

Ateroskleróza a kardiálny autonómny nervový systém

Atherosclerosis and cardial autonomic nervous system

Richard Imrich

Biomedicínske centrum SAV, Bratislava

✉ doc. MUDr. Richard Imrich, DrSc. | richard.imrich@savba.sk | www.sav.sk

Kľúčové slová

autonómna dysfunkcia
hypertenzia
stres
zápal

Key words

autonomic dysfunction
hypertension
inflammation
stress

Doručené do redakcie/

Doručeno do redakce/Received

23. 8. 2018

Prijaté po recenzii/

Prijato po recenzii/Accepted

27. 9. 2018

Abstrakt

Vzťah medzi autonómny nervový systémom a rozvojom aterosklerózy je komplexný a zahŕňa niekoľko relatívne nezávislých mechanizmov. V prvom rade zvýšená sympatiková aktivácia v srdci vedie k zvýšenej hemodynamike, čo môže viesť priamo k mechanickému poškodeniu endotelu a steny artérií. Okrem toho sa autonómny nervový systém podieľa na regulácii tonusu ciev a spolu s ďalšími faktormi pôsobiacimi prostredníctvom endotelu sa uplatňuje pri regulácii tlaku krvi či rozvoju hypertenzie, čo nepriamo prispieva k rozvoju aterosklerózy. Vzhľadom k významným imunomodulačným vlastnostiam autonómneho nervového systému je pravdepodobne významný aj vplyv prostredníctvom regulácie chronického zápalu.

Abstract

The relationship between the autonomic nervous system and development of atherosclerosis is complex and includes several relatively independent mechanisms. First of all, increased sympathetic activation in the heart stimulates increased hemodynamic response, which may even lead to mechanical damage of the endothelium and arterial wall. Furthermore, the autonomic nervous system participates in vascular tone regulation and, along with other factors acting through the endothelium, it is involved in blood pressure regulation or development of hypertension, which indirectly contributes to the development of atherosclerosis. Given the important immunomodulatory characteristics of the autonomic nervous system, also the control of chronic inflammation is likely to play a significant role.

Autonómny nervový systém

Autonómny nervový systém tvorí spolu s ďalšími časťami neuroendokrinného systému významný regulátor homeostázy organizmu a je jedným z kľúčových zložiek stresovej odpovede. O termín autonómny nervový systém sa zaslúžil anglický fyziológ John N. Langley. Podľa pôvodnej Langleyho koncepcie, ktorú publikoval už v roku 1903, sa autonómny nervový systém rozdeľoval na svoju sympatikovú, parasympatikovú a enterickú zložku, čo sa do istej miery traduje až do dnešných čias. O niekoľko rokov neskôr v roku 1914 rozšíril Langleyho koncepciu ďalší významný fyziológ Walter B. Cannon, ktorý je autorom pojmu homeostáza; o ďalšiu kľúčovú zložku, a to adrenomedulárny hormonálny systém vo svojom dnes už klasickom článku.

Dnes z hľadiska funkčného, regulačného ako aj neurochemického možno považovať sympatikový noradrenergický, sympatikový cholinergický, enterický, parasymptikový cholinergický a adrenomedulárny hormonálny systém

za samostatné komponenty autonómneho nervového systému. Autonómna dysfunkcia, teda zlyhanie niektorého z komponentov autonómneho nervového systému, má svoje špecifické klinické prejavy.

Hlavnou funkciou sympatikového noradrenergického systému je sústavná kontrola kardiovaskulárnych funkcií, pričom známa stresová reakcia „fight or flight“ je iba jedným z extrémnym príkladov aktivácie tohto komponentu autonómneho nervového systému. Tento systém sa uplatňuje aj pri regulácii respirácie (zvýšenie frekvencie, bronchodilatácia) alebo pupilárnych reflexov (dilatácia zreničiek). Zlyhanie sympatikového noradrenergického systému sa klinicky prejavuje hlavne ako ortostatická intolerancia, resp. ako ortostatická hypotenzia.

