

Otrzymano: 25.02.2024

Zaakceptowano: 01.07.2024

Opublikowano: 28.08.2024

Dariusz Dziubek<sup>1</sup>, Karolina Dziubek<sup>2</sup>

## Korelacje między ciśnieniem tętniczym krwi a czynnością mózgu

### Correlations between blood pressure and brain function

<sup>1</sup> Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny im. św. Rodziny, Rudna Mała, Polska

<sup>2</sup> Prywatna Praktyka Stomatologiczna, Rzeszów, Polska

Adres do korespondencji: Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny im. św. Rodziny, Rudna Mała 600, 36-060 Rzeszów, Polska, e-mail: [dariusz.dziubek@gmail.com](mailto:dariusz.dziubek@gmail.com)

<sup>1</sup> Department of Neurology, Holy Family Specialistic Hospital, Rudna Mała, Poland

<sup>2</sup> Private Dentist Practice, Rzeszów, Poland

Correspondence: Dariusz Dziubek, Department of Neurology, Holy Family Specialistic Hospital, Rudna Mała 600, 36-060 Rzeszów, Poland, e-mail: [dariusz.dziubek@gmail.com](mailto:dariusz.dziubek@gmail.com)

doi <https://doi.org/10.15557/AN.2024.0013>

#### ORCID iDs

1. Dariusz Dziubek  <https://orcid.org/0009-0007-8874-3974>

2. Karolina Dziubek  <https://orcid.org/0000-0001-9230-8149>

#### Streszczenie

Nadciśnienie tętnicze jest przewlekłym procesem zapalnym. Nadrzędny ośrodek mózgowy kontroli ciśnienia tętniczego krwi znajduje się w dogłowej brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego. Choroby przewlekłe układu krążenia, takie jak nadciśnienie tętnicze czy niewydolność mięśnia sercowego, skutkują zmianą ekspresji genów dla neurotransmiterów i neuromodulatorów mózgu, co prowadzi do zaburzeń ośrodkowej regulacji homeostazy. W ciągu minuty przez mózg przepływa około 700–900 ml krwi, co stanowi około 15–20% pojemności minutowej serca. Mózgowy przepływ krwi w warunkach fizjologicznych wynosi średnio 50 ml/100 g/min i zależy od wartości ciśnienia śródczaszkowego oraz od wielkości oporu naczyniowego. Utrzymanie właściwej homeostazy ciśnienia tętniczego krwi jest warunkiem niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania mózgu. Ośrodkowa regulacja autonomiczna ciśnienia tętniczego krwi oraz wpływ ciśnienia tętniczego na czynność mózgu tworzą nierozdzielalną pętlę wzajemnego sprzężenia zwrotnego. Przewlekłe utrzymujące się wysokie wartości ciśnienia prowadzą do nieodwracalnych zmian w obrębie naczyń mózgowia i są jednym z głównych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy oraz udaru mózgu. Ostre nadciśnienie tętnicze, jak wykazano na modelach zwierzęcych, może prowadzić do zaburzeń funkcji poznawczych w wyniku modyfikacji transkrypcji białek na skutek stresu oksydacyjnego. Wartości ciśnienia tętniczego krwi podlegają sezonowym i dobowym wahaniom, co należy uwzględnić w planowaniu leczenia. Profilaktyka pierwotna nadciśnienia tętniczego odgrywa kluczową rolę w zapobieganiu powikłaniom sercowo-naczyniowym. W niniejszym artykule zebrano najważniejsze informacje dotyczące wzajemnych zależności pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego a funkcjonalnościami mózgu, uwzględniając podstawy fizjologii oraz patofizjologii zjawiska oraz najnowsze doniesienia z piśmiennictwa naukowego.

**Słowa kluczowe:** ciśnienie tętnicze, neurofizjologia, mózgowy przepływ krwi, ośrodkowa regulacja ciśnienia tętniczego

#### Abstract

Arterial hypertension is a chronic inflammatory process. The brain centre that controls blood pressure is located in the rostral ventrolateral medulla. Chronic diseases of the circulatory system, such as hypertension or heart failure, result in changes in the expression of genes for neurotransmitters and neuromodulators of the brain, which leads to disturbances in the central regulation of homeostasis. Approximately 700–900 mL of blood flows through the brain per minute, which is approximately 15–20% of the cardiac output. Cerebral blood flow in physiological conditions is on average 50 mL/100 g/min and depends on the value of intracranial pressure and the degree of vascular resistance. Maintaining proper blood pressure homeostasis is essential for the brain to function correctly. Central autonomic regulation of blood pressure and the influence of blood pressure on brain function create an inseparable mutual feedback loop. Chronically high blood pressure values lead to irreversible changes in the cerebral vessels and are among the main risk factors for the development of atherosclerosis and stroke. Acute hypertension, as demonstrated in animal models, may lead to cognitive impairment caused by modification of protein transcription due to oxidative stress. Blood pressure values are subject to seasonal and circadian variations, which

should be taken into account when planning treatment. This article compiles key information regarding the interdependence between blood pressure values and brain functionality, taking into account the basics of physiology and pathophysiology of the phenomenon and the latest reports from the scientific literature.

