

Νευροχημική ρύθμιση της καρδιακής λειτουργίας

Η ρύθμιση του καρδιακού ρυθμού πραγματοποιείται από το αυτόνομο και το κεντρικό νευρικό σύστημα, από μια σειρά χημικών και αντανακλαστικών επιδράσεων. Αυτή η ρύθμιση εξαρτάται από τη λειτουργική κατάσταση του φλεβόκομβου, από άλλα στοιχεία του ερεθισματοαγωγού συστήματος της καρδιάς, από το μυοκάρδιο των κόλπων και των κοιλιών. Ιδιαίτερο ρόλο μπορεί να έχουν και οι σύνδεσμοι. Η ενδοκαρδιακή ρύθμιση της καρδιάς πραγματοποιείται από τους πολυάριθμους ενδοτοιχωματικούς νευρώνες (γάγγλια), όπως μονήρεις έτσι και ομαδοποιημένους. Τα περισσότερα απ' αυτά τα κύτταρα είναι τοποθετημένα πολύ κοντά στο φλεβόκομβο και στον κολπιο-κοιλιακό κόμβο.

Όσον αφορά τη χημική ρύθμιση της καρδιάς, είναι γνωστό ότι όλες οι βιολογικά δραστικές ουσίες, που περιέχονται στο πλάσμα του αίματος, έχουν άμεση ή έμμεση επίδραση στην καρδιά.

2.1. ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Στο περιφερικό επίπεδο η καρδιά έχει διπλή νεύρωση: συμπαθητική (αδρενεργική) και παρασυμπαθητική (χολινεργική). Η κατανομή των νευρικών απολύξεων του φυτικού (αυτόνομου) νευρικού συστήματος δεν είναι ομοιόμορφη στα διάφορα τμήματα της καρδιάς καθώς και οι επιδράσεις

μέσω των νευροδιαβιβαστών, που απελευθερώνονται από τις μεταγαγγλιακές απολήξεις.

Όσον αφορά τη ρύθμιση της καρδιάς ο Pokronski και οι συνεργάτες (1980, 1997) απέδειξαν ότι ο ρυθμός της καρδιάς γεννιέται στο φλεβόκομβο, ενώ το εξωκαρδιακό νευρικό σύστημα εκτελεί διορθωτική επίδραση, που εκδηλώνεται με την αύξηση ή μείωση της καρδιακής συχνότητας διαμέσου της επιτάχυνσης ή επιβράδυνσης της αυτόματης διαστολικής εκπόλωσης των κυττάρων, που είναι οι βηματοδότες του ρυθμού. Αυτή η άποψη επιβεβαιώνεται από το γεγονός της ύπαρξης του αυτοματισμού στην καρδιά και διαφέρει από την παραδοσιακή άποψη.

Στο εργαστήριο του Pokronski ανακάλυψαν τους φυγόκεντρους «καρδιακούς» νευρώνες στον προμήκη μυελό, οι οποίοι παράγουν ομοβρονδίες ώσεων, συγχρονισμένες με το ρυθμό της καρδιάς. Ο ρυθμός της καρδιάς σε φυσιολογικές συνθήκες σχηματίζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στο καρδιακό κέντρο του προμήκη μυελού, και αναπαράγεται από την καρδιά. Η ύπαρξη στο όργανο αυτό ισχυρού διπλού μηχανισμού ρύθμισης σε μορφή αυτοματισμού, αναλαμβάνει τη λειτουργία του κέντρου ρύθμισης σε όλες τις περιπτώσεις «βλάβης» ή κατά την προσωρινή διακοπή του κεντρικού μηχανισμού ρύθμισης.

Αν οι νευρικές ώσεις, που σχηματίζονται στον εγκέφαλο, αντικατασταθούν με τεχνητές, π.χ. εάν μετά τη διατομή του πνευμονογαστρικού νεύρου προκληθούν ερεθίσματα στο περιφερικό τμήμα του νεύρου με την βοήθεια ενός διεγέρτη, τότε παρατηρείται ο συγχρονισμός μεταξύ των ερεθισμάτων, που δίδονται στο νεύρο και το ρυθμό της καρδιάς. Κατ' αυτόν τον τρόπο η αλλαγή της συχνότητας των ηλεκτρικών ώσεων προκαλεί σε συγκεκριμένη κλίμακα αλλαγές της καρδιακής συχνότητας, δηλαδή δημιουργείται η δυνατότητα ρύθμισης του ρυθμού της καρδιάς. Εκτός των ορίων της κλίμακας αυτής, δημιουργείται η αρρυθμία της καρδιάς. Εντός της κλίμακας παρατηρείται μια παράδοξη αντίδραση. Αυτή συνίσταται στο ότι η αύξηση της συχνότητας των ερεθισμάτων προκαλεί σύγχρονη αύξηση της καρδιακής συχνότητας, ενώ κατά τις «κλασικές» συνθήκες διεγερσης η αύξηση της έντασης του ερεθισμού του πνευμονογαστρικού νεύρου προκαλεί τη δυνατή βραδυκαρδία.

Τέλος, οι μελέτες σε απομονωμένη καρδιά, που ερευνούν τον αυτοματισμό της, δεν επιβεβαιώνουν απόλυτα το γεγονός ότι σε φυσιολογικές συνθήκες ο ρυθμός της καρδιάς καθορίζεται μόνο από την ίδια.

2.1.1. ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ

Τα προγαγγλιακά νευρικά κύτταρα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, που νευρώνουν την καρδιά, βρίσκονται στα πλάγια κέρατα των κάτω

αυχενικών και άνω θωρακικών τμημάτων του νωτιαίου μυελού. Ο κυριότερος περιφερικός σταθμός των προγαγγλιακών αξόνων είναι το δεξιό και το αριστερό αστεροειδή γάγγλιο, από τα οποία οι συμπαθητικές μεταγαγγλιακές ίνες εισέρχονται στην καρδιά.

