. Ένα πολύτιμο παθοφυσιολογικό μοντέλο έρευνας στον άνθρωπο για τη συσχέτιση καρδιακής συχνότητας, τασεούποδοχέων και MSNA είναι η παροξυσμική κολπική μαρμαρυγή. Στην εικόνα 4 φαίνονται τα χαρακτηριστικά MSNA δεδομένα κατά τη διάρκεια του φλεβοκομβικού ρυθμού και κατά την κολπική μαρμαρυγή. Η ανάταξη του ρυθμού σε φλεβοκομβικό προκάλεσε μία μικρή αλλά στατιστικά σημαντική ελάττωση της συστολικής/διαστολικής πίεσης με ταυτόχρονη σημαντική μείωση της καρδιακής συχνότητας. Οι αιμοδυναμικές αυτές μεταβολές συνοδεύονται από σημαντική αύξηση της MSNA²⁷. Αναφορικά με τους πιθανούς μηχανισμούς αναστολής του συμπαθητικού, υπάρχουν δύο πιθανές εξηγήσεις: η πρώτη είναι ότι η διέγερση των τασεούποδοχέων η οποία προκαλείται από την υψηλή



Εικόνα 4. Τιμές συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), καρδιακής συχνότητας (ΚΣ) και μυϊκής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας (MSNA) κατά τη διάρκεια επεισοδίου κολπικής μαρμαρυγής (ΚΜ) και μετά από αυτόματη ανάταξη σε φλεβοκομβό (ΦΚ). (Τροποποιημένο από αναφορά 27).



Εικόνα 5. Καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ), αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και μυϊκής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας (MSNA) πριν, κατά τη διάρκεια και μετά από μία έκτακτη μεμονωμένη κοιλιακή συστολή (ΕΚΣ) σε ένα υγιές άτομο, σε ασθενή με ιδιοπαθή υπέρταση και σε ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια. (Κατόπιν αδείας από αναφορά 30).

αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια του αρρυθμολογικού επεισοδίου οδηγεί σε καταστολή της κεντρικής συμπαθητικής διέγερσης²⁸, και η δεύτερη ότι η διέγερση των καρδιοπνευμονικών υποδοχέων από την αύξηση των κεντρικών πιέσεων κατά τη διάρκεια της κολπικής μαρμαρυγής αναστέλλει το συμπαθητικό σύστημα²⁹.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η απάντηση του νευρικού συστήματος στις έκτακτες κοιλιακές συστολές σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια για τους οποίους είναι γνωστό ότι υπάρχει διαταραχή του ελέγχου μέσω των τασεοϋποδοχέων στη MSNA και στην καρδιακή συχνότητα³⁰. Στην εικόνα 5 φαίνεται ότι σε υγιείς το αρρυθμολογικό επεισόδιο προκαλεί μία μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και αύξηση του εύρους της μετα-εκτακτοσυστολικής συμπαθητικής ριπής. Τα προηγούμενα συνοδεύονται από μία «καθυστερημένη» αύξηση της διαστολικής πίεσης και αντίστοιχη αναστολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Αν και παρόμοιες απαντήσεις παρατηρούνται σε υπέρτασικούς, σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια τόσο το μέγεθος της διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος όσο και η διάρκεια της αναστολής του είναι σημαντικά μειωμένα. Τα πιο πάνω φαινόμενα έχουν ιδιαίτερη αρρυθμολογική αξία καθώς η περίοδος μετά από την εκτακτοσυστολική δραστηριότητα χαρακτηρίζεται από υψηλή μυοκαρδιακή ηλεκτρική αστάθεια και μειωμένο ουδό πρόκλησης σοβαρών αρρυθμιών³¹.

ΝΕΦΡΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Τα προχωρημένα κλινικά στάδια νεφρικής ανεπάρκειας χαρακτηρίζονται από νευροορμονικές διαταραχές μεταξύ των οποίων και η υψηλή συμπαθητική νευρική δραστηριότητα με σημαντικές επιδράσεις στην καρδιά και στην περιφερική κυκλοφορία^{32,33}. Είναι γνωστό ότι ο αυξημένος συμπαθητικός τόνος προκαλεί καρδιαγγειακές μεταβολές: αγγειοσύσπαση των στεφανιαίων αρτηριών, αύξηση της μυοκαρδιακής κατανάλωσης οξυγόνου, προαρρυθμίες και εξέλιξη των λειτουργικών και δομικών καρδιακών παραμέτρων όπως η διαστολική δυσλειτουργία και η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας^{34,35}. Ωστόσο, μέχρι πρόσφατα δεν ήταν γνωστό εάν η διέγερση του συμπαθητικού χαρακτηρίζει και πιο πρόωρα στάδια της νεφρικής δυσλειτουργίας. Στα πλαίσια αυτά οι Grassi και συν.³⁶ έδειξαν ότι σε σύγκριση με υγιή άτομα παρόμοιας ηλικίας, οι ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια παρουσίαζαν μεγαλύτερα επίπεδα MSNA. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν τη συμμετοχή της συμπαθητικής συνιστώσας από την έναρξη της νεφρικής νόσου. Συνεπώς οι φαρμακευτικές και λοιπές παρεμβάσεις θα πρέπει να στοχεύουν στην ελάττωση του επιπέδου συμπαθητικής διέγερσης σε αυτούς τους ασθενείς. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που επεξηγούν τη σχέση υψηλής MSNA και νεφρικής δυσλειτουργίας περιλαμβάνουν την αναστολή του μονοξειδίου του αζώτου από την ασυμμετρική διμεθυλαργινίνη καθώς και από άλλα μόρια όπως ο μεθυλ-εστέρας της L-αργινίνης^{37,38}. Η σημασία των μηχανισμών αυτών υποστηρίζεται και από το ότι στην ήπια νεφρική ανεπάρκεια η MSNA και η ασυμμετρική διμεθυλαργινίνη σχετίζονται στενά μεταξύ τους, γεγονός που συμβάλλει στην πρόοδο των βλαβών σε νεφρικό και καρδιακό επίπεδο³⁹.

ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΠΟΝΕΥΡΩΣΗ ΝΕΦΡΙΚΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ

Τα τελευταία χρόνια για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται ολοένα και σε ευρύτερη κλίμακα η διαδερμική ενδοαυλική μέσω καθετήρα κατάλυση των νεφρικών συμπαθητικών νευρικών ινών [συμπαθητική απονεύρωση νεφρικών αρτηριών-renal sympathetic denervation (RSD)]^{40,41}. Αυτή η θεραπευτική προσέγγιση η οποία στηρίζεται στην

ελάττωση της συμμετοχής του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην εξέλιξη της ανθεκτικής υπέρτασης και τα θετικά αποτελέσματα των κλινικών μελετών υποστηρίζουν περαιτέρω τη σημαντική θέση των νεφρικών συμπαθητικών νευρικών ινών (απαγωγών και προσαγωγών) στον έλεγχο των επιπέδων αρτηριακής πίεσης^{13,42,43}. Αναφορικά με τη μελέτη Symplicity HTN-1 η αρτηριακή πίεση ιατρείου μετά την απονεύρωση με το σύστημα Symplicity μειώθηκε κατά $-14/-10$, $-21/-10$, $-22/-11$, $-24/-11$, και $-27/-17$ mmHg στους 1, 3, 6, 9, και 12 μήνες, αντίστοιχα⁴¹. Πρόσφατα δημοσιεύτηκαν δεδομένα πιο μακρόχρονης παρακολούθησης των 45 θεραπευμένων με RSD ασθενών της μελέτης Symplicity HTN-1 και μιας μεγαλύτερης ομάδας ασθενών με παρόμοια χαρακτηριστικά που θεραπεύτηκαν με RSD μέσω καθετήρα με μη τυχαίο τρόπο δείχνουν ότι μετά την RSD η συστολική και η διαστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου μειώθηκαν σημαντικά κατά 20/10, 24/11, 25/11, 23/11, 26/14, και 32/14 mmHg στους 1, 3, 6, 12, 18, και 24 μήνες, αντίστοιχα⁴⁴. Στη μελέτη Symplicity HTN-2 παρατηρήθηκε ότι η αρτηριακή πίεση ιατρείου στην ομάδα της RSD μειώθηκε κατά 32/12 mmHg (αρχική τιμή 178/96 mmHg, $p < 0.0001$), ενώ στην ομάδα ελέγχου δεν διέφερε από την αρχική τιμή⁴⁵. Τέλος στη μελέτη EnligHTN συμμετείχαν 45 ασθενείς με σοβαρή ανθεκτική υπέρταση και κριτήρια εισόδου/αποκλεισμού αντίστοιχα της Symplicity στους οποίους πραγματοποιήθηκε RSD με τη χρήση του συστήματος πολυ-ηλεκτροδίων EnligHTN⁴⁶. Τα πρόδρομα αποτελέσματα δείχνουν ότι στους 6 μήνες μετά την επέμβαση παρατηρείται μία ελάττωση της αρτηριακής πίεσης κατά 26/10 mmHg, με ένα ποσοστό της τάξης του 76% των συμμετεχόντων να ανταποκρίνεται στη θεραπεία με πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης > 10 mmHg⁴⁶.