**Keywords:** blood pressure, neurophysiology, cerebral blood flow, central blood pressure regulation

## WSTĘP

Utrzymanie właściwej homeostazy ciśnienia tętniczego krwi (*blood pressure*, BP) jest warunkiem niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania mózgu. Przewlekłe utrzymujące się wysokie wartości BP prowadzą do nieodwracalnych zmian w obrębie naczyń mózgowia i wtórnego uszkodzenia neuronów, są też jednym z głównych czynników rozwoju miażdżycy. BP charakteryzuje się zmiennością krótkoterminową w ciągu doby, a także długoterminową w ciągu tygodni, miesięcy czy lat. Zmienność BP zależy od czynników naczyniowych (sztywność i remodeling ściany naczyń, opór naczyniowy), neurogennych (wpływ układu autonomicznego oraz odruchów z baroreceptorów), humoralnych (układ renina–angiotensyna–aldosteron), a także od innych czynników, takich jak rytm dobowy, warunki środowiskowe, stres, emocje, wysiłek fizyczny. Nadciśnienie tętnicze (*arterial hypertension*, AH) jest najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego oraz krwotocznego mózgu, może prowadzić do choroby małych naczyń mózgu, naczyniopochodnego otępienia i zespołu parkinsonowskiego, a także pęknięcia tętniaków śródczaszkowych. Podejrzewa się również związek pomiędzy nagłym, gwałtownym wzrostem BP a przejściową niepamięcią całkowitą (Di Chiara *et al.*, 2022; Rogalewski *et al.*, 2021).

## DEFINICJA CIŚNIENIA TĘTNICZEGO KRWI

BP jest to nacisk wywierany przez przepływającą krew na ściany tętnic. Mierzone jest w milimetrach słupa rtęci [mm Hg]. BP jest ściśle związane z rytmem pracy serca – najwyższe wartości osiąga podczas skurczu lewej komory (ciśnienie skurczowe, *systolic blood pressure*, SBP), natomiast najniższe podczas rozkurczu lewej komory (ciśnienie rozkurczowe, *diastolic blood pressure*, DBP).

## NORMY CIŚNIENIA TĘTNICZEGO KRWI

Według Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego za prawidłowe wartości SBP i DBP uznaje się odpowiednio 120–129 mm Hg i 80–84 mm Hg. W przypadku zakresów SBP wynoszących 130–139 mm Hg i DBP 85–89 mm Hg rozpoznajemy wysokie prawidłowe BP, natomiast kilkukrotne odnotowanie wartości przekraczających 140/90 mm Hg świadczy o AH (Tykarski *et al.*, 2019). Wyróżnia się trzy kategorie AH (tab. 1). W przypadku gdy wartości SBP i DBP kwalifikują się do różnych kategorii, uznaje się kategorię wyższą (Stergiou *et al.*, 2021).

Według Światowej Organizacji Zdrowia AH występuje u 1,28 miliarda ludzi w wieku 30–79 lat na całym świecie (34% mężczyzn i 32% kobiet). U osób do 50. roku życia AH występuje częściej wśród mężczyzn, natomiast po 65. roku życia stwierdza się nadreprezentację kobiet.

AH jest jednym z głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwiennego i krwotocznego mózgu. Nagły wzrost BP powyżej wartości 180/120 mm Hg definiujemy jako przełom nadciśnieniowy. Jest to stan nagły powodujący bezpośrednie ryzyko uszkodzenia wielonarządowego (Mathews *et al.*, 2021)

## CIŚNIENIE TĘTNA

Ciśnienie tętna (*pulse pressure*, PP) to różnica pomiędzy SBP i DBP. Uznaje się ją za istotny wyznacznik ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, ponieważ jest pośrednim wykładnikiem sztywnienia ścian dużych naczyń krwionośnych. Z wiekiem SBP stopniowo wzrasta, natomiast utrata włókien elastycznych w ścianach naczyń i zastępowanie ich nierozciągliwym kolagenem u osób po 50. roku życia prowadzi do systematycznego spadku DBP, co finalnie skutkuje wzrostem amplitudy PP i ryzykiem uszkodzenia śródbłonna naczyń w wyniku wzmożonej propagacji drgań fali tętna na kruche, niskooporowe tętniczki mikrokrążenia mózgowego. Uszkodzenie bariery krew–mózg prowadzi do rozwoju lokalnego stanu zapalnego i do niedokrwienia neuronów. Prawidłowe wartości PP mieszczą się w przedziale 30–60 mm Hg (Bakris i Laffin, 2019; Thorin-Trescases *et al.*, 2018).