Κατά τη διέγερση των συμπαθητικών νευρών, εκκρίνεται από τις απολήξεις τους κυρίως νοραδρεναλίνη. Κατ' αυτόν τον τρόπο αυξάνεται σημαντικά η συχνότητα των καρδιακών παλμών (εξαιτίας της βαθμιαίας αύξησης της αργής διαστολικής εκπόλωσης των κυττάρων του βηματοδότη). Η πειραματική επιλεγμένη διάχυση του φλεβόκομβου, με ανάλογη συγκέντρωση των κατεχολαμινών απότομα αυξάνει τη συχνότητα παραγωγής του ΔΕ.

Η διέγερση των συμπαθητικών νευρών προκαλεί την μετατόπιση του ρυθμού του βηματοδότη, διεγείρει τους λανθάνοντες βηματοδότες, που βρίσκονται στους κόλπους, μετατοπίζει το βηματοδότη του ρυθμού στον αριστερό κόλπο και στις κάτω περιοχές των κόλπων. Κατά την ενεργοποίηση των συμπαθητικών νευρών επιταχύνεται η αγωγή της διέγερσης διαμέσου της κολπο-κοιλιακής περιοχής. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην ενεργοποίηση του συμπαθητικο-αδρενεργικού συστήματος στην καθημερινή ζωή (π.χ. συναισθηματικό στρες, σωματική άσκηση, υψηλή θερμοκρασία του σώματος) προκαλούν τα ανάλογα αποτελέσματα. Η διέγερση των συμπαθητικών νευρών μπορεί επίσης να επιφέρει τοπικές αλλαγές στην συστατικότητα του μυοκαρδίου. Η διέγερση των ξεχωριστών συμπαθητικών κλάδων και των λεπτών διακλαδώσεων, που νευρώνουν την καρδιά, αυξάνουν την ένταση της συστολής στις αντίστοιχες περιοχές του μυοκαρδίου, όπου καταλήγουν οι νευρικές απολήξεις της δεξιάς και αριστερής κοιλίας. Οι ανάλογες διακριτικές αντιδράσεις είναι δυνατόν να συμβούν κατά τη φυσιολογική (αντανακλαστική) διέγερση.

Στην καρδιά των θηλαστικών και του ανθρώπου υπερτερούν οι β-αδρενεργικοί υποδοχείς, που βρίσκονται στην επιφάνεια των καρδιακών κυττάρων και αντιδρούν τόσο στη νοραδρεναλίνη, που εκκρίνεται από τις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις, όσο και στην αδρεναλίνη που κυκλοφορεί στο αίμα.

Ο αριθμός των β-αδρενεργικών υποδοχέων στην επιφάνεια των καρδιακών κυττάρων μπορεί να μεταβάλλεται. Έτσι, κατά την αύξηση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ή των κατεχολαμινών στο αίμα ο αριθμός των β-αδρενεργικών υποδοχών μειώνεται, ενώ στην περίπτωση της μείωσης της συμπαθητικής δραστηριότητας ο αριθμός τους αυξάνεται. Οι ιδιούχες ορμόνες του θυροειδή αδένος και ιδίως η θυροξίνη, καθώς επίσης και η ορμόνη του φλοιού των επινεφριδίων η κορτιζόλη, αυξάνουν τον αριθμό των β-αδρενεργικών υποδοχέων στο μυοκάρδιο, γε-

γονός που προκαλεί την ενίσχυμένη επίδραση των κατεχολαμινών στην καρδιά. Θεωρείται ότι οι κυτταρικοί μηχανισμοί της ενεργοποίησης τόσο των β_1 -αδρενεργικών υποδοχέων, όσο και των β_2 -αδρενεργικών υποδοχέων του μυοκαρδίου, στην ουσία είναι ίδιοι.

Οι κατεχολαμίνες, αλληλεπιδρώντας με τους β -υποδοχείς του μυοκαρδίου, προκαλούν την ενεργοποίηση της γουανινοκυκλικής συνδετικής πρωτεΐνης, η οποία διεγείρει το ένζυμο αδενυλοκυκλάση. Το τελευταίο μετατρέπει το ATP σε cAMP. Η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του cAMP προκαλεί την ενεργοποίηση της cAMP- εξαρτούμενης πρωτεϊνικής κινάσης, η οποία επιταχύνει τη φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών. Οι αντιδράσεις της φωσφορυλίωσης προκαλούν αύξηση της αργά εισερχόμενης ροής των ιόντων ασβεστίου και επομένως αύξηση της διάρκειας της φάσης του πλατό του δυναμικού ενέργειας των καρδιακών μυϊκών κυττάρων. Κατά συνέπεια, η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου αυξάνεται, και συνοδεύεται με σημαντική αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου από το μυοκάρδιο.

Η αύξηση του cAMP που προκαλεί αύξηση της εισερχόμενης ροής των ιόντων ασβεστίου αυξάνει και την ταχύτητα της αυτόματης διαστολικής εκπόλωσης στα κύτταρα του φλεβόκομβου, δηλαδή αυξάνεται η καρδιακή συχνότητα. Κατ' αυτό τον τρόπο μειώνεται η διάρκεια της διαστολής της καρδιάς.

Έτσι, η διέγερση των β -αδρενεργικών υποδοχέων της καρδιάς επιφέρει αύξηση της καρδιακής συχνότητας, της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου, προκαλεί σημαντική άνοδο της κατανάλωσης οξυγόνου στην καρδιά και μείωση της διάρκειας της διαστολής [Tkachenko,1998].

Στις πειράματικές και κλινικές μελέτες διαπιστώθηκε η σχέση του αυξημένου τόνου του συμπαθητικού συστήματος με την εμφάνιση των διαταραχών του ρυθμού της καρδιάς. Έτσι, η δραστηριοποίηση των συμπαθητικών νεύρων μειώνει το κατώφλι της μαρμαρυγής των κοιλιών. Η συμπαθητικοτονία σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία ανεπάρκεια προκαλεί αύξηση του κινδύνου της εμφάνισης των πολύπλοκων διαταραχών του κοιλιακού καρδιακού ρυθμού της καρδιάς.