Οι προτεινόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί για την κλινική αποτελεσματικότητα της RSD είναι η αναστολή της επίδρασης των απαγωγών νεφρικών συμπαθητικών νευρών στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης αλδοστερόνης καθώς και στο μηχανισμό σωληναριακής κατακράτησης νατρίου^{47,48}. Επιπροσθέτως η μείωση της απαγωγού νεφρικής νευρικής δραστηριότητας είναι δυνατόν να προκαλεί περαιτέρω συμπαθολυτική δράση μέσω της RSD¹³. Πράγματι, ιδιαίτερα μεγάλη ελάττωση της MSNA (56 bpm σε 19 bpm μετά την πάροδο 12

μηνών από την απονεύρωση) και του συστηματικού spillover νοραδρεναλίνης έχει δείχθει σε case-report ασθενή μετά από RSD⁴⁹. Ωστόσο μόλις εντός των τελευταίων μηνών δημοσιεύτηκαν 2 μελέτες όπου στόχος τους ήταν να προσδιορίσουν εάν η RSD συνοδεύεται με στατιστικά σημαντική μείωση του επιπέδου συμπαθητικής δραστηριότητας, όπως αυτό εκτιμάται με τη MSNA. Η εργασία των Brinkmann και συν.⁵⁰, έδειξε ότι η RSD δεν προκάλεσε ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, ενώ τα επίπεδα MSNA παρέμειναν ανεπηρέαστα. Ανάμεσα στους περιορισμούς της μελέτης ήταν ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων, η σχετικά χαμηλή αρχική MSNA και το γεγονός ότι στους ασθενείς δεν προκλήθηκε μείωση της αρτηριακής πίεσης εν αντιθέσει με το σύνολο της βιβλιογραφίας⁴⁰⁻⁴⁶. Η δεύτερη μελέτη με το ίδιο αντικείμενο λίγους μήνες αργότερα από τους Hering και συν.⁵¹, με σχεδόν τριπλάσιο αριθμό ασθενών με ανθεκτική υπέρταση έδειξε ότι η RSD οδηγεί σε ελάττωση τόσο της MSNA πολλαπλών μονάδων (multi-unit) όσο και μονής μονάδας (single unit). Μάλιστα η μείωση του αριθμού των εκφορτίσεων των μονών συμπαθητικών αγγειοσυσπαστικών ινών ήταν μεγαλύτερου βαθμού από την πτώση της multi-unit MSNA. Επίσης στα πλαίσια της ανθεκτικής υπέρτασης με συνοδό διαταραχή γλυκόζης η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών σχετίζεται με βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ⁵², ενώ σε ασθενείς με υπνική άπνοια βοηθά στην καλύτερη αντιμετώπιση του συνδρόμου⁵³.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Υπάρχει πολύ μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον για τις κλινικές προεκτάσεις της εκτίμησης της διεγερσης του συμπαθητικού συστήματος μέσω της μικρονευρογραφίας διότι καθίσταται δυνατή η ακριβής κατανόηση των μηχανισμών εκείνων που συμβάλλουν αποφασιστικά στην εξέλιξη της βλάβης σε νεφρικό, αγγειακό και καρδιακό επίπεδο. Πρέπει ωστόσο να αποδεχτούμε έναν περιορισμό της μικρονευρογραφικής προσέγγισης καθώς η τεχνική αυτή μελετά με άμεσο τρόπο μόνο το συμπαθητικό τόνο προς τα περιφερικά νεύρα των μυών και δεν αντανακλά απαραίτητα τη νευρική δραστηριότητα σε άλλες σπλαγγχνικές περιοχές και αγγειακά δίκτυα. Ωστόσο, σε πλειάδα παθολογικών καταστάσεων η MSNA σχετίζεται στενά με τη συμπα-

θητική δραστηριότητα και σε άλλα όργανα.¹⁸ Χρειάζονται περαιτέρω καλά σχεδιασμένες μελέτες για ναδειχθεί ότι ιδιαίτερα σε ασθενείς με αυξημένο τόνο του συμπαθητικού συστήματος η παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία με τη χρήση της μικρονευρογραφίας καθιστά δυνατή τη συσχέτιση της μείωσης της συμπαθητικής διέγερσης με τη βελτίωση των βλαβών στα όργανα στόχους και τη συνολική καρδιαγγειακή πρόγνωση. Με αυτόν τον τρόπο η μικρονευρογραφία θα μεταβεί από το χώρο του «ερευνητικού μύθου» στη «χώρα της κλινικής πραγματικότητας».

