

Wpływ stymulacji cholinergiczej na równowagę autonomiczną i układ immunologiczny w niewydolności serca

The effect of cholinergic stimulation on autonomic balance and immune response in patients with chronic heart failure

Bartosz Biel¹, Ewa A. Jankowska^{1,2}, Waldemar Banasiak¹, Piotr Ponikowski¹

¹ Ośrodek Chorób Serca, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny, Wrocław

² Zakład Antropologii, Polska Akademia Nauk, Wrocław

Kardiologia Pol 2007; 65: 1503–1505

Zaburzona równowaga w obrębie układu autonomicznego z towarzyszącą nieprawidłową regulacją odruchową w obrębie układu krążenia i oddychania oraz aktywacja układu immunologicznego stanowią kluczowe elementy złożonej patofizjologii niewydolności serca (NS), a jednocześnie pozostają w ścisłym związku z progresją choroby i fatalnym rokowaniem w tym zespole [1–3]. Jak dotąd, w kontekście NS, zaburzona równowaga w obrębie układu autonomicznego oraz aktywacja układu immunologicznego były analizowane oddzielnie. Jednak wyniki ostatnio publikowanych badań wskazują, że te dwa główne patomechanizmy NS mogą być ze sobą powiązane [4, 5].

W modelach eksperymentalnych zawał mięśnia sercowego indukuje w mechanizmie odruchowym z udziałem obwodowych włókien autonomicznych ostry proces zapalny w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a następnie wtórnie modyfikuje aktywność ośrodków autonomicznych [5–7]. Przetrwale procesy zapalne w obrębie OUN z towarzyszącą aktywacją komórek mikrogleju prowadzą do uszkodzenia przede wszystkim neuronów przywspółczulnych [8, 9], powodując ostatecznie zmniejszenie napięcia w obrębie układu przywspółczulnego o pochodzeniu ośrodkowym [10].

Zmniejszone napięcie w obrębie układu przywspółczulnego niekorzystnie wpływa na funkcjonowanie ludzkiego organizmu, w tym także pacjentów z NS. Wiąże się m.in. z nadmierną aktywacją układu współczulnego z towarzyszącą nieprawidłową regulacją odruchową w obrębie układu krążenia i oddychania (np. nadmierna aktywacja ergo- i chemoreceptorów, upośledzona wrażliwość baroreceptorów tętnicznych) [11–13]. Ponadto, zmniejszone napięcie w obrębie układu parasympatycznego, dzia-

łając w mechanizmie odruchowym, pogłębia insulinooporność tkanek obwodowych (m.in. mięśni szkieletowych, wątroby i mięśnia sercowego) oraz nasila lipolizę tkanki tłuszczowej obwodowej [14–16]. Zmniejszone napięcie w obrębie układu parasympatycznego wpływa niekorzystnie również na rokowanie w NS [12].

Ostatnio szczególną uwagę zwrócono na stare ewolucyjnie odruchowe mechanizmy nerwowe regulujące nasilenie pierwotnej odpowiedzi immunologicznej (tzw. cholinergiczny mechanizm przeciwzapalny) [4, 17–19]. Ważnymi elementami tego mechanizmu są włókna aferentne i eferentne nerwu błędnego oraz jego ośrodki centralne: jądro pasma samotnego oraz grzbietowe jądro ruchowe nerwu błędnego [20]. Wykazano, że substancje działające prozapalnie (LPS, IL-1) oraz czynniki uszkodzające (np. niedokrwienie tkanek) aktywują włókna aferentne, które przekazują pobudzenie do jądra pasma samotnego. Dzięki interakcji między centralnymi jądrami nerwu błędnego zostaje pobudzone grzbietowe jądro ruchowe, gdzie rozpoczyna się większość włókien eferentnych, których aktywność wywiera wpływ na układ immunologiczny [20]. Potwierdzają to wyniki doświadczeń, w których drażnienie eferentnych włókien przywspółczulnych aktywuje mechanizmy przeciwzapalne w tkankach obwodowych (np. zmniejszenie ekspresji TNF- α), podczas gdy wago- tomia nasila prozapalną odpowiedź immunologiczną; ww. efekty obserwowano w modelach eksperymentalnych w wielu tkankach i narządach, np. przewodzie pokarmowym, komórkach immunokompetentnych krwi obwodowej, także w mięśniu sercowym [19, 21].