Η εμφάνιση των διαταραχών του κοιλιακού καρδιακού ρυθμού, που οφείλονται στην υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, είναι συνδεδεμένη με τη β -αδρενεργική διέγερση. Ωστόσο η ηλεκτροφυσιολογική αντίδραση αυτής της διέγερσης εκ πρώτης όψεως δεν εξηγεί τις αιτίες της αρρυθμίας (σχήμα 6): η αύξηση της κλίσης της φάσεως της αυτόματης εκπόλωσης των κυττάρων του φλεβόκομβου αποτελεί την πηγή της φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας. Η αύξηση της κλίσης και του πλάτους της φάσεως της γρήγορης εκπόλωσης στον κολποκοιλιακό κόμβο επιτα-



Σχήμα 6. Η σχηματική παράσταση της επίδρασης της β-αδρενεργικής διέγερσης (στικτή γραμμή) στο δυναμικό ενέργειας στα κύτταρα του φλεβόκομβου κυττάρου (A) και στα συσταλτικά κύτταρα του μυοκαρδίου των κοιλιών (B).

χύνει την αγωγή. Η μείωση της διάρκειας του ΔΕ στα ερεθισματοαγωγά κύτταρα και στα συσταλτικά μυϊκά κύτταρα των κόλπων και κοιλιών μπορεί να προκαλέσει τη μείωση παρά την αύξηση της απόκλισης επαναπόλωσης.

Η ιδέα της πρόκλησης της αρρυθμίας κατά τη β-αδρενεργική διέγερση βασίζεται σε γνωστά δεδομένα της αντιαρρυθμιακής επίδρασης του αποκλεισμού των β-αδρενεργικών υποδοχέων σε υγιή άτομα με συμπτώματα υπερσυμπαθητικοτονίας, όπως και σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Για την εξήγηση της προκαλούμενης αρρυθμίας κατά την β-αδρενεργική διέγερση πρέπει πρώτ' απ' όλα να εστιάσουμε την προσοχή μας στο γεγονός της μείωσης του κατωφλιού της μαρμαρυγής των κοιλιών είτε λόγω αυτής της επίδρασης είτε λόγω της άνισης επιβράχυνσης του δυναμικού ενέργειας στα φυσιολογικά και ισχαιμικά κύτταρα, γεγονός που, κατά συνέπεια, αυξάνει την απόκλιση της ανερέθιστης περιόδου. Η ετερογενής νεύρωση της καρδιάς μπορεί να προκαλέσει την αύξηση της απόκλισης της ανερέθιστης περιόδου σε υγιή άτομα, στα οποία το στρες προκαλεί την έντονη διέγερση των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Οι συγκεκριμένοι παράγοντες εμφάνισης της αρρυθμίας στην ισχαιμική καρδιά κατά τη β-αδρενεργική διέγερση προκαλούν την βαθμιαία επιβράδυνση της εκπόλωσης, ως πηγή των παθολογικών ρυθμών και την αύξηση της ανεπάρκειας της στεφανιαίας κυκλοφορίας στο μυοκάρδιο λόγω της αύξησης της κατανάλωσης του οξυγόνου από τον καρδιακό μυ.

Σημαντικό στοιχείο είναι επίσης το είδος του διεγερσιμου υποδοχέα: λόγου χάρη, η νοραδρεναλίνη διεγείρει (εκτός από τους α-αδρενεργικούς υποδοχείς) μόνο τους β1-υποδοχείς, ενώ η αδρεναλίνη τους β1 και β2-υποδοχείς. Η διέγερση των β2-υποδοχέων επιταχύνει σημαντικά τη δρα-

στηριότητα της καρδιάς, προκαλεί υπερκαλιαμιά, αυξάνει τη ροή του ασβεστίου στα κύτταρα του καρδιακού μυός και ενισχύει τη δραστηριότητα της φωσφολιπάσης: οι δύο τελευταίοι παράγοντες προκαλούν διαταραχές στις μυϊκές ίνες και στο ρυθμό της καρδιάς. Εδώ, πρέπει να σημειώσουμε ότι διάφορα είδη στρες συνοδεύονται από ποικίλες νευροχημικές αντιδράσεις· όταν κυριαρχεί η σωματική επιβάρυνση ή η επιθετική συμπεριφορά, αυξάνεται η έκκριση της νοραδρεναλίνης, ενώ το άγχος που έχει σχέση με τις δημόσιες ομιλίες προκαλεί αύξηση της έκκρισης της αδρεναλίνης.

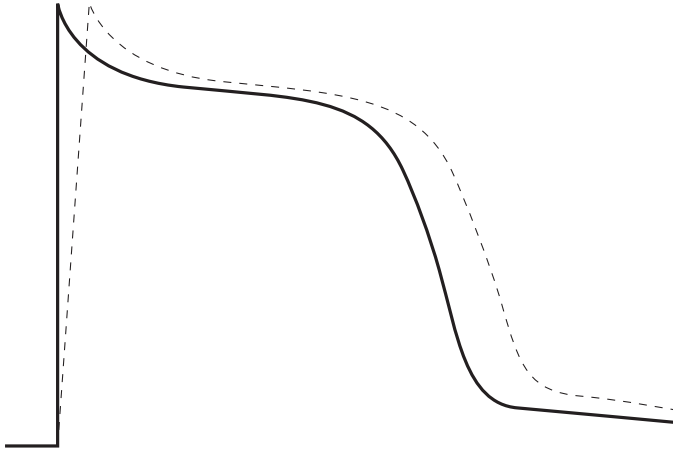
Είναι αποδεδειγμένος ο ρόλος της αντιαρρυθμικής επίδρασης, δηλαδή της άμεσης σταθεροποιητικής επίδρασης των β-αδρενολυτικών στη μεμβράνη των κυττάρων, ανεξάρτητα από την αναστολή των β-υποδοχέων, γεγονός που έχει σημασία κατά την θεραπεία, όπου χορηγούνται στον ασθενή μεγάλες δόσεις αυτών των ουσιών.