## CIŚNIENIE TĘTNICZE – ZMIENNOŚĆ SEZONOWA I DOBOWA

Wartości BP podlegają okresowej zmienności w zależności od pory roku oraz pory dnia. W okresie zimowym średnie wartości BP wzrastają w ciągu dnia (wynika to m.in. z niskich temperatur w środowisku zewnętrznym oraz reaktywnego obkurczenia się naczyń skóry), natomiast w okresie letnim w ciągu nocy (wysokie wartości temperatur w ciągu dnia, gorsza jakość snu, wzmożona potliwość). W ciągu doby

Kategoria AH	SBP [mm Hg]	DBP [mm Hg]
I	140–159	90–99
II	160–179	100–109
III	>180	>110

Tab. 1. Kategorie AH w zależności od SBP i DBP (Tykarski *et al.*, 2019)

w warunkach fizjologicznych dochodzi do obniżenia się wartości BP w godzinach nocnych o 10–20% – złotym standardem do określenia profilu dobowego BP jest automatyczny 24-godzinny pomiar BP krwi (Narita i Kario, 2023). Sezonowa zmienność BP krwi powinna być brana pod uwagę przy planowaniu leczenia hipotensyjnego celem zmniejszenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (Narita *et al.*, 2021).

### AUTOMATYCZNY 24-GODZINNY POMIAR CIŚNIENIA TĘTNICZEGO KRWI

Automatyczny 24-godzinny pomiar BP krwi (*ambulatory blood pressure monitoring*, ABPM), nazywany też Holterem ciśnieniowym, to nieinwazyjna metoda diagnostyczna polegająca na całodobowym rejestrowaniu wartości BP krwi w określonych odstępach czasowych (najczęściej co 20 minut w ciągu dnia oraz co 30 minut w godzinach nocnych). Badanie to pozwala na określenie średnich wartości SBP i DBP w ciągu dnia (norma <135/85 mm Hg), nocy (norma <120/70 mm Hg) oraz w ciągu całej doby (norma <130/80 mm Hg). Dodatkowo można określić maksymalne i minimalne wartości BP w ciągu doby oraz ustalić dobowy profil zmienności BP.

W godzinach nocnych dochodzi do fizjologicznego spadku wartości BP w stosunku do wartości mierzonych w dzień. Zakres normy wynosi 10–20% – taki profil dobowy określany jest jako *dipper* (z ang. *dip* – nurkować). W przypadku gdy nocny spadek BP wynosi mniej niż 10%, mówimy o profilu typu *non-dipper*. Profil dobowy BP typu *extreme-dipper* rozpoznajemy, gdy nocny spadek BP przekracza 20%. U części pacjentów dochodzi do odwrócenia dobowego profilu BP i w godzinach nocnych stwierdza się u nich wzrost wartości BP – *reverse-dippers* (ryc. 1). Profile dobowe inne niż *dipper* wiążą się z większym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych (Mohamed *et al.*, 2003; Shim i Shin, 2022).

Zapis ABPM jest diagnostycznie wiarygodny tylko w przypadku, gdy aparat wykonał minimum 70% pomiarów, które kwalifikują się do oceny.

### OŚRODKOWA REGULACJA CIŚNIENIA TĘTNICZEGO KRWI

Nadrzędny ośrodek mózgowej kontroli BP krwi znajduje się w dogłowej brzuszno-bocznej części rdzenia przedłużonego (*rostral ventrolateral medulla*, RVLM) oraz w jądrze olbrzymiokomórkowym, tylnych jądrach szwu, jądrze przykomorowym podwzgórza (tzw. mózg układu autonomicznego; wydziela również neurohormony, takie jak wazopresyna, oksytocyna, kortykoliberyna, a także dużą liczbę neuropeptydów) oraz w obszarze noradrenergicznym A5 wzgórza. Znajdujące się w tych ośrodkach ciała neuronów przedwspółczulnych w sposób ciągły wysyłają impulsy nerwowe do przedwojowych neuronów współczulnych zlokalizowanych w jądrze pośrednio-bocznym

rdzenia kręgowego. Neurony przedwspółczulne RVLM otrzymują informacje z licznych obszarów mózgu, a także za pośrednictwem neuronów wstawkowych (interneuronów) z baroreceptorów, mechanoreceptorów sercowo-płucnych, nocycceptorów, receptorów nerkowych i przewodu pokarmowego oraz narządów zmysłów, co pozwala na ciągłe dostosowywanie BP do panujących warunków środowiska zewnętrznego i wewnętrznego, a także do stanu emocjonalnego organizmu. Glutaminian jest głównym neurotransmiterem włókien efektorowych RVLM.

Neurony brzuszno-przyśrodkowej i grzbietowo-przyśrodkowej części podwzgórza odgrywają kluczową rolę w aktywacji układu współczulnego i wzrostu BP na skutek pobudzenia emocjonalnego.

