



СИМПАТИКУС И СЪРДЕЧНО-СЪДОВА ФУНКЦИЯ

Доцент д-р Нина Белова, дм

Катедра по физиология, Медицински университет-София

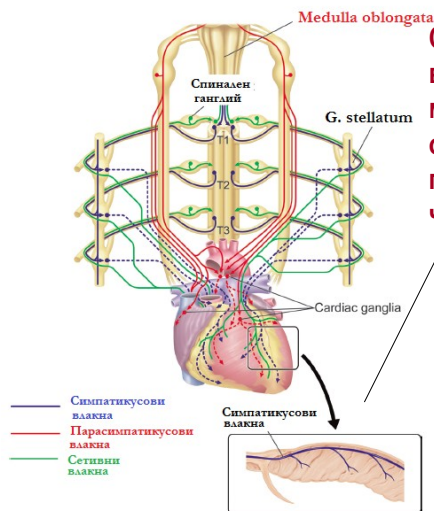
Симпатикусовите нервни влияния върху сърдечно-съдовата функция могат да се подразделят на:

1. Ефекти на симпатикусовите еференти, инервиращи миокарда;
2. Ефекти на симпатикусовите вазомоторни нерви;
3. Ефекти на циркулиращите катехоламини: адреналин и норадреналин;
4. Ефекти на стимулираната от симпатикуса ренин-ангиотензин-алдостеронова система.

Отношението преганглийни/постганглийни симпатикусови неврони е 1:200 у човека. Вероятно в паравертебралните ганглии 1 преганглиен неврон окончва върху 4 000 постганглийни нервни клетки, а към един постганглиен неврон постъпват поне 20 входа. **Все пак само един или малка част от тези входове формират "действащ" синапс, т.е. синаптично предаване с необходима сигурност.**

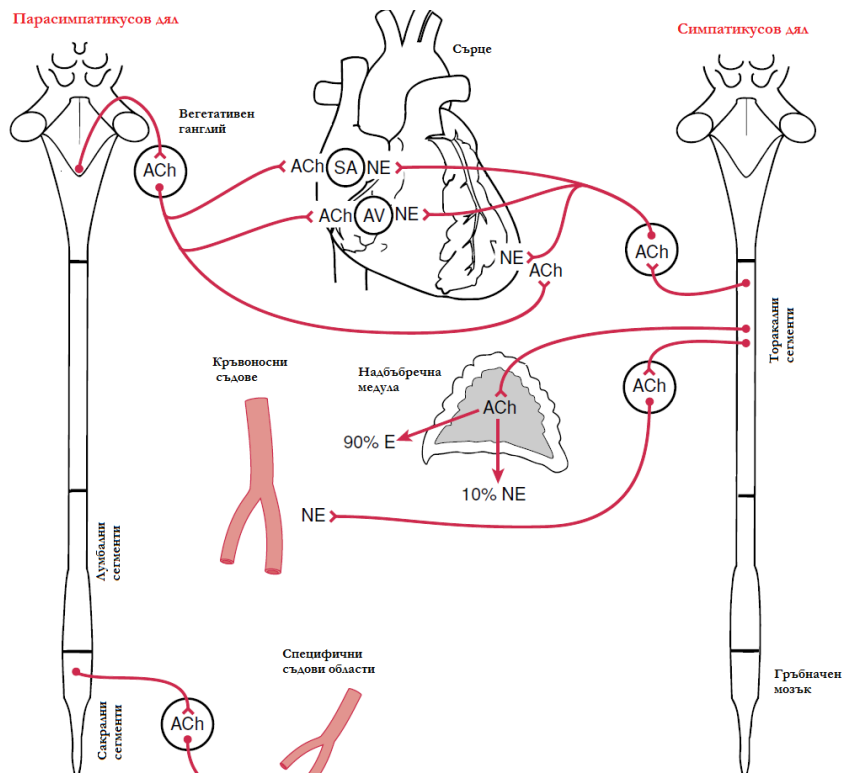
Wallin BG et al. Muscle Nerve 36: 595–614, 2007

Симпатикусовите нервни влакна в камерната мускулатура са в посока от основата към върха и са предимно в субепикардната част на стената.



СВ и АВ възлите са много богато инервирани.

Сетивните аференти от миокарда носят информацията за болка и дават началото на сърдечно-съдовите защитни механизми по време на исхемия на миокарда.



Специфични механизми, които повлияват симпатиковата активност към кожните (SSNA) и към мускулните кръвоносни съдове (MSNA)

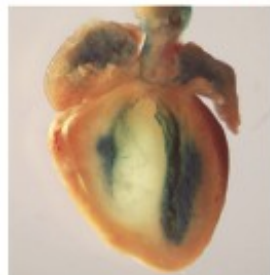
SSNA

Терморекцептори (централни и периферни)
Събуждане и стрес
Дишане
Кардиопулмонални рецептори
Сън
Болка

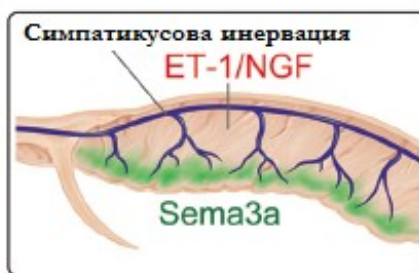
MSNA

Артериални барорецептори
Кардиопулмонални рецептори
Периферни химиорецептори
Интрамускулни и метаботропни рецептори
Дишане, апнея
Вестибуларни рецептори
Ларингеални рецептори
Стреч-рецептори в пикочния мехур
Централни и периферни терморекцептори
Събуждане и стрес
Сън

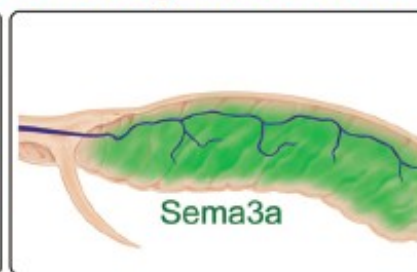
"Див тип" сърце



Див тип



Sema 3 трансгенни мишки



Нормално ЕКГ



Камерна тахикардия

NGF (невралният растежен фактор) е основният регулатор на симпатиковата инервация на миокарда. Вероятно ET-1 чрез NGF стимулира допълнително тази инервация.

Sema3a (семафорин 3a) е изключително важен "хеморепелент", който определя особеностите в симпатиковата инервация на миокарда.

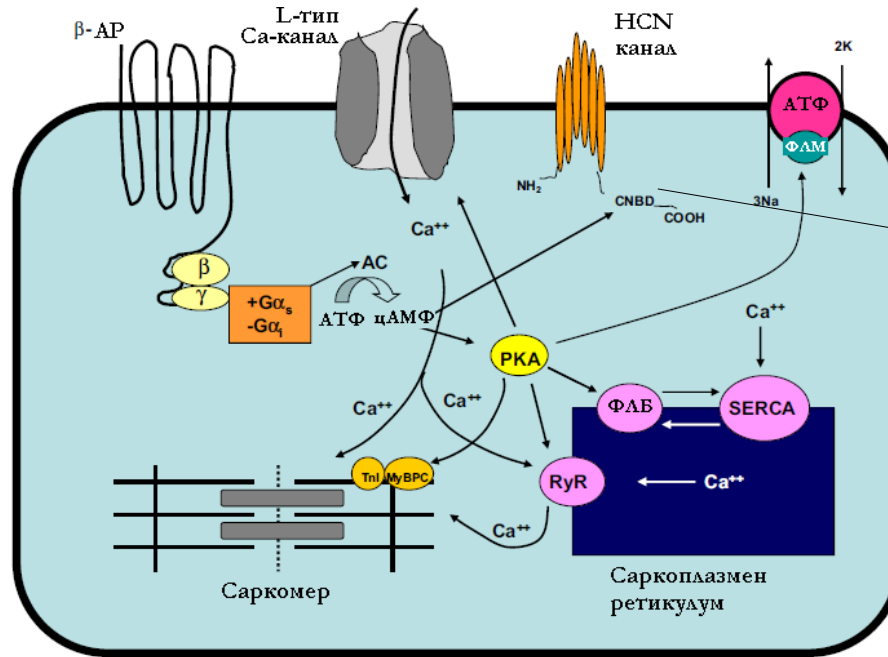
Специфичната миокардна симпатикусова инервация зависи от баланса в експресията на NGF и Sema3a.

Плътността и разпределението на симпатиковата инервация се променя при някои заболявания, напр. след инфаркт на миокарда се наблюдава Валерова дегенерация, последвана от пролиферация на неврилемата и аксонна регенерация. Това води до хетерогенна инервация на камерната мускулатура и може да предизвика фатални аритмии.

Следователно нарушенията в разпределението на симпатиковите нервни влакна както в развиващото се сърце, така и в хода на сърдечно заболяване може да предизвика развитието на тежки ритъмни разстройства.

Изясняването на механизмите, които стоят в основата на разпределението на вегетативните нервни влакна в миокарда е много важен подход при разработването на стратегия за профилактика на внезапната сърдечна смърт.

Ефекти на симпатикуса върху миокардната функция



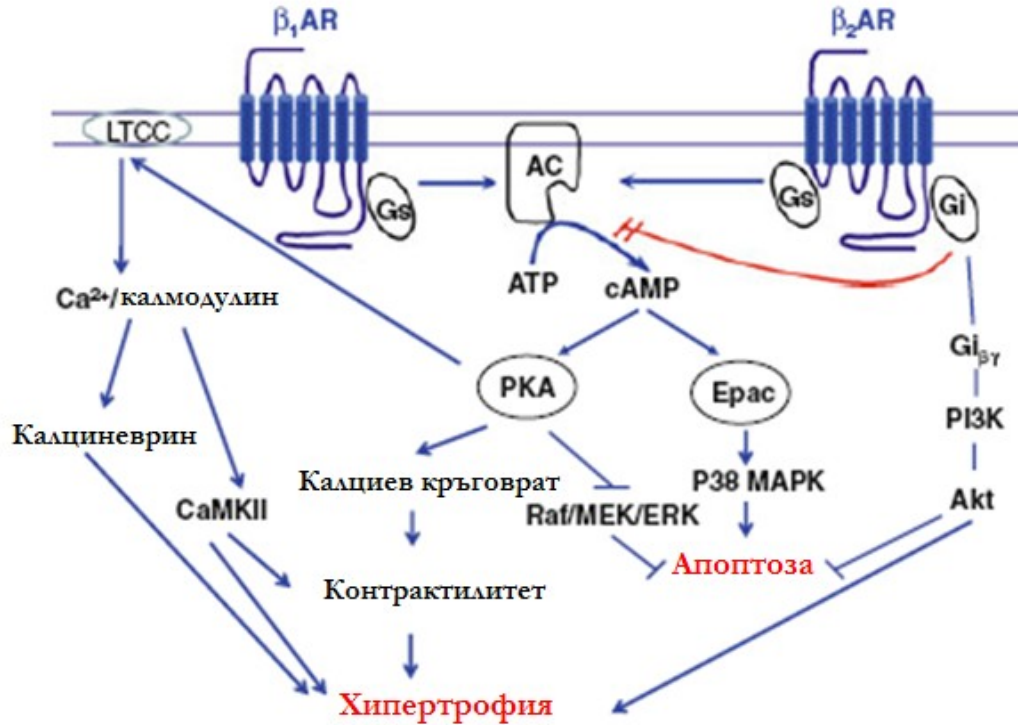
Положителен хронотропен ефект: основно чрез повлияване на HCN-канала от втория посредник цАМФ

β₁-адренорецепторите винаги действат чрез G_s-субединицата и увеличават образуването на цАМФ, докато β₂-адренорецепторите повлияват и двете субединици и по този начин модулират образуването на цАМФ.

