



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**Α' ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ & ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ
ΑΘΗΝΩΝ**

«ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ Π. ΤΣΙΟΥΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΣΥΝΟΔΑ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ-ΝΕΦΡΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ»

**«Επίδραση της Νεφρικής Απονεύρωσης στη δραστηριότητα του
Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος»**

Μαρία Σταθουλοπούλου

Ειδικευόμενη ιατρός καρδιολογίας

Μέλη τριμελούς εξεταστικής επιτροπής:

- 1) Τσιούφης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
- 2) Τσιαχρής Δημήτριος, Επικ. Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
- 3) Γκατζούλης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

ΑΘΗΝΑ

[ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2024]

Περίληψη

Ο ρόλος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην παθοφυσιολογία της αρτηριακής υπέρτασης έχει αναδειχθεί μέσα από προκλινικές μελέτες διάφορων μοντέλων υπέρτασης, αλλά και από μελέτες παρατήρησης κυρίως μεταμοσχευμένων ασθενών. Η ποσοτικοποίηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε κλινικές μελέτες σε ανθρώπους είναι δύσκολη με την διάχυση της νοραδρεναλίνης και την μικρονευρογραφία να αποτελούν τις δύο επικρατέστερες μεθόδους. Μελέτες τόσο σε ζώα, όσο και σε ανθρώπους έχουν αναδείξει την ικανότητα της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης να μειώνει τα επίπεδα της συμπαθητικής δραστηριότητας και κατ' επέκταση την αρτηριακή πίεση με άλλοτε ποικίλο τρόπο, με τη θέση εφαρμογής της κατάλυσης να παίζει καθοριστικό ρόλο στην επιτυχία της μεθόδου. Η επανανεύρωση που παρατηρείται έπειτα από κάποιο χρονικό διάστημα μετά την κατάλυση δεν μπορεί επί του παρόντος να χαρακτηριστεί ως λειτουργική.

Λέξεις-Κλειδιά

Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα - Νεφρική Απονεύρωση – Συμπαθητική Δραστηριότητα- Αρτηριακή Υπέρταση

Εισαγωγή

Υπολογίζεται πως περίπου 1 δισεκατομμύριο άνθρωποι παγκοσμίως έχουν αρτηριακή υπέρταση, και περίπου 9 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως αποδίδονται στις επιπλοκές αυτής, όπως είναι η ισχαιμία του μυοκαρδίου, τα αγγειακά εγκεφαλικά

επεισόδια και η νεφρική ανεπάρκεια [1]. Καθώς ο επιπολασμός της υπέρτασης αυξάνεται, γίνεται όλο και πιο επιτακτική η ανάγκη για εύρεση νέων παρεμβάσεων που θα οδηγήσουν στη πτώση της αρτηριακής πίεσης, αφού ακόμα και μέτρια μείωση αυτής σχετίζεται με μεγάλη μείωση του ποσοστού των καρδιαγγειακών συμβαμάτων [2].

Οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεια της αρτηριακής υπέρτασης είναι η κατακράτηση νατρίου και νερού, η δυσλειτουργία των αγγείων, και η υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με το τελευταίο να παίζει σημαντικό ρόλο σε υπερτασικούς ασθενείς με παχυσαρκία, νεφρική νόσο, ανθεκτική υπέρταση και υπνική άπνοια [3]. Το συμπαθητικό, ελέγχει τον όγκο του ενδοαγγειακού κυκλοφορούντος αίματος μέσω αλλαγών στον τόνο των σπλαχνικών αγγείων και ρυθμίζει την επαναρρόφηση άλατος και νερού μέσω των απαγωγών νεφρικών αγγείων τα οποία νευρώνουν την παρασπειραματική συσκευή, τα νεφρικά σωληνάρια και τα νεφρικά αιμοφόρα αγγεία [4]. Τα προσαγωγά νεφρικά νεύρα σε απάντηση διεγερτικών παραγόντων όπως είναι η ισχαιμία των νεφρών, η παρεγχυματική βλάβη τους από τραυματικές, φλεγμονώδεις ή ινωτικές διεργασίες και η υποξία, ενεργοποιούνται και μέσω σημάτων προς το οπίσθιο τμήμα του υποθαλάμου, διεγείρουν άμεσα το συμπαθητικό νευρικό σύστημα οδηγώντας σε περιφερική αγγειοσύσπαση και σε αύξηση της συσπαστικότητας, της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης, επιδεινώνοντας περαιτέρω τις βλάβες σε όργανα στόχους που προκαλεί η υπέρταση [4].

Στόχος της νεφρικής απονεύρωσης είναι η τροποποίηση της υπερδραστήριας σηματοδότησης μεταξύ των νεφρών και του κεντρικού συμπαθητικού νευρικού συστήματος, διαδερμικά με ελάχιστα επεμβατικό τρόπο μέσω ενδοαγγειακών καθετήρων. Η συμπαθητική αυτή υπερδιέγερση φαίνεται να σχετίζονται ισχυρά και με

την εμφάνιση ανθεκτικής υπέρτασης [5]. Συγκριτικά με τα αντιϋπερτασικά φάρμακα, η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών προσφέρει δύο ουσιαστικά οφέλη:

1. η μείωση της αρτηριακής πίεσης παραμένει συνεχώς σταθερή κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας και είναι ανεξάρτητη από τις μέγιστες και ελάχιστες συγκεντρώσεις φαρμάκων στον ορό [6].
2. η μείωση της αρτηριακής πίεσης με την απονεύρωση είναι ανεξάρτητη από τη συμμόρφωση στην αντιϋπερτασική αγωγή, χαμηλά ποσοστά της οποίας είναι σύνηθες φαινόμενο μεταξύ ασθενών με χρόνιες παθήσεις συμπεριλαμβανομένου της υπέρτασης [7, 8].

Η απονεύρωση έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες ότι μειώνει τη συμπαθητική δραστηριότητα τόσο σε ιστικό επίπεδο στους νεφρούς όσο και συστηματικά, πιθανότατα μέσω ποικίλων μηχανισμών [9].

Ο ρόλος της νεφρικής νεύρωσης στη διατήρηση της ομοιόστασης του οργανισμού

Η νεύρωση του νεφρού αποτελείται τόσο από συμπαθητικά (απαγωγά) όσο και από αισθητήρια (προσαγωγά) νεύρα.

1. Συμπαθητικά (Απαγωγά) Νεφρικά Νεύρα

Τα μεταγαγγλιακά συμπαθητικά (απαγωγά) νεφρικά νεύρα προέρχονται από παρασπονδυλικά και προσπονδυλικά γάγγλια. Αυτά τα νεύρα σχηματίζουν νευροενεργούς συνδέσμους με νεφρικούς "στόχους" και συγκεκριμένα: α) με τα παρασπειραματικά κύτταρα των προσαγωγών αρτηριολίων, διεγείροντας την απελευθέρωση ρενίνης, β) με τα νεφρικά σωληνάρια, οδηγώντας στη ενίσχυση της

απορρόφησης νατρίου και γ) με το προσαγωγό αρτηρίδιο, ρυθμίζοντας με αυτό τον τρόπο τον τόνο των νεφρικών αγγείων και τον ρυθμό της σπειραματικής διήθησης [10 - 13]. Οι συμπαθητικές νεφρικές ίνες εκκρίνουν ως κύριο νευροδιαβιβαστή νοραδρεναλίνη, καθώς και συνδιαβιβαστές όπως η τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP), το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP) και το νευροπεπτίδιο Υ (NPY) [14]. Παρόλο που η σχέση μεταξύ της αδρενεργικής (νοραδρεναλίνη) έναντι της διενεργούμενης από πουρίνες (ATP) και από πεπτίδια (VIP, NPY) σηματοδότησης είναι ακόμα υπό διερεύνηση, τα κύρια αποτελέσματα της αυξημένης δραστηριότητας του απαγωγού στους νεφρούς είναι: (1) αγγειοσύσπαση των προσαγωγών αρτηριδίων, με αποτέλεσμα την αύξηση της αντίστασης των νεφρικών αγγείων και τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, (2) ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης, διεγείροντας την απελευθέρωση ρενίνης και (3) αύξηση της σωληναριακής επαναρρόφησης νατρίου [15]. Η ενεργοποίηση των νεφρικών συμπαθητικών μεταγαγγλιακών νευρώνων επάγεται από τους προγαγγλιακούς νευρώνες των οποίων τα κυτταρικά σωματίδια εντοπίζονται στην ενδιάμεσο-πλάγια κυτταρική στήλη του νωτιαίου μυελού. Ο κοιλιακός πλάγιος νωτιαίος μυελός του εγκεφαλικού στελέχους και ο παρακοιλιακός πυρήνας του υποθαλάμου, παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της συμπαθητικής δραστηριότητας των νεφρικών νεύρων, καθώς στέλνουν διεγερτικά σήματα στους νεφρικούς προγαγγλιακούς νευρώνες. Επιπλέον, βρίσκονται κάτω από την επίδραση αισθητήριων σημάτων προς τον εγκέφαλο συμβάλλοντας στην ρύθμιση της ομοιοστασίας του καρδιαγγειακού συστήματος και των υγρών όλου του σώματος [16 - 21]. Για παράδειγμα, οποιαδήποτε μείωση στον κεντρικό όγκο αίματος οδηγεί σε αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας των νεφρικών νεύρων, ως απάντηση στη μείωση της δραστηριότητας των καρδιοπνευμονικών τασεοϋποδοχέων που ανιχνεύεται από το

εγκεφαλικό στέλεχος [22], με αποτέλεσμα την από το συμπαθητικό διαμεσολαβούμενη αγγειοσύσπασση του προσαγωγού αρτηριδίου (και κατά συνέπεια τη μείωση της σπειραματικής διήθησης), την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης και την αύξηση της σωληναριακής επαναρρόφησης νατρίου με στόχο την αποκατάσταση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος. Αυτό το νεφρικό συμπαθητικο-διεγερτικό μονοπάτι ρυθμίζεται επίσης από διάφορες ορμόνες όπως η αγγειοτενσίνη II και η αλδοστερόνη [23 - 25]. Πιστεύεται ότι, υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ενσωμάτωση των νευρικών και ορμονικών σημάτων στα κυκλώματα του υποθαλάμου και του εγκεφαλικού στελέχους ρυθμίζουν την συμπαθητική δραστηριότητα των νεφρικών νεύρων με σκοπό τη διατήρηση της ομοιόστασης των υγρών του σώματος και του καρδιαγγειακού συστήματος [26].

2. Αισθητήρια (Προσαγωγά) Νεφρικά Νεύρα

Ο νεφρός νευρώνεται και από αισθητήρια νεύρα που απαντούν σε μεταβολές που συμβαίνουν στο εσωτερικό του περιβάλλον. Κυριότερο ρόλο παίζει η αισθητήρια νεύρωση της νεφρικής πυέλου, λόγω της υψηλής πυκνότητας αισθητήριων νευρικών ινών στο λείο μυϊκό, επιθηλιακό, και υποεπιθηλιακό στρώμα της, σε σύγκριση με άλλα περιοχές του νεφρού [26 - 30]. Ωστόσο, σε πειραματικά μοντέλα έχει φανεί ότι οι αισθητήριες ίνες εντοπίζονται σε όλους τους κλάδους των ενδονεφρικών αρτηριών, ενώ μερικώς, ανιχνεύονται και στις ενδονεφρικές φλέβες [27]. Πρόσφατες μελέτες έχουν τονίσει τη δυνητική σημασία της μέχρι πρότινος μη μελετημένης νεύρωσης των περιοχών του νεφρικού φλοιού, συμπεριλαμβανομένων των προσαγωγών και απαγωγών αρτηριδίων [31], καθώς και του σπειράματος [32]. Η λειτουργία αυτών των αισθητήριων ινών του νεφρικού φλοιού παραμένει ακόμα ένα ερώτημα. Φαίνεται πως τα αισθητήρια νεφρικά νεύρα είναι τασεοευαίσθητα και αντιλαμβάνονται τις μεταβολές που συμβαίνουν τόσο στο τοίχωμα της πυέλου όσο και σε άλλες περιοχές.