Głównym neuroprzebieżnikiem w obrębie układu przywspółczulnego jest acetylocholina. Jest ona neuroprzebieżnikiem w obrębie ośrodkowego i obwodowego

Adres do korespondencji:

lek. med. Bartosz Biel, Ośrodek Chorób Serca, Klinika Kardiologii, ul. Weigla 5, 50-981 Wrocław, tel./faks: +48 71 766 02 50, e-mail: b_biel@wp.pl

Praca wpłynęła: 20.06.2007. Zaakceptowana do druku: 27.06.2007.

układu nerwowego. Wywiera swoje biologiczne działania, wiążąc się z receptorem nikotynowym (kanały jonowe zależne od liganda) i muskarynowym (sprzężone z białkami G) [20]. Oba typy receptorów występują zarówno w OUN, jak i poza nim (obwodowy układ nerwowy, komórki mięśniowe, komórki układu immunologicznego). Uważa się, że oprócz funkcji neuroprzekaźnika acetylocholina ma działanie przeciwzapalne [22, 23]. Wyniki badań pozwoliły ustalić, że spośród licznych rodzajów receptorów acetylocholina receptor nikotynowy zbudowany z 7 podjednostek alfa ($\alpha 7nAChR$) jest najsilniej związany z działaniem przeciwzapalnym acetylocholina [19]. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że acetylocholina w istotny sposób zmniejsza ilość TNF- α oraz innych cytokin prozapalnych (IL-1 β , IL-6, IL-18) uwalnianych przez jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMC) w odpowiedzi na stymulację endotoksyną (LPS). Jednocześnie pobudza uwalnianie IL-10, cytokiny o właściwościach przeciwzapalnych. W tych działaniach acetylocholina pośredniczy receptor nikotynowy $\alpha 7nAChR$ [19]. Przeciwzapalne właściwości stymulacji cholinergicznnej, ukierunkowane przede wszystkim na szlak receptorów nikotynowych, obserwowano w kulturach ludzkich makrofagów [19] i mysich komórkach mikrogleju [24]. Stymulacja receptorów muskarynowych w centralnym układzie nerwowym szczurów wiązała się z hamowaniem nadmiernej syntezy TNF w odpowiedzi na endotoksemię [20].

Podobny wpływ na TNF- α i inne cytokiny uwalniane przez PBMC wykazuje nikotyna (egzogenny agonista receptora nikotynowego) oraz muskaryna (egzogenny agonista receptora muskarynowego). Działanie muskaryny jest jednak znacznie słabsze niż nikotyny i acetylocholina [19]. Nikotyna aplikowana szczurom przezskórnie zmniejsza prozapalną aktywność układu immunologicznego [25]. Nikotyna stosowana u ludzi chorujących na wrzodziejące zapalenie jelita grubego skraca czas trwania rzutu choroby i wydłuża okresy remisji [26, 27].

Substancje zwiększające stężenie endogennej acetylocholina, np. pirydostygmina, skopolamina (inhibitory acetylocholinesterazy działające obwodowo), poprzez wzrost napięcia układu przywspółczulnego mogą modyfikować mechanizmy immunologiczne. W badaniu przeprowadzonym w naszym ośrodku z udziałem chorych z NS, którym podawano pirydostygminę w dawce 3 \times 45 mg, wykazano, że zwiększa ona napięcie układu przywspółczulnego i poprawia wrażliwość baroreceptorów tętniczych [28]. Inhibitory acetylocholinesterazy działające głównie w centralnym układzie nerwowym – donepezyl, rywastygmina, galantamina (stosowane w objawowym leczeniu choroby Alzheimerera) – oprócz korzystnego wpływu na funkcje poznawcze mają działanie przeciwzapalne. W badaniu, w którym zdrowi ochotnicy oraz osoby z chorobą Alzheimerera otrzymywali donepezyl przez miesiąc w dawce 10 mg na dobę, stwierdzono zmniejszenie prozapalnej aktywności układu immunologicznego w obu ba-

danych grupach [29, 30]. Działanie tej grupy leków u chorych z NS jest nieznane.

Można zatem założyć, że nasilona prozapalna odpowiedź immunologiczna obserwowana u chorych z NS może być przynajmniej częściowo spowodowana obniżeniem napięcia części przywspółczulnej i przewlekłym zmniejszeniem stymulacji cholinergicznnej komórek immunokompetentnych.

Przedstawione dane sugerują, że zwiększenie aktywności cholinergicznnej w pożądanym sposób może modyfikować mechanizmy immunologiczne. Tym samym stanowią przesłankę do podjęcia próby zastosowania leków zwiększających aktywność cholinergiczną u chorych z NS. Wpływ tych leków na jakość i długość życia chorych z NS wymaga dalszych badań.