Sympatikový cholinergický systém má fyziologicky dve dôležité úlohy. Jednak sa prostredníctvom inervácie ciev regulujúcich prietok krvi do kostrových svalov podieľa na vazodilatácii, a súčasne zohráva významnú úlohu v regulácii perspirácie. Keďže vazodilatácia ciev kostrových

svalov závisí aj od adrenergického komponentu, poruchy v sympatikovom cholinergnom systéme sú sprevádzané skôr príznakmi, ako je znížené alebo naopak zvýšené potenie. Sympatikový cholinergický systém teda zabezpečuje veľmi špecificky kontrolu funkcie potných žliaz v rozličných situáciách ako napr. pri termoregulácii, pri gustatórnom, emočnom či mentálnom potení. Porucha cholinergického sympatikového systému ako efektoru teda vedie k zníženej funkcii potných žliaz.

Parasympatikový nervový systém je svojou funkciou do istej miery zrkadlovým obrazom sympatikového systému. Na rozdiel od neho však aktivuje tzv. „rest-and-digest“ a „feed and breed“ t. j. stavy, v ktorých organizmus odpočíva, je v postprandiálnom stave, alebo zabezpečuje rozmnožovacie funkcie. Dysfunkcia parasympatikového cholinergického systému je charakterizovaná zníženou tvorbou slín a slíz, konštatným pulzom, retenciou moču a erektilnou dysfunkciou.

Aktivita adrenomedulárneho hormonálneho systému je za bežných okolností relatívne nízka. K jeho aktivácii, ktorá je sprevádzaná zvýšenou sekréciou adrenalínu z drene nadobličky do systémového obehu, dochádza pri závažných ohrozeniach homeostázy organizmu, akými sú hypovolemia, hypoglykémia alebo pri silnom emočnom podnete. Klinicky sa deficit adrenomedulárneho hormonálneho systému môže preto prejaviť ako nedostatočné zvládnutie istých extrémnych stresových podnetov, a teda jeho úloha je dôležitá (spolu s glukokortikoidmi) počas záťažových situácií, ako je chronický zápal či sepsa. Extrémnym klinickým príkladom hypofunkcie adrenomedulárneho hormonálneho systému môže byť addisonovská kríza, ktorá vzhľadom k funkčnej aj anatomickej previazanosti medzi dreňou nadobličky a jej kôrou priamo a nevyhnutne súvisí s hypokortizolizmom pri Addisonovej chorobe.

Enterický a parasympatikový cholinergický systém sa podieľajú na regulácii motility a funkcii prakticky celého gastrointestinálneho traktu. Parasympatikus sa tiež podieľa na regulácii vylučovania moču, zasahuje do regulácie srdcového rytmu, akomodácie šošoviek, konstrikcii zreničiek, či tvorby slíz. Poruchy funkcie enterického a parasympatikového cholinergického systému sa preto prejavajú hlavne ako porucha tvorby slín, motility jednotlivých častí tráviacej sústavy a konstipácia. Znížením parasympatikového tonusu dochádza k retencii moču, k zníženiu variability frekvencie srdca, poruche tvorby slíz, akomodácie a k vymiznutiu reakcie zreničiek na svetelný podnet.

Autonómna regulácia kardiovaskulárneho systému

Autonómny nervový systém a hlavne jeho sympatikový noradrenergický, parasympatikový a adrenomedulárny komponent sa významnou mierou podieľajú na zabezpečení adekvátnej perfúzie organizmu podľa aktuálnych potrieb, a to od bežnej „beat-to-beat“ regulácie krvného tlaku až po extrémne prípady ako hypovolemický šok. Zmenu tlaku krvi

v širšom kontexte možno chápať ako stresový podnet, pričom rýchlosť, kvalita a kvantita aktivácie jednotlivých častí autonómneho nervového systému predstavujú špecifickú stresovú odpoveď integrovanú s ďalšími regulačnými systémami. Pri zmene polohy tela z vodorovnej do vzpriamenej dochádza vplyvom gravitácie k hromadeniu krvi v splanchnickej oblasti a v dolných končatinách (až 500–800 ml), čo vedie k zníženiu venózneho návratu do srdca a následne k zníženiu srdcového výdaju. Úlohou baroreflexu je rýchlo, presne a v dostatočnej miere zabezpečiť zachovanie perfúzie centrálného nervového systému a zabrániť tak strate vedomia prostredníctvom regulácie kardiovaskulárneho systému na úrovni srdca a ciev.