Επιπλέον, είναι και χημειοευαίσθητα, και ανταποκρίνονται σε συνθήκες μαζικής ισχαιμίας καθώς και σε μεταβολές στη σύσταση των υγρών του σώματος (π.χ. μεταβολές στο νάτριο, στην ωσμωτικότητα του καλίου, στο pH) [26, 31, 33, 34]. Ο ρόλος των νεφρικών αισθητήριων νεύρων σε φυσιολογικές συνθήκες είναι ακόμη ασαφής. Οι περισσότερες γνώσεις βασίζονται σε μελέτες που έχουν γίνει σε αισθητήρια νεφρικά νεύρα της νεφρικής πυέλου φυσιολογικών ζώων υπό γενική αναισθησία, και έχουν οδηγήσει στην θεωρία του «νεφρο-νεφρικού αντανακλαστικού - renorenal reflex» [30]. Σύμφωνα με αυτή την θεωρία, η ενεργοποίηση των προσαγωγών νεύρων της πυέλου οδηγεί σε αντανακλαστική μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας των νεφρικών νεύρων, οδηγώντας σε νατριούρηση και διούρηση. Πιστεύεται πως αυτό το αντανακλαστικό παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, σε απάντηση σε σήματα εντός του νεφρού που σχετίζονται με αύξηση όγκου (π.χ αύξηση στην πίεση της πυέλου). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι μελέτες που διερευνούν αυτό το συμπαθητικο-ανασταλτικό νεφρικό αντανακλαστικό έχουν πραγματοποιηθεί κατά βάση σε αναισθητοποιημένα ζώα. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η ενεργοποίηση των αισθητήριων νεφρικών νεύρων σε μη αναισθητοποιημένους αρουραίους με απεγκεφαλισμό, οδηγεί σε διέγερση και όχι σε αναστολή του συμπαθητικού [36]. Αυτό συνάδει με τις μελέτες που δείχνουν πως η ενδονεφρική χορήγηση ενός γνωστού ενεργοποιητή των αισθητήριων νεύρων, όπως η βραδυκινίνη, αυξάνει την αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό σε μη αναισθητοποιημένους μύες [37, 38]. Το νεφρικό συμπαθητικο-διεγερτικό αντανακλαστικό πιθανά οδηγεί στην ενεργοποίηση αισθητήριων οδών που ενώνονται στον κοιλιακό πλάγιο νωτιαίο μυελό του εγκεφαλικού στελέχους και στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου, εκ των οποίων και τα δύο είναι σημαντικά για τη ρύθμιση της συμπαθητικής δραστηριότητας στο νεφρό καθώς και σε άλλα

όργανα [43, 39 - 42]. Πιθανολογείται πως συγκεκριμένα υποσύνολα νεφρικών αισθητήριων νεύρων, αναλόγως της τοποθεσίας που εδράζονται και του τύπου της αισθητικότητας που αντιπροσωπεύουν, επάγουν διαφορετικές αποκρίσεις του συμπαθητικού άλλοτε διεγείροντας, και άλλοτε αναστέλλοντάς το, κάτι που θα μπορούσε να έχει ρόλο κλειδί στη διατήρηση της ομοιόστασης, αποτελώντας ένα ενεργό πεδίο επιστημονικής έρευνας. Ακόμη, πιθανολογείται πως παθολογικές καταστάσεις μπορεί να επηρεάσουν την επικράτηση είτε της διέγερσης είτε της αναστολής του συμπαθητικού [35].

Παθοφυσιολογία Νεφρικών Νεύρων

Ο «Άξονα Εγκεφάλου-Νεφρών» σε Παθολογικές Συνθήκες (Κλασσική θεωρία πρόκλησης Αρτηριακής Υπέρτασης)

Η ανακάλυψη ότι η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα των νεφρικών νεύρων έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης μέσω της αυξημένης απελευθέρωσης ρενίνης, της επαναρρόφησης νατρίου και της αύξησης των αγγειακών αντιστάσεων, οδήγησε στην ιδέα ότι η νεφρική απονεύρωση θα μπορούσε να αποτελέσει μια αποτελεσματική αντιϋπερτασική θεραπεία, στοχεύοντας τον «Άξονα Εγκεφάλου-Νεφρών» ως αίτιο της υπέρτασης. Αυτή η άποψη ενισχύθηκε από πολυάριθμες προκλινικές μελέτες στις οποίες η χειρουργική νεφρική απονεύρωση ανέστειλε την επιδείνωση της υπέρτασης [44 - 47]. Ωστόσο, η τεχνική δυσκολία στην καταγραφή της συμπαθητικής δραστηριότητας των νεφρικών νεύρων σε μη αναισθητοποιημένα ζώα και ανθρώπους, έχει καταστήσει δύσκολη την τεκμηρίωση του άμεσου ρόλου του ενεργοποιημένου «Άξονα Εγκεφάλου-Νεφρών» ως αίτιο της υπέρτασης, αν και αρκετές μελέτες σε ζώα έχουν επιτυχώς καταγράψει

την αυξημένη νεφρική συμπαθητική δραστηριότητα κατά την πρόκληση υπέρτασης σε πειραματικά μοντέλα [48]. Η νεφρική συμπαθητική δραστηριότητα έχει αποδειχθεί ότι αυξάνεται σε πειράματα σε κουνέλια στα οποία έχει προκληθεί υπέρταση λόγω παχυσαρκίας [49], αλλά παραμένει είτε αμετάβλητη είτε μειωμένη σε επαγόμενη από την αγγειοτενσίνη υπέρταση (καθώς και σε υπερτασικά μοντέλα άλατος – αγγειοτενσίνης) [50 - 42]. Σε αντίθεση, έμμεσες μετρήσεις της νεφρικής συμπαθητικής δραστηριότητας, όπως αυτές έχουν διεξαχθεί με τη χρήση της διάχυσης της νοραδρεναλίνης, έχουν δείξει πως είναι αυξημένες σε ανθρώπους με ιδιοπαθή υπέρταση [53]. Έτσι, η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα των νεφρών που οδηγεί σε αύξηση της απελευθέρωσης ρενίνης, της επαναρρόφησης νατρίου και των αγγειακών αντιστάσεων τα οποία συμβάλουν στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αποτελεί την κλασική θεωρία πρόκλησης της υπέρτασης.

Νεφρικά Νεύρα και Νεφρική Φλεγμονή (Θεωρία πρόκλησης Αρτηριακής Υπέρτασης από φλεγμονή στους νεφρούς επαγόμενη από τα νεφρικά νεύρα)

Εκτός από την κλασική άποψη ότι η ενεργοποίηση του «Άξονα Εγκεφάλου-Νεφρών» προκαλεί υπέρταση, μπορεί επίσης να υπάρχει μια συσχέτιση μεταξύ της δραστηριότητας των νεφρικών νεύρων και της φλεγμονής των νεφρών. Αυτή η υπόθεση υποστηρίχθηκε από πρώιμα πειραματικά μοντέλα στα οποία η ολική νεφρική απονεύρωση (δηλ. η απονεύρωση και του απαγωγού και του προσαγωγού) προστάτευσε τους νεφρούς από λοίμωξη μετά από ένεση βακίλλων του παχέος εντέρου σε σκύλους, ενώ φάνηκε πως μείωσε την πρωτεϊνουρία σε τέσσερις από τους πέντε ασθενείς με νεφρίτιδα που υποβλήθηκαν σε χειρουργική ολική νεφρική απονεύρωση [54, 55]. Πιο πρόσφατες μελέτες σε προκλινικό επίπεδο, υποστήριξαν περαιτέρω την υπόθεση ότι ο «Άξονας Εγκεφάλου-Νεφρών» εμπλέκεται στη φλεγμονή και την ίνωση των νεφρών. Συγκεκριμένα έχει φανεί αποτελεσματική

επίδραση της ολικής νεφρικής απονεύρωσης όπως παραδείγματος χάρη βελτίωση της σπειραματονεφρίτιδας [56], πρόληψη της διάμεσης ίνωσης και της φλεγμονής μετά από απόφραξη ουρητήρα [57], και μείωση της συσσώρευσης T-κυττάρων και νεφρικής ίνωσης σε πειραματικά μοντέλα αρουραίων με προκαλούμενη από την αγγειοτενσίνη II υπέρταση [58]. Επιπλέον μελέτες, υποδεικνύουν ότι τα νεφρικά νεύρα διαμεσολαβούν στη μετακίνηση και/ή ενεργοποίηση των μακροφάγων στους νεφρούς στο πειραματικό μοντέλο υπέρτασης DOCA-salt σε αρουραίους [35]. Επίσης, η ολική νεφρική απονεύρωση, φαίνεται να αποτρέπει την αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-2, IL-6) και των χημειοκινών (GRO/KC, MCP-1), χωρίς ωστόσο να αναστρέφει την εγκατεστημένη φλεγμονή των νεφρών σε DOCA-salt υπερτασικούς αρουραίους [35]. Αν και σε αυτά τα πειράματα διενεργήθηκε ολική νεφρική απονεύρωση με κατάλυση τόσο των συμπαθητικών όσο και των αισθητήριων νεφρικών νεύρων, αυτά τα αποτελέσματα πιστεύεται ότι οφείλονται κυρίως στην κατάργηση του «Άξονα Εγκεφάλου-Νεφρών».

Αισθητήρια Νεφρικά Νεύρα: Ο «Άξονας Νεφρών-Εγκεφάλου» σε παθολογικές καταστάσεις

Όπως τα νεφρικά νεύρα μπορεί να επάγουν φλεγμονή στους νεφρούς, η φλεγμονή των νεφρών (ανεξάρτητα από την αιτία), μπορεί με τη σειρά της να ενεργοποιήσει τον «Άξονα Νεφρών-Εγκεφάλου», οδηγώντας σε μια χρόνια ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και των επακόλουθων παθολογικών φαινομένων.

Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι οι κυτοκίνες που απελευθερώνονται από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, διεισδύουν στους νεφρούς ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του «Άξονα Εγκεφάλου-Νεφρών» και μπορούν να αυξήσουν την δραστηριότητα των

αισθητήριων ινών στους νεφρούς [59 - 61]. Έτσι, η αυξημένη συμπαθητική νεφρική δραστηριότητα, η οποία μπορεί να προκαλέσει υπέρταση και φλεγμονή στους νεφρούς, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αύξηση της δραστηριότητας των αισθητήριων νεφρικών νεύρων, ενδεχομένως επιδεινώνοντας περαιτέρω την κατάσταση της νόσου. Διάφορες τεχνικές νεφρικής απονεύρωσης χρησιμοποιούνται για τη διερεύνηση αυτών των αλληλεπιδράσεων. Ενώ η ολική νεφρική απονεύρωση αφαιρεί μη εκλεκτικά τόσο τα αισθητήρια όσο και τα συμπαθητικά νεφρικά νεύρα, ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει τεχνικές για την κατάλυση μόνο των αισθητήριων νεφρικών νεύρων με σκοπό τη μελέτη της συμβολής του «Άξονα Νεφρών-Εγκεφάλου» σε προκλινικά μοντέλα υπέρτασης.

Η ραχιαία ριζοτομία είναι μια τέτοια τεχνική που έχει χρησιμοποιηθεί για να στοχεύσει τα αισθητήρια νεφρικά νεύρα και να διατηρήσει τα συμπαθητικά νεφρικά νεύρα, με αποτέλεσμα την ύφεση της υπέρτασης στο μοντέλο νεφρικής βλάβης με φαινόλη [62, 63], στο μοντέλο στένωσης της νεφρικής αρτηρίας του Goldblatt [64, 65] και στο μοντέλο της επαγόμενης από την κυκλοσπορίνη-A υπέρτασης [66]. Ενώ αυτή η τεχνική διατηρεί τα συμπαθητικά νεφρικά νεύρα, δεν είναι ειδική στο να στοχεύει μόνο τα αισθητήρια νεύρα από το νεφρό, αλλά καταλύει όλα τα αισθητήρια ερεθίσματα από όλα τα όργανα στα συγκεκριμένα επίπεδα της σπονδυλικής στήλης που λαμβάνει χώρα.

Για την στοχευμένη κατάλυση των αισθητήριων νεφρικών νεύρων, έχει αναπτυχθεί σε πειραματικό επίπεδο, μια πιο επιλεκτική μέθοδος, που χρησιμοποιεί περιαξονική χορήγηση καψαϊκίνης με σκοπό την απονεύρωση μόνο των προσαγωγών νεφρικών ινών [38]. Η τεχνική αυτή έχει εφαρμοστεί σε συνδυασμό με τηλεμετρική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης σε ελεύθερα κινούμενα ζώα που έχουν υποβληθεί σε ένα νεφρικό

φλεγμονώδες μοντέλο υπέρτασης, το μοντέλο DOCA-salt. Τα αποτελέσματα της μελέτης έχουν δείξει πως στο DOCA-salt μοντέλο υπέρτασης, ολική νεφρική απονεύρωση πραγματοποιείται από την αφαίρεση των αισθητήριων νεφρικών νεύρων και όχι και των συμπαθητικών νεφρικών νεύρων, δεδομένου ότι η ολική νεφρική απονεύρωση και η απονεύρωση μόνο των προσαγωγών νεφρικών ινών ελαττώνουν την υπέρταση στο ίδιο επίπεδο [45]. Το ίδιο αποτέλεσμα έχει αποδειχθεί στο μοντέλο DOCA-salt σε ποντίκια [67], και στο μοντέλο στένωσης της μίας νεφρικής αρτηρίας του Goldblatt 2K-1C (δηλαδή με δύο νεφρούς, εκ των οποίων ο ένας έχει υποστεί στένωση) [68 – 70]. Σε συνάφεια με την υπόθεση ότι η δραστηριότητα των αισθητήριων νεφρικών νεύρων προκαλεί υπέρταση σε αυτά τα μοντέλα, οι Rossi και οι συνεργάτες του, έχουν μετρήσει άμεσα την αυξημένη νεφρική συμπαθητική δραστηριότητα στον φυσιολογικό νεφρό αναισθητοποιήτων αρουραίων του μοντέλου 2K-1C. Η αυξημένη αυτή δραστηριότητα κανονικοποιήθηκε με την εκτέλεση ολικής νεφρικής απονεύρωσης στον στενωμένο νεφρό [71]. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι τα αισθητήρια νεύρα του νεφρού προκαλούν συμπαθητικοδιεγερτικές αποκρίσεις στο μοντέλο 2K-1C, υποδηλώνοντας ότι παθολογικές καταστάσεις μπορεί να οδηγήσουν σε επικράτηση μιας συμπαθητικοδιεγερτικής κατάστασης. Ωστόσο, κάποια προκλινικά μοντέλα που παρουσιάζουν βελτίωση με την ολική νεφρική απονεύρωση, δεν επηρεάζονται από την απονεύρωση μόνο των προσαγωγών νεφρικών νεύρων όπως για παράδειγμα στο μοντέλο του αλατοευαίσθητου αρουραίου του Dahl [47]. Αυτή η διαφορά στην αποτελεσματικότητα της απονεύρωσης μόνο των προσαγωγών νεφρικών νεύρων σε διάφορα μοντέλα υπέρτασης υποδηλώνει, ότι ορισμένες αιτίες της υπέρτασης καθοδηγούνται από τα συμπαθητικά νεφρικά νεύρα, ενώ άλλες καθοδηγούνται από τα αισθητήρια νεφρικά νεύρα. Είναι απαραίτητο να διακρίνουμε ποιος άξονας

κυριαρχεί κάθε φορά τόσο σε προκλινικά μοντέλα υπέρτασης, όσο και σε κλινικές μελέτες σε ανθρώπινους, ώστε να αναπτυχθούν στο μέλλον ακόμη πιο στοχευμένες θεραπείες βασισμένες στην νεφρική απονεύρωση.