Όπως η αδρεναλίνη, έτσι και η νοραδρεναλίνη διεγείρει επίσης τους α-αδρενεργικούς υποδοχείς. Οι έρευνες της τελευταίας δεκαετίας απέδειξαν ότι στην επιφάνεια των μυϊκών κυττάρων της καρδιάς του ανθρώπου βρίσκονται οι α-υποδοχείς, κυρίως α1-αδρενεργικοί υποδοχείς.

Οι ίδιες έρευνες ασχολήθηκαν επίσης με τις λιγότερο μελετημένες επιδράσεις της διέγερσής τους κατά την ηλεκτρική και μηχανική δραστηριότητα των καρδιακών κυττάρων. Λιγότερο μελετημένη μένει και η επίδραση της α-αδρενεργικής διέγερσης κατά τον αυτοματισμό του φλεβόκομβου, ωστόσο τα αποτελέσματα των ερευνών δεν δείχνουν όμοια στοιχεία. Όμως είναι σαφές ότι υπερβαίνει σε ήπιο βαθμό την κατασταλτική επίδραση. Είναι αναμφίβολη η επιμήκυνση του χρόνου του ΔΕ κατά την περίοδο της ανερεθιστικότητας, τόσο στις συσταλτικές μυϊκές ίνες, όσο και στις ίνες του Purkinje, που οφείλεται στην αύξηση της εισροής των ιόντων ασβεστίου και του αποκλεισμού εκροής των ιόντων καλίου κατά την επαναπόλωση (σχήμα 7).

Στις περιπτώσεις της ισχαιμίας του μυοκαρδίου, της υπερτροφίας του καρδιακού μυός ή της καρδιακής ανεπάρκειας, η α-αδρενεργική διέγερση προκαλεί πρώτα την εμφάνιση των πρώιμων και αργών εν σειρά εκπολώσεων και στη συνέχεια των αναπληρωματικών ρυθμών, ωστόσο η απόκλιση των α1-υποδοχέων εξαλείφει αποτελεσματικά αυτές τις διαταραχές του ρυθμού τόσο στις πειραματικές μελέτες όσο και στις κλινικές εφαρμογές.

Μελετώντας την επίδραση του συμπαθητικού συστήματος στη λειτουργία της καρδιάς, πρέπει να θυμηθούμε και ορισμένες άλλες σημαντικές πλευρές του προβλήματος. Η καρδιά δεν είναι συμμετρικό όργανο, γι' αυτό και η αυτόνομη νεύρωσή της επίσης δεν είναι συμμετρική. Έτσι, οι



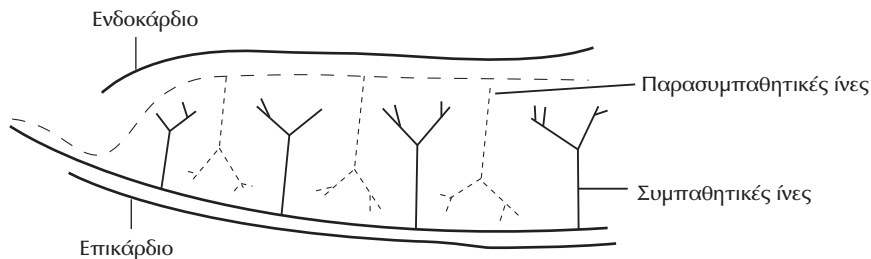
Σχήμα 7. Η σχηματική παράσταση επίδρασης της α - αδρενεργικής διέγερσης (στικτή γραμμή) στο δυναμικό ενέργειας στα συσταλτικά κύτταρα του μυοκαρδίου.

απολήξεις των συμπαθητικών νευρών από το δεξιό αστεροειδές γάγγλιο καταλήγουν στο φλεβόκομβο, στο διακοιλιακό τοίχωμα και στο πρόσθιο τοίχωμα της καρδιάς, ενώ από αριστερά στον κολποκοιλιακό κόμβο και στο οπίσθιο – πλάγιο τοίχωμα, νευρώνοντας το μεγαλύτερο μέρος του κοιλιακού μυοκαρδίου. Γι' αυτό το λόγο η πειραματική διέγερση του δεξιού αστεροειδούς γαγγλίου προκαλεί την φλεβοκομβική ταχυκαρδία, ενώ του αριστερού συμβάλλει στις κοιλιακές διαταραχές του ρυθμού της καρδιάς.

Τα συμπαθητικά νεύρα περνάνε στις στοιβάδες του επικαρδίου, συνοδεύοντας τις στεφανιαίες αρτηρίες, στη συνέχεια από την περιοχή αυτή περνάνε στα βαθιά στρώματα του καρδιακού μύος (σχήμα 8).

Τα παρασυμπαθητικά νεύρα φτάνουν στην ενδοκαρδιακή στοιβάδα και από εκεί νευρώνουν το κοιλιακό μυοκάρδιο. Ιδίως τα νεύρα αυτά είναι πυκνά τοποθετημένα στην περιοχή του κάτω μέρους του οπίσθιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας. Είναι λογικά συνδεδεμένα με αυτό τα στοιχεία της κλινικής για τις φυτικές αντιδράσεις, συνοδευόμενες από τα εμφράγματα του μυοκαρδίου.

Επόμενος σπουδαίος παράγοντας, που συμβάλλει στην δημιουργία των πολύπλοκων κοιλιακών διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, είναι η απουσία στην περιοχή του εμφράγματος. Η κατάσταση αυτή προκαλεί αύξηση της ευαισθησίας των υποδοχέων προς τις ευρισκόμενες στο πλάσμα κατεχολαμίνες, γεγονός που επιφέρει την ενίσχυση της λειτουργίας του αυτοματισμού των ινών του Purkinje.



Σχήμα 8. Η σχηματική παράσταση της αυτόνομης νεύρωσης του μυοκαρδίου των κοιλιών.

Στις προαναφερόμενες παθολογικές καταστάσεις στην δραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος της καρδιάς ανήκει και το γνωστό φαινόμενο μείωσης της αντίδρασης των β-αδρενεργικών υποδοχέων κατά την καρδιακή ανεπάρκεια, ιδίως λόγω της μείωσης του αριθμού τους, ως συνέπεια της συνεχούς υπερβολικής έκκρισης των κατεχολαμινών.