Субстрати, които се фосфорилират от протеинкиназа А, са **L-тип Са-канал в AV-възела** – положителен дромotropен ефект, **L-тип Са-канал и RyR** в работния миокард – положителен инotropен ефект, **фосфоламбан и тропонин I** – лузитропен ефект.

70% - 80%

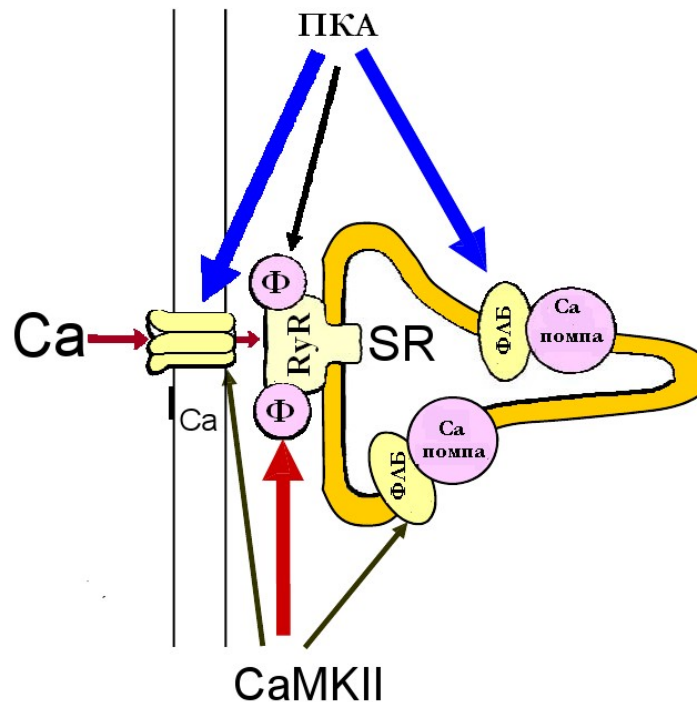
20% - 30%



Взаимоотношения между β_1 и β_2 адренергичната сигнализация в кардиомиоцитите. N.B. при свръхстимулация може да се индуцират механизми, водещи до хипертрофия и/или апоптоза.

Зимно училище по кардиология,

Банско, 21-24 март 2013



В заключение: Усилването на сърдечната функция под влияние на симпатиковата стимулация е много точно координирана комбинация от хроно-, ино- и лузитропни ефекти, опосредствени от активиране на β -адренергичните рецептори и по-нататък от множество вътреклетъчни механизми.

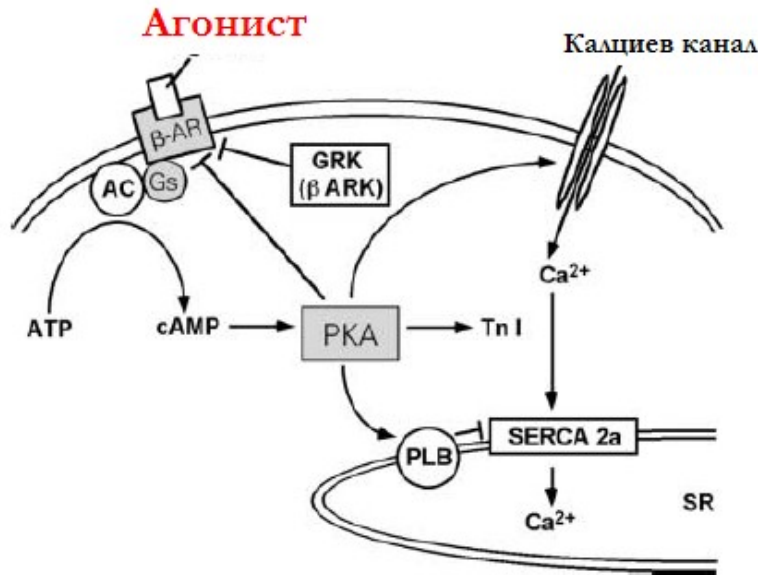
Стимулирането на Na/K-АТФ-аза (чрез фосфорилиране на белтъка фосфолеман) намалява покачването на вътреклетъчния [Na] и на амплитудата на Ca-преходни токове, с което се ограничава вероятността от тригериране ритъмни разстройства по време на стрес.

Bers DM et al., Trends Cardiovasc Med. 2009 May ; 19(4): 111–118.

CaMKII (Ca/калмодулин зависимата протеинкиназа II) повлиява в по-голяма степен рианодиния рецептор, а PKA – L-тип калциевия канал и SERCA.

PKA – има значение за краткотрайните инотропни ефекти на β -адренергичната стимулация (10 мин), докато активирането на CaMKII поддържа повишения контрактилитет до 24 часа.

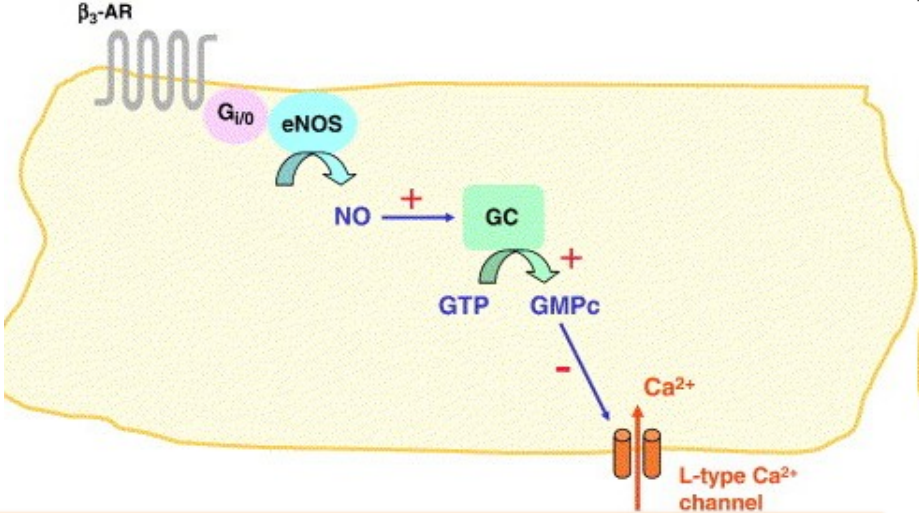
В условия на сърдечна недостатъчност се наблюдава промяна в съотношението на β -адренорецепторите – $\beta_1 / \beta_2 : 50/50$



Десенситизацията на рецепторите бива *остра (декуплиране)* и *по-дълготрайна*, която се изразява в интернализация и “*регулация надолу*” (down-regulation).

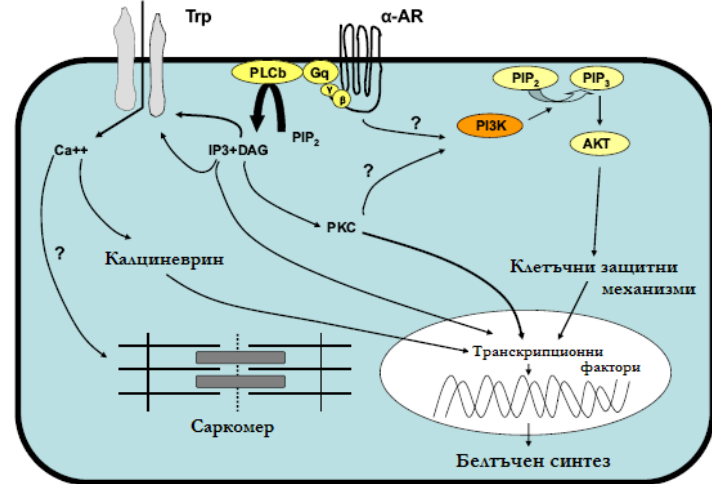
Свърхфосфорилирането на β -адренорецепторите вероятно играе ключова роля в декуплирането им, което има значение за бързата им десенситизация и по-нататък за тяхната “регулация надолу”.

В резултат на фосфорилирането декуплираните рецептори се отделят от сарколемата и се включват в специални везикули. Оттам те могат да бъдат отново рециклирани след дефосфорилиране.



β3-адренорецепторите действат чрез системата NO-цГМФ и имат негативен инотропен ефект чрез потискане на L-тип калциевия канал. Вероятно този механизъм е една допълнителна “спирачка” по време на интензивна симпатикусова стимулация (стрес, физическо усилие, вероятно и при сърдечна недостатъчност).

Rozec B. et al. Pharmacology & Therapeutics, 2006, 111: 652–673.



Алфа-адренорецепторите в миокарда на здравия индивид са под 20% от бета-адренорецепторите. Преобладават алфа-1A-рецепторите, които нямат физиологично значение у здравите лица. Предполага се, че техният ефект нараства в посока на поддържане на инотропната стимулация, когато β-адренорецепторите са “регулирани надолу” и декуплирани от G-белтъците и ефекторните механизми

Woodcock EA et al., Cardiovascular Research (2008) 77, 452–462

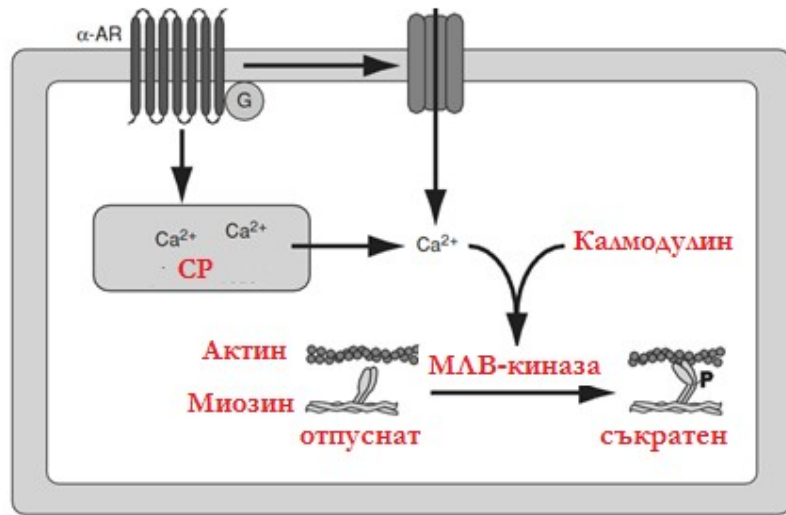
Доказателства за евентуално кардиопротективно действие на алфа-1A-рецепторите (включително и намаляване на апоптозата) са получени при проучванията ALLHAT и V-HeFT, при които се налага предварителното спиране на рамото с doxazosin и prazosin поради увеличаване на честотата и влошаване на сърдечната недостатъчност

Hypertension 2003; 42:239–246; Huang Y et al., Circulation 2007;115:763–772.