Μέθοδοι Μέτρησης της Δραστηριότητας του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος

Η επίδραση της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος δεν συμβαίνει πάντα με ομοιόμορφο τρόπο σε όλο το σώμα, αλλά συχνά κατευθύνεται προς συγκεκριμένα όργανα. Επομένως, η απόκριση κάθε οργάνου αντικατοπτρίζει την επίδραση του συμπαθητικού προς το συγκεκριμένο όργανο, αλλά όχι προς άλλους ιστούς [72, 73]. Όσον αφορά την καρδιά, η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα, αυξάνει τη χρονότροπη και ινοτρόπη δραστηριότητά της, ενώ ως προς τα αγγεία, η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα μεταβάλλει τον αγγειακό τους τόνο, συνήθως οδηγώντας σε αγγειοσύσπαση [74]. Ως προς τους νεφρούς, η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα μεταβάλλει τη λειτουργία του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης, η οποία, με τη σειρά της, επηρεάζει την επαναρρόφηση νατρίου και την αντίσταση των ενδονεφρικών αρτηριών. Στα ζώα, η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μπορεί να αξιολογηθεί με τη χρήση ηλεκτροδίων που μετρούν τη νευρική διέγερση, ή εξετάζοντας τις φυσιολογικές αποκρίσεις συγκεκριμένων οργάνων, συμπεριλαμβανομένων των νεφρών [75], της καρδιάς [76], των πνευμόνων [77] και του ήπατος [78]. Αυτές οι μετρήσεις συχνά ενισχύονται μέσω της χρήσης συγκεκριμένων αδρενεργικών ανταγωνιστών ή με τη χρήση γενετικά τροποποιημένων ζώων, τα οποία παρέχουν πληροφορίες για το ποιοι υποδοχείς ενεργοποιούνται. Στους ανθρώπους, από την άλλη πλευρά, η

ποσοτικοποίηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος είναι πιο δύσκολη. Στην επόμενη ενότητα, θα συζητήσουμε τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται σήμερα και θα εξετάσουμε τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της κάθε μιας.

Διάχυση νοραδρεναλίνης (Noradrenaline Spillover)

Μια σημαντική ανακάλυψη στις ερευνητικές μελέτες για το συμπαθητικό νευρικό σύστημα ήταν η ανάπτυξη της τεχνικής ραδιοϊχνηλάτης, βασισμένη στη μέτρηση του ρυθμού διάχυσης της νοραδρεναλίνης στο πλάσμα, στα μέσα της δεκαετίας του 1980 από τον συγγραφέα Καθηγητή Murray Esler [108]. Αυτή η μέθοδος συνίσταται σε ενδοφλέβια χορήγηση (συνήθως στην ωλένια φλέβα) σε σταθερή και συνεχή ροή μιας μικρής ποσότητας σημασμένης με ισότοπο νοραδρεναλίνης (συχνότερα ^3H). Η ταυτόχρονη λήψη φλεβικού και αρτηριακού αίματος, επιτρέπει τη διάκριση της πρόσληψης του σημασμένου νευροδιαβιβαστή και την ακριβή μέτρηση της νοραδρεναλίνης που απελευθερώνεται από τα συμπαθητικά νεύρα στο πλάσμα (διάχυση νοραδρεναλίνης σε όλο το σώμα). Η ανάλυση αίματος που λαμβάνεται από τον στεφανιαίο κόλπο ή τις νεφρικές φλέβες με ταυτόχρονη δειγματοληψία αρτηριακού αίματος, μετρά με ακρίβεια την νοραδρεναλίνη που απελευθερώνεται από ειδικά για το κάθε όργανο συμπαθητικά νεύρα, εν προκειμένω καρδιακά ή νεφρικά. Ένας περιορισμός αυτής της μεθόδου είναι ότι μετρά την περιφερική δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σε μία μόνο χρονική στιγμή και δεν επιτρέπει συνεχή παρακολούθηση. Επιπλέον, πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι σε υψηλό ρυθμό νευρικών εκφορτίσεων δεν υπάρχει πλέον γραμμική συσχέτιση με το ρυθμό διάχυσης της νοραδρεναλίνης, αφού η νοραδρεναλίνη που απελευθερώνεται από τα νευρικά τελικά σημεία φτάνει σε ένα πλατό [79]. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος αποτελεί εξέταση εκλογής για τη μελέτη στις

συμπαθητικής δραστηριότητας, και έχει χρησιμοποιηθεί για την καταγραφή μεταβολών στη συμπαθητική νεύρωση της καρδιάς, των νεφρών και των σκελετικών μυών. Αυτή η τεχνική έχει χρησιμοποιηθεί σε πολυάριθμες μελέτες για την ανάδειξη της σημασίας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην παθογένεια της ιδιοπαθούς υπέρτασης. Συγκεκριμένα, έχει φανεί πως ενώ η ελεύθερη νοραδρεναλίνη γενικότερα, σε όλο το σώμα, ήταν περίπου 20-25% υψηλότερη σε ανθρώπους με υπέρταση σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν υπέρταση, υπήρχε μια πιο εκλεκτική αύξηση στην απελευθέρωση αυτού του νευροδιαβιβαστή από τα καρδιακά και νεφρικά συμπαθητικά νεύρα σε υπέρτασικούς ανθρώπους, υποδεικνύοντας ότι οι νεφροί και η καρδιά είναι τα δύο κύρια όργανα που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της υπέρτασης στον άνθρωπο [109].

Μικρονευρογραφία

Η μικρονευρογραφία επιτρέπει την άμεση καταγραφή της μεταγαγγλιακής δραστηριότητας του απαγωγού συμπαθητικού νεύρου προς το περονιαίο νεύρο είτε από πολλαπλές ίνες, είτε και πιο εκλεκτικά από από μία μόνο νευρική ίνα, η οποία νευρώνει είτε τα αγγεία των σκελετικών μυών [συμπαθητική δραστηριότητα μυϊκών νεύρων (MSNA)] είτε το δέρμα (συμπαθητική δραστηριότητα νεύρων του δέρματος [SSNA]). Ο τόνος των σκελετικών μυών είναι κύριος ρυθμιστικός παράγοντας της ροής και της αγγειακής αντίστασης. Οι πρόσφατες τεχνολογικές βελτιώσεις έχουν καταστήσει εφικτή την καταγραφή της συμπαθητικής δραστηριότητας μεμονωμένων νευρικών ινών στον άνθρωπο [80, 81], η οποία έχει βρεθεί ότι αντικατοπτρίζει τις καταγραφές από ολόκληρο το νεύρο [82, 83]. Η μικρονευρογραφία εκτελείται με τη χρήση δύο μικροηλεκτροδίων (διάμετρος άκρης: 1–5 μm). Το ένα ηλεκτρόδιο καταγράφει τα δυναμικά από τις συμπαθητικές ίνες του περονιαίου νεύρου, και το δεύτερο ηλεκτρόδιο που τοποθετείται σε απόσταση 2–3 cm μακριά από το πρώτο,

λειτουργεί ως ηλεκτρόδιο αναφοράς. Η συμπαθητική δραστηριότητα των νεύρων που καταγράφεται με την MSNA συγχρονίζεται με τον καρδιακό ρυθμό, σε αντίθεση με τις ώσεις του SSNA η δραστηριότητα των οποίων είναι μεν ανεξάρτητη από τον καρδιακό ρυθμό, ωστόσο είναι ευαίσθητη σε εξωτερικά ερεθίσματα (π.χ. θόρυβος, θερμοκρασία, υπεριδρωσία). Μαζί με την καταγραφή της δραστηριότητας του νεύρου, είναι ζωτικής σημασίας να καταγράφεται ο καρδιακός ρυθμός (παλμό με παλμό), ο ρυθμός αναπνοών και η αρτηριακή πίεση ώστε να διασφαλίζεται μια ολοκληρωμένη και ακριβής αξιολόγηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Μελέτες δείχνουν ότι ενώ οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στο ίδιο άτομο είναι εξαιρετικά συνεπείς, υπάρχει μια διακύμανση έως και 10 φορές στη συμπαθητική νευρική δραστηριότητα που καταγράφεται μεταξύ μη υπερτασικών ατόμων [84–86]. Αυτή η μεταξύ των ατόμων μεταβλητότητα φαίνεται να οφείλεται σε διαφορές που φυσιολογικά παρατηρούνται από άτομο σε άτομο, παρά σε τεχνικές διαφορές κατά τη διάρκεια της καταγραφής. Τα πλεονεκτήματα της μικρονευρογραφίας είναι:

1. η ακριβής αξιολόγηση της συμπαθητικής δραστηριότητας του μυϊκού νεύρου (MSNA) σε ηρεμία,
2. η σύγκριση της συμπαθητικής δραστηριότητας μεταξύ επιλεγμένων ομάδων (π.χ. υγιείς μάρτυρες, ασθενείς),
3. η δυνατότητα παρακολούθησης ταυτόχρονα σε μία καταγραφή των αλλαγών στη ρύθμιση του κυκλοφορικού συστήματος σε απάντηση σε διάφορα ερεθίσματα (π.χ. αριθμητικό τεστ, ισομετρικό τεστ, δοκιμή ψυχρής πίεσης)
4. ο προσδιορισμός των μηχανισμών που επηρεάζουν την τονική διέγερση του συμπαθητικού συστήματος (αρτηριακοί χημειούποδοχείς, αρτηριακοί τασεοϋποδοχείς, καρδιοπνευμονικοί τασεοϋποδοχείς).

Η MSNA προτείνεται συχνά ως τρόπος μέτρησης της συνολικής συμπαθητικής δραστηριότητας. Αν και η MSNA συσχετίζεται με τη διάχυση της νοραδρεναλίνης, μετρά μόνο τη συμπαθητική δραστηριότητα των μυϊκών νεύρων της υπό μελέτης περιοχής. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, οι τοπικές διαφορές στον συμπαθητικό τόνο δεν επιτρέπουν απαραίτητα γενικεύσεις από ένα σύστημα οργάνων σε άλλο [87]. Η καταγραφή της MSNA είναι ένα πολύτιμο εργαλείο, όμως απαιτεί εξειδικευμένο εργαστήριο, εξειδικευμένο εξοπλισμό και εξειδικευμένο προσωπικό. Εξαιτίας αυτού, δεν χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη.

Μεταβλητότητα της Καρδιακής Συχνότητας και της Αρτηριακής Πίεσης

Μία άλλη ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την εκτίμηση της συμπαθητικής δραστηριότητας είναι η ανάλυση φάσματος ισχύος της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης. Η μέθοδος αυτή εντοπίζει ταλαντώσεις - διακυμάνσεις στην καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση που επάγονται από το σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης, τους συμπαθητικούς και παρασυμπαθητικούς νευρώνες, καθώς και από την περιοχική έκκριση αγγειοδραστικών παράγοντων όπως το μονοξείδιο του αζώτου. Το μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι πως, η αξιολόγηση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας απαιτεί συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική ή παλμική παρακολούθηση, ενώ η αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης απαιτεί συνήθως σταθερές ενδαρτηριακές μετρήσεις. Άλλες μέθοδοι, όπως είναι η ανάλυση Fourier αλλά και παρόμοιες τεχνικές, επιτρέπουν τη διάκριση της επίδρασης του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού συστήματος στην καρδιακή συχνότητα. Πιο συγκεκριμένα, η ανάλυση Fourier βασίζεται στο γεγονός ότι το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα λειτουργούν σε διαφορετικά φάσματα συχνότητων: το συμπαθητικό ρυθμίζει τις χαμηλής συχνότητας ταλαντώσεις, ενώ το παρασυμπαθητικό επηρεάζει τόσο της χαμηλής όσο

και τις υψηλής συχνότητας ταλαντώσεις - διακυμάνσεις της καρδιακής συχνότητας. Έτσι, η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας που υπολογίζεται από το λόγο των χαμηλής προς των υψηλής συχνότητας ταλαντώσεων, αντικατοπτρίζει την επίδραση του συμπαθητικού στην ρύθμιση του καρδιαγγειακού συστήματος [88 – 90]. Για παράδειγμα, ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αυξημένη καρδιακή συχνότητα και μειωμένη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, που και τα δύο σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα [91 - 93]. Ένας σημαντικός περιορισμός αυτής της μεθόδου είναι ότι κανένα μεμονωμένο φάσμα καρδιακής συχνότητας δεν είναι εκλεκτικό για τη συμπαθητική δραστηριότητα, καθώς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η αναπνοή και σήματα από τασεοϋποδοχείς επηρεάζουν τη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας [92, 94].