SUMMARY

Dimitriadis K, Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Vasileiou P, Kordalis A, Stefanadis Ch. The role of microneurography in the estimation of sympathetic nervous system activity in clinical practice. *Arterial Hypertension* 2013; 22: 91-99.

While plasma noradrenaline measurement represents a useful method to assess sympathetic neural function, novel approaches have been developed, starting from the seventies, like direct recording of sympathetic nerve traffic and noradrenaline spillover. These techniques have largely replaced clinically plasma noradrenaline approach due to the precise estimation of the behaviour of regional sympathetic neural function. Microneurography constitutes the only direct technique of sympathetic activity estimation that during the last decades has been used in research but nowadays is emerging in clinical practice. Numerous studies have supported the value of microneurography in assessing the pathophysiological role of enhanced autonomic tone in various conditions including hypertension, arrhythmias, renal and heart failure. Another promising area of microneurography research is the estimation of diverse treatment strategies in the field of cardiovascular diseases characterized by sympathetic overdrive.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension. An analytical review. *Hypertension* 1983; 5: 86-99.
2. Grassi G, Seravalle G, Quarti Trevano F, et al. Excessive sympathetic activation in heart failure with obesity and metabolic syndrome: characteristics and mechanisms. *Hypertension* 2007; 49: 535-41.
3. Grassi G, Seravalle G, Quarti Trevano F, et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension* 2007; 50: 537-42.
4. Grassi G, Seravalle G, Quarti Trevano F, et al. Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives. *Hypertension* 2008; 52: 925-31.
5. Grassi G, Seravalle G, Quarti Trevano F, et al. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction. *Hypertension* 2009; 53: 205-9.
6. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
7. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 3206-11.
8. Robinson TG, Carr SJ. Cardiovascular autonomic dysfunction in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1921-32.
9. Grassi G, Seravalle G, Arenare F, et al. Behaviour of regional adrenergic out flow in mild-to-moderate renal failure. *J Hypertens* 2009; 27: 562-6.
10. Esler MD, Jennings G, Lambert G, Meredith I, Home M, Eisenhofer G. Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate and functions. *Physiol Rev* 1990; 70: 963-85.
11. Esler M, Lambert G, Brunner-La Rocca HP, Vaddadi G, Kaye D. Sympathetic nerve activity and neurotransmitter release in humans: translation from pathophysiology into clinical practice. *Acta Physiol Scand* 2003; 177: 275-84.
12. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension* 1995; 25: 560-3.
13. Seravalle G, Dimitriadis K, Dell'Oro R, Grassi G. How to assess sympathetic nervous system activity in clinical practice. *Current Clinical Pharmacology* 2012; Nov 7. [Epub ahead of print].
14. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Arenare F, Facchetti R, Mancina G. Reproducibility patterns of plasma norepinephrine and muscle sympathetic nerve traffic in human obesity. *Nutr Metab & Cardiovasc Dis* 2009; 19: 469-75.
15. Julius S. Tachycardia in hypertension: a saga of progress despite prejudice, confusion, and inertia. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52: 26-30.
16. Axelrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 249: H867-75.
17. Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* 1999; 17: 719-34.
18. Eisenhofer G, Esler MD, Goldstein DS, Kopin IJ. Neuronal uptake, metabolism, and release of tritium-labeled norepinephrine during assessment of its plasma kinetics. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1991; 261: E505-E515.
19. Esler M, The Paton Lecture. The sympathetic nervous