Зимно училище по кардиология,

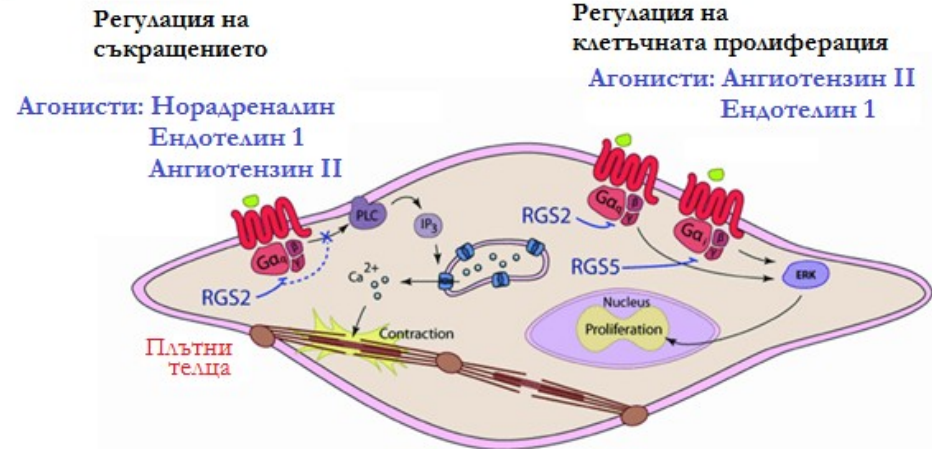
Банско, 21-24 март 2013

Симпатикови вазомоторни ефекти



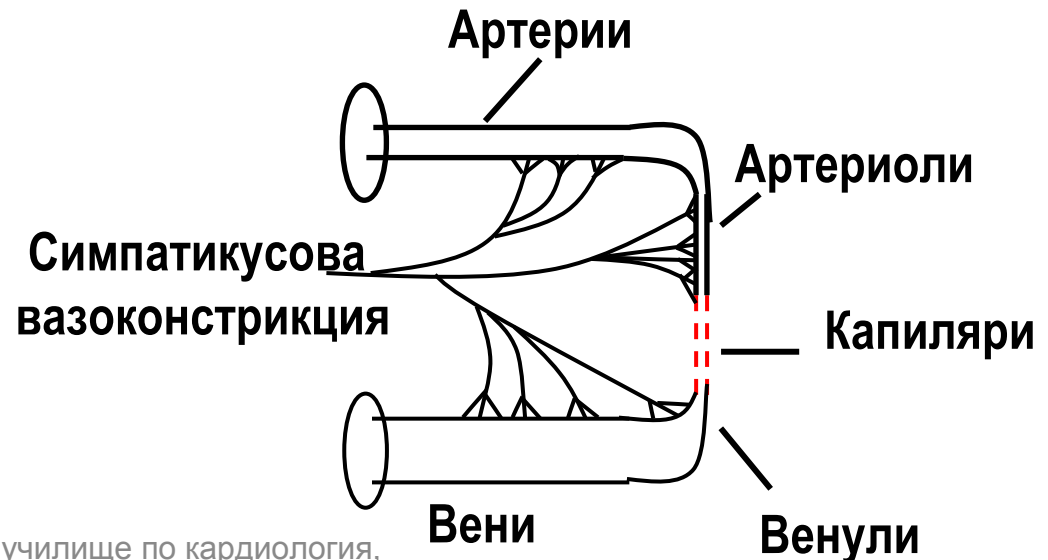
Gu S. et al. Clinical Science, 2009, 116: 391-399.

Съдова гладкомускулна клетка

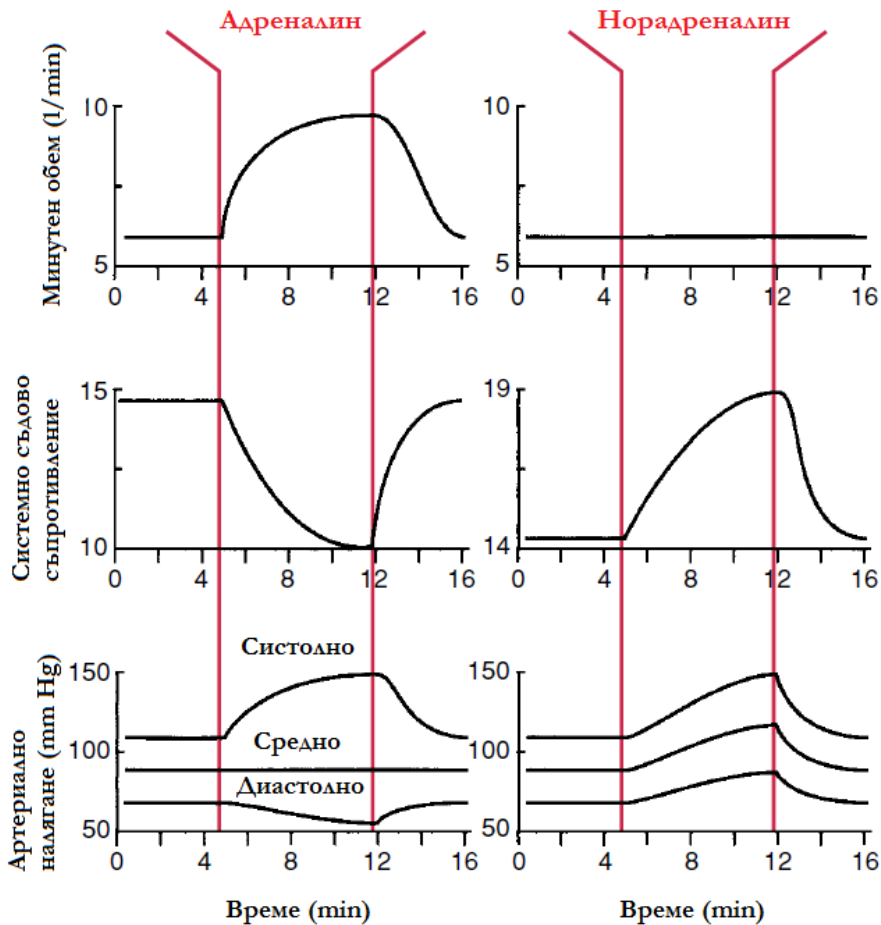


Активирането на α-адренорецепторите увеличава концентрацията на Ca в цитозола, който формира Ca-калмодулинов комплекс, активира МЛВ-киназата и фосфорилира леката верига на миозина, с което стимулира гладкомускулното съкращение.

Lambert DG et al., J Physiol, 2005, 563: 821-829.



Ефекти на циркулиращите катехоламини



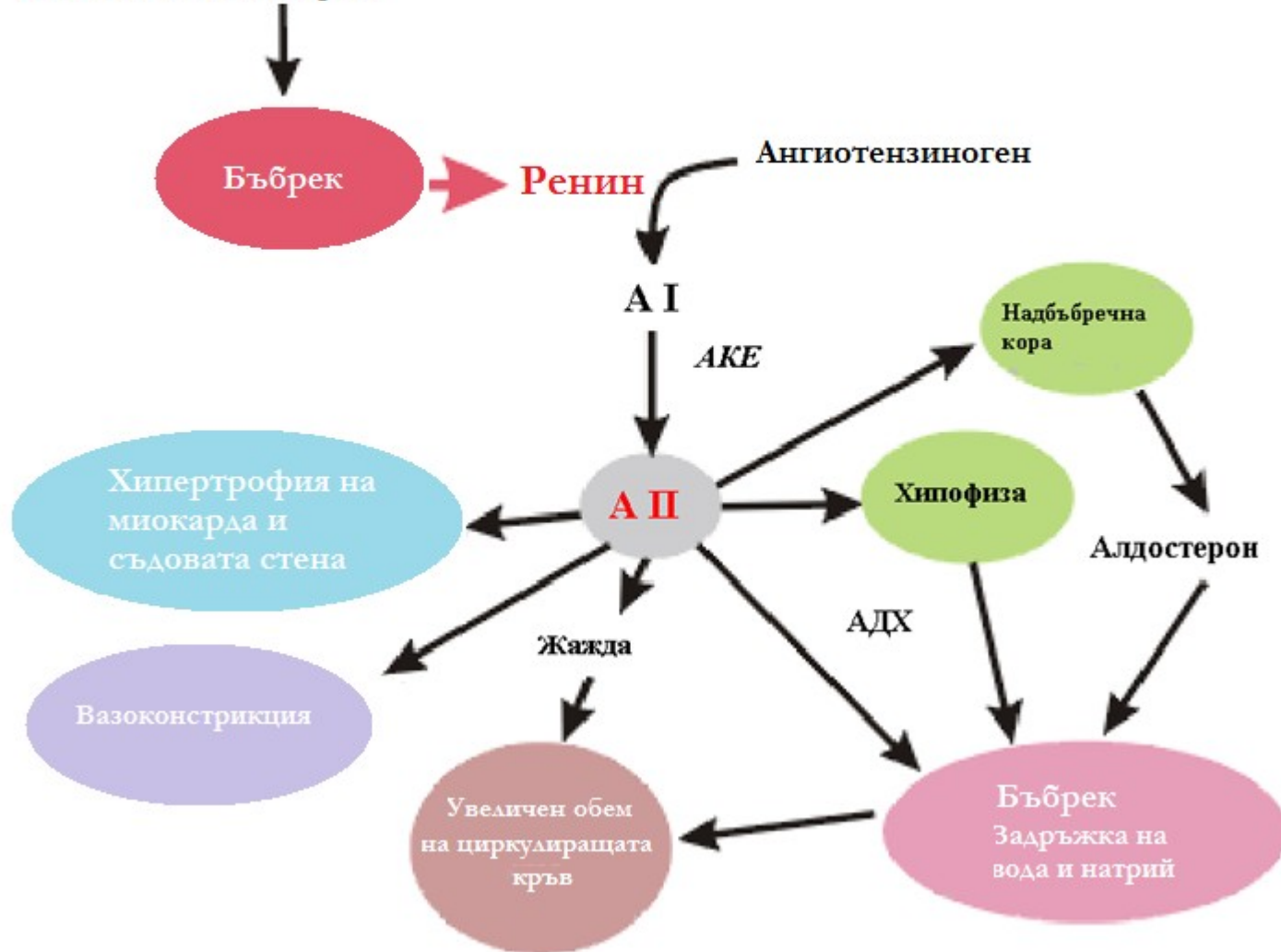
Трансплантираното сърце показва повишена чувствителност към циркулиращите катехоламини поради развитието на денервационна свръхчувствителност (дължи се на липса на симпатикови окончания, които да поемат норадреналина и на “регулация нагоре” на адренергичните рецептори).

Адреналинът и норадреналинът имат сходни ефекти върху сърдечно-съдовата система. Тъй като норадреналинът предизвиква рязко покачване на системното съдово съпротивление, неговите ефекти върху сърцето се видоизменят рефлексно чрез повишаване на парасимпатиковия тонус.