2.1.2. ΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ

Η διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου στην περιοχή του αυχένα προκαλεί σταθερή επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας, η οποία όσο πιο πολύ εκδηλώνεται τόσο είναι μεγαλύτερη η δύναμη του ερεθίσματος, κάτι που μπορεί να προκαλέσει μέχρι και την πλήρη αναστολή της δραστηριότητας της καρδιάς. Αντίθετα με το συμπαθητικό, η πνευμονογαστρική ανασταλτική αντίδραση εξελίσσεται σχετικά πιο γρήγορα. Ωστόσο κυριαρχεί το εξής ερώτημα: η αναστολή που παρουσιάζεται είναι μια ιδιάζουσα ιδιότητα του πνευμονογαστρικού νεύρου ή είναι μια από τις μορφές της επίδρασής του, που εμφανίζεται σταθερά στις πειραματικές συνθήκες, όταν το νεύρο διεγερθεί με δυνατό ηλεκτρικό ρεύμα; Σε ένα τέτοιο πείραμα είναι δυνατόν να εκδηλωθούν οι επιδράσεις του παρασυμπαθητικού συστήματος, ενώ δεν είναι δυνατόν να ανακαλυφθούν οι μηχανισμοί της επίδρασής του σε έναν άθικτο οργανισμό [Udelin, 1975].

Μεταξύ των ερευνητών κυριαρχεί ότι ο πνευμονογαστρικός νευρώνας ευθύνεται αποκλειστικά για την ανασταλτική επίδραση στη ρύθμιση της καρδιακής συχνότητας. Είναι αποδεδειγμένο ότι η πνευμονογαστρική αναστολή χαρακτηρίζεται από την υπερπόλωση του μυοκαρδίου της καρδιάς.

Οι ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες δείχνουν ότι στην καρδιά, διαμέσου του πνευμονογαστρικού νεύρου, όπως εξάλλου και από τα συμπαθητικά νεύρα, εισέρχονται ώσεις διαφορετικής έντασης. Η διακοπή των πνευμο-

νογαστρικών νευρών συνοδεύεται με επιτάχυνση των καρδιακών παλμών. Ανάλογη επίδραση έχει και η ατροπίνη. Οι παράγοντες αυτοί αξιολογούνται ως υποστήριξη της άποψης ότι το παρασυμπαθητικό νευρικό σύστημα, ασκεί στην καρδιά συνεχόμενο ανασταλτικό τόνο, διατηρώντας την καρδιακή συχνότητα σε πιο χαμηλά επίπεδα σε σύγκριση με τη συχνότητα, που επιβάλλει το συμπαθητικό, κάτι που χαρακτηρίζει την αυτόματη δραστηριότητα του φλεβόκομβου.

Ωστόσο, η εμφάνιση της ταχυκαρδίας μετά από διακοπή των πνευμονογαστρικών νευρών στο επίπεδο του αυχένα μπορεί να εξηγηθεί και αλλιώς. Όπως ήδη σημειώθηκε, το στέλεχος του πνευμονογαστρικού νεύρου περιέχει και κεντρομόλες ίνες. Η διακοπή του αυχενικού στελέχους του πνευμονογαστρικού νεύρου σταματάει την προώθηση των ώσεων και προς την καρδιά και προς το κεντρικό νευρικό σύστημα, γεγονός που, αντανακλαστικά, ενεργοποιεί το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Αυτό εκδηλώνεται με την επιτάχυνση και την ενδυνάμωση των καρδιακών παλμών. Την άποψη αυτή επιβεβαιώνει και η ενίσχυση της φυγόκεντρης δραστηριότητας των καρδιακών συμπαθητικών διακλαδώσεων μετά τη βαγοτομή. Παράλληλα, κατά την υψηλή χαρακτηριστική δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού συστήματος, η διακοπή του πνευμονογαστρικού νεύρου, εκτός από την αντανακλαστική διέγερση του συμπαθητικού συστήματος, εκδηλώνεται και μία άμεση επίδραση, η αφαίρεση της ανασταλτικής ώσης. Επομένως, το φαινόμενο της βαγοτομής έχει συνολικό χαρακτήρα, που σχετίζεται με τις κεντρογενείς ανασταλτικές επιδράσεις, με την αντανακλαστική (συμπαθητική) επιτάχυνση, καθώς και με την ενίσχυση των καρδιακών παλμών.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, κατά τη διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου, παρατηρείται επιτάχυνση των καρδιακών συστολών, κάτι που συνήθως εξηγείται με την παρουσία στο στέλεχος αυτού του νεύρου και συμπαθητικών ινών με ιδιαίτερο γνώρισμά τους την επιταχυντική επίδραση στην καρδιά. Άλλη άποψη στο πρόβλημα της παρασυμπαθητικής ρύθμισης του καρδιακού ρυθμού έχει ο Udelinov. Έχοντας ως βάση την άποψη του Vedenski για τη σημασία των ποσοτικών χαρακτηριστικών της νευρικής επίδρασης όσον αφορά την αντίδραση του εκτελεστικού όργανου (ιδίως της καρδιάς), ο Udelinov υποστηρίζει ότι το πνευμονογαστρικό νεύρο, όπως προκαλεί την επιβράδυνση, είναι ικανό να προκαλέσει και την επιτάχυνση των καρδιακών παλμών με τη δραστηριότητα σχετικά λιγότερου αριθμού των ίδιων ινών. Ανάλογα αποτελέσματα διαπιστώνουμε κατά την αύξηση της συχνότητας ή της έντασης της διέγερσης του πνευμονογαστρικού νεύρου.

Η επαναλαμβανόμενη ομοβρονδία των κεντρομόλων ώσεων, ερχόμενη

από την καρδιά μέσω των πνευμονογαστρικών νεύρων, συγχρονίζεται με τις κορυφές της συστολικής αρτηριακής πίεσης. Η αύξηση της τελευταίας ενισχύει τις ώσεις αυτές, γεγονός που, αντανακλαστικά, προκαλεί αναστολή της δραστηριότητας των συμπαθητικών νεύρων και, παράλληλα, αυξάνει την ενεργοποίηση των καρδιακών απολήξεων του πνευμονογαστρικού νεύρου, έτσι, η δραστηριότητα της καρδιακής λειτουργίας μειώνεται.

