

Άρθρο Σύνταξης

Αρτηριακή Συμπαθητική Απονεύρωση: Κλινικές Επιπτώσεις και Μελλοντικές Προοπτικές

ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ

Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:
Απονεύρωση
νεφρικής αρτηρίας,
barodervation,
βινκριστίνη,
ισχαιμική
μυοκαρδιοπάθεια,
πνευμονική
υπέρταση, καρδιακή
αργυθμία.

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Χριστόδουλος
Στεφανάδης

Professor of Cardiology
Athens Medical School
9 Terepleniou str. 154 52
Paleo Psychico, Athens,
Greece
e-mail: chstefan@med.uoa.gr

Η νεύρωση της καρδιάς από το αυτόνομο νευρικό σύστημα αποτελεί το επίκεντρο της προσοχής τα τελευταία χρόνια καθώς βοηθά στην κατανόηση της φυσιολογίας της και της προσαρμοστικότητάς της σε ειδικές καταστάσεις. Πρόσφατα, και ενώ η αλληλεπίδραση του καρδιακού μυός με άλλα όργανα έχει εξεταστεί και έχει γίνει κατανοητή σε βάθος, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, έχει αναγνωριστεί ως θεραπευτικός στόχος για ποικίλες διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων των αργυθμιών, της ιδιοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης, και της ανθεκτικής αρτηριακής υπέρτασης.¹⁻⁴ Στην εποχή της ιατρικής που βασίζεται σε αποδείξεις, η καρδιακή απονεύρωση έχει αναγνωριστεί ως πρώιμο σημείο -έχει προηγηθεί των κινητικών σημείων της νόσου του Parkinson⁵ - εντούτοις, ο ρόλος της καρδιακής νεύρωσης σε διάφορους παθολογικούς όρους είναι ακόμα διαφορούμενος. Η νεύρωση της καρδιάς γίνεται από παρασυμπαθητικές και συμπαθητικές νευρικές ίνες. Το κολπικό μυοκάρδιο νευρώνεται από απαγωγές παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες, ενώ το κοιλιακό μυοκάρδιο νευρώνεται μόνο μερικώς από αυτές. Οι συμπαθητικές νευρικές ίνες είναι παρούσες τόσο στους κόλπους όσο και στις κοιλίες καθώς και στο ερεθισματοαγωγό σύστημα της καρδιάς. Η καρδιακή λειτουργία τροποποιείται από την καρδιακή νεύρωση. Η συμπαθητική διέγερση αυ-

ξάνει την καρδιακή συχνότητα (θετική χρονότροπος δράση), την καρδιακή συσταλτικότητα (θετική δρομότροπος δράση), ενώ η παρασυμπαθητική νεύρωση της καρδιάς έχει τα αντίθετα αποτελέσματα. Η επίδραση του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού συστήματος στην καρδιακή λειτουργία τροποποιείται από τους βήτα-αδρενεργικούς και οι μουσκαρινικούς υποδοχείς αντίστοιχα. Επιπλέον, οι συμπαθητικές αδρενεργικές νευρικές ίνες ταξιδεύουν κατά μήκος των αρτηριών και των νεύρων και βρίσκονται στον έξω (σκληρό) χιτώνα των αγγείων. Η ενεργοποίηση των αγγειακών συμπαθητικών νευρικών ινών προκαλεί αγγειοσύσπαση των αρτηριών και των φλεβών που τροποποιείται από τους α-αδρενεργικούς υποδοχείς.

Όπως προηγουμένως αναφέρεται, η δυσλειτουργία του συμπαθητικού συστήματος μπορεί να διαδραματίσει έναν σημαντικό ρόλο σε διάφορες καρδιακές παθήσεις. Εντούτοις οι παραλλαγές της διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος συνυπάρχουν συχνά με ποικίλες καρδιακές νόσους, περισσότερο ως μηχανισμός προσαρμογής παρά ως αιτιολογική σχέση. Η παρατεταμένη ισχαιμία που οδηγεί σε έμφραγμα μυοκαρδίου είναι γνωστό πως συνδέεται με μη αναστρέψιμη δυσλειτουργία των συμπαθητικών νευρικών ινών. Η έκταση της απονεύρωσης είναι μεγαλύτερη από αυτή που αντιστοιχεί στην περιοχή του εμφράγματος, ως απο-