Αντίστοιχα, η μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης αυξάνεται σε καταστάσεις με αυξημένο συμπαθητικό τόνο και συσχετίζεται με αυξημένη MSNA [95]. Το εύρος των χαμηλής συχνότητας ταλαντώσεων της αρτηριακής πίεσης αποτελεί μια έμμεση αξιολόγηση της συμπαθητικής δραστηριότητας. Η αυξημένη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Οι ταλαντώσεις υψηλής συχνότητας εξαρτώνται από τις αναπνευστικές κινήσεις, ενώ οι ταλαντώσεις – διακυμάνσεις χαμηλής συχνότητας φανερώνουν την περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ του αγγειοκινητικού τόνου, της αγγειακής αντίστασης, των ορμονικών και των νευρικών παραγόντων. Παρόμοια με τη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, η χρήση της ανάλυσης φάσματος για τη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης περιορίζεται εξαιτίας της εξάρτησής της από διάφορους παράγοντες, που μειώνουν την ειδικότητά της και κατ' επέκταση τη χρήση της στην κλινική πράξη [88, 96].

Η καρδιακή συχνότητα ως βιοδείκτης της συμπαθητικής δραστηριότητας στην υπέρταση

Η αυξημένη καρδιακή συχνότητα αν και έχει προταθεί ως ένας απλός και εύκολα μετρήσιμος δείκτης της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η άμεση συσχέτιση τους είναι πολύπλοκη καθώς φαίνεται ότι η καρδιακή συχνότητα βρίσκεται μόνο υπό μερικό έλεγχο από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα [110]. Μελέτες που διεξήχθησαν με τη χρήση μικρονευρογραφίας βρήκαν ότι η MSNA και η καρδιακή συχνότητα επιδρούν αλληλένδετα στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης [111]. Σε υγιή άτομα, χωρίς υπέρταση (μόνο άρρενες όχι γυναίκες) με αυξημένη καρδιακή συχνότητα, τα υψηλότερα επίπεδα MSNA έχουν συνδεθεί με υψηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση και πίεση παλμού, ενώ δεν έχει αναδειχθεί παρόμοια σχέση σε άτομα με χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα [111]. Η συσχέτιση μεταξύ καρδιακής συχνότητας στην ηρεμία και MSNA, στην ιδιοπαθή υπέρταση, είναι πολύπλοκη και μη πλήρως κατανοητή. Η καρδιακή συχνότητα έχει καθιερωθεί ως μη αξιόπιστος δείκτης της συνολικής συμπαθητικής δραστηριότητας καθώς δεν έχει βρεθεί συσχέτιση σε μετρήσεις ιατρού που έγιναν μεταξύ αυτής και της MSNA σε ύπτια θέση στην ιδιοπαθή υπέρταση [112]. Η περιπατητική καταγραφή της καρδιακής συχνότητας φαίνεται να είναι καλύτερος δείκτης κινδύνου σε σχέση με καταγραφές της καρδιακής συχνότητας που γίνονται στο ιατρείο με το ηλεκτροκαρδιογράφημα [113]. Όταν πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης με εικοσιτετράωρη περιπατητική καταγραφή (ABPM), παρατηρήθηκε άμεση σχέση μεταξύ της MSNA και της ημερήσιας και νυχτερινής καρδιακής συχνότητας όπως καταγράφηκαν στην ABPM σε μεγάλο δείγμα ασθενών με μη θεραπευμένη ιδιοπαθή υπέρταση και μάλιστα ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος και το φύλο [114]. Επιπρόσθετη και πιο στοχευμένη τεκμηρίωση προέρχεται από μια μελέτη που

εφάρμοσε την μέθοδο της αραίωση ισοτόπων για τη μέτρηση της διάχυσης της νοραδρεναλίνης τόσο ολόκληρου του σώματος, όσο και πιο συγκεκριμένα στην καρδιά και τους νεφρούς, με στόχο την καθιέρωση της αυξημένης καρδιακής συχνότητας ως βιοδείκτη του συμπαθητικού νευρικού συστήματος [110]. Η μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με υπέρταση άνευ φαρμακευτικής αγωγής, και σε υγιείς μάρτυρες, διαλεύκανε περαιτέρω τον ρόλο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Θα πρέπει να τονιστεί πως στην ιδιοπαθή υπέρταση, η δραστηριότητα του συμπαθητικού διαφοροποιείται από άτομο σε άτομο, χωρίς απαραίτητα να περιλαμβάνει ταυτόχρονα όλες τις εκφάνσεις της αυξημένης συμπαθητικής δραστηριότητας. Μια αυξημένη καρδιακή συχνότητα σε ασθενείς με υπέρταση συσχετίστηκε άμεσα μόνο με την καρδιακή διάχυση της νοραδρεναλίνης, αλλά όχι με την νεφρική, ούτε και με την συνολική έκκριση αδρεναλίνης. Σε αυτή τη μελέτη, το 67% της διακύμανσης της καρδιακής συχνότητας αποδόθηκε σε διαφορές στην καρδιακή συμπαθητική δραστηριότητα. Ενώ η ιδιοπαθής αρτηριακή υπέρταση χαρακτηρίζεται από έναν σημαντικά αυξημένο μέσο καρδιακό, νεφρικό και ολικού σώματος ποσοστό διάχυσης νοραδρεναλίνης, δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της καρδιακής και νεφρικής διάχυσης νοραδρεναλίνης, καθώς και της συνολικής έκκρισης αδρεναλίνης σε υπερτασικούς ασθενείς. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ξεκάθαρα ότι μια αυξημένη καρδιακή συχνότητα αποτελεί έγκυρο δείκτη μόνο της καρδιακής συμπαθητικής ενεργότητας. Τοπικές για κάθε όργανο διαφοροποιήσεις στη συμπαθητική δραστηριότητα σε ανθρώπους με σοβαρού βαθμού υπέρταση δείχνουν πως δεν υπάρχει μια απλή και αξιόπιστη δοκιμασία που θα μπορούσε να αποτελέσει αντιπροσωπευτικό δείκτη κάθε συμπαθητικής δραστηριότητας στην υπέρταση [110].

Ευαισθησία του Αντανακλαστικού των Τασεούποδοχέων

Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος καταστέλλει το αντανακλαστικό των τασεοϋποδοχέων των αρτηριών, όπως φαίνεται και από το γεγονός πως το αντανακλαστικό των καρωτιδικών τασεοϋποδοχέων είναι μειωμένο σε ζώα και ανθρώπους με καρδιαγγειακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένης της αρτηριακή υπέρτασης και της καρδιακής ανεπάρκειας [97, 98]. Αντιστρόφως, η αποτελεσματική θεραπεία αυτών των νόσων βελτιώνει την ευαισθησία του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων. Η ευαισθησία του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων ορίζεται ως η μεταβολή στο διάστημα μεταξύ των παλμών (σε χιλιοστά του δευτερολέπτου) ανά μονάδα μεταβολής της αρτηριακής πίεσης και συνήθως ποσοτικοποιείται ως συνάρτηση κλίσης ή απόδοσης [99]. Αρχικά, η ευαισθησία του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων αξιολογούνταν με αγγειοσυσπαστικούς παράγοντες που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση και αντανακλαστικά μειώνουν την καρδιακή συχνότητα, επηρεάζοντας έτσι το διάστημα μεταξύ των παλμών. Νεώτερες μέθοδοι αξιολόγησης της ευαισθησίας του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων μετρούν τη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης συνεχώς μέσω μη επεμβατικών συσκευών παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης. Ένας σημαντικός περιορισμός αυτής της μεθόδου είναι ότι η αξιολόγηση της ευαισθησίας του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων απαιτεί οι ασθενείς να βρίσκονται σε φυσιολογικό φλεβοκομβικό ρυθμό, καθώς ακόμα και στατιστικά μικρή ποσότητα θορύβου μπορεί εύκολα να μεταβάλει την ανάλυση.

Ευαισθησία του Αντανακλαστικού των Χημειοϋποδοχέων

Προκλινικές μελέτες σε ζώα και χειρουργικές μελέτες σε ανθρώπους έχουν αναδείξει τη σημασία του περιφερικού χημειοαντανακλαστικού στην διέγερση της συμπαθητικής δραστηριότητας μιας, στην αύξηση της νεφρικής συμπαθητικής

δραστηριότητας και στην αναστολή του αντανακλαστικού των τασεοϋποδοχέων [100, 101, 102 – 104]. Η περιφερική ευαισθησία των χημειοϋποδοχέων, αξιολογείται κλινικά με τη μέτρηση της απόκρισης του αερισμού, της καρδιακής συχνότητας και/ή της αρτηριακής πίεσης είτε σε αναστολή είτε σε διέγερση των περιφερικών χημειοϋποδοχέων μέσω χορήγησης διαφορετικών εισπνεόμενων μείγματος αερίων ή έγχυσης φαρμάκων που διεγείρουν ή αναστέλλουν τους χημειοϋποδοχείς [105 - 107]. Η αυξημένη ευαισθησία του αντανακλαστικού των χημειοϋποδοχέων αντικατοπτρίζει τη δυσλειτουργία του αυτόνομου καρδιαγγειακού ελέγχου και συνδέεται με την ανάπτυξη και / ή την εξέλιξη νόσων όπως η καρδιακή ανεπάρκεια και η αρτηριακή υπέρταση.

Η επίδραση της Απονεύρωσης των νεφρικών αρτηριών στην δραστηριότητα του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος σε Προκλινικές Μελέτες

Η αμφοτερόπλευρη απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών έχει βρεθεί ότι εμποδίζει την ανάπτυξη υπέρτασης ή μειώνει την αρτηριακή πίεση σε έναν μεγάλο αριθμό ζωικών πειραματικών μοντέλων με υπέρταση συμπεριλαμβανομένων της γονιδιακής, της αλατοευαίσθητης υπέρτασης και της υπέρτασης οφειλόμενη σε παχυσαρκία [115].

Επίδραση της νεφρικής συμπαθητικής απονεύρωσης στην νεφρική νοραδρεναλίνη και στην ιστολογία των νεύρων.

Σε πειραματικές μελέτες, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της απονεύρωσης, χρησιμοποιήθηκε η συγκέντρωση της νοραδρεναλίνης στον νεφρικό ιστό. Σε υπερτασικούς αρουραίους, τρεις μήνες μετά την υποβολή τους σε νεφρική απονεύρωση με τη χρήση ραδιοσυχνότητας φάνηκε πως επιπλέον της μείωσης της αρτηριακής πίεσης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην νορεπινεφρίνη του

νεφρικού ιστού, και σε ιστολογικό επίπεδο, διαταραχή των νεφρικών νευρικών ινών και της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος [116].

Η επίδραση της απονεύρωσης των νεφρικών αρτηριών με τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων στη νεφρική λειτουργία, την αρτηριακή πίεση, τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης του νεφρού και της ιστολογίας των νευρικών ινών που εντοπίζονται κατά μήκος των νεφρικών αρτηριών μελετήθηκε σε παχύσαρκους υπερτασικούς σκύλους, ένα πειραματικό μοντέλο που μιμείται στενά τις καρδιονεφρικές και μεταβολικές αλλαγές που παρατηρούνται και σε παχύσαρκους υπερτασικούς ανθρώπους [117]. Στις οχτώ εβδομάδες παρακολούθησης μετά την διακαθετηριακή νεφρική απονεύρωση τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και της νορεπινεφρίνης του νεφρικού φλοιού συνολικά μειώθηκαν κατά 42% σε σύγκριση με τους σκύλους της ομάδας ελέγχου. Ιστολογικές τομές της υπό μελέτη νεφρικής αρτηρίας έδειξαν ότι περίπου το 46% των νεφρικών νεύρων εμφάνιζαν τραυματισμό-βλάβη μετά από την από την νεφρική απονεύρωση. Η βλάβη των νεφρικών νεύρων ήταν περισσότερο επικρατούσα σε απόσταση 0,28–3,5 mm από τον αυλό της νεφρικής αρτηρίας, καθώς το 90% των τραυματισμένων νεύρων βρίσκονταν σε αυτή την περιοχή. Μια ενδιαφέρουσα απόρροια της μελέτης ήταν η παρατήρηση ότι τα σημεία κατάλυσης των νεφρικών νεύρων όπως αυτά χαρακτηρίστηκαν ως περινευρική ίνωση, νέκρωση και απώλεια νευρώνων, σημειώθηκαν στο 49% των νεύρων που βρίσκονταν κοντά στο διχασμό της νεφρικής αρτηρίας, στο 38% των νεύρων στην κύρια νεφρική αρτηρία και στο 63% των νεύρων κοντά στο στόμιο της νεφρικής αρτηρίας [117].

Η επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης στα προσαγωγά και απαγωγά νεύρα.

