

Układ immunologiczny a autonomiczny układ nerwowy w chorobach serca



Tytuł pracy Pani Dr Straburzyńskiej-Migaj i wsp. może na pierwszy rzut oka budzić zdziwienie: cytokiny i zmienność rytmu serca – czy to ma sens? Można podejrzewać, że autorzy próbują szukać jakiś związków, które wynikają z przypadkowych obserwacji, korelując dowolnie wybrane parametry.

Ta praca jak najbardziej dotyczy zagadnień nowoczesnych, będących przedmiotem aktualnych badań prowadzonych w wielu ośrodkach.

Praca dr Straburzyńskiej-Migaj i wsp. wspina się jako kolejny szczebel wiedzy o wzajemnych relacjach pomiędzy układem immunologicznym i autonomicznym układem nerwowym.

Układ immunologiczny bywa nazywany szóstym narządem zmysłu człowieka. Związki pomiędzy układem autonomicznym i immunologicznym są udokumentowane. Po pierwsze narządy wchodzące w skład układu immunologicznego są unerwione przez układ autonomiczny. Na przykład grasica posiada bogate unerwienie przywspółczulne, jakkolwiek wpływ układu parasympatycznego na funkcję grasicy nie jest do końca poznany. Wzajemną komunikację pomiędzy dwoma układami zapewniają substancje takie jak hormony, neurotransmitery i cytokiny, aczkolwiek wiedza w tym zakresie jest jak dotąd niepełna. Jak opisywano, układ autonomiczny jest z jednej strony aktywowany poprzez cytokiny, podczas gdy może również sam wpływać na uwalnianie tych substancji [1]. Stymulacja adrenergiczna podnosi poziom IL-6, natomiast wzrost aktywności przywspółczulnej wpływa negatywnie na jej uwalnianie. Modyfikacja aktywności układu parasympatycznego może mieć również modulujący wpływ na poziom TNF będący odpowiedzią na infekcję bakteryjną.

W innym artykule wartym odnotowania Czura i Tracey [2] podsumowują, że zaburzenia aktywności układu autonomicznego są obserwowane w wielu schorzeniach o podłożu zapalnym, takich jak np. zapalenie stawów czy sepsa. Jednakże, czy jest to wynikiem samego procesu zapalnego, czy też dysfunkcja układu autonomicznego jest podłożem tych schorzeń – pozostaje sprawą niewyjaśnioną jednoznacznie. Być może w przyszłości okaże się, że są schorzeniami układu wegetatywnego.

Wzajemnych związków pomiędzy tymi dwoma układami poszukiwano nie tylko, mówiąc umownie, na poziomie humoralnym. Jensen-Urstad i wsp. zaobserwowali ujemną korelację pomiędzy wynikami zmienności

rytmu a liczbą leukocytów krwi [3]. Dotyczyło to mężczyzn, autorzy nie zaobserwowali podobnych związków w badanej grupie kobiet. Trzeba tylko zwrócić uwagę na małą liczebność badanych – 63 mężczyzn i 70 kobiet.

Na pewno większość czytelników omawianej pracy zwróci uwagę na wartości współczynników korelacji. Osiągają one istotność statystyczną, ale są stosunkowo niskie ($r < 0,5$), co nie jest wyrazem silnego wzajemnego związku analizowanych parametrów. Nie jest to na pewno wynik błędny – nie można się spodziewać silnego związku pomiędzy tak stosunkowo *odległymi* (w sensie fizjologicznym) pomiarami jak poziom cytokin i analiza zmienności rytmu. W pracy z ośrodka szwedzkiego (opublikowanej już po powstaniu omawianej pracy) – wykonanej na znacznie większej grupie – 121 kobiet z chorobą wieńcową, Janszky i wsp. wyliczyli współczynnik korelacji pomiędzy IL-6 a SDNNI na $r = -0,26$ (u autorów omawianej pracy $r = -0,34$). Ten związek był na podobnym poziomie po zastosowaniu analizy wieloczynnikowej uwzględniającej takie istotne parametry wpływające na wyniki zmienności rytmu jak wiek, palenie papierosów, cukrzyca [4].

Generalnie w pracach cytowanych i omawianych przez autorów metody statystyczne uwzględniały również analizę wieloczynnikową. Tych metod nie zastosowano w omawianej pracy dr Straburzyńskiej-Migaj i wsp. Trzeba pamiętać o niejednorodności małej grupy pacjentów, u których występują inne czynniki modyfikujące wyniki analizy zmienności rytmu, jak np. stosowane leczenie.

W relacjach pomiędzy autonomicznym układem nerwowym i układem immunologicznym trzeba na pewno brać pod uwagę wiele czynników. Na przykład w pracy Pope i wsp. [5] wykazano, że istotnym czynnikiem wpływającym równocześnie na wyniki zmienności oraz CRP (często analizowanego w licznych pracach) jest stan zanieczyszczenia środowiska naturalnego. Nie można też wspomnieć o innych, ostatnio coraz intensywniej analizowanych związkach pomiędzy stanem układu autonomicznego a depresją i wpływem stresu [6, 7].

W pracy Straburzyńskiej-Migaj i wsp. autorzy słusznie stwierdzają, że *wyniki nie pozwalają na określenie zależności przyczynowo-skutkowych oraz że są konieczne dalsze badania nad mechanizmami obniżenia HRV w niewydolności krążenia i wyjaśnieniu roli cytokin w tym ciężkim stanie chorobowym*. Patrząc na wielokierunkowe wzajemne relacje układu autonomicznego, immunologicznego i centralnego układu nerwowego mamy wrażenie, że oglądamy puzzle. Każdy z nieznannej liczby frag-

mentów obrazu końcowego jest mały, co utrudnia pracę. Kilka z nich już do siebie pasuje, ale daleko jeszcze do ułożenia całego obrazu. Badania nad tymi zagadnieniami są prowadzone również w naszym kraju, trzeba tylko pamiętać, że dla oceny interakcji na poziomie tak podstawowym niezbędne będzie zastosowanie metod bardziej precyzyjnych niż analiza zmienności rytmu.

dr hab. n. med. Rafał Baranowski
Instytut Kardiologii
Warszawa

Piśmiennictwo

1. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420: 853-9.
2. Czura CJ, Tracey KJ. Autonomic neural regulation of immunity. *J Intern Med* 2005; 257: 156-66.
3. Jensen-Urstad M, Jensen-Urstad K, et al. Heart rate variability is related to leucocyte count in men and to blood lipoproteins in women in a healthy population of 35-year-old subjects. *J Intern Med* 1998; 243: 33-40.
4. Janszky I, Ericson M, Lekander M, et al. Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart disease. *J Intern Med* 2004; 256: 421-8.
5. Pope CA 3rd, Hansen ML, Long RW, et al. Ambient particulate air pollution, heart rate variability, and blood markers of inflammation in a panel of elderly subjects. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 339-45.
6. Nolan RP, Kamath MV, Floras JS, et al. Heart rate variability biofeedback as a behavioral neurocardiac intervention to enhance vagal heart rate control. *Am Heart J* 2005; 149: 1137-41.
7. Carney RM, Blumenthal JA, Freedland KE, et al. Low heart rate variability and the effect of depression on post-myocardial infarction mortality. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1486-91.