Симпатикусова стимулация

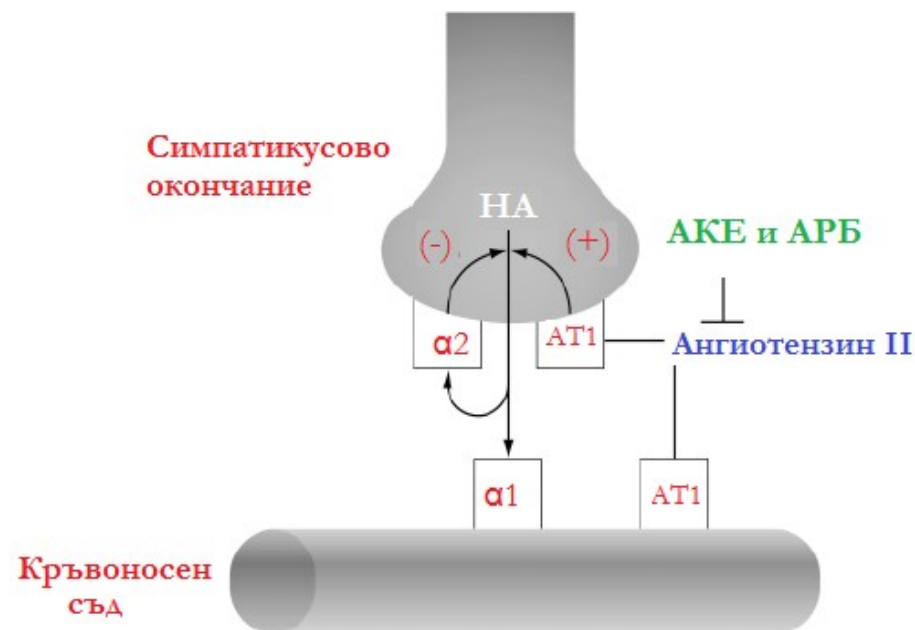
Хипотония

Намален внос на натрий



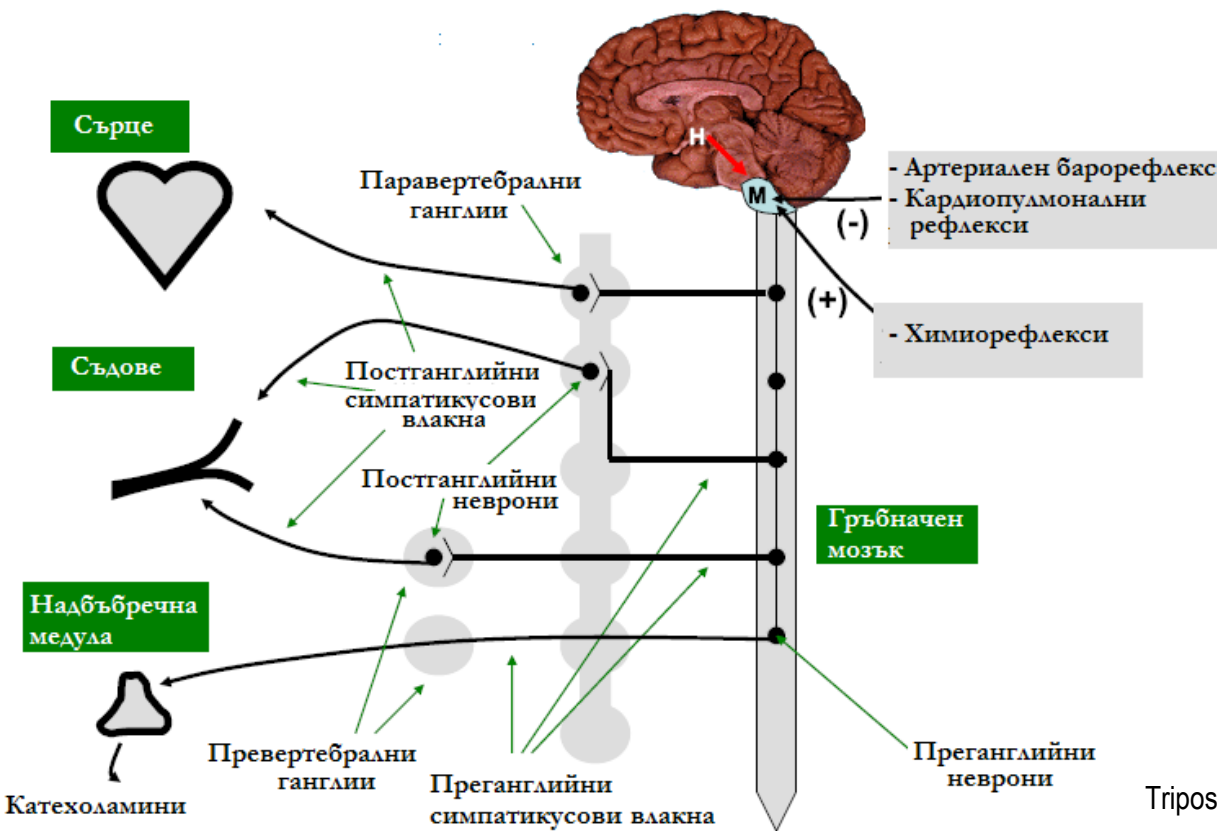


Взаимоотношения между симпатиковата нервна система и РААС



Норадреналинът стимулира повишаване на съдовия гладкомускулен тонус чрез $\alpha 1$ -адренорецепторите. Ангиотензин II също е мощен вазоконстриктор, едновременно с това чрез пресинаптични AT1 рецептори той потенцира и освобождаването на норадреналин.

Симпатикусова нервна система (СНС) и нормална сърдечна функция



Triposkiadis F., JACC, 54: 1747-62, 2009.

Рефлексни влияния:

- Артериални и кардиопулмонални барорецептори - \Downarrow симпатикусовата активност
- Кардиални полимодални (химио, механо) рецептори - \Uparrow симпатикусовата активност
- Периферни химиорецептори - \Uparrow симпатикусовата активност

Характеристика на барорецепторите

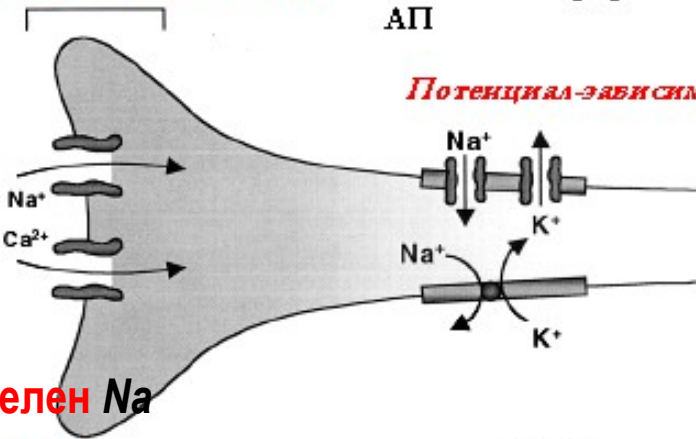
Деполаризация

(трансдукция на механичния сигнал)

Зона на генериране на
АП

Потенциал-зависими канали

Механо сензитивни
канали
(DEG/ENaC)



Дегенерин/Епителен Na
канал

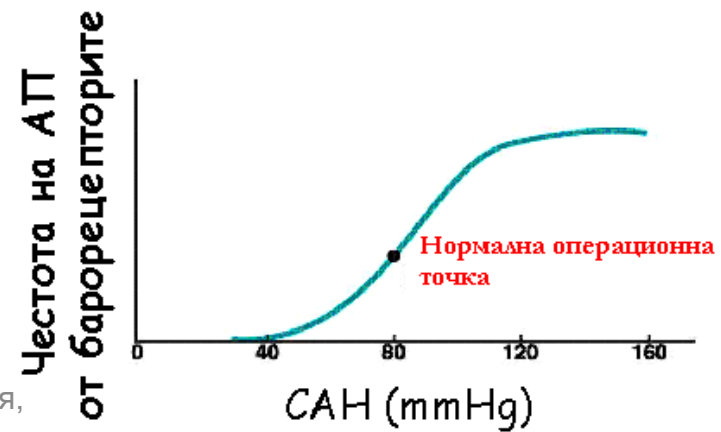
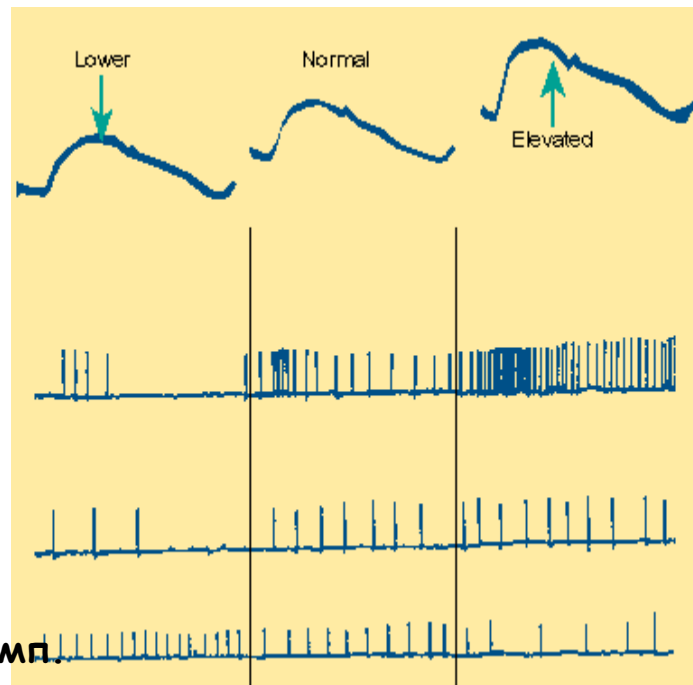
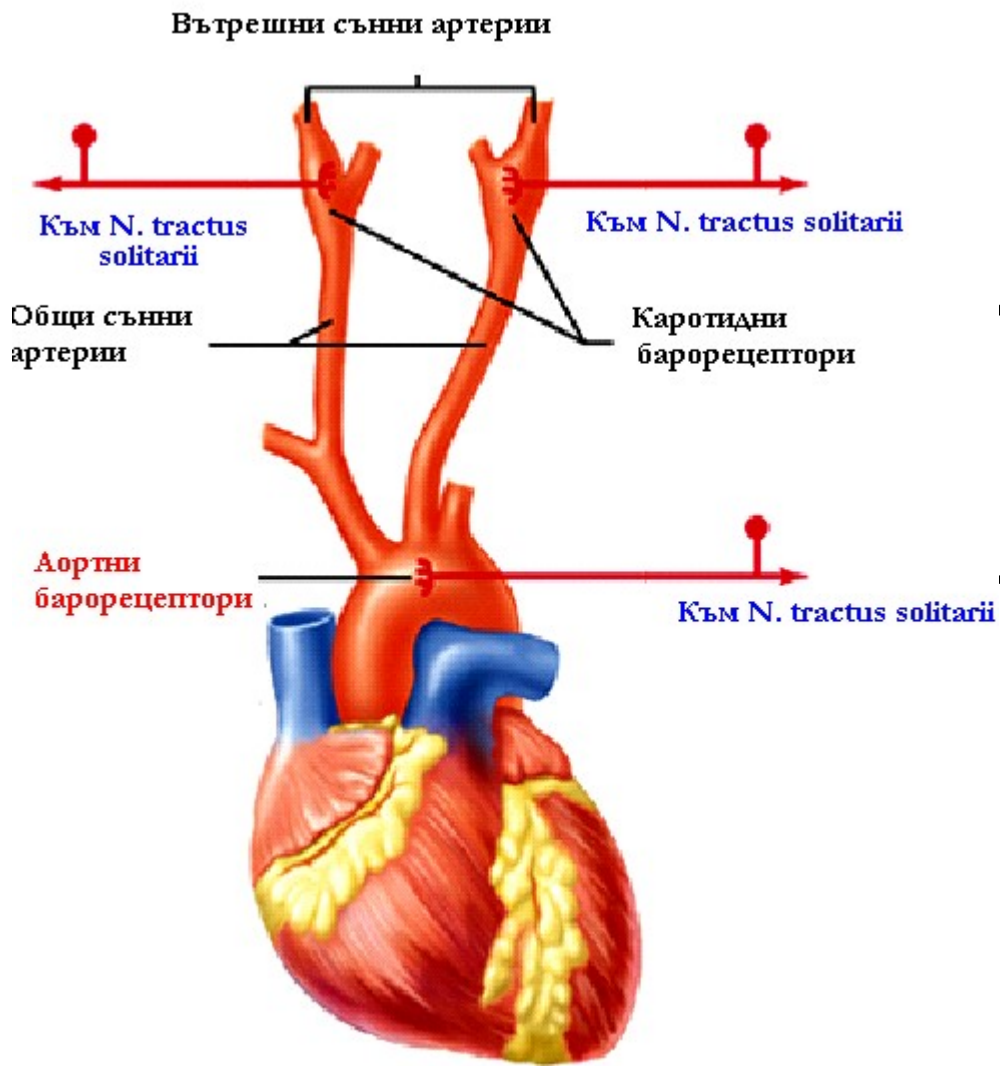
Деформация