Οι διάφορες περιοχές της καρδιάς αντιδρούν διαφορετικά στη διέγερση των παρασυμπαθητικών νεύρων. Έτσι, οι χολινεργικές επιδράσεις στους κόλπους προκαλούν σημαντική αναστολή του αυτοματισμού των κυττάρων του φλεβόκομβου και την αυτόματη διεγερσιμότητα του ιστού των κόλπων. Η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου των κόλπων, κατά τη διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου, μειώνεται. Η ανερέθιστη περίοδος των κόλπων κατ' αυτόν τον τρόπο μειώνεται επίσης εξαιτίας της σημαντικής μείωσης της διάρκειας του ΔΕ των κολπικών μυϊκών κυττάρων. Αντίθετα, η ανερέθιστη περίοδος του μυοκαρδίου των κοιλιών, κάτω από την επίδραση του πνευμονογαστρικού νεύρου, αυξάνεται σημαντικά, ενώ η αρνητική παρασυμπαθητική επίδραση στις κοιλίες εκδηλώνεται σε μικρότερο βαθμό απ' ό,τι στους κόλπους.

Στην εξωτερική μεμβράνη των καρδιακών μυϊκών κυττάρων παρουσιάζονται κυρίως οι μουσκαρινοευαίσθητοι (M-) χολινεργικοί υποδοχείς του τύπου M_2 , οι οποίοι μπορεί να αναστέλλονται π.χ. από την ατροπίνη. Επίσης, είναι αποδεδειγμένη η ύπαρξη των νικοτινοευαίσθητων (N-) χολινεργικών υποδοχέων στο μυοκάρδιο, ωστόσο ο ρόλος τους στην παρασυμπαθητική ρύθμιση της καρδιάς είναι λιγότερο μελετημένος. Διαπιστώθηκε ότι η διέγερση των N-χολινεργικών υποδοχέων από τη νικοτίνη, ή την ακετυλοχολίνη σε συνθήκες αποκλεισμού των M-χολινεργικών υποδοχέων της καρδιάς, συνοδεύεται με την αύξηση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου. Θεωρείται ότι αυτή η αντίδραση καθορίζεται από την ενίσχυση της εκροής της ενδογενούς νοραδρεναλίνης από το μυοκάρδιο. Ωστόσο υπάρχουν στοιχεία σύμφωνα με τα οποία η αύξηση της έντασης των καρδιακών συστολών, κατά τη διέγερση των N-χολινεργικών υποδοχέων στο μυοκάρδιο εξασφαλίζεται και από τους νοραδρενεργικούς μηχανισμούς.

Ανάλογα με τους β-αδρενοϋποδοχείς, η πυκνότητα των μουσκαρινικών υποδοχέων στο μυοκάρδιο εξαρτάται από την συγκέντρωση των μουσκαρινικών συναγωνιστών στο περιβάλλον του ιστού. Έτσι, με την παρουσία του M-χολινομιμικού της καρβοχόλης, ο αριθμός των μουσκαρινικών υποδοχέων του μυοκαρδίου μειώνεται. Η θυροξίνη προκαλεί επίσης τη μείωση του αριθμού των υποδοχέων στην καρδιά, δηλαδή η επίδραση των ιωδιούχων ορμονών του θυρεοειδούς στους μουσκαρινικούς χολινοϋποδο-

χείς έχει αντίθετη δράση στους β-αδρενεργικούς υποδοχείς του μυοκαρδίου.

Θεωρείται ότι η ακετυλοχολίνη, αλληλεπιδρώντας με τους μουσκαρινικούς υποδοχείς, προκαλεί την ενεργοποίηση του ανασταλτικού γουανινο-νουκλεοτιδίου (Gi), το οποίο από τη μία πλευρά αναστέλλει τη δραστηριότητα της αδενυλοκυκλάσης και από την άλλη ενεργοποιεί την γουανυλοκυκλάση. Η τελευταία μετατρέπει την τριφωσφορική γουανοσίνη (GTP) σε κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP). Η αύξηση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης της cGMP προκαλεί την ενεργοποίηση των ακετυλοχολινοευαίσθητων δίαυλων του καλίου όπου αυξάνεται η εξερχόμενη ροή των ιόντων καλίου. Κατά συνέπεια, η ενίσχυση της εξερχόμενης ροής των ιόντων καλίου προκαλεί την ανάπτυξη της υπερπόλωσης των βηματοδοτικών κυττάρων, ενώ η ταχύτητα της αυτόματης διαστολικής εκπόλωσης τους μειώνεται. Επίσης επέρχεται η πιο πρόωρη επαναπόλωση της μεμβράνης κατά την ανάπτυξη του ΔΕ στο κοιλιακό μυοκάρδιο, γεγονός που προκαλεί την επιτάχυνση της ολοκλήρωσης της φάσης του πλατό του ΔΕ και τη μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου των κόλπων. Η μείωση της διάρκειας του ΔΕ στο κοιλιακό μυοκάρδιο προκαλεί τη μείωση της ανερέθιστης περιόδου, δηλαδή αυξάνει τη διεγερσιμότητα των κόλπων. Επομένως, η διέγερση των μουσκαρινικών υποδοχέων, από τη μια πλευρά, αναστέλλει τη δραστηριότητα των βηματοδοτικών κυττάρων του φλεβοκόμβου, από την άλλη, αυξάνει τη διεγερσιμότητα των κοιλιακών καρδιακών μυϊκών κυττάρων. Οι δύο αυτές διαδικασίες μπορούν να προκαλέσουν τη δημιουργία των κοιλιακών έκτακτων συστολών στην περίπτωση της αύξησης του τόνου του πνευμονογαστρικού νεύρου, π.χ. τη νύχτα, κατά τη διάρκεια του ύπνου. Έτσι, η διέγερση των Μ-χολινεργικών υποδοχέων προκαλεί τη μείωση της συχνότητας και της έντασης συστολής των κόλπων, ενώ αυξάνει τη διεγερσιμότητά τους.