Choroby przewlekłe układu krążenia, takie jak AH czy niewydolność mięśnia sercowego, skutkują zmianą ekspresji genów dla neurotransmiterów i neuromodulatorów mózgu, co prowadzi do zaburzeń ośrodkowej regulacji homeostazy. Najlepiej udokumentowano to w odniesieniu do układu wazopresynergicznego i angiotensynergicznego mózgu – zmiany te prowadzą do uwrażliwienia receptorów na te związki i silniejszej odpowiedzi neurokardiogennej na działające bodźce. Podejrzewa się również związek stresu oksydacyjnego w przebiegu chorób kardiologicznych z zaburzeniami ośrodkowej regulacji BP (Januszewicz *et al.*, 2008).

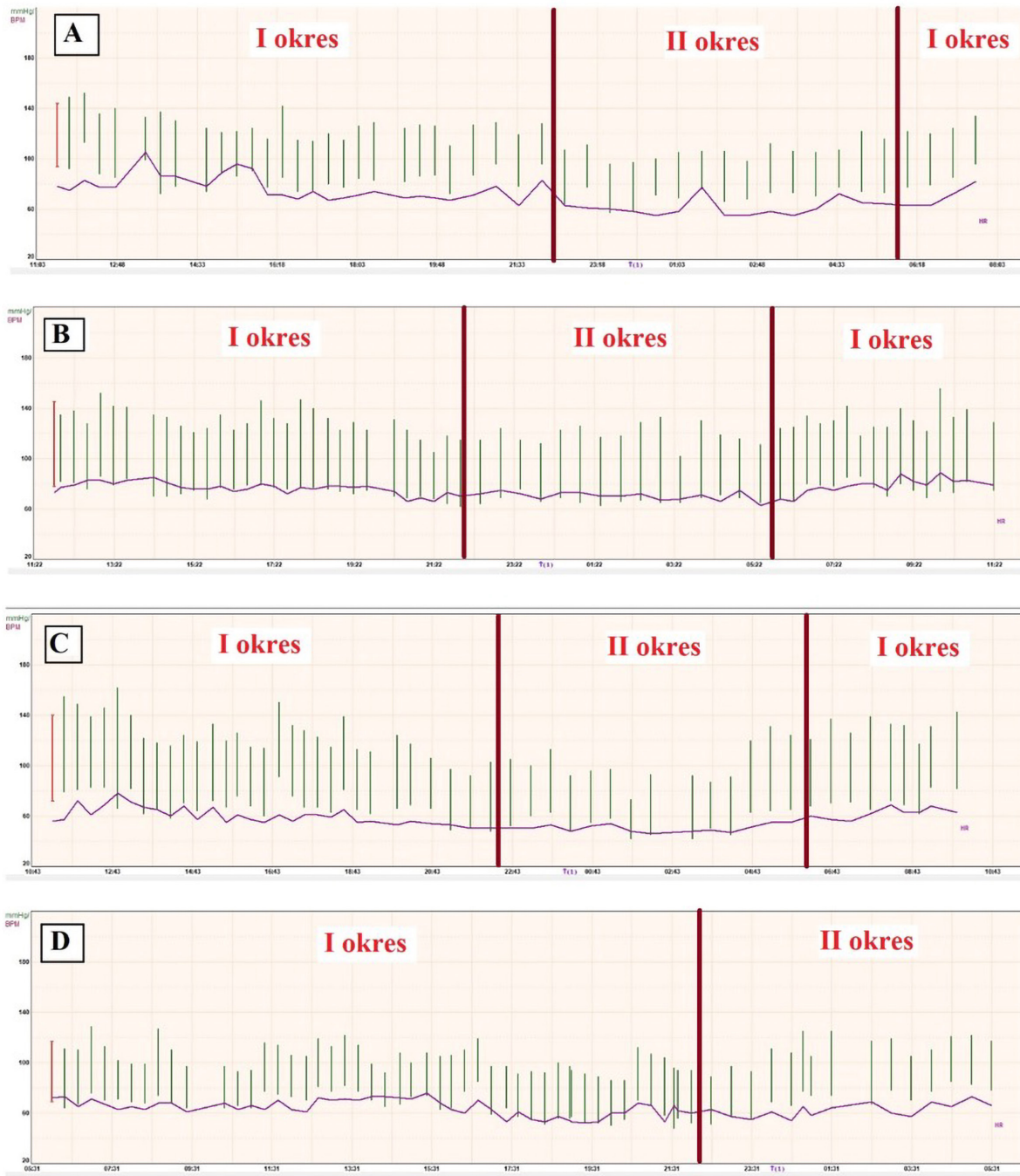
### AUTOREGULACJA KRĄŻENIA MÓZGOWEGO W ZALEŻNOŚCI OD CIŚNIENIA TĘTNICZEGO KRWI

W ciągu minuty przez mózg przepływa około 700–900 ml krwi, co stanowi około 15–20% pojemności minutowej serca. Mózgowy przepływ krwi (*cerebral blood flow*, CBF) w warunkach fizjologicznych wynosi średnio 50 ml/100 g/min i zależy od wartości ciśnienia śródczaszkowego oraz od wielkości oporu naczyniowego (Kowiański *et al.*, 2013).