Μια μελέτη, εξέτασε περαιτέρω την αποτελεσματικότητα της συμπαθητικής νεφρικής απονεύρωσης που διενεργήθηκε και στα προσαγωγά - αισθητήρια και στα απαγωγά

- συμπαθητικά νεφρικά νεύρα, καθώς και τον μετέπειτα βαθμό πιθανής λειτουργικής και ανατομικής επανανεύρωσης στους 5,5 και 11 μήνες παρακολούθησης σε 6 νορμοτασικά πρόβατα μετά από διακαθετηριακή νεφρική απονεύρωση [118]. Αμέσως μετά την απονεύρωση, η συμπαθητική δραστηριότητα των νεφρικών νεύρων και η απόκρισή τους σε ηλεκτρικές διεγέρσεις είχε καταργηθεί. Αντίθετα, ήταν σε φυσιολογικά επίπεδα στους 11 μήνες μετά την απονεύρωση. Η ανοσοϊστοχημική χρώση για τα νεφρικά απαγωγά και νεφρικά προσαγωγά νεύρα καθώς και για τα επίπεδα της νεφρικής νοραδρεναλίνης ήταν φυσιολογικά 11 μήνες μετά την απονεύρωση. Ενώ κατά την νεφρική απονεύρωση καταλύθηκαν αποτελεσματικά τα νεφρικά προσαγωγά και απαγωγικά νεύρα σε φυσιολογικά πρόβατα, χωρίς υπέρταση, στους 11 μήνες μετά την νεφρική απονεύρωση, οι λειτουργικές αποκρίσεις των προσαγωγών και απαγωγών νεύρων σε ηλεκτρική διέγερση είχαν ομαλοποιηθεί, ακολουθώντας την κανονική ανατομική κατανομή των προσαγωγών και απαγωγών νεφρικών νεύρων, υποδηλώνοντας έτσι μια επανανεύρωση [118].

Η ανατομία των νεφρικών νεύρων μέσα από ανθρώπινες νεκροτομικές μελέτες

Τα επίπεδα της νεφρικής απονεύρωσης που απαιτούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης παραμένουν άγνωστα. Η διαφορετική κλινική ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης στην νεφρική απονεύρωση ως αποτέλεσμα ανεπαρκούς ή μη βέλτιστης κατάλυσης παραμένει άγνωστη, μιας και δεν υπάρχουν μετρήσεις της αποτελεσματικότητας της κατάλυσης κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Νεκροτομικές μελέτες σε ανθρώπους έχουν διευρύνει τις γνώσεις μας σχετικά με την ανατομία των νεφρικών νεύρων και της θέσης τους στον αυλό της νεφρικής αρτηρίας, που πιθανώς να εξηγούν τη μεταβλητότητα των τιμών της αρτηριακής πίεσης ως απόκριση στην νεφρική απονεύρωση. Κατάλυση του άπω τμήματος της νεφρικής αρτηρίας όπου τα απαγωγά νεύρα βρίσκονται πλησιέστερα του αυλού της νεφρικής αρτηρίας σε

συνδυασμό με κατάλυση και των κλάδων της νεφρικής αρτηρίας φάνηκε να είναι πιο αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων της νορεπινεφρίνης των νεφρών [119]. Οι νευρικές ίνες μέχρι και πριν το διχασμό της νεφρικής αρτηρίας δεν συγκλίνουν πλήρως [120]. Έτσι, η σημαντικού βαθμού μεταβλητότητα της νεύρωσης των νεφρών που εμφανίζει κάθε άτομο μπορεί να επηρεάσει τα επίπεδα της αποτελεσματικότητας της απονεύρωσης των νεφρών. Αυτή η υπόθεση αποτέλεσε το εφαλτήριο για την έναρξη μιας σειράς μελετών σε προκλινικά μοντέλα και σε ανθρώπους με αρτηριακή υπέρταση.

Επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης στην συγκέντρωση της νοραδρεναλίνης ανάλογα με την ανατομία της νεφρικής αρτηρίας

Ο αντίκτυπος των διαφορετικών θέσεων κατάλυσης στην αποτελεσματικότητα απονεύρωσης με τη χρήση καθετήρα ραδιοσυχνότητας έχει εξεταστεί σε χοίρους [121]. Σε αυτή τη μελέτη, η αύξηση του αριθμού των βλαβών (4, 8 και 12) στην κύρια νεφρική αρτηρία μείωσε σημαντικά τις συγκεντρώσεις της νοραδρεναλίνης στον νεφρικό φλοιό ($-71 \pm 27\%$) αλλά δεν είχε σαφή επίδραση στη σχέση μεταξύ δόσης-απόκρισης ανάμεσα στην συγκέντρωση της νοραδρεναλίνης και στην πυκνότητα των νευραξόνων. Αντιθέτως, στοχευμένη κατάλυση των κλάδων της νεφρικής αρτηρίας οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση της νοραδρεναλίνης ($-83 \pm 21\%$). Η εφαρμογή μονήρους κυκλοτερούς κατάλυσης στην κύρια νεφρική αρτηρία σε συνδυασμό με κατάλυση των κλάδων συσχετίστηκε με τη μεγαλύτερη μείωση στην νοραδρεναλίνη ($-92 \pm 9\%$) και τη μικρότερη μεταβλητότητα. Η πραγματοποίηση δύο κυκλοτερών καταλύσεων στην κύρια νεφρική αρτηρία και στους κλάδους, μείωσε περισσότερο τη νεφρική νοραδρεναλίνη συγκριτικά με την κατάλυση μόνο της κύριας αρτηρίας αλλά όχι συγκριτικά με την μονήρη κυκλοτερή κατάλυση ($-91 \pm 11\%$). Σημαντική μείωση

στην πυκνότητα των νευραξόνων στον νεφρικό φλοιό παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες που υποβλήθηκαν σε απονεύρωση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Περαιτέρω μετρήσεις της αποτελεσματικότητας της νεφρικής απονεύρωσης με τη χρήση της νεφρικής νοραδρεναλίνης ως βιοδείκτη, προέρχεται από μελέτη σε υγιείς χοίρους [122]. Στη μελέτη αυτή η επαρκής κατάλυση των νεφρικών νεύρων τεκμηριώθηκε από την μείωση της νοραδρεναλίνης κατά $-78,3\%$ όταν πραγματοποιούνταν μία κατάλυση ανά αρτηρία και κατά $-88,1\%$ όταν πραγματοποιούνταν μια πλήρης κατάλυση σε όλο το μήκος της αρτηρίας στον απονευρωμένο νεφρό, σε σύγκριση με τον ετερόπλευρο – μη απονευρωμένο, 7 ημέρες μετά την παρέμβαση. Ωστόσο, στις 28 ημέρες παρακολούθησης, η μείωση των επιπέδων της νοραδρεναλίνης ήταν σημαντικά μικρότερη, -40% μετά την εφαρμογή μόνο μιας κατάλυσης ανά αρτηρία και -59% μετά από πλήρη κατάλυση σε όλο το μήκος της αρτηρίας. Ενώ η ακριβής αιτία της αύξησης της νεφρικής νοραδρεναλίνης με την πάροδο του χρόνου είναι άγνωστη και μπορεί να υποδηλώνει μια επανανεύρωση, πιθανότατα οφείλεται στην ύφεση της αρχικής φλεγμονώδους απάντησης και στην πιθανή επούλωση των εκφυλισμένων νευρικών δεσμίδων [122]. Η ιστολογική ανάλυση των νευρικών ινών αποκάλυψε ότι στις 7 ημέρες οι μορφολογικές αλλαγές που συμβαίνουν στα προσβεβλημένα νεύρα περιελάμβαναν εκφυλιστικές, νεκρωτικές ή χρόνιες αλλαγές, δηλαδή περινευρική ίνωση και ατροφία νεύρων, ενώ στις 28 ημέρες, μόνο χρόνιες αλλαγές εντοπίστηκαν. Περισσότερα νεύρα (29%) παρέμειναν ανεπηρέαστα μετά από την εφαρμογή μιας κατάλυσης, ενώ μόνο το 15% των νεύρων δεν επηρεάστηκαν μετά από πλήρη κατάλυση σε όλο το μήκος της αρτηρίας [122]. Από τη μελέτη προτείνεται ως επαρκή απονεύρωση των νεφρικών νεύρων μια κατάλυση κατά μήκος όλης της αρτηρίας, όπως αυτή καταδεικνύεται από μεταβολές στα επίπεδα της νεφρικής νοραδρεναλίνης

και από την ανοσοϊστοχημική χρώση για τα απαγωγά νεύρα, παρέχοντας έτσι έδαφος για εκτενέστερη μελέτη με στόχο την ανάδειξη της καλύτερης μεθόδου απονεύρωσης που θα προσφέρει τη μικρότερη δυνατή μεταβλητότητα στην απόκριση σε αυτή τη θεραπεία.

Η αποτελεσματικότητα της νεφρικής απονεύρωσης όταν αυτή πραγματοποιείται σε διαφορετικές περιοχές της νεφρικής αρτηρίας αξιολογήθηκε μετρώντας τα επίπεδα της νοραδρεναλίνης σε 14 χοίρους [123]. Η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών μείωσε τη νεφρική νοραδρεναλίνη κατά 12% όταν αυτή διενεργούταν στην έκφυση της νεφρικής αρτηρίας, κατά 45% όταν πραγματοποιούταν στον διχασμό της κύριας νεφρικής αρτηρίας και κατά 74% όταν πραγματοποιούταν σε κλάδους της νεφρικής αρτηρίας δυο εβδομάδες μετά τη παρέμβαση. Ο αριθμός των νεφρικών νεύρων ήταν μεγαλύτερος στους κλάδους της νεφρικής αρτηρίας και στην κύρια αρτηρία συγκριτικά με τον αριθμό των νεύρων που εντοπίζονταν στην έκφυση της νεφρικής αρτηρίας και η μέση απόσταση από τον αυλό της νεφρικής αρτηρίας ήταν μεγαλύτερη για τα νεύρα που βρίσκονταν στην έκφυση και μικρότερη για τα νεύρα που βρίσκονταν στους κλάδους της νεφρικής αρτηρίας. Η νεφρική απονεύρωση μείωσε σημαντικά την νοραδρεναλίνη που εκκρίνεται από τους νεφρούς όταν εκτελέστηκε στους κλάδους της νεφρικής αρτηρίας πιο κοντά στο νεφρικό παρέγχυμα, υποδηλώνοντας ότι η αυξημένη αποτελεσματικότητα της νεφρικής απονεύρωσης όταν διενεργείται στους κλάδους της νεφρικής αρτηρίας μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός πως στις συγκεκριμένες θέσεις εντοπίζεται μεγαλύτερος αριθμός νεύρων που βρίσκονται κοντά στον αυλό της αρτηρίας.

Η επίδραση της Απονεύρωσης των νεφρικών αρτηριών στην δραστηριότητα του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος σε Κλινικές Μελέτες

Επίδραση της διακαθετηριακής συμπαθητικής απονεύρωσης των νεφρικών αρτηριών στην διάχυση της νοραδρεναλίνης.

Στην πρώτη ανθρώπινη εφαρμογή της διακαθετηριακής νεφρικής απονεύρωσης χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της ραδιοϊχνηλάτησης για την αξιολόγηση της απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών (νοραδρεναλίνη) από το νεφρό στην κυκλοφορία πριν και μετά την νεφρική απονεύρωση [124]. Αυτή η μελέτη αποκάλυψε μια σημαντική μείωση στην διάχυση νοραδρεναλίνης από τους νεφρούς κατά 47% (95% CI 28–65%) 1 μήνα μετά από αμφοτερόπλευρη απονεύρωση, συνοδευόμενη από μια μείωση στην έκκριση της ρενίνης και μια αύξηση στη νεφρική αιμάτωση, επιβεβαιώνοντας μια επιτυχή απονεύρωση των απαγωγικών νεφρικών νεύρων [125]. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της νεφρικής απονεύρωσης όπως αξιολογήθηκε με τη μέθοδο της διάχυσης της νοραδρεναλίνης βρέθηκε να είναι ελλιπής και ανομοιόμορφη μεταξύ των ασθενών που απονευρώθηκαν, υποδεικνύοντας ότι η επίτευξη μια επιτυχούς κατάλυσης δεν είναι τεχνικά εύκολη [126].

Επίδραση της αφαίρεσης του νεφρού στην MSNA

Κλινικές παρατηρήσεις σε ανθρώπους υποστηρίζουν την υπόθεση πως προσαγωγά σήματα που εκλύονται από τον πάσχοντα νεφρό, οδηγούν στην ενεργοποίηση του κεντρικού νευρικού συμπαθητικού συστήματος και την αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας [127], ακόμη και σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με απουσία ουραιμίας, όταν ο εγγενής παθολογικός νεφρός δεν αφαιρείται [128]. Αντίθετα, όταν πραγματοποιείται αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή και των δύο εγγενών νεφρών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού έχει φανεί πως μειώνεται ή

ακόμη και ομαλοποιείται η MSNA, επιβεβαιώνοντας τη συμβολή των νεφρικών προσαγωγών σημάτων από τον πάσχοντα νεφρό προς τις κεντρικές ρυθμιστικές δομές του εγκεφάλου στην αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας και την πρόκληση υπέρτασης. Σύμφωνα λοιπόν με αυτή την υπόθεση, η αμφοτερόπλευρη νεφρεκτομή έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, προτείνοντάς την ως μια θεραπευτική επιλογή γι' αυτή την ομάδα ασθενών [129]. Όλα τα παραπάνω οδήγησαν σε μελέτες σε ζώα και παρείχαν τις πρώτες αποδεδειγμένες ενδείξεις ότι η κατάλυση των απαγωγών και προσαγωγών νεύρων είναι πιθανό να οδηγήσει είτε σε μια άμεση μείωση της αρτηριακής πίεσης ή / και να τροποποιήσει άλλους μηχανισμούς (π.χ. νεφρικούς χημειούποδοχείς ή τασεοϋποδοχείς), με ένα μη πλήρως κατανοητό μηχανισμό, συμβάλλοντας στη μακροχρόνια ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης. Ενώ η δραστηριότητα των προσαγωγών αισθητήριων νευρικών ινών δεν μπορεί να μετρηθεί άμεσα στον άνθρωπο, δύναται να εκτιμηθεί μέσω της MSNA και της χορήγησης αδενοσίνης που ως γνωστόν αυξάνει τον συμπαθητικό τόνο μέσω ενεργοποίησης των προσαγωγών νεύρων συμπεριλαμβανομένων και των χημειούποδοχέων. Μελέτες παρατήρησης της νεφρικής απονεύρωσης προσπάθησαν να εξετάσουν τα προσαγωγά νεύρα μέσω έγχυσης αδενοσίνης και επεμβατικής μέτρησης της αρτηριακής πίεσης παλμό προς παλμό πριν και μετά την απονεύρωση. Ωστόσο η πρόκληση αυτών των μελετών σε ανθρώπους έγκειται όχι μόνο στον πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (σε δευτερόλεπτα) της αδενοσίνης, αλλά και στην επίπτωση της χρήσης ηρεμιστικών και αναλγητικών που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της επέμβασης στην αρτηριακή πίεση και την απόκριση του συμπαθητικού συστήματος.