Мембранен
потенциал

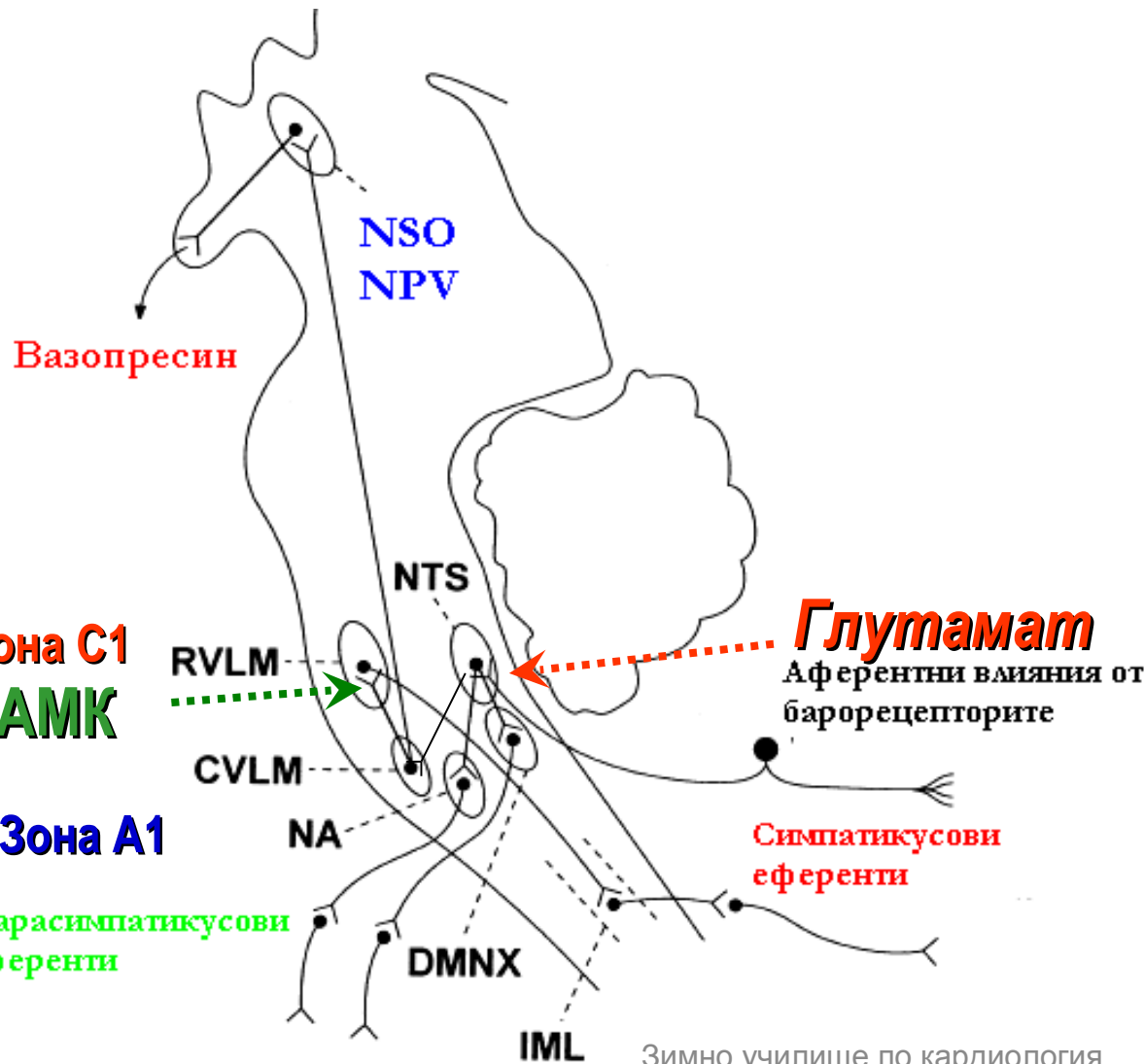


Значение на вискоеластичните характеристики на съдовата стена: промяната им при **атеросклероза**, **стареене** и при **ремоделирането** на съдовата стена при хипертония води до **намаляване** на барорецепторната чувствителност (БРЧ).

Артериален барорефлекс: $CAH = MO \times OSS$



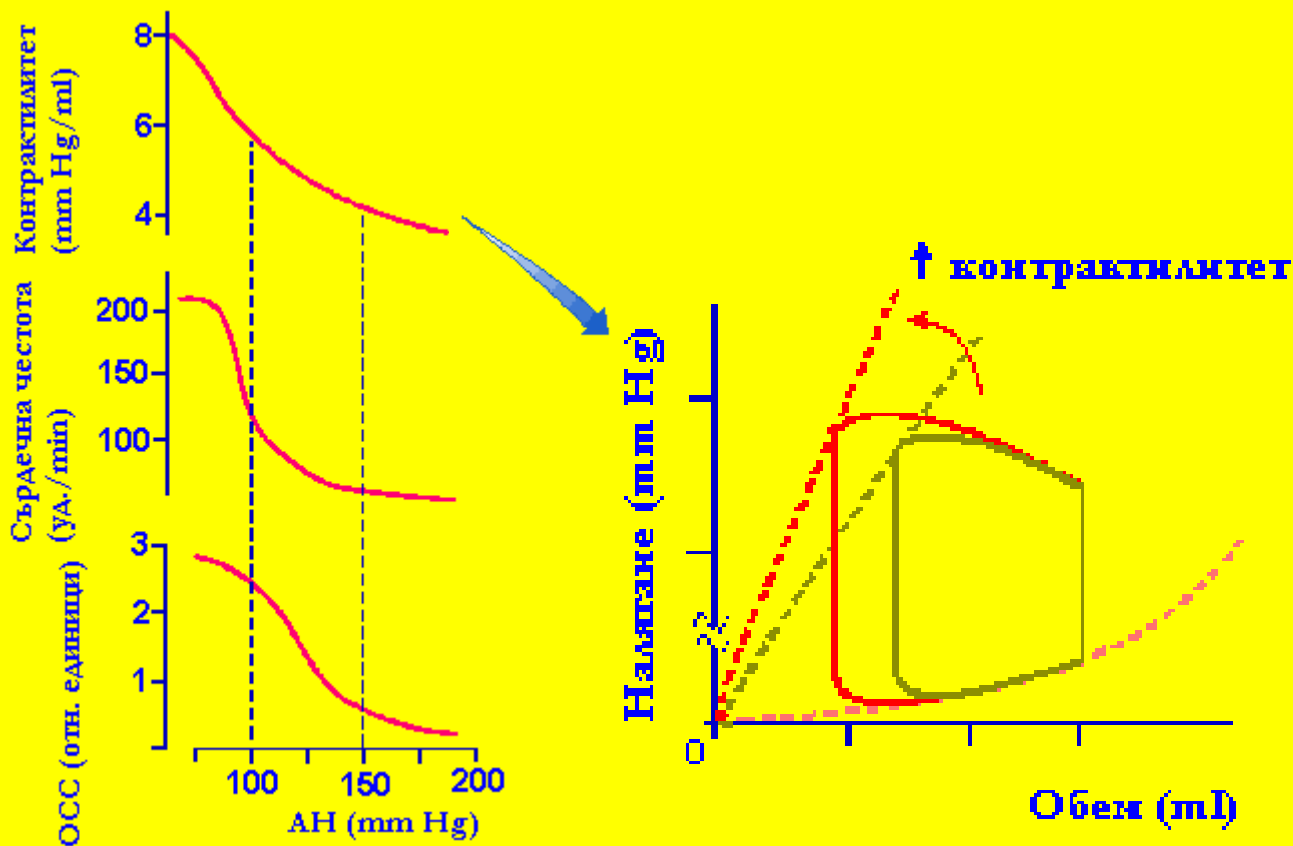
ОСНОВНИ СТРУКТУРИ В ЦНС, КОИТО УЧАСТВАТ В ИНТЕГРАЦИЯТА НА БАРОРЕФЛЕКСА



Централните интегративни структури са общи за барорефлекса и за рефлексите от кардиопулмоналните рецептори.

Вероятно и други медиатори оказват влияние върху NTS – ангиотензин, субстанция P, окситоцин, азотен оксид и др.

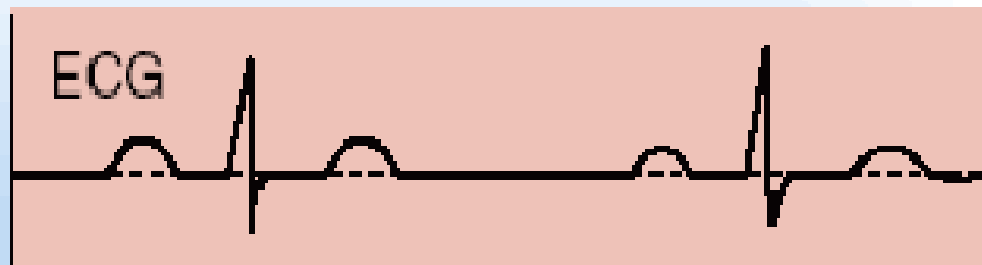
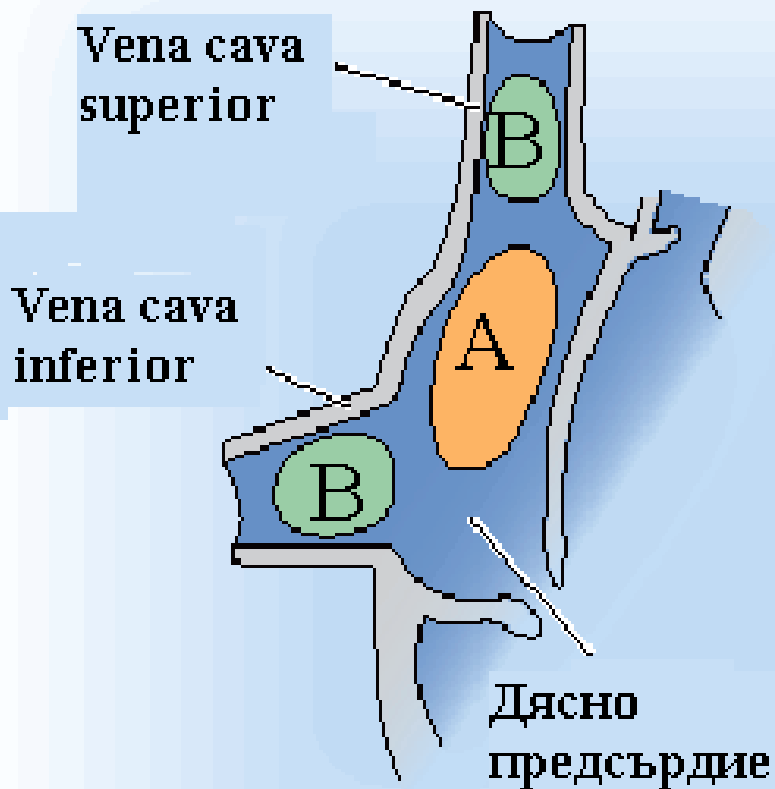
Ефекторни механизми на артериалния барорефлекс



ПРЕДСЪРДНИ РЕЦЕПТОРИ

Разтягането на предсърдната стена активира В-влакната, в резултат на което:

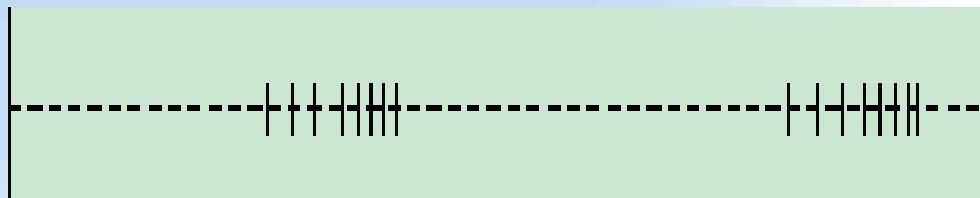
- Намалява симпатиковата стимулация към бъбреците, което води до увеличена гломерулна филтрация и диуреза;
- Намалява секрецията на антидиуретичен хормон (вазопресин).