Aferentný signál baroreflexu vedie informáciu o poklese tlaku krvi z baroreceptorov v sinus caroticus a v oblúku aorty do nucleus tractus solitarii v predĺženej mieche, v ktorej dochádza jednak k jednoduchej reflexnej inhibícii parasympatikovej eferentnej aktivity do sinoatriálneho a do atrioventrikulárneho uzla, a zároveň prostredníctvom ďalších miechových reflexov k sympatikovej aktivácii v srdci a v cievach. Informácia o náhlej zmene tlaku je ďalej integrovaná na úrovni hypotalamu a mozgovej kôry s ďalšími informáciami. Je dôležité zdôrazniť, že práve sinus caroticus a oblúk aorty predstavujú miesta s vysokou predispozíciou k vzniku aterosklerózy, čo môže viesť k poruche aferentnej časti baroreflexu už v iníciačných štádiách aterosklerózy [1]. Je známe, že ateroskleróza je jednak asociovaná s ortostatickou hypotenziou, ako aj s vyššou odpoveďou tlaku pri zmene do vzpriamenej polohy tela, a tým k zvýšenému riziku cievnych mozgových príhod [2]. Zvýšená sympatiková aktivácia v srdci a v cievach teda môže prispievať priamo prostredníctvom zvýšenej hemodynamiky k mechanickému poškodeniu endotelu a steny artérií.

Autonómna dysfunkcia a aterosgéneza

Pri rozvoji aterosklerózy pôsobia proaterogénne faktory na endotel, hladké svaly a ďalšie bunky hlavne z lumenu samotných ciev. Avšak do regulácie kontraktility a napätia cievnej steny vstupuje významným spôsobom aj autonómny nervový systém, ktorého nervové zakončenia cievnu stenu inervujú. Hoci endotel veľkých ciev netvorí s nervovými zakončeniami priamo synapsu, ako je to v prípade hladkých svalov ciev stredného kalibru, neurotransmitery môžu zo synapsii uniknúť a dostať sa k endotelovým bunkám aj do vzdialenejších ciev prostredníctvom cirkulácie. Je známe, že na povrchu endotelu sa nachádzajú muskarínové receptory pre acetylcholin unikajúci z parasympatikových nervových zakončení [3] či P2Y-receptory pre adenosintrifosfát (ATP) [4]. Stimulácia sympatikových alfa-adrenergických receptorov blokuje vazodilatáciu prostredníctvom mechanizmov závislých na endoteli [5], a teda sympatiková aktivácia ovplyvňuje funkciu endotelu pri regulácii tonusu ciev. Endotelové bunky majú na svojom povrchu aj dopamínové D2-receptory, ktorých

stimulácie vedie k downregulácii vaskulárneho endotelového rastového faktora (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF) signalizácie na receptorovej úrovni [6].

Zaujímavé výsledky ukazujú experimentálne práce u apolipoprotein E (apoE) deficitných myší, ktoré sú jedným z významných zvieracích modelov aterosklerozy. U tejto myši je prítomná spontánna hypercholesterolémia, pričom k vzniku aterosklerotických lézií dochádza v pomerne krátkom čase. V tomto myšacom modeli bolo pozorovaných viacero zmien v autonómnej regulácii kardiovaskulárneho systému, zmien v renín-angiotenzínovom systéme a u zvierat dochádza k rozvoju hypertenzie hlavne v kombinácii so západným typom stravy [7].

Porucha autonómnych funkcií je pritom asociovaná so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom. Kaplan et al zistili negatívnu koreláciu medzi noradrenalinom a endotelovou funkciou u zdravých jedincov [8]. V inej štúdii bola zistená pozitívna korelácia medzi noradrenalinom, endotelinom 1 a C-reaktívnym proteínom, teda markermi endotelovej dysfunkcie u pacientov s hypertenziou [9]. Zvýšená aktivácia noradrenálneho systému je asociovaná s aterosklerozy hlavne u mužov zrejme aj v dôsledku vplyvu androgénov [10]. Autonómna dysfunkcia sa teda pravdepodobne podieľa na rozvoji aterosklerozy aj nepriamo, prostredníctvom rozvoja hypertenzie.