Η δεύτερη μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της σημασίας των προσαγωγών αισθητήριων νεύρων σε ανθρώπους με σκοπό την αξιολόγηση της ποιότητας της νεφρικής απονεύρωσης (πλήρη ή μη κατάλυση) και της πιθανής πρόβλεψης της απόκρισης της αρτηριακής πίεσης σε αυτή, είναι η διέγερση των νεφρικών νεύρων με τη χρήση ρεύματος υψηλής συχνότητας. Αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει μια σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης ως απόκριση στη νευρική διέγερση μετά από νεφρική απονεύρωση [130] αλλά όχι στις μη απονευρωμένες επικουρικές νεφρικές αρτηρίες [131]. Ενώ η ηλεκτρική διέγερση των νεφρικών νεύρων και η επακόλουθη απόκριση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να βοηθήσει στην εύρεση της βέλτιστης τοποθέτησης του καθετήρα κατάλυσης με στόχο την πραγματοποίηση μιας πιο αποτελεσματικής απονεύρωσης, πιθανώς μόνο στην κύρια αρτηρία, αυτή η προσέγγιση, έχει περιορισμούς, λόγω του πόνου που προκαλείται στους ασθενείς και την ανάγκη για χορήγησης γενικής αναισθησίας η οποία με τη σειρά της επηρεάζει το συμπαθητικό και κατ' επέκταση τις τιμές της αρτηριακής πίεσης.

Επίδραση της διακαθετηριακής συμπαθητικής απονεύρωσης των νεφρικών αρτηριών στην MSNA

Η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της ανθεκτικής υπέρτασης και έχει τεκμηριωθεί με τη διενέργεια MSNA σε μεταγαγγλιακές απαγωγές δεσμίδες [132] και ίνες [133], παρά την χρήση αντιυπερτασικής θεραπείας με πολλαπλά φάρμακα που καταστέλλουν την συμπαθητική δραστηριότητα του απαγωγού. Μάλιστα τα αποτελέσματα είναι συγκρίσιμα με τα υψηλά επίπεδα MSNA που εμφανίζουν ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια. Δεδομένου της σημασίας της αυξημένης συμπαθητικής δραστηριότητας στην αρτηριακή υπέρταση, η νεφρική απονεύρωση θα

μπορούσε να διενεργηθεί σε ασθενείς με διάφορες παθήσεις που σχετίζονται με χρόνια ενεργοποίηση του συμπαθητικού. Σε μελέτες φάνηκε πως σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση που υποβλήθηκαν σε διακαθετηριακή αμφοτερόπλευρη νεφρική απονεύρωση μειώθηκαν και η τιμή της αρτηριακής πίεσης στην εικοσιτετράωρη περιπατητική καταγραφή και οι τιμές της MSNA σε μεταγαγγλιακές απαγωγές ίνες 1 έτος μετά την παρέμβαση [132, 133, 134, 135].

Επιπλέον, η νεφρική απονεύρωση, οδήγησε σε γρήγορη και σημαντική μείωση σε όλες τις ιδιότητες των ενεργών αγγειοσυσπαστικών νευρώνων, συμπεριλαμβανομένου του ρυθμού πυροδότησης, της πιθανότητας πυροδότησης, και της συχνότητας πολλαπλών ριπών εντός ενός καρδιακού κύκλου, κάτι που μπορεί να έχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις στην αναστολή του συμπαθητικού και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης [132].

Ειδικότερα, ευρήματα που ενισχύουν τη σχέση της αυξημένης συμπαθητικής δραστηριότητας με την ανθεκτική υπέρταση επιβεβαιώθηκαν σε μια άλλη μελέτη [136], όπου η διενέργεια αμφοτερόπλευρης νεφρικής απονεύρωσης συνοδεύτηκε από μια αξιοσημείωτη μείωση της MSNA και της αρτηριακής πίεσης στην εικοσιτετράωρη περιπατητική καταγραφή έως και 6 μήνες μετά την επέμβαση. Χρονικά επαγόμενες αλλαγές στην MSNA και την αρτηριακή πίεση, έδειξαν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των ποιοτικών αλλαγών στην MSNA με την πάροδο του χρόνου και των ταυτόχρονων μεταβολών στη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, υποδηλώνοντας στενή σχέση μεταξύ της συμπαθητικής δραστηριότητας και της αρτηριακής πίεσης σε απάντηση της απονεύρωσης.

Μια ενδιαφέρουσα παρατήρηση προέρχεται από μια μεγάλη κοόρτη ενενήντα ένα (91) ασθενών με ανθεκτική υπέρταση που υποβλήθηκαν σε απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών. Η μελέτη περιελάμβανε 65 ασθενείς με αμφοτερόπλευρα μονήρεις νεφρικές αρτηρίες, 16 ασθενείς με διπλές νεφρικές αρτηρίες είτε ετερόπλευρα είτε αμφοτερόπλευρα και 10 ασθενείς με άλλες ανατομικές παραλλαγές ή δομικές ανωμαλίες. Τα κύρια ευρήματα της μελέτης ήταν ότι η νεφρική απονεύρωση μπορεί να εκτελεστεί με ασφάλεια ανεξάρτητα από την υποκείμενη νεφρική ανατομία. Η παρουσία μονήρων νεφρικών αρτηριών με ή χωρίς δομικές ανωμαλίες συσχετίστηκε με πιο έντονη μείωση της αρτηριακής πίεσης και της MSNA σε σχέση με την παρουσία διπλών νεφρικών αρτηριών σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση. Ωστόσο, όταν οι ασθενείς με διπλές νεφρικές αρτηρίες υποβλήθηκαν σε κατάλυση όλων των αρτηριών καταγράφηκε μια τάση προς μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η ατελής κατάλυση των νεφρικών συμπαθητικών νεύρων ίσως ευθύνεται για αυτές τις διαφορές. Αυτή η μελέτη επιβεβαιώνει παρόμοιες παρατηρήσεις σε προκλινικά μοντέλα, υποδηλώνοντας ότι η ανατομία της νεφρικής αρτηρίας επηρεάζει την αρτηριακή πίεση και την απόκριση του συμπαθητικού στην νεφρική απονεύρωση [142].

Ωστόσο, δεν έχουν δείξει όλες οι μελέτες μείωση της MSNA σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση μετά από διενέργεια νεφρικής απονεύρωσης [137, 138]. Σε μια μικρή μελέτη 10 ασθενών που διενεργήθηκε MSNA πριν και 6 μήνες μετά την νεφρική απονεύρωση, διαπιστώθηκε ότι η απονεύρωση δεν οδήγησε σε αλλαγές στην MSNA. Αυτό πιθανά σχετίζεται με το μικρό αριθμό των συμμετεχόντων στη μελέτη και με αλλαγές στη φαρμακοθεραπεία κατά το χρονικό διάστημα των μετρήσεων, καθώς μετρήσεις του MSNA έγιναν: σε 5 ασθενείς κατά τη διάρκεια ενός διαστήματος άνευ φαρμακευτικής αγωγής, σε 4 ασθενείς που υπέστησαν αλλαγή στη φαρμακευτική

τους αγωγής, και μόνο σε 1 ασθενή που χρησιμοποιήθηκε το ίδιο φάρμακο καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης [137]. Επίσης, σημαντικό είναι να αναφερθεί, πως τα επίπεδα της MSNA (37 ± 4 ριπές ανά λεπτό) στην αρχή της μελέτης, υποδήλωναν μια μέτρια νευρική δραστηριότητα, η οποία συνήθως χαρακτηρίζει την σημαντικού βαθμού υπέρταση αλλά όχι την ανθεκτική.

Επίσης, αλλαγές στην MSNA μετά την νεφρική απονεύρωση δεν επιβεβαιώθηκαν σε μια άλλη μικρή μελέτη στην οποία οι ασθενείς εξετάστηκαν πριν την επέμβαση, 6 μήνες ($n = 11$) και 12 μήνες ($n = 8$) μετά την κατάλυση [138]. Η μέση συχνότητα ριπών στην αρχική καταγραφή της MSNA ήταν 34 ± 3 ριπές ανά λεπτό και δεν άλλαξε σημαντικά στους 6 μήνες μετά την κατάλυση. Παραδόξως, η αρτηριακή πίεση μειώθηκε μόνο σε τρεις από τους έντεκα ασθενείς που συμμετείχαν [138]. Αν και η μελέτη δεν επιβεβαίωσε την μείωση της συμπαθητικής δραστηριότητας στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απονεύρωση, αξίζει να τονιστεί πως η μη ανταπόκριση στις τιμές της αρτηριακής πίεσης που παρατηρήθηκε, πιθανότατα σχετίζεται με ατελή κατάλυση. Επιπλέον, οι ασθενείς που επιλέχθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη [138] διέφεραν ουσιαστικά από τους ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση των οποίων τα βασικά επίπεδα της συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας των μυών (MSNA) παραμένουν υψηλά με δραστηριότητα ριπών συγχρονισμένες με τον καρδιακό ρυθμό 50 ± 2 ριπές/λεπτό, 79 ± 3 /100 καρδιακούς παλμούς [132], γεγονός που αποτελεί ένα συχνό χαρακτηριστικό της ανθεκτικής υπέρτασης σε σύγκριση με την σημαντική υπέρταση στην οποία τα μέσα επίπεδα MSNA είναι 32 ± 2 ριπές/λεπτό [114].

Επίδραση της νεφρικής απονεύρωσης στη καρδιακή συχνότητα

Η επίδραση της απονεύρωσης των νεφρικών αρτηριών στην καρδιακή συχνότητα ασθενών με υπέρταση, έχει διερευνηθεί σε πολυάριθμες μελέτες. Ωστόσο, τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα και μη πλήρως κατανοητά. Μια υποανάλυση της μελέτης SPYRAL HTN-OFF MED έδειξε ότι ασθενείς άνευ αντιυπερτασικής αγωγής με αρχική καρδιακή συχνότητα ιατρείου ≥ 70 παλμούς/λεπτό παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση στην εικοσιτετράωρη συστολική αρτηριακή πίεση ($-6,2$ mm Hg) σε σύγκριση με την ομάδα εικονικής παρέμβασης και με ασθενείς με καρδιακή συχνότητα ιατρείου < 70 παλμούς/λεπτό ($-0,1$ mmHg) [139]. Σε αυτή τη μελέτη, παρατηρήθηκαν συγκρίσιμα αποτελέσματα για τη συστολική αρτηριακή πίεση στο ιατρείο, κατά τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας μετά την απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών.

Έτσι, ενώ αυτά τα ευρήματα μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην επιλογή του καταλληλότερου ασθενούς για απονεύρωση, σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που εξέτασε την αποτελεσματικότητα της συμπαθητικής νεφρικής απονεύρωσης στον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας, διαπιστώθηκε πως η μείωση της καρδιακής συχνότητας σχετίζεται άμεσα με τη μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης και τροποποιείται από την επίτευξη ελέγχου της αρτηριακής πίεσης [140]. Σε αυτή τη μετα-ανάλυση φάνηκε ακόμη πως η νεφρική απονεύρωση δεν επηρεάζει την καρδιακή συχνότητα κατά τη διάρκεια της νύχτας. Ωστόσο, σημαντικοί περιορισμοί των μελετών που περιλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση ήταν: το μικρό μέγεθος δείγματος, η έλλειψη δεδομένων για την χρήση β -αναστολέων και η ετερογένεια εντός και μεταξύ των μελετών. Η χρήση β -αναστολέων είναι πολύ σημαντική για τον ποσοτικό προσδιορισμό της συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας και οι επιπτώσεις στην καρδιακή συχνότητα και στην MSNA εξαρτώνται από την καρδιοεκλεκτικότητά τους και την ηλικία των ασθενών [141]. Τέλος, μια αυξημένη καρδιακή συχνότητα είναι

ενδεικτική της αυξημένης καρδιακής συμπαθητικής δραστηριότητας αλλά όχι της νεφρικής [110] που είναι στόχος της απονεύρωσης.