Η ακετυλοχολίνη αναστέλλει την αγωγιμότητα στον κοιλιοκοιλιακό κόμβο. Αυτό συσχετίζεται με το γεγονός ότι, κατά την επίδραση της ακετυλοχολίνης, δημιουργείται υπερπόλωση των κυττάρων του κοιλιοκοιλιακού κόμβου λόγω της αύξησης της εξερχόμενης ροής του καλίου. Όμως υπάρχουν στοιχεία σύμφωνα με τα οποία κατά τη διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου μπορεί να γίνει παράδοξη αύξηση της ταχύτητας αγωγής της διέγερσης στον κοιλιοκοιλιακό κόμβο. Ο μηχανισμός του φαινομένου αυτού είναι ελάχιστα μελετημένος.

Κάτω από την επίδραση της ακετυλοχολίνης, μειώνεται επίσης η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου των κοιλιών. Όμως ο μηχανισμός της επίδρασης της ακετυλοχολίνης στο μυοκάρδιο των κοιλιών κατά πάσα πιθανότητα διαφέρει από τον αντίστοιχο στο μυοκάρδιο των κόλπων. Η ακε-

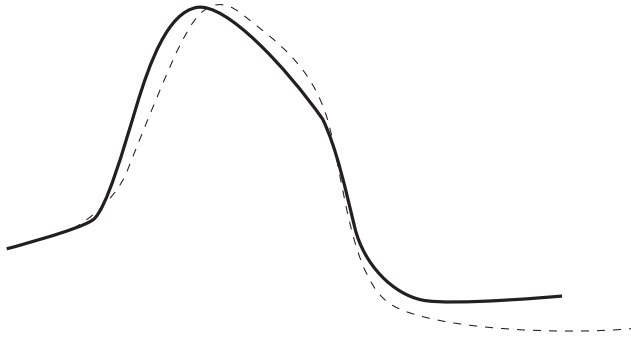
τυλοχολίνη είναι ικανή να επιδρά και άμεσα στην αργή ροή του ασβεστίου, η οποία κατά τη διέγερση των χολινεργικών υποδοχέων των κοιλιών μειώνεται, κάτι που προκαλεί τη μείωση της έντασης της συστολής τους. Κατά την επίδραση της ακετυλοχολίνης, αυξάνεται η εξερχόμενη ροή του καλίου, γεγονός που προκαλεί την υπερπόλωση της μεμβράνης των καρδιακών μυϊκών κυττάρων των κοιλιών. Η μείωση της ροής του ασβεστίου και η υπερπόλωση της μεμβράνης προκαλούν τη μείωση της διεγερσιμότητας του μυοκαρδίου των κοιλιών και της ταχύτητας αγωγής της διέγερσης. Η αρνητική ινότροπη επίδραση της ακετυλοχολίνης στο μυοκάρδιο των κοιλιών εκδηλώνεται σε σημαντικά υψηλό βαθμό με την παρουσία συναγωνιστών των β-αδρενεργικών υποδοχέων.

Έτσι, η διέγερση των μουσκαρινικών χολινεργικών υποδοχέων στην καρδιά ασκεί αντίθετη επίδραση σε σχέση με την ενεργοποίηση των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Κατ' αυτόν τον τρόπο αναστέλλεται η αγωγιμότητα, μειώνεται η καρδιακή συχνότητα, η συσταλτικότητα του μυοκαρδίου καθώς επίσης, και η κατανάλωση του οξυγόνου από το μυοκάρδιο. Η διεγερσιμότητα των κόλπων, κάτω από την επίδραση της ακετυλοχολίνης, αυξάνεται, ενώ των κοιλιών μειώνεται.

Η βραδυκαρδία κατά τις νυχτερινές ώρες και η επιβράδυνση της συχνότητας του φλεβοκομβικού ρυθμού κατά 20-30 ώσεις ανά λεπτό, σε σχέση με την εγρήγορση, δείχνουν ότι ο κόμβος αυτός μένει κάτω από τον συνεχή έλεγχο του πνευμονογαστρικού νεύρου, ο οποίος υπερβαίνει την επίδραση του συμπαθητικού συστήματος. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται τόσο στην αυξημένη υπερπόλωση λόγω της εξόδου του καλίου από το κύτταρο όσο και στην μείωση της ροής του ασβεστίου προς το κύτταρο, κάτω από την επίδραση της διέγερσης των ακετυλοχολινεργικών μουσκαρινικών υποδοχέων του φλεβοκόμβου (σχήμα 9).

Ανάλογες αλλαγές του ΔΕ στην περιοχή του κολποκοιλιακού κόμβου προκαλούν καθυστέρηση της κολποκοιλιακής αγωγής λόγω της υπερτονίας του πνευμονογαστρικού νεύρου.

Ήδη πριν από 60 χρόνια είχε παρατηρηθεί ότι η διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου προκαλεί επιβράδυνση της δραστηριότητας της καρδιάς τόσο περισσότερο, όσο είναι αυξημένη η ένταση του συμπαθητικού συστήματος. Η ανάλυση του φαινομένου αυτού, που αργότερα ονομάστηκε «ενίσχυση του ανταγωνισμού» [Levy, 1990], εμφανίστηκε στη δεκαετία του '70, όταν στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος πολλών ερευνητών ήταν οι νευροχημικές αλληλεπιδράσεις, που προετοίμασαν το έδαφος για τις μελέτες της ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι το πνευμονογαστρικό νεύρο μειώνει τη διεγερσιμότητα του καρδιακού μυός και αυξάνει τον ουδό της μαρμαρυγής



Σχήμα 9. Η σχηματική παράσταση επίδρασης της διέγερσης του πνευμονογαστρικού νεύρου (στικτή γραμμή) στο δυναμικό ενέργειας στα κύτταρα του φλεβοκόμβου.

