

„Ocena interakcji pomiędzy odpowiedzią z mechanoreceptorów
i metaboreceptorów mięśni szkieletowych u osób zdrowych”

Adrian Lis

1. Streszczenie

Wstęp: Wysiłkowy odruch presyjny, na który składa się odpowiedź z mechanoreceptorów i metaboreceptorów mięśni szkieletowych, odgrywa niebagatelną rolę w fizjologii wysiłku. Uszkodzenie tego mechanizmu przyczynia się do rozwoju niektórych chorób sercowo-naczyniowych, takich jak niewydolność serca. Pomimo ich kluczowego znaczenia zarówno fizjologicznego jak i klinicznego, interakcje pomiędzy odpowiedzią z mechanoreceptorów i metaboreceptorów mięśni szkieletowych nie doczekały się wielu badań, częściowo z powodu trudności metodologicznych. Wyniki dostępnych prac są ograniczone i często rozbieżne.

Cel: Celem niniejszej pracy jest kompleksowe podsumowanie dostępnej wiedzy naukowej o interakcjach pomiędzy odpowiedzią z mechanoreceptorów i metaboreceptorów mięśni szkieletowych; wskazanie przyczyny rozbieżności w wynikach poprzednich badań; ukazanie rzeczywistych interakcji pomiędzy odpowiedzią z mechanoreceptorów i metaboreceptorów mięśni szkieletowych przy użyciu nowatorskiej, efektywnej metody badania; zaproponowanie potencjalnych kierunków przyszłych badań, z uwzględnieniem znaczenia klinicznego wysiłkowego odruchu presyjnego.

Materiał i metody: Trzydziestu czterech zdrowych uczestników (średnia wieku: 24±4 lata; 22 mężczyzn) wzięło udział w badaniu opisanym w publikacji „*Passive bilateral leg cycling with concomitant regional circulatory occlusion for testing mechanoreflex-metaboreflex interactions in humans*”. Po 5 minutach spoczynku następowało 5 minut biernego pedałowania (PC) na automatycznym cykloergometrze [stymulacja mechanoreceptorów], po którym napompowane zostały obustronne mankiety udowe, by na 3 minuty doprowadzić do miejscowego zatrzymania krążenia (CO) w kończynach dolnych [stymulacja metaboreceptorów]. Po zwolnieniu ucisku następował 5-minutowy okres PC, a następnie 5 minut odpoczynku. Badanie kontrolne obejmowało 5 minut zapisu spoczynkowego, po którym następowały 3 minuty CO, a następnie 5 minut odpoczynku. Parametry hemodynamiczne i oddechowe były zapisywane w sposób ciągły.

Do przygotowania artykułu „*Understanding mechanoreflex and metaboreflex interactions – a great challenge*” przeszukano bazy danych Pubmed, Scopus i Google Scholar przy użyciu następujących słów kluczowych: metaboreceptors, mechanoreceptors, interactions, effects,

exercise pressor reflex, mechanoreflex, metaboreflex, chemoreceptors, baroreceptors, chemoreflex and baroreflex. Kryteria wyłączenia z analizy obejmowały: język publikacji inny niż angielski, nieprawidłowa metodologia badania, czasopismo nieuwzględnione na liście "InCites Journal Citation Reports" oraz nieistotne wyniki i wnioski.

Wyniki: W badaniu opublikowanym w artykule „*Passive bilateral leg cycling with concomitant regional circulatory occlusion for testing mechanoreflex-metaboreflex interactions in humans*” średnie ciśnienie tętnicze (MAP) i wentylacja minutowa (MV) istotnie wzrosły podczas PC (z 90 ± 9.3 do 95 ± 9.7 mmHg dla MAP, z 11.5 ± 2.5 do 13.5 ± 2.9 L/min dla MV; obydwie $p < 0.05$) i ponownie gdy do PC dodano CO (MAP wzrosło z 95 ± 9.7 do 101 ± 11.0 mmHg, MV wzrosła z 13.5 ± 2.9 do 14.8 ± 3.8 L/min; obydwie $p < 0.05$). W badaniu kontrolnym nie obserwowano zmian w parametrach oddechowych, odnotowano natomiast niewielki wzrost MAP podczas izolowanego CO (z 92 ± 10.5 do 94 ± 10.0 mmHg; $p < 0.05$). Częstość akcji serca nie zmieniła się w odpowiedzi na izolowane PC i CO, jednak wzrosła podczas PC z jednoczesnym CO (z 76 ± 11.2 do 81 ± 13.6 ud/min; $p < 0.05$).

Wstępnie rozważano ponad trzysta artykułów do włączenia do artykułu poglądowego „*Understanding mechanoreflex and metaboreflex interactions – a great challenge*”. Po ostatecznej selekcji do przygotowania publikacji przeanalizowano 78 prac oryginalnych, 13 artykułów poglądowych, 3 listy do redakcji, 2 edytoriale, 2 opublikowane raporty z sympozjum i 1 „wymianę poglądów” (ang. „*exchange of views*”).