Piśmiennictwo

1. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation* 1999; 100: 999-1008.
2. Floras JS. Sympathetic activation in human heart failure: diverse mechanisms, therapeutic opportunities. *Acta Physiol Scand* 2003; 177: 391-8.
3. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 2002; 91: 988-98.
4. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420: 853-9.
5. Francis J, Chu Y, Johnson AK, et al. Acute myocardial infarction induces hypothalamic cytokine synthesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H2264-71.
6. Francis J, Zhang ZH, Weiss RM, et al. Neural regulation of the proinflammatory cytokine response to acute myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H791-7.
7. Francis J, Beltz T, Johnson AK, et al. Mineralocorticoids act centrally to regulate blood-borne tumor necrosis factor-alpha in normal rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R1402-9.
8. Wenk GL, McGann K, Hauss-Wegrzyniak B, et al. The toxicity of tumor necrosis factor-alpha upon cholinergic neurons within the nucleus basalis and the role of norepinephrine in the regulation of inflammation: implications for Alzheimer's disease. *Neuroscience* 2003; 121: 719-29.
9. Wenk GL, McGann K, Mencarelli A, et al. Mechanisms to prevent the toxicity of chronic neuroinflammation on forebrain cholinergic neurons. *Eur J Pharmacol* 2000; 402: 77-85.
10. Newhouse PA, Potter A, Levin ED. Nicotinic system involvement in Alzheimer's and Parkinson's diseases. Implications for therapeutics. *Drugs Aging* 1997; 11: 206-28.
11. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, et al. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001; 104: 544-9.
12. Porter TR, Eckberg DL, Fritsch JM, et al. Autonomic pathophysiology in heart failure patients. Sympathetic-cholinergic interrelations. *J Clin Invest* 1990; 85: 1362-71.
13. Ponikowski PP, Chua TP, Francis DP, et al. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2324-30.
14. Boden G, Hoeldtke RD. Nerves, fat, and insulin resistance. *N Engl J Med* 2003; 349: 1966-7.

15. Fliers E, Kreier F, Voshol PJ, et al. White adipose tissue: getting nervous. *J Neuroendocrinol* 2003; 15: 1005-10.
16. Kreier F, Fliers E, Voshol PJ, et al. Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat-functional implications. *J Clin Invest* 2002; 110: 1243-50.
17. Tracey KJ, Czura CJ, Ivanova S. Mind over immunity. *FASEB J* 2001; 15: 1575-6.
18. Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003; 421: 384-8.
19. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405: 458-62.
20. Pavlov VA, Tracey KJ. Controlling inflammation: the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Biochem Soc Trans* 2006; 34 (Pt 6): 1037-40.
21. Guarini S, Altavilla D, Cainazzo MM, et al. Efferent vagal fibre stimulation blunts nuclear factor-kappaB activation and protects against hypovolemic hemorrhagic shock. *Circulation* 2003; 107: 1189-94.
22. Wessler I, Kirkpatrick CJ, Racke K. Non-neuronal acetylcholine, a locally acting molecule, widely distributed in biological systems: expression and function in humans. *Pharmacol Ther* 1998; 77: 59-79.
23. Fujii T, Kawashima K. An independent non-neuronal cholinergic system in lymphocytes. *Jpn J Pharmacol* 2001; 85: 11-5.
24. Shytle RD, Mori T, Townsend K, et al. Cholinergic modulation of microglial activation by alpha 7 nicotinic receptors. *J Neurochem* 2004; 89: 337-43.
25. Kalra R, Singh SP, Pena-Philippides JC, et al. Immunosuppressive and anti-inflammatory effects of nicotine administered by patch in an animal model. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 563-8.
26. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP, et al. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 364-71.
27. Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 1994; 330: 811-5.
28. Jankowska EA, Witkowski T, Zaczyńska A, et al. Depleted vagal tone and immune dysfunction are closely interrelated in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27 (Suppl): 438-9.
29. Reale M, Iarlori C, Gambi F, et al. Acetylcholinesterase inhibitors effects on oncostatin-M, interleukin-1 beta and interleukin-6 release from lymphocytes of Alzheimer's disease patients. *Exp Gerontol* 2005; 40: 165-71.
30. Gambi F, Reale M, Iarlori C, et al. Alzheimer patients treated with an AchE inhibitor show higher IL-4 and lower IL-1 beta levels and expression in peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 314-21.