Autonómna dysfunkcia počas chronického zápalu

Regulácia homeostázy organizmu je nevyhnutným predpokladom prežitia organizmu. Schopnosť reagovať a adaptovať sa na rôzne typy ohrozenia sú koordinované neuroendokrinným a imunitným systémom, pričom k odpovede osi hypotalamus – hypofýza – nadoblička, ktorá vedie k tvorbe glukokortikoidov (ako kortizol) a k aktivácii, resp. inhibícii jednotlivých komponentov autonómneho nervového systému. Neuroendokrinná odpoveď je teda hlavným efektorom stresovej odpovede smerujúcej k zachovaniu homeostázy. Prirodzene, aby bola stresová odpoveď čo najefektívnejšia, je dôležité, aby bola neuroendokrinná a autonómna odpoveď „synchronizovaná“ aj s inými procesmi zúčastňujúcimi sa na stresovej odpovedi organizmu napr. behaviorálnymi procesmi, motorickou aktivitou (napr. pri fight-or flight reakcii), kognitívnymi funkciami atď.

Je treba zdôrazniť, že stresová odpoveď je veľmi špecifická a závisí nielen od typu a intenzity stresového podnetu, ale aj od momentálneho stavu organizmu. Ako ukazujú mnohé výsledky vrátane našich vlastných, chronický zápal veľmi pravdepodobne predstavuje nezávislý faktor, ktorý ovplyvňuje celkové nastavenie neuroendokrinnéj odpovede a moduluje aj aktivity autonómneho nervového systému.

Náš výskum za ostatné desaťročia ukazuje pomerne detailne, aký vplyv má chronický zápal na funkciu kôry a drene nadobličiek [11]. Nadobličkové hormóny sú pri tom nesmierne dôležité nielen z hľadiska metabolického, kar-

dioprotektívneho, ale aj z hľadiska imunomodulačného. To vytvára komplexný obojstranný vzťah medzi neuroendokrinným a imunitným systémom. Práce Huga Besedovského z konca 80. rokov týkajúce sa vplyvu interleukínu 1 na os hypotalamus – hypofýza – nadoblička, metabolismus a katecholomínové systémy v centrálnom nervovom systéme položili základ pre výskum konceptu dnes známeho ako „neuroendocrine-immune feedback loop“ [12–14]. Hlavnými mediátormi komunikácie smerom z imunitného systému k centrálnemu nervovému systému sú hlavne zápalové cytokíny interleukín 1 beta, interleukín 6 a tumor nekrotizujúci faktor [15]. Výsledky posledných rokov potvrdzujú, že neutralizácia týchto cytokínov vedie späť k normalizácii neuroendokrinných funkcií na úrovni nadobličky, ako aj centrálnemu nervovému systému [16,17]. Nadobličkové glukokortikoidy, ktorých vylučovanie je stimulované počas zápalu, predstavujú hlavný imunosupresívny mechanizmus, ktorý kontroluje a reguluje imunitnú odpoveď. Druhým nemenej dôležitým mechanizmom je cholinergická protizápalová cesta, ktorá prostredníctvom nervus vagus reguluje činnosť enterických makrofágov. Tretím regulačným mechanizmom je sympaticková protizápalová cesta, ktorá moduluje funkciu lymfocytov predovšetkým v slezine [18].

Vzhľadom k tomu, že chronický zápal predstavuje kľúčový mechanizmus aterosklerozy, je možné uvažovať, že autonómna dysfunkcia prostredníctvom imunomodulácie prispieva k vzniku aterosklerozy, aj keď dôkazov o tomto mechanizme v súčasnosti nie je veľa. Je známe, že cirkulujúci noradrenalin aktivuje MHC II (Major Histocompatibility Complex) na endotelových bunkách, čo vedie nielen k zvýšenej prezentácii antigénov T-lymfocytom [19], ale k vstupu LDL do endotelu [20].

Zhrnutie

Dysfunkcia autonómneho nervového systému zrejme potencie vznik aterosklerozy viacerými mechanizmami. Zvýšená sympatická aktivácia v srdci vedie k zvýšenej hemodynamike, čo môže viesť priamo k mechanickému poškodeniu endotelu a steny artérií. Autonómny nervový systém sa podieľa na regulácii tonusu ciev a spolu s ďalšími faktormi pôsobiacimi prostredníctvom endotelu sa uplatňuje pri regulácii tlaku krvi či rozvoju hypertenzie, čo nepriamo prispieva k rozvoju aterosklerozy. Vzhľadom k významným imunomodulačným vlastnostiam autonómneho nervového systému je pravdepodobne významný aj vplyv prostredníctvom regulácie chronického zápalu.