Wnioski: Obustronne PC z jednoczesnym CO jest nowoczesną, prostą, skuteczną i bezpieczną metodą badania interakcji pomiędzy odpowiedzią z mechanoreceptorów i metaboreceptorów mięśni szkieletowych u ludzi. Przy jej pomocy pokazano, że pobudzenie mechanoreceptorów mięśni szkieletowych wywołuje wzrost MAP i MV, a dodanie do tego odpowiedzi z metaboreceptorów skutkuje dalszym wzrostem MAP i MV. Wykazano także istnienie hiperaddytywnej interakcji pomiędzy obydwoma składowymi wysiłkowego odruchu presyjnego w kontekście częstości akcji serca.

Ponadto, wykonując kompleksowy przegląd literatury dotyczącej tej tematyki, dokonano podsumowania obecnego stanu wiedzy o interakcjach wysiłkowego odruchu presyjnego i ukazano luki w danych naukowych. Podkreślono także kliniczne i praktyczne znaczenie przyszłych badań interakcji pomiędzy odpowiedzią z mechanoreceptorów i metaboreceptorów mięśni szkieletowych u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi. Wiedza pochodząca z tych badań umożliwi z pewnością wprowadzenie nowoczesnych metod leczenia, ukierunkowanych na modulację receptorów i pozostałych komponent powyższych odruchów, których dysfunkcję obserwuje się w schorzeniach układu krążenia.

2. Abstract

Introduction: The exercise pressor reflex, consisting of the responses from the muscle mechano- and metaboreceptors, plays an essential role in exercise physiology. The deterioration of this mechanism contributes to development of certain cardiovascular diseases, such as heart failure. Despite their fundamental physiological and clinical significance, the interactions between muscle mechanoreflex and metaboreflex have not been studied much, partially due to some methodological issues. The results from the previous studies are scarce and mainly discordant.

Aim: The purpose of this contribution is to comprehensively summarize data on the muscle mechano- and metaboreceptors' interactions; identify notional causes of the discrepancies in the previous studies' results; display the actual interactions between the response from muscle mechanoreceptors and metaboreceptors using a novel effective method; propose potential directions for future research, regarding the clinical importance of the exercise pressor reflex.

Material and methods: Thirty-four healthy participants (mean age: 24 ± 4 years, 22 males) were recruited to the study published as „*Passive bilateral leg cycling with concomitant regional circulatory occlusion for testing mechanoreflex-metaboreflex interactions in humans*”. A 5-minute rest was followed by 5 minutes of passive cycling (PC) on an automated cycle ergometer [mechanoreceptors' stimulation], after which tourniquet cuffs located bilaterally on the upper thighs were inflated for 3 minutes to induce regional circulatory occlusion (CO) during PC [metaboreceptors' stimulation]. Deflation was followed by 5 minutes of PC and a 5-minute recovery. The control test comprised a 5-minute rest, followed by 3 minutes of CO only and a 5-minute recovery. Ventilatory and hemodynamic parameters were continuously recorded.

To prepare the review article „*Understanding mechanoreflex and metaboreflex interactions – a great challenge*” Pubmed, Scopus and Google Scholar databases have been searched using following keywords: metaboreceptors, mechanoreceptors, interactions, effects, exercise pressor reflex, mechanoreflex, metaboreflex, chemoreceptors, baroreceptors, chemoreflex and baroreflex. The exclusion criteria included: language other than English, misguided methodology, journal not included in the “InCites Journal Citation Reports” list and irrelevant results or conclusions.

Results: In the experiment described in the article „*Passive bilateral leg cycling with concomitant regional circulatory occlusion for testing mechanoreflex-metaboreflex interactions in humans*” the mean blood pressure (MAP) and minute ventilation (MV) increased considerably during PC (from 90 ± 9.3 to 95 ± 9.7 mmHg for MAP, from 11.5 ± 2.5 to

13.5±2.9 L/min for MV; both $p<0.05$) and again when CO was added (MAP increased from 95±9.7 to 101±11.0 mmHg, MV increased from 13.5±2.9 to 14.8±3.8 L/min; both $p<0.05$). Minor increase in MAP during CO (from 92±10.5 to 94±10.0 mmHg; $p<0.05$) and no changes in the ventilatory parameters were found in the control test. Heart rate was not changed by isolated PC or CO, but increased during PC with concomitant CO (from 76±11.2 to 81±13.6 bpm; $p<0.05$).

Initially, more than three hundred publications have been considered to include into the review „*Understanding mechanoreflex and metaboreflex interactions – a great challenge*”. After the final selection 78 original research articles, 13 review articles, 3 letters to the editor, 2 editorials, 2 symposium reports and 1 exchange of views were analyzed to prepare this article.

Conclusions: Bilateral leg PC with concomitant CO proved to be a novel, simple, effective and safe method for testing muscle mechanoreflex-metaboreflex interactions in humans. It was found that (i) the response from the muscle mechanoreceptors is expressed by an increase of MAP and MV; (ii) addition of the response from the muscle metaboreceptors to activated mechanoreflex evokes further increases of MAP and MV; (iii) muscle mechanoreflex and metaboreflex work in a hyperadditive manner regarding heart rate.

Moreover, a comprehensive review of the data on the exercise pressor reflex interactions enabled to summarize the state of art and identify scientific gaps. It also underlined the clinical and practical importance of the future research in the area of the relations between the response from muscle mechanoreceptors and metaboreceptors in patients with heart failure and other cardiovascular diseases. The knowledge obtained from such studies will certainly enable development of the novel methods of treatment targeted at modulating the receptors and other components of the aforementioned reflexes, the dysfunction of which is observed in cardiovascular conditions.