- system through the ages: from Thomas Willis to resistant hypertension. *Exp Physiol* 2011; 96: 611-622.
20. *Esler MD, Lambert GW, Ferrier C, et al.* Central nervous system noradrenergic control of sympathetic outflow in normotensive and hypertensive humans. *Clin Exp Hypertens* 1995; 17: 409-23.
 21. *Lambert E, Straznicki N, Schlaich M, et al.* Different pattern of sympathoexcitation in normal weight and obesity-related hypertension. *Hypertension* 2007; 50: 862-8.
 22. *Vallbo AB, Hagbarth KE, Wallin BG.* Microneurography: How the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1262-9.
 23. *Wallin BG, Delius W, Hagbarth KE.* Comparison of sympathetic nerve activity in normotensive and hypertensive subjects. *Circ Res* 1973; 33: 9-21.
 24. *Seravalle G, Quarti Trevano F, Dell'Oro R, et al.* Sympathetic, baroreflex and metabolic abnormalities in the optimal, normal and high-normal blood pressure state. *J Hypertens* 2010; 28 (suppl A, Eur Soc Hypertens 2010 Oslo 18-21 June): e437 (abstract).
 25. *Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G.* Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension* 1998; 31: 68-72.
 26. *Grassi G.* Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension* 2009; 54: 690-7.
 27. *Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G, Mancia G.* Behaviour of the adrenergic cardiovascular drive in atrial fibrillation and cardiac arrhythmias. *Acta Physiol Scand* 2003; 177: 399-404.
 28. *Mancia G, Mark AL.* Arterial baroreflex in humans. In: Abboud FM, Shepherd JT, Eds. *Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System, III.* Bethesda, MD: American Society of Physiology. 1983; 775-93.
 29. *Mark AL, Mancia G.* Cardiopulmonary baroreflex in humans. In: Abboud FM, Shepherd JT, Eds. *Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System, III.* Bethesda, MD: American Society of Physiology. 1983; pp. 794-813.
 30. *Grassi G, Seravalle G, Bertinieri G, Stella ML, Turri C, Mancia G.* Sympathetic response to ventricular beats in hypertension and heart failure. *Hypertension* 2002; 39: 886-91.
 31. *Levy MN, Martin PJ.* Autonomic control of cardiac conduction and automaticity. In: Shepherd JT, Vatner FS, Eds. *Nervous control of the heart.* Amsterdam: Harwood Academic Publishers. 1996; pp. 201-26.
 32. *Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et al.* Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 1974-9.
 33. *Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, et al.* Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 105: 1354-9.
 34. *Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, et al.* Sympathetic activation in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 933-9.
 35. *Siddiqi L, Prakken NH, Velthuis BK, et al.* Sympathetic activity in chronic kidney disease patients is related to left ventricular mass despite antihypertensive treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3272-7.
 36. *Grassi G, Quarti Trevano F, Seravalle G, et al.* Early sympathetic activation in the initial stages of chronic renal failure. *Hypertension* 2011; 57: 846-51.
 37. *Sibal L, Agarwal SC, Home PD, Boger RH.* The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rev* 2010; 6: 82-90.
 38. *Bruno RM, Sudano I, Ghiadoni L, et al.* Interactions between sympathetic nervous system and endogenous endothelin in patients with essential hypertension. *Hypertension* 2011; 57: 79-84.
 39. *Grassi G, Seravalle G, Ghiadoni L, et al.* Sympathetic nerve traffic and asymmetric dimethylarginine in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2620-7.
 40. *Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, et al.* ESH position paper: renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 837-41.
 41. *Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al.* Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* 2009; 373: 1275-81.
 42. *Stella A, Weaver L, Golin R, et al.* Cardiovascular effects of efferent renal nerve stimulation. *Clin Exp Hypertens* 1987; 9: 97-111.
 43. *DiBona GF, Esler M.* Translational medicine: the anti-hypertensive effect of renal denervation. *Am J Physiol* 2010; 298: R245-53.
 44. *Krum H, Barman N, Schlaich M, et al.* Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011; 57: 911-91.
 45. *Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M.* Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1903-9.
 46. *Papademetriou V, Worthley S, Tsioufis C, et al.* Catheter-Based Renal Denervation for the Treatment of Patients with Drug-Resistant Hypertension: EnligHTN I: Three-Month Data of a First in Man Study Using a Multi-Electrode Radiofrequency Ablation Catheter. *Circulation* 2012; APS.720.03.
 47. *Gordon RD, Kuchel O, Liddle GW, Island DP.* Role of sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man. *J Clin Invest* 1967; 46: 599-605.
 48. *DiBona GF, Sawin LL.* Effect of renal denervation on NaCl and H₂O transport in Henle's loop of the rat. *Am J Physiol* 1982; 243: F576-580.

49. *Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD.* Renal sympathetic nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med* 2009; 361: 932-934.
50. *Brinkmann J, Heusser K, Schmidt B, Menne J, Klein G, Bauersachs J, et al.* Catheter-based renal nerve ablation and centrally generated sympathetic activity in difficult-to-control hypertensive patients. *Hypertension* 2012; 60: 1485-1490.
51. *Hering D, Lampert E, Marusic P, Walton A, Krum H, Lambert G, et al.* *Hypertension* 2013; 61: 457-464.
52. *Mahfoud F, Schlaich M, Kindermann I, et al.* Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation* 2011; 123: 1940-6.
53. *Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, et al.* Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glucemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 559-565.