Συμπεράσματα

Διάφορα πειραματικά μοντέλα υπέρτασης και μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η κατάλυση των συμπαθητικών νεφρικών νεύρων έχει σημαντικές παθοφυσιολογικές συνέπειες, οδηγώντας σε μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, η επίπτωση της νεφρικής απονεύρωσης στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με υπέρταση είναι μεταβλητή. Η μη επαρκής αποτελεσματικότητα της επέμβασης, που είναι απόρροια της ατελούς κατάλυσης των νεύρων, έχει προταθεί ως εξήγηση για τη μεταβλητότητα στην απόκριση ή και τη μη ανταπόκριση στη θεραπεία με απονεύρωση. Μεταξύ αρκετών μεθόδων για τη μελέτη της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, (όπως η ευαισθησία των τασεοϋποδοχέων και των χημειοϋποδοχέων, η ανάλυση φάσματος της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης), η τοπική για κάθε όργανο απελευθέρωση νοραδρεναλίνης και η μικρονευρογραφία θεωρούνται οι δύο τεχνικές εκλογής για την ποσοτικοποίηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στον άνθρωπο και έχουν χρησιμοποιηθεί για να καθορίσουν την έκταση της κατάλυσης μετά από νεφρική απονεύρωση. Παρόλα αυτά εμφανίζουν και εκείνες μειονεκτήματα που τις καθιστούν μη εφαρμόσιμες στην καθημέρα κλινική πράξη. Η καρδιακή συχνότητα υπόκειται στον έλεγχο τόσο του συμπαθητικού, όσο και του παρασυμπαθητικού και αν και μπορεί να αναδείξει μια αυξημένη καρδιακή συμπαθητική δραστηριότητα, δεν αντιπροσωπεύει την νεφρική συμπαθητική δραστηριότητα που είναι στόχος της απονεύρωσης. Τόσο σε προκλινικές, όσο και σε

κλινικές μελέτες έχει φανεί πως η νεφρική απονεύρωση μειώνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος όπως αυτή μετρήθηκε με τη χρήση της διάχυσης της νοραδρεναλίνης και της MSNA. Ακόμη αναδείχθηκε πως η θέση της κατάλυσης (στην έκφυση της νεφρικής αρτηρίας, στην κύρια νεφρική αρτηρία, στην κύρια νεφρική αρτηρία και τους κλάδους) αποτελεί καθοριστικό παράγοντα επιτυχίας της μεθόδου. Έχει παρατηρηθεί εκ νέου ανάπτυξη νευρικών ινών σε πειραματικά ζωικά μοντέλα, με την λειτουργικότητα των αναπτυσσόμενων νευραξόνων να είναι αβέβαιη, ενώ προς το παρόν, δεν υπάρχουν ενδείξεις ανατομικής ή λειτουργικής επανανεύρωσης σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε νεφρική απονεύρωση [143]. Πιθανολογείται πως είτε δεν συμβαίνει λειτουργική επανανεύρωση, είτε ακόμα και αν συμβαίνει, δεν αναστρέφει την επαγόμενη από την απονεύρωση μείωση της αρτηριακής πίεσης [143]. Είναι αναγκαία η διενέργεια περαιτέρω μελετών για την ανάδειξη νέων, περισσότερο φιλικών στη καθημερινή πρακτική δεικτών της συμπαθητικής δραστηριότητας, που θα μπορούσαν μέσω της χρήσης τους τόσο πριν την εφαρμογή της νεφρικής απονεύρωσης όσο και κατά τη διάρκεια της κατάλυσης να καταδείξουν τον καταλληλότερο υποψήφιο για απονεύρωση και τον βέλτιστο τρόπο εκτέλεσης - εφαρμογής της επεμβατικής μεθόδου.

«Effect of Renal Denervation on Sympathetic Nervous System Activity»

Summary

The role of the sympathetic nervous system in the pathophysiology of arterial hypertension has been highlighted through preclinical studies of various hypertension models, as well as from observational studies mainly of transplanted patients. The

quantification of sympathetic nervous system activity in clinical studies in humans is difficult, with the norepinephrine spillover and microneurography being the two most prevalent methods. Studies in both animals and humans have highlighted the ability of renal sympathetic denervation to reduce the levels of sympathetic activity and consequently the blood pressure in various ways, while the application site of the ablation, playing a crucial role in the success of the method. The re-innervation observed after some time following the denervation cannot currently be characterized as functional.

Key – Words

Sympathetic Nervous System - Renal Denervation - Sympathetic Activity - Arterial Hypertension

Βιβλιογραφία

1. Solomonica A, Lavi S, Choudhury T, et al., Renal denervation therapy beyond resistant hypertension. *J Thorac Dis.* 2018 Feb;10(2):707-713.
2. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al., Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016 Mar 5;387(10022):957-967.
3. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res.* 2014 May 23;114(11):1804-14.
4. Laffin LJ, Bakris GL. Renal denervation for resistant hypertension and beyond. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2015 Mar;22(2):133-9

5. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, et al. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. *Int J Cardiol.* 2014 Dec 20;177(3):1020-5.
6. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al., Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1444-1451.
7. Berra E, Azizi M, Capron A, et al., Evaluation of Adherence Should Become an Integral Part of Assessment of Patients With Apparently Treatment-Resistant Hypertension. *Hypertension.* 2016 Aug;68(2):297-306.
8. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al., Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013 Oct;34(38):2940-8.
9. Schmieder RE, Mahfoud F, Mancia G, et al., European Society of Hypertension position paper on renal denervation 2021. *J Hypertens.* 2021 Sep 1;39(9):1733-1741.
10. Burnstock G, Loesch A. Sympathetic innervation of the kidney in health and disease: emphasis on the role of purinergic cotransmission. *Auton Neurosci Basic Clin.* 2017;204:4–16.
11. Nakamura A, Johns EJ. Effect of renal nerves on expression of renin and angiotensinogen genes in rat kidneys. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 1994.
12. Kobayashi H, Takei Y. Innervation in the JGA. In: *Renin- Angiotensin Syst. Comp. Asp;* 1996. p. 37–40.
13. Osborn JL, Roman RJ, Ewens JD. Renal nerves and the development of Dahl salt-sensitive hypertension. *Hypertension.* 1988;11:523–8.

14. Gaál K, Forgács I, Bácsalmásy Z. Effect of adenosine compounds (ATP, cAMP) on renin release in vitro. *Acta Physiol Acad Sci Hung.* 1976;47:49–54.
15. Osborn JW, Tyshynsky R, Vulchanova L. Function of renal nerves in kidney physiology and pathophysiology. *Annu Rev Physiol.* 2021;83.
16. Simon OR, Schramm LP. Spinal superfusion of dopamine excites renal sympathetic nerve activity. *Neuropharmacology.* 1983;22:287–93.
17. Ciriello J, Calaresu FR. Central projections of afferent renal fibers in the rat: an anterograde transport study of horseradish peroxidase. *J Auton Nerv Syst.* 1983;8:273–85.
18. Kuo DC, Nadelhaft I, Hisamitsu T, de Groat WC. Segmental distribution and central projections of renal afferent fibers in the cat studied by transganglionic transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol.* 1983;216:162–74.
19. Wyss JM, Donovan MK. A direct projection from the kidney to the brainstem. *Brain Res.* 1984;298:130–4.
20. Knuepfer MM, Akeyson EW, Schramm LP. Spinal projections of renal afferent nerves in the rat. *Brain Res.* 1988;446:17–25.
21. Ammons WS. Renal afferent input to thoracolumbar spinal neurons of the cat. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 1986.
22. Dorward PK, Riedel W, Burke SL, et al. The renal sympathetic baroreflex in the rabbit. Arterial and cardiac baro receptor influences, resetting, and effect of anesthesia. *Circ Res.* 1985;57:618–33.
23. Huang BS, Leenen FHH. Sympathoexcitatory and pressor responses to increased brain sodium and ouabain are mediated via brain ANG II. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 1996

24. Kawano Y, Ferrario CM. Neurohormonal characteristics of cardiovascular response due to intraventricular hypertonic NaCl. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol.* 1984.
25. Tobey JC, Fry HK, Mizejewski CS. Differential sympathetic responses initiated by angiotensin and sodium chloride. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 1983.
26. Kopp UC. Role of renal sensory nerves in physiological and pathophysiological conditions. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2015;308:R79–95.
27. Marfurt CF, Echtenkamp SF. Sensory innervation of the rat kidney and ureter as revealed by the anterograde transport of wheat germ agglutinin-horseradish peroxidase (WGA-HRP) from dorsal root ganglia. *J Comp Neurol.* 1991;311:389–404.
28. Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA, et al. Renal sympathetic nerve activity modulates afferent renal nerve activity by PGE₂-dependent activation of α 1- and α 2-adrenoceptors on renal sensory nerve fibers. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293:1561–72
29. Liu L, Barajas L. The rat renal nerves during development. *Anat Embryol (Berl).* 1993;188:345–61.
30. Kopp UC, Grisk O, Cicha MZ, et al. Dietary sodium modulates the interaction between efferent renal sympathetic nerve activity and afferent renal nerve activity: role of endothelin. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2009;297:337–51.

31. Ditting T, Tiegs G, Rodionova K, et.al. Do distinct populations of dorsal root ganglion neurons account for the sensory peptidergic innervation of the kidney? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297:F1427–34.
32. Tyshynsky R, Sensarma S, Riedl M, et.al. Periglomerular afferent innervation of the mouse renal cortex. *Front. Neurosci*. 2023;17:974197.
33. Stella A, Zanchetti A. Functional role of renal afferents. *Physiol Rev*. 1991;71:659–82.
34. Genovesi S, Pieruzzi F, Wijnmaalen P, et.al. Renal afferents signaling diuretic activity in the cat. *Circ Res*. 2011;73:906–13.
35. Kopp UC. Neural control of renal function, 2nd edition. *Colloq Ser Integr Syst Physiol From Mol to Funct*. 2018;10:i–106.
36. DeLalio LJ, Stocker SD. Impact of anesthesia, sex, and circadian cycle on renal afferent nerve sensitivity. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2020;1. 9
37. Smits JF, Brody MJ. Activation of afferent renal nerves by intra renal bradykinin in conscious rats. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2017;247:R1003–8.
38. Foss JD, Wainford RD, Engeland WC, et.al. A novel method of selective ablation of afferent renal nerves by peri axonal application of capsaicin. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2015.
39. Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:1354–7.
40. De Beus E, De Jager R, Joles JA, et.al. Sympathetic activation secondary to chronic kidney disease: therapeutic target for renal denervation? *J Hypertens*. 2014;32:1751–61.

41. Park J, Campese VM, Nobakht N, et al. Differential distribution of muscle and skin sympathetic nerve activity in patients with end-stage renal disease. *J Appl Physiol*. 2008;105:1873–6.
42. Sata Y, Schlaich MP. The potential role of catheter-based renal sympathetic denervation in chronic and end-stage kidney disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21:344–52.
43. Kiuchi MG, Esler MD, Fink GD, et al. Renal denervation update from the international sympathetic nervous system summit: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:3006–17.
44. Asirvatham-Jeyaraj N, Fiege JK, Han R, et al. Renal denervation normalizes arterial pressure with no effect on glucose metabolism or renal inflammation in obese hypertensive mice. *Hypertension*. 2016;68:929–36.
45. Banek CT, Knuepfer MM, Foss JD, et al. Resting afferent renal nerve discharge and renal inflammation: elucidating the role of afferent and efferent renal nerves in deoxycorticosterone acetate salt hypertension. *Hypertension*. 2016;68:1415–23.
46. Banek CT, Gauthier MM, Van Helden D, et al. Renal inflammation in DOCA-salt hypertension: role of renal nerves and arterial pressure. *Physiol Behav*. 2019;73:1079–86.
47. Foss JD, Fink GD, Osborn JW. Differential role of afferent and efferent renal nerves in the maintenance of early- and late- phase Dahl S hypertension. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2016;310:R262–7.
48. Hart EC, Head GA, Carter JR, et al. Recording sympathetic nerve activity in conscious humans and other mammals: guidelines and the road to standardization. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2017;312:H1031–51

49. Armitage JA, Burke SL, Prior LJ, et.al. Rapid onset of renal sympathetic nerve activation in Rabbits fed a high-fat diet. *Hypertension*. 2012;60:163–71.
50. Barrett CJ, Ramchandra R, Guild SJ, et.al. What sets the long-term level of renal sympathetic nerve activity: a role for angiotensin II and baroreflexes? *Circ Res*. 2003;92:1330–6
51. Yoshimoto M, Miki K, Fink GD, et.al. Chronic angiotensin II infusion causes differential responses in regional sympathetic nerve activity in rats. *Hypertension*. 2010;55:644–51.
52. Yoshimoto M, Onishi Y, Mineyama N, et.al. Renal and lumbar sympathetic nerve activity during development of hypertension in dahl salt-sensitive rats. *Hypertension*. 2019;74:888–95.
53. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res*. 2015;116:976–90.
54. Page IH, Heuer GJ. The effect of renal denervation on patients suffering from nephritis. *J Clin Invest*. 1935;14:443–58.
55. Muller E, Petersen W. Ueber den anteil des vegetativen nerven systems an den infections-schaden der nierengefasse. *Deutsch Deselisch Int Med*. 1932;44.
56. Veelken R, Vogel E-M, Hilgers K, et. al. Autonomic renal denervation ameliorates experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1371–8.
57. Kim J, Padanilam BJ. Renal nerves drive interstitial fibrogenesis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:229–42.
58. Xiao L, Kirabo A, Wu J, et. al. Renal denervation prevents immune cell activation and renal inflammation in Angiotensin II-induced hypertension. *Circ Res*. 2015;117:547–57.

59. Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, et.al. Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*. 2011;57:132–40.
60. Schiffrin EL. Inflammation, immunity and development of essential hypertension. *J Hypertens*. 2014;32:228–9.
61. Chiu IM, Von Hehn CA, Woolf CJ. Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. *Nat Neurosci*. 2012;15:1063–7.
62. Campese VM, Kogosov E, Koss M. Renal afferent denervation prevents the progression of renal disease in the renal ablation model of chronic renal failure in the rat. *Am J Kidney Dis*. 1995;26:861–5.
63. Campese VM, Kogosov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension*. 1995;25:878–82.
64. Wang Q, Fan XP, Chen Z, et.al. Role of afferent renal nerves in 2K2C Goldblatt hypertension. *Sheng Li Xue Bao*. 1995;47:366–72.
65. Wyss JM, Aboukarsh N, Oparil S. Sensory denervation of the kidney attenuates renovascular hypertension in the rat. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 1986.
66. Zhang W, Victor RG. Calcineurin inhibitors cause renal afferent activation in rats: a novel mechanism of cyclosporine-induced hypertension. *Am J Hypertens*. 2000;13:999–1004.
67. Baumann DC, Van Helden D, Evans L, et.al. SPARC: renal denervation attenuates DOCA-salt hypertension in the mouse. *FASEB J*. 2020;34:1.
68. Lopes NR, Milanez MIO, Martins BS, et al. Afferent innervation of the ischemic kidney contributes to renal dysfunction in renovascular hypertensive rats. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 2020;472:325–34

69. Ruiz Lauer MR, Evans L, Van Helden D, et. al. Renal and hypothalamic inflammation in renovascular hypertension: Role of afferent renal nerves. *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp.* 2023.
70. Ong J, Kinsman BJ, Sved AF, et.al. Renal sensory nerves increase sympathetic nerve activity and blood pressure in 2-kidney 1-clip hypertensive mice. *J Neurophysiol.* 2019;122:358–67.
71. Rossi NF, Pajewski R, Chen H, et. al. Hemodynamic and neural responses to renal denervation of the nerve to the clipped kidney by cryoablation in two-kidney, one- clip hypertensive rats. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310:R197–208.
72. Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, et.al. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. *Circulation.* 1986;73:615–21.
73. Friberg P, Meredith I, Jennings G, et.al. Evidence for increased renal norepinephrine overflow during sodium restriction in humans. *Hypertension.* 1990;16:121–30.
74. Dunlap ME, Sobotka PA. Fluid re-distribution rather than accumulation causes most cases of decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:165–6.
75. Ma MC, Huang HS, Chen CF. Impaired renal sensory responses after unilateral ureteral obstruction in the rat. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1008–16.
76. Pan HL, Longhurst JC, Eisenach JC, et.al. Role of protons in activation of cardiac sympathetic C-fibre afferents during ischaemia in cats. *J Physiol.* 1999;518(Pt 3):857–66.

77. Kostreva DR, Zuperku EJ, Hess GL, et.al. Pulmonary afferent activity recorded from sympathetic nerves. *J Appl Physiol.* 1975;39:37–40.
78. Kostreva DR, Castaner A, Kampine JP. Reflex effects of hepatic baroreceptors on renal and cardiac sympathetic nerve activity. *Am J Phys.* 1980;238:R390–4.
79. Bradley T, Hjemdahl P. Further studies on renal nerve stimulation induced release of noradrenaline and dopamine from the canine kidney in situ. *Acta Physiol Scand.* 1984;122:369–79.
80. Macefield VG, Wallin BG, Vallbo AB. The discharge behaviour of single vasoconstrictor motoneurons in human muscle nerves. *J Physiol.* 1994;481(Pt 3):799–809.
81. Hering D, Lambert EA, Marusic P, et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2013;61:457–64.
82. Lambert E, Dawood T, Schlaich M, et.al. Single-unit sympathetic discharge pattern in pathological conditions associated with elevated cardiovascular risk. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35:503–7.
83. Macefield VG, Wallin BG. Respiratory and cardiac modulation of single sympathetic vasoconstrictor and sudomotor neurones to human skin. *J Physiol.* 1999;516(Pt 1):303–14.
84. Charkoudian N, Joyner MJ, Johnson CP, et.al. Balance between cardiac output and sympathetic nerve activity in resting humans: role in arterial pressure regulation. *J Physiol.* 2005;568:315–21.
85. Wallin BG, Charkoudian N. Sympathetic neural control of integrated cardiovascular function: insights from measurement of human sympathetic nerve activity. *Muscle Nerve.* 2007;36:595–614.

86. Fagius J, Wallin BG. Long-term variability and reproducibility of resting human muscle nerve sympathetic activity at rest, as reassessed after a decade. *Clin Autonomic Res.* 1993;3:201–5.
87. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2009;135:302–7.
88. Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, et al. . Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension.* 1995;25:1276–86.
89. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology and the north American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996;17:354–81.
90. Gilder M, Ramsbottom R. Measures of cardiac autonomic control in women with differing volumes of physical activity. *J Sports Sci.* 2008;26:781–6.
91. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (autonomic tone and reflexes after myocardial infarction) investigators. *Lancet.* 1998;351:478–84
92. Malpas SC. Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls. *Am J Phys Heart Circ Phys.* 2002;282:H6–20.
93. Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:823–30.

94. Julien C, Chapuis B, Cheng Y, et.al. Dynamic interactions between arterial pressure and sympathetic nerve activity: role of arterial baroreceptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285:R834–41.
95. Narkiewicz K, Winnicki M, Schroeder K, et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. *Hypertension*. 2002;39:168–72.
96. Parati G, Esler M. The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J*. 2012;33:1058–66.
97. Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, et.al. Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation*. 1969;39:48–54.
98. Ellenbogen KA, Mohanty PK, Szentpetery S, et.al. Arterial baroreflex abnormalities in heart failure. Reversal after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation*. 1989;79:51–8.
99. Parati G, Di Rienzo M, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens*. 2000;18:7–19.
100. Abdala AP, McBryde FD, Marina N, et al. Hypertension is critically dependent on the carotid body input in the spontaneously hypertensive rat. *J Physiol*. 2012.
101. Paton JF, Sobotka PA, Fudim M, et al. The carotid body as a therapeutic target for the treatment of sympathetically mediated diseases. *Hypertension*. 2012.
102. Despas F, Lambert E, Vaccaro A, et al. Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure. *J Hypertens*. 2012;30:753–60.

103. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, et al. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2001;104:544–9.
104. McBryde FD, Abdala AP, Hendy EB, et al. The carotid body as a putative therapeutic target for the treatment of neurogenic hypertension. *Nat Commun*. 2013;4:2395.
105. Niewinski P, Engelman ZJ, Fudim M, et al. Clinical predictors and hemodynamic consequences of elevated peripheral chemosensitivity in optimally treated men with chronic systolic heart failure. *J Card Fail*. 2013;19:408–15.
106. Biaggioni I, Olafsson B, Robertson RM, et al. Cardiovascular and respiratory effects of adenosine in conscious man. Evidence for chemoreceptor activation. *Circulation research*. 1987;61:779–86.
107. Stickland MK, Fuhr DP, Haykowsky MJ, et al. Carotid chemoreceptor modulation of blood flow during exercise in healthy humans. *J Physiol*. 2011;589:6219–30.
108. Esler M, Jennings G, Korner P, et al. Total, and organ-specific, noradrenaline plasma kinetics in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens A*. 1984;6:507–21.
109. Esler MD, Jennings GL, Johns J, et al. Estimation of 'total' renal, cardiac and splanchnic sympathetic nervous tone in essential hypertension from measurements of noradrenaline release. *J Hypertens Suppl*. 1984;2:S123–5.
110. Esler M, Lambert G, Esler D, et al. Evaluation of elevated heart rate as a sympathetic nerve 19 2 Animal and Human Experience in Quantifying the Effects

of Renal Denervation on Sympathetic Nervous System Activity vous system biomarker in essential hypertension. *J Hypertens.* 2020;38:1488–95.

111. Narkiewicz K, Somers VK. Interactive effect of heart rate and muscle sympathetic nerve activity on blood pressure. *Circulation.* 1999;100:2514–8.
112. Grassi G, Vailati S, Bertinieri G, et.al. Heart rate as marker of sympathetic activity. *J Hypertens.* 1998;16:1635–9.
113. Salles GF, Cardoso CR, Fonseca LL, et. al. Prognostic significance of baseline heart rate and its interaction with beta-blocker use in resistant hypertension: a cohort study. *Am J Hypertens.* 2013;26:218–26.
114. Hering D, Kucharska W, Kara T, et.al. Resting sympathetic outflow does not predict the morning blood pressure surge in hypertension. *J Hypertens.* 2011;29:2381–6.
115. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev.* 1997;77:75–197.
116. Machino T, Murakoshi N, Sato A, et.al. Anti-hypertensive effect of radiofrequency renal denervation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* 2014;110:86–92.
117. Henegar JR, Zhang Y, De Rama R, et.al. Catheter-based radiofrequency renal denervation lowers blood pressure in obese hypertensive dogs. *Am J Hypertens.* 2014;27:1285–92.
118. Booth LC, Nishi EE, Yao ST, et.al. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep. *Hypertension.* 2015;65:393–400.
119. Sakakura K, Ladich E, Cheng Q, et.al. Anatomic assessment of sympathetic peri-arterial renal nerves in man. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:635–43.

120. Mompeo B, Maranillo E, Garcia-Touchard A, et.al. The gross anatomy of the renal sympathetic nerves revisited. *Clin Anat.* 2016;29:660–4.
121. Mahfoud F, Tunev S, Ewen S, et.al. Impact of lesion placement on efficacy and safety of catheter- based radiofrequency renal denervation. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1766–75.
122. Cohen-Mazor M, Mathur P, Stanley JR, et.al. Evaluation of renal nerve morphological changes and norepinephrine levels following treatment with novel bipolar radiofrequency delivery systems in a porcine model. *J Hypertens.* 2014;32:1678–91. discussion 1691-1672
123. Henegar JR, Zhang Y, Hata C, Narciso I, et.al. Catheter- based radiofrequency renal denervation: location effects on renal norepinephrine. *Am J Hypertens.* 2015;28:909–14.
124. 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.
125. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, et.al. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med.* 2009;361:932–4.
126. Esler M. Illusions of truths in the sympathy HTN-3 trial: generic design strengths but neuroscience failings. *J Am Soc Hypertens.* 2014;8:593-8.
127. Tuncel M, Augustyniak R, Zhang W, et.al. Sympathetic nervous system function in renal hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2002;4:229–36.
128. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, et.al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation.* 2002;106:1974–9.

129. Zazgornik J, Biesenbach G, Janko O, et.al. Bilateral nephrectomy: the best, but often overlooked, treatment for refractory hypertension in hemodialysis patients. *Am J Hypertens.* 1998;11:1364–70.
130. Gal P, de Jong MR, Smit JJ, et.al. Blood pressure response to renal nerve stimulation in patients undergoing renal denervation: a feasibility study. *J Hum Hypertens.* 2015;29:292–5.
131. de Jong MR, Hoogerwaard AF, Gal P, et.al. Persistent increase in blood pressure after renal nerve stimulation in accessory renal arteries after sympathetic renal denervation. *Hypertension.* 2016;67:1211–7.
132. Hering D, Lambert EA, Marusic P, et.al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2013;61:457–64.
133. Hering D, Marusic P, Walton AS, et.al. Sustained sympathetic and blood pressure reduction 1 year after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension.* 2014;64:118–24.
134. Hering D, Lambert EA, Marusic P, et.al. Renal nerve ablation reduces augmentation index in patients with resistant hypertension. *J Hypertens.* 2013;31:1893–900.
135. Hering D, Marusic P, Walton AS, et.al. Renal artery anatomy affects the blood pressure response to renal denervation in patients with resistant hypertension. *Int J Cardiol.* 2016;202:388–93.
136. Seravalle G, D'Arrigo G, Tripepi G, et.al. Sympathetic nerve traffic and blood pressure changes after bilateral renal denervation in resistant hypertension: a time-integrated analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:1351–6.

137. Vink EE, Verloop WL, Siddiqi L, et.al. The effect of percutaneous renal denervation on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients. *Int J Cardiol.* 2014;176:8–12.
138. Tank J, Heusser K, Brinkmann J, et.al. Spike rate of multi-unit muscle sympathetic nerve fibers after catheter-based renal nerve ablation. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9:794–801.
139. Bohm M, Tsioufis K, Kandzari DE, et.al. Effect of heart rate on the outcome of renal denervation in patients with uncontrolled hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:1028–38.
140. Li L, Xiong Y, Hu Z, et.al. Effect of renal denervation for the management of heart rate in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:810321.
141. Hering D, Kucharska W, Chrostowska M, et.al. Age- dependent sympathetic neural responses to ss1 selective beta- blockade in untreated hypertension-related tachycardia. *Blood Press.* 2018;27:158–65
142. Hering D., Marusic P., Walton A. et al. Renal artery anatomy affects the blood pressure response to renal denervation in patients with resistant hypertension, *Int J Cardiol.* 2016 Jan 1;202:388-93.
143. Mancia Chairperson G, Kreutz Co-Chair R, Brunström M, et al., 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens.* 2023 Jun 21