Wielkość CBF w znacznym stopniu jest niezależna od aktualnej wielkości wyrzutowej serca i systemowego BP krwi. Zasadniczą rolę w utrzymaniu prawidłowego mózgowego przepływu krwi, zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i patologicznych, odgrywa tzw. jednostka nerwowo-naczyniowa, w skład której wchodzi neuron, neuroglej oraz ściana naczyń.

W autoregulacji krążenia mózgowego uczestniczą następujące mechanizmy:

1. Miogeny – następstwem wzrostu ciśnienia wewnątrz-naczyniowego i rozciągania włókien mięśniówki naczyniowej jest ich odruchowy skurcz i zwężenie światła naczyń, co skutkuje zmniejszeniem CBF. Do odwrotnej sytuacji dochodzi w przypadku spadku ciśnienia wewnątrz-naczyniowego. Mechanizm ten funkcjonuje prawidłowo w przedziale wartości średniego BP krwi w zakresie 50–150 mm Hg. Przełamanie górnej granicy zakresu autoregulacji powoduje początkowo maksymalny skurcz tętnic, jednakże stałe bierne rozciąganie



Ryc. 1. Graficzne przedstawienie dobowych profilów BP krwi w badaniu ABPM: A. dipper, B. non-dipper, C. extreme-dipper, D. reverse-dipper

mięśniówki tętniczek przedwłosowatych prowadzi do biernego rozszerzenia naczynia i dalszego niekontrolowanego zwiększania CBF – wprost proporcjonalnego do wartości średniego BP (przełom naczyniowy). Skutkuje to uszkodzeniem bariery krew–mózg, obrzękiem naczyniopochodnym lub krwotokiem śródmózgowym w wyniku pęknięcia ściany naczynia.

2. Metaboliczny – prężność dwutlenku węgla ( $\text{PaCO}_2$ ) jest najważniejszym czynnikiem metabolicznym wpływającym na wartość CBF. Hiperkapnia prowadzi do

rozszerzenia naczyń mózgowych, natomiast hipokapnia do ich zwężenia. W odniesieniu do prężności tlenu w krwi tętniczej sytuacja wygląda odwrotnie – spadek  $\text{PaO}_2$  powoduje rozszerzenie naczyń i wzrost CBF, a wzrost  $\text{PaO}_2$  obkurcza tętnice mózgu.

3. Neurogeny – naczynia mózgowie w mniejszym stopniu niż naczynia obwodowe podlegają regulacji układu autonomicznego (brak tonicznego pobudzania współczulnego). Ośrodkowe reakcje naczyniowe są słabo zintegrowane z pozostałymi elementami układu krążenia.



4. Fizyczny – zmniejszenie lepkości krwi (np. na skutek niskiego hematokrytu) zwiększa CBF.

Przewodnictwo w synapsach mózgowych ulega upośledzeniu, gdy wartości CBF spadną poniżej 20 ml/100 g/min, natomiast wartości rzędu 8–10 ml/100 g/min prowadzą do śmierci neuronów na skutek zahamowania procesów metabolicznych (Thorin-Trescases *et al.*, 2018).

### WPŁYW STRESORA FIZYCZNEGO ORAZ PSYCHICZNEGO NA CIŚNIENIE TĘTNICZE KRWI

Interesującym zjawiskiem jest odmienny wpływ stresora psychicznego i fizycznego na indukcję AH. Stresor fizyczny powoduje krótkotrwały wzrost wartości BP w wyniku aktywacji układu współczulnego. Stresor psychiczny z kolei powoduje wzrost BP krwi – utrzymuje się on znacznie dłużej, ponieważ dochodzi do równoczesnej bezpośredniej aktywacji układu współczulnego oraz aktywacji układu limbicznego, który następnie pobudza układ współczulny oraz nadnercza do uwalniania katecholamin i kortyzolu (Elsaid *et al.*, 2021). Pomimo że stresor psychiczny ustępuje, normalizacja BP zajmuje w tym przypadku więcej czasu, ponieważ zależy od okresu półtrwania kortyzolu we krwi.

### WPŁYW PRZEWLEKŁEGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO NA MÓZG

AH przyspiesza tworzenie się blaszek miażdżycowych w obrębie tętnic szyjnych i kręgowych będących głównymi naczyniami dostarczającymi krew utlenowaną do mózgu, prowadzi również do dysfunkcji śródbłonna małych naczyń mózgu. Skutkuje to zmniejszeniem perfuzji tkankowej w wyniku pogrubienia ściany naczyń, zwężenia ich światła oraz zwiększenia oporu przepływu krwi. Wynikiem mikroangiopatii nadciśnieniowej jest spektrum objawów choroby małych naczyń mózgu (*cerebral small vessel disease*, CSVD) pod postacią ognisk wtórnej, niespecyficznego naczyniopochodnej demielinizacji, leukoarajozji, mikrokrwawień (w obrębie jąder podkorowych), udarów lakunarnych, a także ryzyko rozwoju otępienia mieszanego (podejrzewa się, że AH przyczynia się do zmniejszonego usuwania beta-amyloidu z przestrzeni międzykomórkowych mózgu) (Perna, 2016).