Влакна от тип А

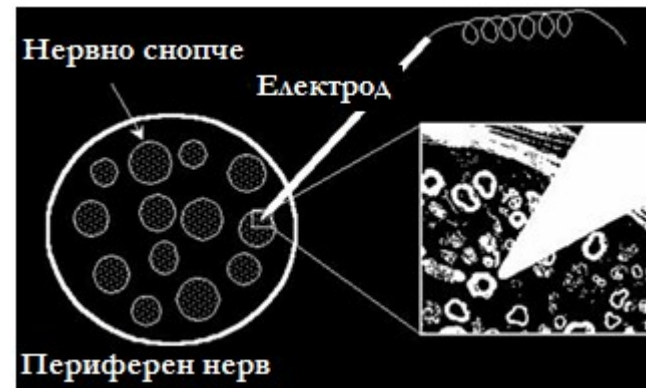


Влакна от тип В

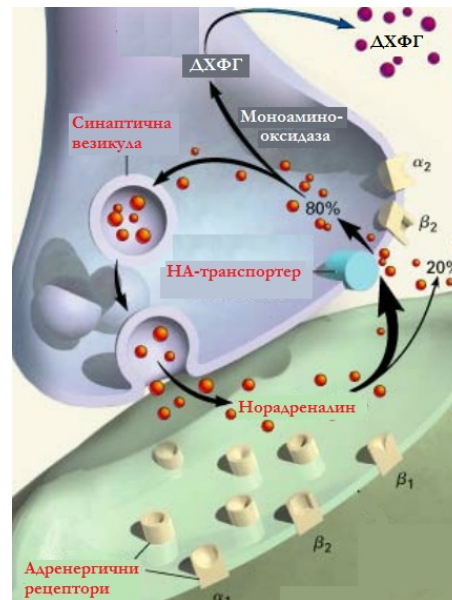


Методи за оценка на симпатикусовата активност у хора

1. Директна регистрација на мускулната симпатикусова нервна активност (MSNA) чрез микроневрографија (обикновено на n. peroneus).



- Изследване на “разливането” или “spill-over” на норадреналина (НА) чрез радионуклиден метод* – местно (сърце, съдове) или общо за цялата циркулация.
- Изследване на концентрацията на плазмения норадреналин и на катехоламините метаболити в урината.
- Индиректни методи: изследване на спектралните показатели на варибилността на сърдечната честота (ВСЧ) и на артериалното налягане (ВАН).

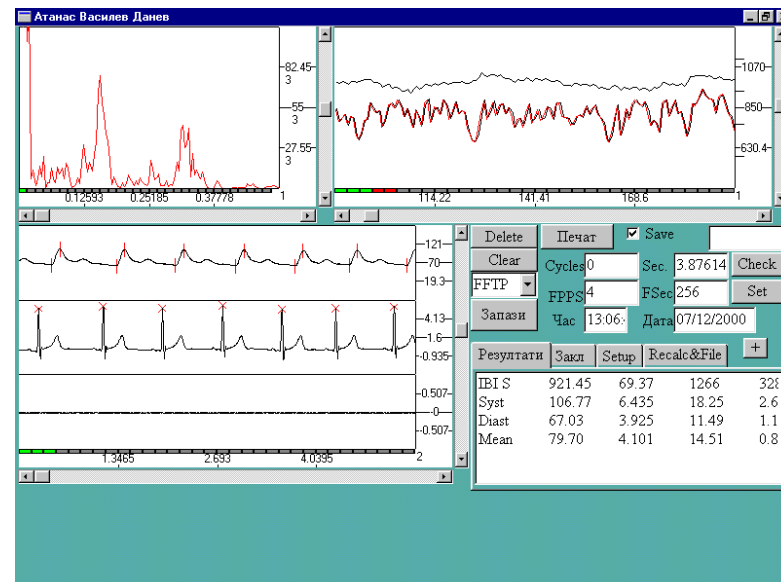


Около 80% от НА в синапсичната цепка се “захваща” обратно от пресинапсичното окончание с помощта на НА-транспортен механизъм. Останалите 20% се “разливат” и постъпват в кръвообращението.

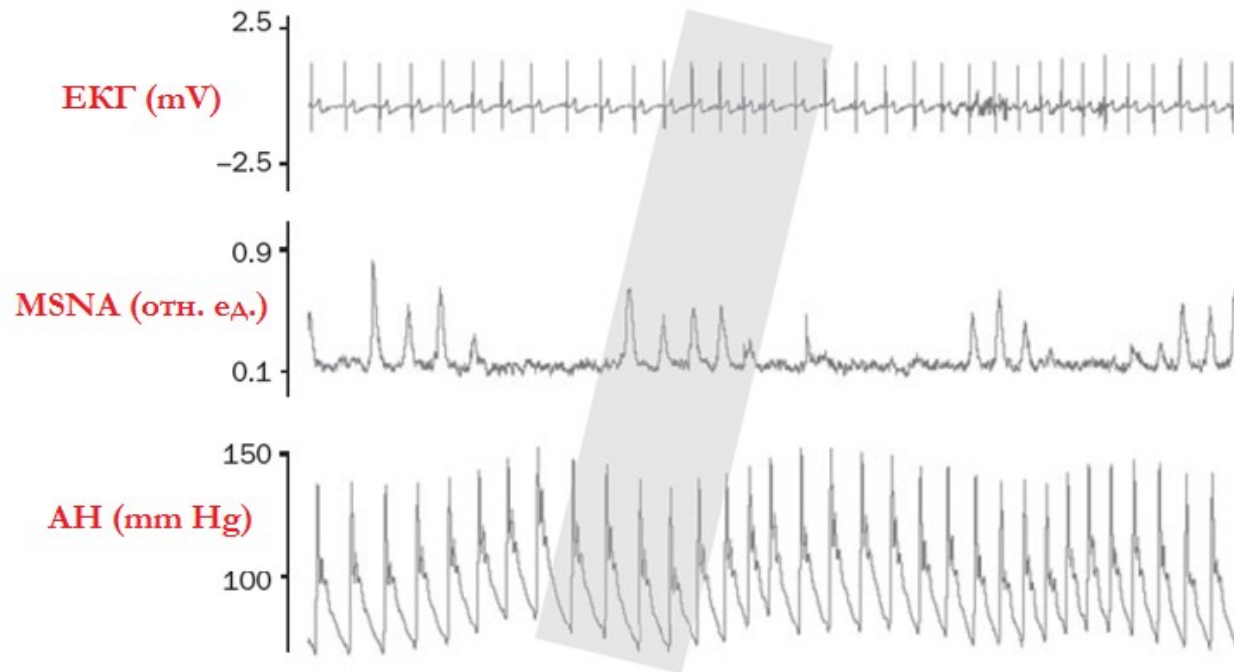
Оценка на варибилността на сърдечната честота и налягане

* В средата на 80-те години Esler и сътр. разработват методика, основана на **изотопно-дилуционен принцип**, за измерване на НА “spill-over” на НА в регионални съдови области. Инфузира се белязан с тритий НА и се взима проба от коронарния синус за НА “spill-over” в сърцето или от бъбречната вена за бъбрека. По този начин се получава информация за области, в които не може да се осъществи микроневрография у хора. Тъй като методиката е инвазивна, не е възможно широкото ѝ прилагане.

Има данни, че у млади хора съществува висока положителна корелация между MSNA и НА “spill-over” в сърцето или бъбрека.

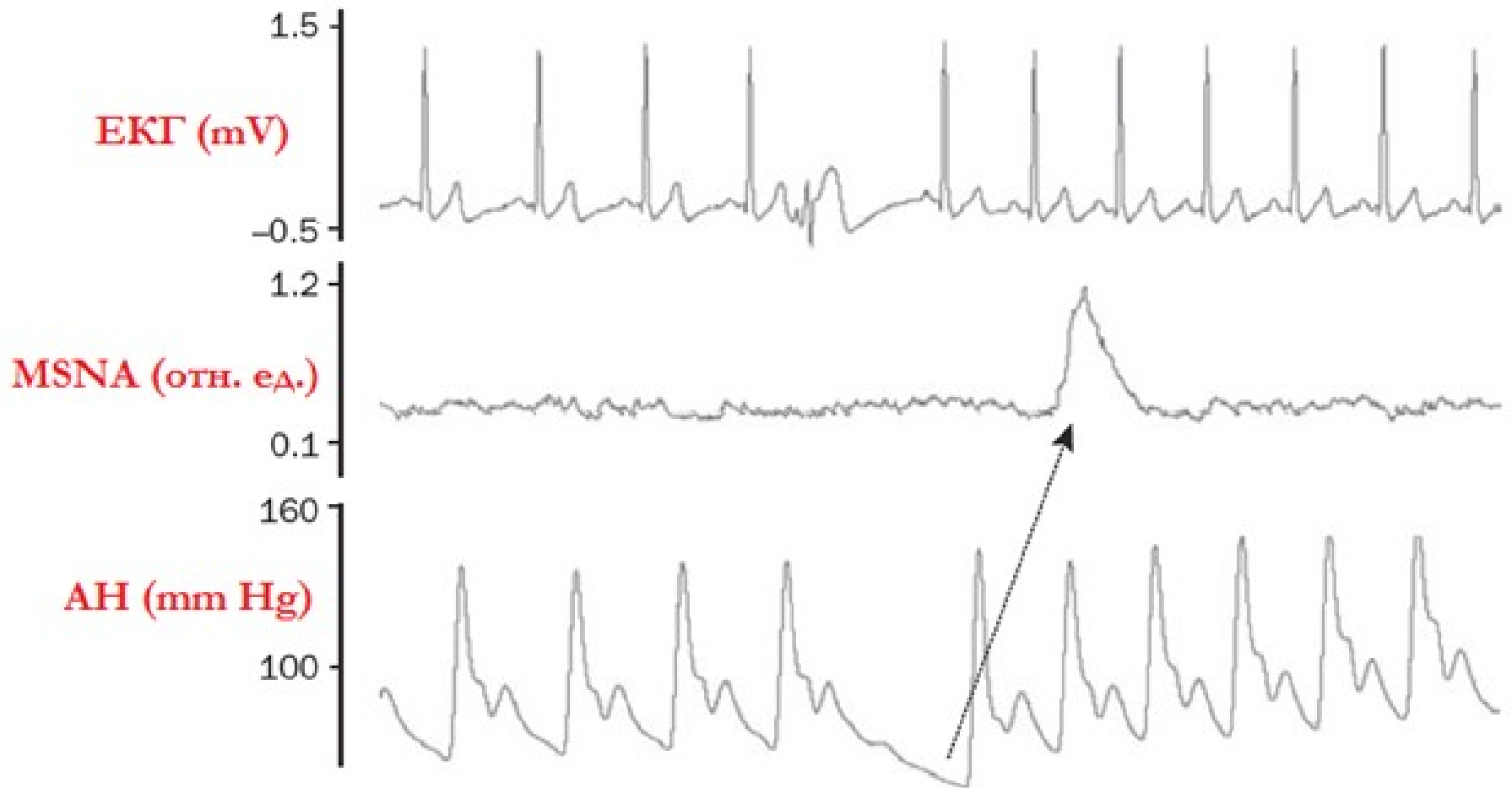


Микроневрографски може да се покаже значението на артериалния барорефлекс в отговора на малките ежедневни вариации в артериалното налягане **при промяна на положението** на тялото и промените във венозния приток към сърцето **по време на дишане** у здравите индивиди.



Всеки “пик” или “разряд” на MSNA отразява сумирани акционни потенциали от симпатиковите вазоконстрикторни окончания.

На записа е регистриран епизод от минимално спадане на артериалното налягане, който веднага провокира усилване на MSNA чрез дезактивиране на барорефлекса и учестяване на сърдечната честота (на ЕКГ). Налягането леко се покачва (регулация по механизма на отрицателната обратна връзка) и това предизвиква обратните промени – активиране на барорецепторите, намаляване на MSNA и ускоряване на сърдечната честота.