των κοιλιών κατά την υπερτονία του συμπαθητικού συστήματος [Schwartz, Priori, 1990; Verrier, 1991]. Μπορεί να θεωρηθεί ότι η αντίδραση αυτή αποτελεί την αιτία της εξάρτησης μεταξύ του βαθμού της απόκλισης του φλεβοκομβικού ρυθμού και του κινδύνου των διαταραχών του κοιλιακού ρυθμού. Η φλεβοκομβική αρρυθμία είναι γνώρισμα της κανονικής δραστηριότητας του παρασυμπαθητικού συστήματος. Η μείωσή της στους ασθενείς με καρδιακές παθήσεις (ιδίως στα άτομα με ανεπάρκεια της αιμάτωσης του μυοκαρδίου) και με υπερτονία του συμπαθητικού συστήματος επιφέρει μείωση του ουδού της μαρμαρυγής των κοιλιών, αυξάνοντας τον κίνδυνο αιφνίδιου θανάτου.

Η εξάρτηση αυτή επιβεβαιώθηκε τόσο πειραματικά όσο και κλινικά. Αποδείχθηκε ότι ο υπαρκτός παράγοντας κινδύνου είναι όχι μόνο η ελάττωση του ρυθμού της καρδιάς στην κλίμακα των συχνοτήτων, που αντιστοιχεί στη δραστηριότητα του πνευμονογαστρικού νεύρου, αλλά και η μείωση της ευαισθησίας των τασσεοϋποδοχέων. Κατά τους Schwartz και Priori (1990), τόσο η μέγιστη αντίδραση του πνευμονογαστρικού νεύρου, η οποία εκφράζεται με την ευαισθησία των τασσεοϋποδοχέων στις μεταβολές της πίεσης, όσο και η «τονική» δραστηριότητα, η οποία εκφράζεται με τη διακύμανση του ρυθμού της καρδιάς, καταδεικνύουν στον ίδιο βαθμό τη διαταραχή της ισορροπίας της φυτικής νευρικής ρύθμισης, με την υπεροχή της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος. Η υπεροχή αυτή μπορεί να είναι επικίνδυνη για τους ασθενείς με αρρυθμογενές υπόστρωμα στην καρδιά, ενώ, επίσης, δεν αποκλείεται αυτή η κυριαρχία να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τους ασθενείς με υγιή καρδιά, στους οποίους η απότομη σημαντική αύξηση της έντασης του τόνου του συμπαθητικού συστήματος προκαλεί την ανεπάρκεια της αιμάτωσης του καρ-

διακού μυός.

Το φαινόμενο του «ενισχυμένου ανταγωνισμού» του πνευμονογαστρικού νεύρου, που συσχετίζεται με την επιβράδυνση της απομάκρυνσης της νοραδρεναλίνης από τις νευρικές απολήξεις και με τη μείωση της ευαισθησίας των υποδοχέων στις κατεχολαμίνες [Verrier, 1990], προκαλείται με τη β-αδρενεργική διέγερση και εξαφανίζεται κατά το β-αδρενεργικό αποκλεισμό. Την εξάρτηση αυτή επιβεβαίωσαν ο Fukado με τους συνεργάτες του (1992), καταδεικνύοντας την ταυτόχρονη εξασθένηση του «ενισχυμένου ανταγωνισμού» στους άνδρες με ψυχολογικές ιδιομορφίες του τύπου A, κάτι που εξηγεί τον αυξημένο κίνδυνο εξελίξης της ισχαιμικής παθήσεως της καρδιάς σ' αυτή την ομάδα.

Εκτός από τον «ενισχυμένο ανταγωνισμό», έναν άλλο μηχανισμό των λανθανουσών κοιλιακών διαταραχών του ρυθμού κάτω από την επίδραση του πνευμονογαστρικού νεύρου, ανακάλυψαν πρόσφατα Ιάπωνες επιστήμονες. Η διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου μειώνει το πλάτος των διαδοχικών πρόωρων εκπολώσεων και σβήνει την πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία, η οποία προκαλείται από το καίσιο στα κουνέλια, κατά το υπόδειγμα του συνδρόμου του επιμηκυμένου διαστήματος του Q-T.

2.1.3. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Μελέτες των τελευταίων 25 χρόνων απέδειξαν ότι η κλασική άποψη για το διαχωρισμό του φυτικού νευρικού συστήματος σε δύο τμήματα, το συμπαθητικό και το παρασυμπαθητικό, που είναι γνωστά, αντίστοιχα, και ως αδρενεργικό και χολινεργικό σύστημα, σήμερα είναι πολύ απλοποιημένη. Στη ζώνη της δραστηριότητας των συμπαθητικών νεύρων υπάρχουν προκομβικοί μουσκαρινικοί υποδοχείς, με τη βοήθεια των οποίων η ακετυλοχολίνη επιβραδύνει την απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης. Η τελευταία, με τη σειρά της, επιδρά στους α-αδρενεργικούς υποδοχείς στη ζώνη δραστηριότητας των παρασυμπαθητικών νεύρων και αναστέλλει την απελευθέρωση της ακετυλοχολίνης. Υπάρχουν, επίσης, και άλλοι τύποι υποδοχέων, οι οποίοι συχνά αντιδρούν χιαστά σε διαφορετικούς διαβιβαστές του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Ορισμένα πεπτίδια, που βρίσκονται στο πλάσμα και εκτελούν το διαβιβαστικό ρόλο, επιδρούν σημαντικά τόσο στο κυκλοφορικό σύστημα, όσο και στο ερεθισματοαγωγό σύστημα της καρδιάς. Στα αγγεία που τρέφουν το φλεβόκομβο και τον κοιλιοκοιλιακό κόμβο, καθώς επίσης και το δεμάτιο του His και τις διακλαδώσεις του, υπάρχουν πολυάριθμες νευρικές ίνες, κυρίως συμπαθητικές, που αντιδρούν στο νευροπεπτίδιο Y (που έχει ανακαλυφτεί πρόσφατα, αποτελείται από 36-αμινοξέα, και απελευθερώνεται μαζί με τη νοραδρεναλί-