Dysfunkcja śródbłonna naczyniowego w wyniku AH zmniejsza zdolność mózgu do dynamicznej autoregulacji przepływu krwi, prowadzi też do rozszczelnienia bariery krew–mózg oraz generuje stres oksydacyjny komórek nerwowych. Endotelium pełni również kluczową funkcję w procesach neuroimmunoregulacyjnych poprzez wydzielanie licznych cytokin (m.in. IL-6, TNF- $\alpha$ ) oraz cząstek adhezyjnych niezbędnych do diapedezy leukocytów. Upośledzona funkcjonalność śródbłonna naczyniowego sprzyja rozwojowi miejscowego procesu zapalnego na skutek aktywacji astrocytów i mikrogleju.

AH prowadzi również do upośledzenia funkcji mitochondriów neuronalnych i nadmiernej produkcji reaktywnych

form tlenu (*reactive oxygen species*, ROS), które powodują uszkodzenie makrocząstek (m.in. lipidów błonowych), zaburzają sygnały apoptotyczne, zaburzają homeostazę wapniową wewnątrz komórek, zwiększają podatność mózgu na niedokrwienie i ostatecznie prowadzą do śmierci neuronów (Patten *et al.*, 2010).

W ostatnich latach wykazano, że mechanizmy wrodzonej odporności immunologicznej (m.in. makrofagi, komórki NK, komórki dendrytyczne, mikroglej) w istotny sposób przyczyniają się do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (w tym AH) oraz procesu zapalnego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Szczególną rolę przypisuje się receptorom Toll-like (TLR). Wciąż nie udało się jednak ustalić, na jakim etapie rozwoju AH angażują się TLR. Receptory te należą do grupy receptorów rozpoznających wzorce (*pattern recognition receptors*, PRR), które reagują zarówno na wzorce egzogenne związane z patogenami, jak i endogenne uwalniane z uszkodzonych komórek lub tkanek w wyniku niedotlenienia, urazu lub śmierci. Długotrwała, nadmierna aktywacja TLR na komórkach odpornościowych i endotelialnych indukuje przewlekły proces zapalny o niskim stopniu nasilenia, prowadzący do dysfunkcji śródbłonna i w konsekwencji choroby sercowo-naczyniowej. AH obecnie uznawane jest za przewlekły proces zapalny (Di Chiara *et al.*, 2022).

Wykazano również, że przewlekłe AH prowadzi do utraty funkcjonalnych połączeń neuronalnych w obrębie hipokampów (Feng *et al.*, 2020) oraz że istnieje odwrotna zależność pomiędzy wartościami BP a stężeniem glutaminianu w hipokampie. Glutaminian jest niezbędny do wytworzenia długotrwałego wzmocnienia synaptycznego, które stanowi neurobiologiczną podstawę procesu formowania pamięci. Pogorszenie funkcji poznawczych w przebiegu AH wynika więc zarówno ze strukturalnych zmian w ścianie naczyń, jak i funkcjonalnych zmian w neuroprzekaznictwie (Westhoff *et al.*, 2011).

Opór przepływu naczyń mózgowych w przewlekłym AH jest podwyższony nie tylko z powodu przebudowy ich ściany, ale także w wyniku skurczu błony mięśniowej. Jest to odpowiedź adaptacyjna, która ma ochronić naczynia mózgowe przed szkodliwym wpływem wysokiego BP. W reakcji tej pośredniczą białka nośnikowe TRPC6 (*transient receptor potential canonical channels* 6). TRPC6 są to nieselektywne kanały kationowe z nadrodziny kanałów jonowych TRP, które ulegają aktywacji w wyniku rozciągania ściany naczynia (w wyniku zwiększonego ciśnienia wewnątrz naczyniowego), co prowadzi do depolaryzacji błony komórek mięśni gładkich, otwarcia bramkowanego napięciem kanałów wapniowych, wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia i ostatecznie do skurczu mięśniówki ściany naczynia. Na podstawie badań opartych na różnych modelach niedokrwienia mózgu stwierdzono, że aktywacja TRPC6 zapobiega śmierci neuronów, podczas gdy blokowanie TRPC6 zwiększa wrażliwość na niedokrwienie. Pozytywna regulacja TRPC6 powoduje zwiększone tworzenie synaps oraz poprawia uczenie się i pamięć w modelach zwierzęcych (Shekhar *et al.*, 2021; Toth *et al.*, 2020).