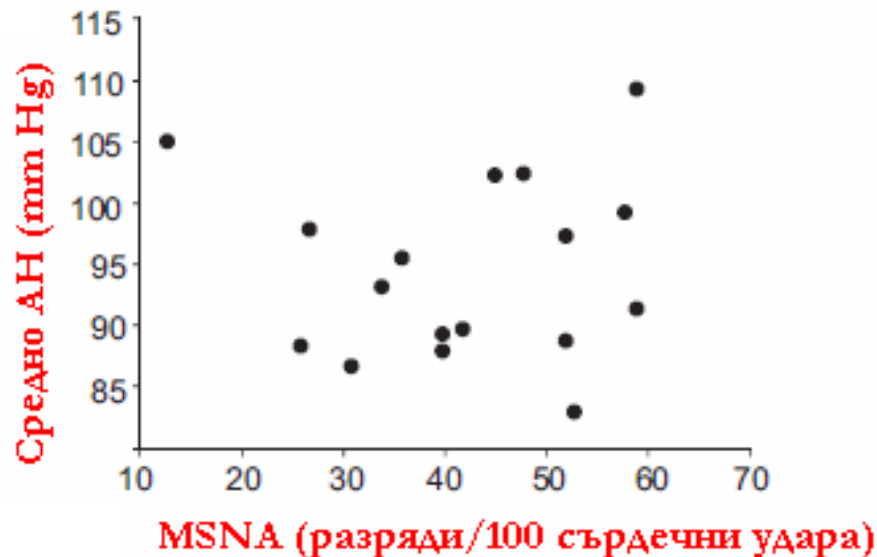
На записа е показана чувствителността на нормалния барорефлекс: минималното спадане на диастолното налягане след единична камерна екстрасистола предизвиква изразено усилване на MSNA.

Участва ли симпатикусът в регулацията на артериалното налягане в хронични условия у здрави индивиди?

Идеята е примамлива, тъй като MSNA отчита директно стимулацията към мускулните кръвоносни съдове, а те съставляват значителна част от системното кръвообращение.

От значение е и фактът, че MSNA за даден индивид варира в сравнително постоянни граници.

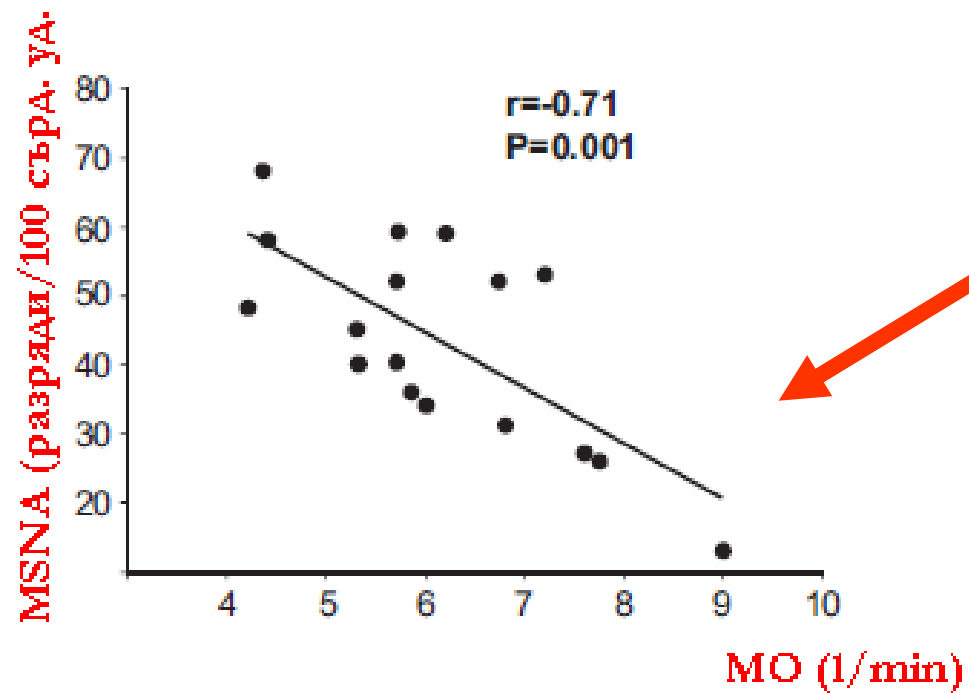
На пръв поглед тази идея се оборва от факта, че съществува много голяма интериндивидуална вариабилност на MSNA и няма никаква корелация между стойността на артериалното налягане и MSNA.



Взаимоотношения между средното артериално налягане и MSNA у млади и здрави индивиди

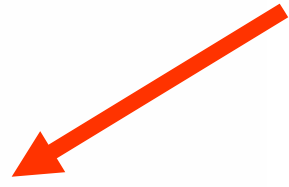
Joyner et al., Hypertension, 2010, 56:10-16

Средно АН = МО x ОСС



Подобни стойности са получени от Julius и Conway, с инвазивни методи!!!

Circulation, **1968**, 38: 282-288



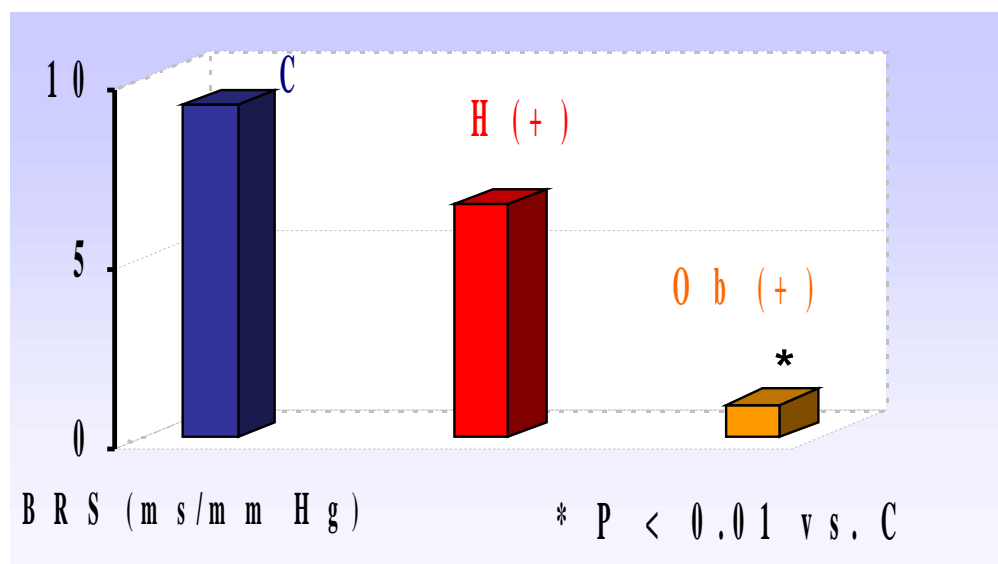
Взаимоотношения между MSNA и МО у млади и здрави индивиди

Joyner et al., Hypertension, 2010, 56:10-16

У младите мъже с по-висока MSNA се намира намалена чувствителност на адренергичните рецептори.

Кое е първичното – “**регулацията надолу**” на рецепторите или **по-високата симпатикусова активност** в покой?

Първата възможност би била съпроводена от понижена барорефлексна чувствителност, а втората – би била израз на барорефлексно медирана свръхстимулация на симпатикуса поради намалената чувствителност на адренергичните рецептори.

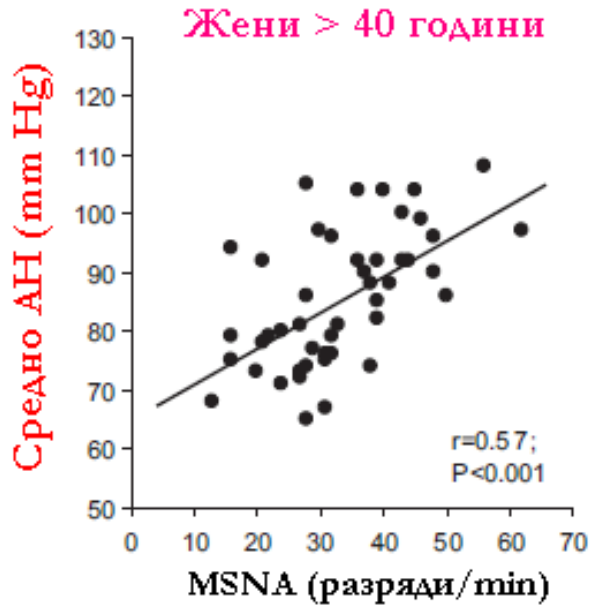
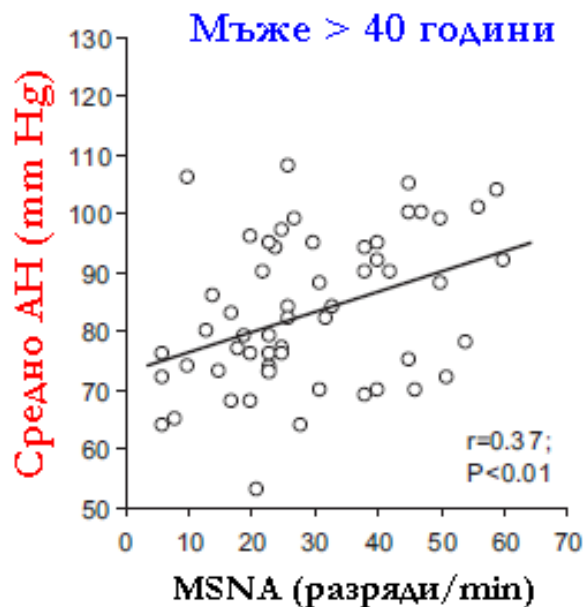
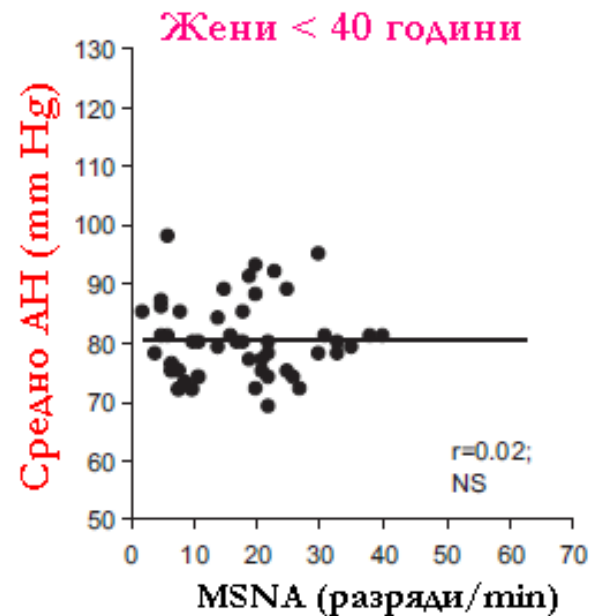
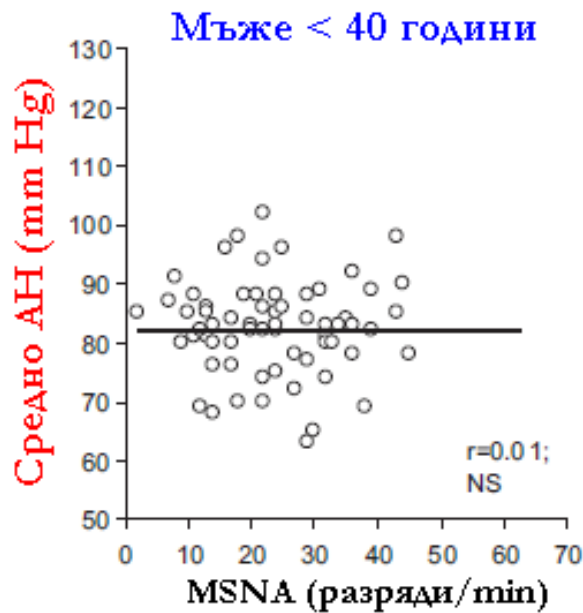


Стареене и симпатикусова активност

Симпатикусовата нервна активност нараства с възрастта, което се установява по **увеличението на MSNA, на системния HA “spill-over” и на плазмения HA.**

Средно MSNA нараства с 1 разряд/годишно след 30-годишна възраст, което означава, че на 70-годишна възраст MSNA е приблизително двойно по-висока от тази на 30 години.