Literatúra

1. Nasr N, Pavy-Le Traon A, Larrue V. Baroreflex sensitivity is impaired in bilateral carotid atherosclerosis. *Stroke* 2005; 36(9): 1891–1895. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000177890.30065.cb>>.
2. Takahashi M, Miyai N, Nagano S et al. Orthostatic Blood Pressure Changes and Subclinical Markers of Atherosclerosis. *Am J Hypertens*

- 2015; 28(9):1134–1140. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpu301>>.
3. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288(5789): 373–376.
 4. Draid M, Shiina T, El-Mahmoudy A et al. Neurally released ATP mediates endothelium-dependent hyperpolarization in the circular smooth muscle cells of chicken anterior mesenteric artery. *Br J Pharmacol* 2005; 146(7): 983–989. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706413>>.
 5. Hijmering ML, Stroes ES, Olijhoek J, et al. Sympathetic activation markedly reduces endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(4): 683–688.
 6. Basu S, Nagy JA, Pal S et al. The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2001; 7(5): 569–574. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/87895>>.
 7. Vasquez EC, Peotta VA, Meyrelles SS. Cardiovascular autonomic imbalance and baroreflex dysfunction in the apolipoprotein E-deficient mouse. *Cell Physiol Biochem* 2012; 29(5–6): 635–646. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000277623>>.
 8. Kaplon RE, Walker AE, Seals DR. Plasma norepinephrine is an independent predictor of vascular endothelial function with aging in healthy women. *J Appl Physiol* (1985) 2011; 111(5): 1416–1421. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00721.2011>>.
 9. Kuklinska AM, Mroczko B, Musial WJ et al. Endothelial dysfunction and sympathetic nervous system activation in young patients with essential arterial hypertension and without hypercholesterolaemia. *Acta Cardiol* 2010; 65(5): 535–540. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2143/AC.65.5.2056240>>.
 10. Li L, Najafi AH, Kitlinska JB et al., Of mice and men: neuropeptide Y and its receptors are associated with atherosclerotic lesion burden and vulnerability. *J Cardiovasc Transl Res* 2011; 4(3): 351–362. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12265-011-9271-5>>.
 11. Imrich R, Rovenský J. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36(4): 721–727. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2010.09.003>>.
 12. Besedovsky HO, del Rey A. Interleukin-1 and glucose homeostasis: an example of the biological relevance of immune-neuroendocrine interactions. *Horm Res* 1989; 31(1–2): 94–99. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000181095>>.
 13. Berkenbosch F, de Goeij DE, Rey AD et al. Neuroendocrine, sympathetic and metabolic responses induced by interleukin-1. *Neuroendocrinology* 1989; 50(5): 570–576. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000125283>>.
 14. Kabiersch A, del Rey A, Honegger C et al. Interleukin-1 induces changes in norepinephrine metabolism in the rat brain. *Brain Behav Immun* 1988; 2(3): 267–274.
 15. Besedovsky HO, del Rey A, Klusman I, et al. Cytokines as modulators of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 40(4–6): 613–618.
 16. Yoshida S, Takeuchi T, Kotani T et al. Infliximab, a TNF-alpha inhibitor, reduces 24-h ambulatory blood pressure in rheumatoid arthritis patients. *J Hum Hypertens* 2014; 28(3): 165–169. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2013.80>>.
 17. Straub RH, Pongratz G, Cutolo M et al., Increased cortisol relative to adrenocorticotropic hormone predicts improvement during anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(4): 976–984. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/art.23385>>.
 18. Bonaz B, Sinniger V, Pellissier S. Anti-inflammatory properties of the vagus nerve: potential therapeutic implications of vagus nerve stimulation. *J Physiol* 2016; 594(20): 5781–5790. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1113/JP271539>>.
 19. Coutinho GC, Durieu-Trautmann O, Strosberg AD et al. Catecholamines stimulate the IFN-gamma-induced class II MHC expression on bovine brain capillary endothelial cells. *J Immunol* 1991; 147(8): 2525–2529.
 20. Shafi S, Cusack NJ, Born GV. Increased uptake of methylated low-density lipoprotein induced by noradrenaline in carotid arteries of anaesthetized rabbits. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1989; 235(1281): 289–298.