## SKUMULOWANE CIŚNIENIE TĘTNICZE

W ostatnich latach coraz więcej wyników badań wskazuje, że większe znaczenie w ocenie ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych (w tym udaru niedokrwinnego mózgu) oraz zaburzeń funkcji poznawczych ma oszacowanie tzw. skumulowanego ciśnienia krwi (*cumulative blood pressure, cumBP*) – głównie skurczowego (*sumSBP*) niż ocena pomiarów BP z jednego dnia.

Skumulowane ciśnienie tętnicze oznacza całkowitą „dawkę” BP w jednostce czasu (oszacowaną np. na podstawie regularnych pomiarów dokonywanych na przestrzeni kilku lat). Wykazano, że narażenie na wyższe wartości *sumBP* od wieku młodzieńczego wiąże się z pogorszeniem sprawności chodu oraz funkcji poznawczych w wieku średnim i może predysponować do otępienia nawet przy poziomach BP poniżej klinicznej definicji nadciśnienia. AH zaburza strukturę i upośledza funkcję naczyń mózgowia, przez co prowadzi do niedokrwinnego uszkodzenia kluczowych dla funkcji poznawczych obszarów istoty białej i może sprzyjać odkładaniu się beta-amyloidu. Istnieją silne dowody potwierdzające szkodliwy wpływ AH w wieku średnim na funkcje poznawcze w wieku starszym. Wpływ AH w wieku podeszłym na funkcje poznawcze jest mniej wyraźny. Mimo że badania obserwacyjne wykazały skumulowany wpływ AH na uszkodzenie naczyń mózgowych, to dowody na prewencyjne działanie leczenia hipotensyjnego na funkcje poznawcze są niejednoznaczne (Iadecola *et al.*, 2016; Johnson *et al.*, 2024; Mahinrad *et al.*, 2020; Reges *et al.*, 2021).

Szkodliwy wpływ podwyższonych wartości BP na strukturę i funkcję mózgu może rozpocząć się już w wieku młodzieńczym, dlatego kluczową rolę odgrywa profilaktyka pierwotna.

## WPŁYW OSTREGO NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO NA MÓZG

Poulet i wsp. w 2006 roku przeprowadzili eksperyment na myszach, który miał na celu ocenę wpływu nagłego wzrostu BP na funkcjonalność mózgu. W tym celu autorzy opracowali mysz model poprzecznej koarktacji aorty, która powoduje ostry wzrost ciśnienia krwi w prawej półkuli mózgu. Stwierdzono, że gwałtownie wyindukowane AH powoduje przerwanie bariery krew–mózg, wyzwała reaktywną astrocytozę, stres oksydacyjny i stan zapalny. Podobne zjawiska obserwuje się w przypadku hipoperfuzji mózgu. Warty podkreślenia jest fakt, że powstałe uszkodzenie mózgu było zlokalizowane głównie w wybranych obszarach kory mózgu kontrolujących funkcje poznawcze oraz w hipokampach. Opisana konstelacja zjawisk (nawet jeśli nie doprowadza do niedokrwienia i wynaczynienia krwi) jest w stanie wpłynąć na podstawowe mechanizmy utrzymujące prawidłowe funkcjonowanie mózgu (np. syntezę białek), które odgrywają ważną rolę w tworzeniu pamięci i plastyczności kory mózgu (Poulet *et al.*, 2006).

Badanie na szczurach (Mohammadi i Dehghani, 2014) wykazało, że ostre AH powoduje zaburzenia transkrypcji

genów białek tworzących połączenia ściśle bariery krew–mózg (klaudyna 3, 5 i 12). Dodatkowo stwierdzono spadek aktywności enzymatycznej katalazy i dysmutazy ponadtlenkowej, zmniejszenie aktywności glutationu oraz wzrost stężenia dialdehydu malonowego w mózgu. Podsumowując, wykazano, że krótkotrwałe, ostre AH prowadzi do zwiększonej przepuszczalności mikronaczyń mózgowych oraz upośledzenia mechanizmów antyoksydacyjnych mózgu, co skutkuje jego uszkodzeniem w wyniku stresu oksydacyjnego.

## PODSUMOWANIE

Ośrodkowa regulacja autonomiczna BP krwi oraz jego wpływ na prawidłową funkcjonalność mózgu pozostają w nierozdzielalnym związku przyczynowo-skutkowym, tworząc pętlę wzajemnego sprzężenia zwrotnego. AH jest najważniejszym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka udaru niedokrwinnego oraz krwotocznego mózgu. Jak wynika z raportu Narodowego Funduszu Zdrowia z 2020 roku, AH w populacji polskiej występuje u 47,4% mężczyzn i 49,8% kobiet w przedziale wiekowym 55–64 lat, 62,1% mężczyzn i 67,5% kobiet w wieku 65–74 lat oraz 77,2% mężczyzn i 86,3% kobiet w wieku 75–84 lata. Zarówno przewlekłe, jak i ostre AH prowadzi do istotnych patologii w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.