Възможни обяснения: централно дезинхибиране на симпатикусовата активност, възрастовото нарастване на артериалната ригидност, което води до намалена чувствителност на барорефлекса, промени в мастната тъкан дори и без затлъстяване (евентуално действие на цитокини и сигнални молекули от мастната тъкан на ниво ЦНС, което стимулира симпатикусовата активност).



Сърдечно-съдовият континуум

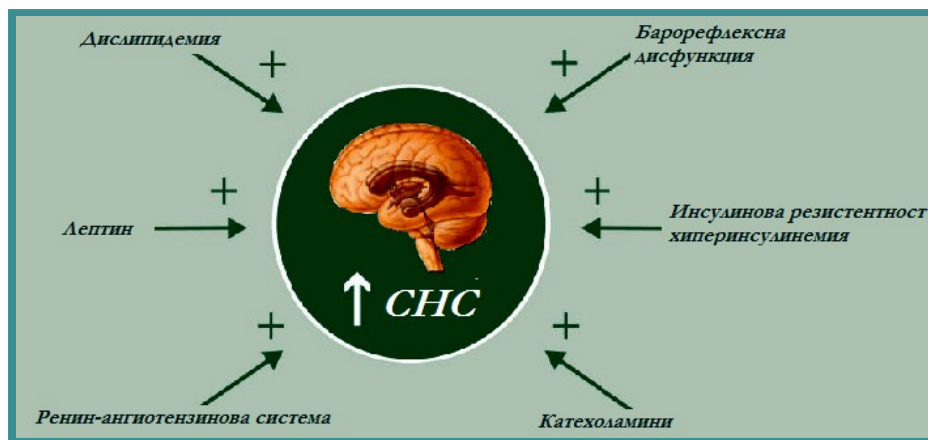
Данни от изследване на локалния HA “spill-over” показват, че симпатиковата активност към сърдечния мускул се повишава преди нарастването на MSNA и на бъбречния “spill-over” на HA.

Това е още едно основание за прилагането на β -блокери, които намаляват смъртността при сърдечна недостатъчност до 30%.

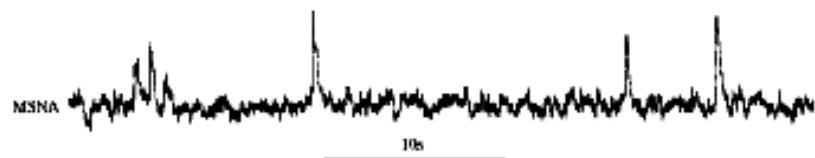
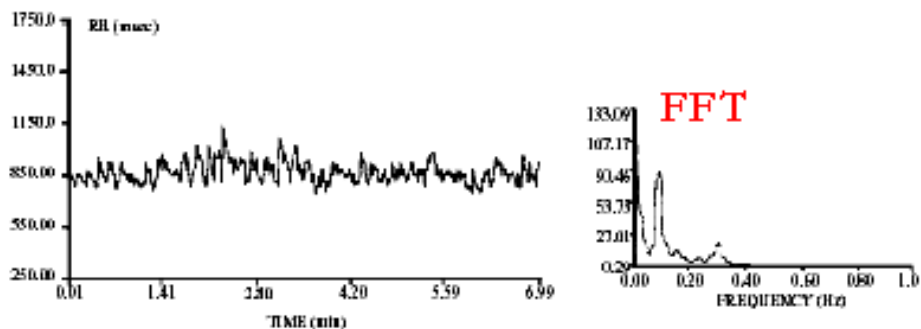
Интересен факт: 4 месеца аеробни упражнения подобряват функционалния капацитет, качеството на живот и намаляват симпатиковата активност!



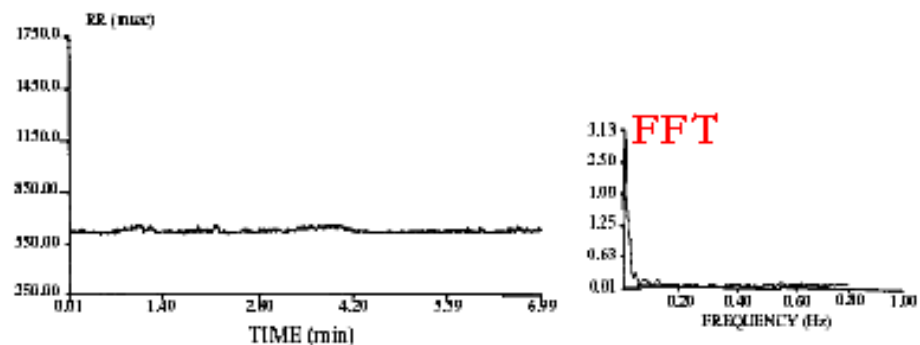
Модифицирана по Dzau, V. J. et al. *Circulation* 2006; 114:2850-2870



Промени във ВСЧ и неврограмата от мускулните симпатикови нервни влакна при сърдечна недостатъчност



Здрав мъж, 35 г.



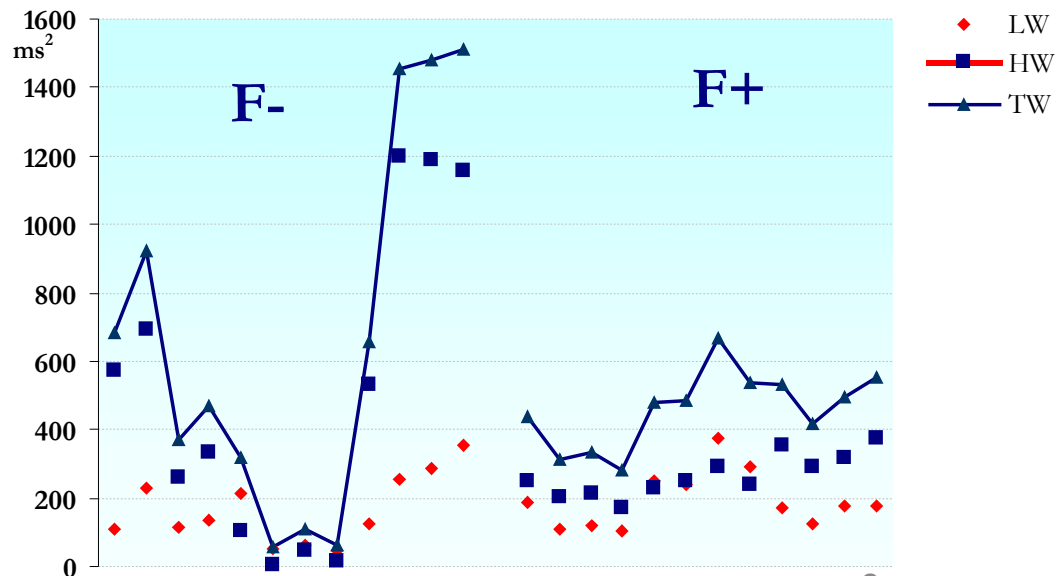
Мъж със сърдечна недостатъчност, 47 г.

Есенциална хипертония и симпатикус

Вероятно, поне у младите възрастни, значение има дисбалансът между симпатикусовата активност и МО.

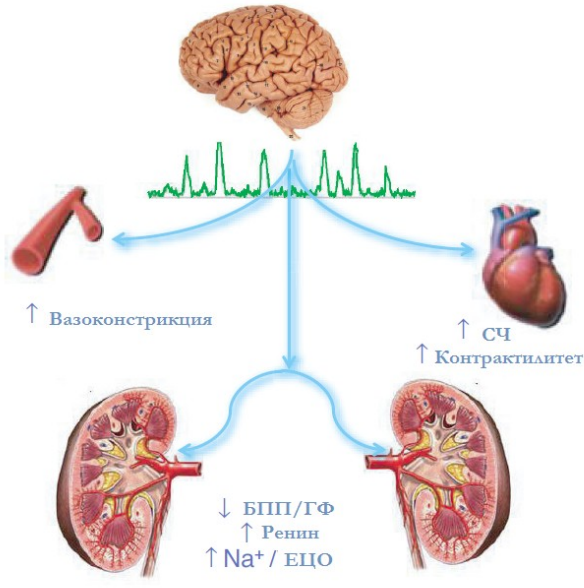
Наблюдава се повишена реактивност (включително и у тези с прехипертония или предразположеност към АХ) към стимулацията на химиорецепторите от хипоксия и/или хиперкапния, ментален стрес, “hand-grip” тест и др. Особено характерно е повишението на MSNA у болните с реноваскуларна хипертония.

ВСЧ по време на ортостатична проба у млади индивиди с наследствена предиспозиция към АХ

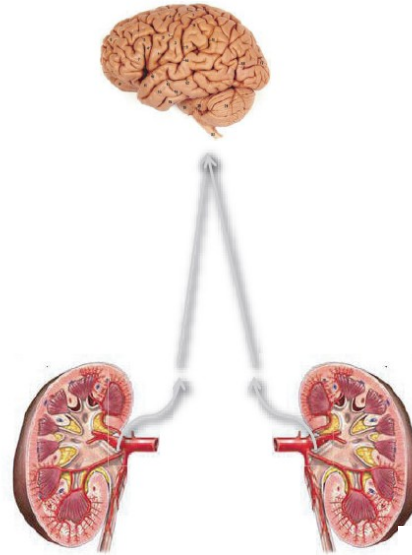


Бъбречна денервация за лечение на резистентна артериална хипертония

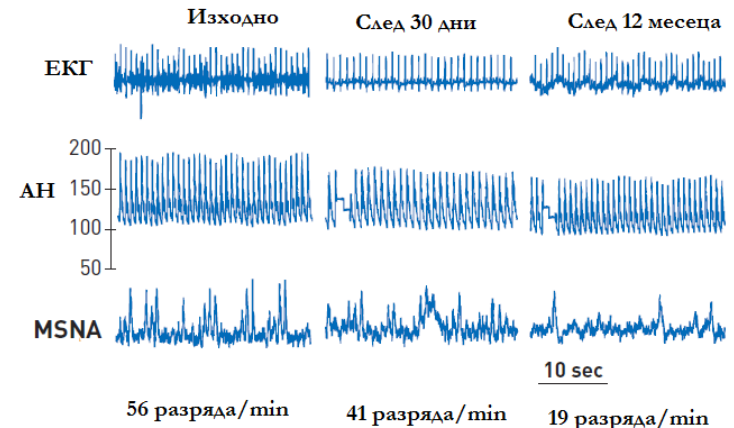
Еферентна симпатикусова активност



Аферентна активност от бъбреците



Ефекти на бъбречната денервация върху MSNA



Методът на катетърна радиочестотна денервация на бъбречната артерия (M. Esler) намалява MSNA и HA “spill-over” в бъбрека.

Доказва се и трайно (в рамките на период до 18 месеца) понижаване на артериалното налягане между 32 и 12 mm Hg.

Други заболявания, които са свързани с повишена симпатикусова активност:

- ✓ Сънна апнея – вероятно в отговор на хипоксията и хиперкапнията, но може би и поради намалена чувствителност на барорефлекса;
- ✓ Коронарна артериална болест – особено след инфаркт на миокарда;
- ✓ Затлъстяване – особено от висцерален тип;
- ✓ Диабет тип 2.

Благодаря за вниманието