Szybkie rozpoznanie AH oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia hipotensyjnego pozwala na redukcję potencjalnych powikłań narządowych.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

### Wkład autorów

*Koncepcja i projekt badania; DD. Gromadzenie i/lub zestawianie danych; DD, KD. Analiza i interpretacja danych; DD. Napisanie artykułu; DD, KD. Krytyczne zrecenzowanie artykułu; DD. Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu; DD, KD.*

## Piśmiennictwo

- Bakris GL, Laffin LJ: Assessing wide pulse pressure hypertension: data beyond the guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2856–2858.
- Di Chiara T, Del Cuore A, Daidone M et al.: Pathogenetic mechanisms of hypertension–brain-induced complications: focus on molecular mediators. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 2445.
- Elsaid N, Saied A, Kandil H et al.: Impact of stress and hypertension on the cerebrovasculature. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2021; 26: 1643–1652.
- Feng R, Rolls ET, Cheng W et al.: Hypertension is associated with reduced hippocampal connectivity and impaired memory. *EBio-Medicine* 2020; 61: 103082.
- Iadecola C, Yaffe K, Biller J et al.; American Heart Association Council on Hypertension; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council: Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2016; 68: e67–e94.
- Januszewicz W, Szczepańska-Sadowska E, Januszewicz A et al.: Neurogenne aspekty nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2008; 12: 1–11.
- Johnson KE, Li H, Zhang M et al.: Cumulative systolic blood pressure and incident stroke type variation by race and ethnicity. *JAMA Netw Open* 2024; 7: e248502.
- Kowiański P, Lietzau G, Karwacki Z et al.: Uwarunkowania morfologiczne i czynnościowe regulacji mózgowego przepływu krwi. *Forum Med Rodz* 2013; 7: 316–327.
- Mahinrad S, Kurian S, Garner CR et al.: Cumulative blood pressure exposure during young adulthood and mobility and cognitive function in midlife. *Circulation* 2020; 141: 712–724.
- Mathews EP, Newton F, Sharma K: CE: hypertensive emergencies: a review. *Am J Nurs* 2021; 121: 24–35.
- Mohamed AL, Katiman E, Hassan JA: Ambulatory blood pressure monitoring profile as a useful prognostic tool in patients with primary hypertension. *Malays J Med Sci* 2003; 10: 76–83.
- Mohammadi MT, Dehghani GA: Acute hypertension induces brain injury and blood–brain barrier disruption through reduction of claudins mRNA expression in rat. *Pathol Res Pract* 2014; 210: 985–990.
- Narita K, Kario K: Seasonal variation in blood pressure and its impact on target organ damage and cardiovascular disease incidence. *Hypertens Res* 2023; 46: 1710–1711.
- Narita K, Hoshida S, Kario K: Seasonal variation in blood pressure: current evidence and recommendations for hypertension management. *Hypertens Res* 2021; 44: 1363–1372.
- Patten DA, Germain M, Kelly MA et al.: Reactive oxygen species: stuck in the middle of neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2010; 20 Suppl 2: S357–S367.
- Perna R: Hypertension and its effects on brain functioning and cognition. *Hypertens Curr Concepts Ther* 2016; 1: 1–2.
- Poulet R, Gentile MT, Vecchione C et al.: Acute hypertension induces oxidative stress in brain tissues. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26: 253–262.
- Reges O, Ning H, Wilkins JT et al.: Association of cumulative systolic blood pressure with long-term risk of cardiovascular disease and healthy longevity: findings from the Lifetime Risk Pooling Project cohorts. *Hypertension* 2021; 77: 347–356.
- Rogalewski A, Beyer A, Friedrich A et al.: Transient global amnesia (TGA): influence of acute hypertension in patients not adapted to chronic hypertension. *Front Neurol* 2021; 12: 666632.
- Shekhar S, Liu Y, Wang S et al.: Novel mechanistic insights and potential therapeutic impact of TRPC6 in neurovascular coupling and ischemic stroke. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 2074.
- Shim YS, Shin HE: Impact of the ambulatory blood pressure monitoring profile on cognitive and imaging findings of cerebral small-vessel disease in older adults with cognitive complaints. *J Hum Hypertens* 2022; 36: 14–23.
- Stergiou GS, Palatini P, Parati G et al.; European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability: 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021; 39: 1293–1302.
- Thorin-Trescases N, de Montgolfier O, Pinçon A et al.: Impact of pulse pressure on cerebrovascular events leading to age-related cognitive decline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 314: H1214–H1224.
- Toth L, Czigler A, Szarka N et al.: The role of transient receptor potential channels in cerebral myogenic autoregulation in hypertension and aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020; 319: H159–H161.
- Tykowski A, Filipiak KJ, Januszewicz A et al.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce 2019; 5: 1–86.
- Westhoff TH, Schubert F, Wirth C et al.: The impact of blood pressure on hippocampal glutamate and mnesic function. *J Hum Hypertens* 2011; 25: 256–261.