τέλεσμα της καθοδικής πορείας των απονευρωμένων λόγω του εμφράγματος νευρικών ινών. Οι μελέτες των Zipes και συν έχουν δείξει ότι η απονεύρωση των νευρικών ινών σε βιώσιμο μυοκάρδιο στην περιεμφραγματική περιοχή μπορεί να είναι ιδιαίτερα αρρυθμογενής ενισχύοντας το συμπαθητικό μοντέλο αρρυθμογένεσης.⁶

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα κατά τη διάρκεια των ετών έχει εξεταστεί ως θεραπευτικός στόχος για ποικίλες καρδιαγγειακές διαταραχές. Ακόμη και πριν από την εποχή των λιγότερο επεμβατικών τεχνικών, και της απονεύρωσης μέσω καθετήρα, η απονεύρωση του αριστερού συμπαθητικού νευρώνα δοκιμάστηκε για τη θεραπεία του συνδρόμου συγγενούς μακρού QT.⁷ Η τρέχουσα τεχνολογία, με τους ειδικά διαμορφωμένους ενδοαγγειακούς καθετήρες έδωσε μια ώθηση στον τομέα της ενδοαγγειακής παρέμβασης στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Νέα πεδία αναδύονται υποσχόμενα θεαματικά αποτελέσματα όπως στην αντιμετώπιση της ιδιοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης με την απονεύρωση της πνευμονικής αρτηρίας.¹

Η απονεύρωση της νεφρικής αρτηρίας (κατάλυση με ραδιοσυχνότητες, χημική απονεύρωση ή barodenervation) έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς ως θεραπευτική στρατηγική για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής υπέρτασης ή την τροποποίηση του συμπαθητικού συστήματος του νεφρού, σε ποικίλα πειραματικά μοντέλα αλλά και σε ενήλικες.^{3,4,8-11} Στον άνθρωπο, οι ριζικές χειρουργικές μέθοδοι για την απονεύρωση του θωρακικού, κοιλιακού και πυελικού συμπαθητικού συστήματος εφαρμόστηκαν με επιτυχία από τη δεκαετία του '30 για την ελάττωση της αρτηριακής πίεση του αίματος στους ασθενείς με κακοήγη υπέρταση, αλλά σταμάτησαν λόγω των υψηλών ποσοστών επιπλοκών. Πρόσφατα η τοπική έγχυση βινκριστίνης για την απονεύρωση του συμπαθητικού συστήματος της νεφρικής αρτηρίας μέσω ειδικού καθετήρα δοκιμάστηκε επιτυχώς τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους.^{4,10}

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα της προβάλλει κομψές ιδιότητες και ισορροπίες μεταξύ κόστους και κέρδους, και εμπλέκεται σε ποικίλες καταστάσεις. Ενδεχομένως η απονεύρωση των στεφανιαίων αρτηριών σε ασθενείς με ανθεκτική στηθάγχη, παρά τη βέλτιστη ιατρική θεραπεία, να μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα και την πρόγνωση. Προκαταρκτικά στοιχεία από το πειραματικό εργαστήριό μας έδειξαν για πρώτη φορά πως η χημική απονεύρωση καθώς και το barodenervation είναι δύο προσεγγίσεις με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα, καθώς φαίνε-

ται να μειώνουν τον αριθμό των νευρών στις στεφανιαίες αρτηρίες. Επιπλέον, η *in vivo* μέτρηση της στεφανιαίας ροής αυξήθηκε μετά από αυτές τις επεμβάσεις. Σε κλινικό επίπεδο θα ανέμενε κανείς να βελτιώσει τη ροή στις ισχαιμικές περιοχές σε συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.¹²

Η απονεύρωση των αρτηριών φαίνεται να έχει ποικίλες επιπτώσεις στην καρδιολογία. Στο σύντομο μέλλον θα μελετηθούν διάφορες τεχνολογικές μέθοδοι για την αρτηριακή υπέρταση θα χρειαστούμε όμως κλινικές μελέτες για να ερευνήσουμε την αποτελεσματικότητα αυτής της νέας προσέγγισης.

Βιβλιογραφία

1. Chen SL, Zhang FF, Xu J, et al. Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: a single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 3. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.075. [Epub ahead of print]
2. Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, et al. A randomized comparison of pulmonary vein isolation with versus without concomitant renal artery denervation in patients with refractory symptomatic atrial fibrillation and resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 1163-1170.
3. Stefanadis C. Renal denervation in resistant hypertension: radiofrequency ablation and chemical denervation. *Hellenic J Cardiol*. 2011; 52: 481-482.
4. Stefanadis C, Synetos A, Toutouzas K, et al. New double balloon delivery catheter for chemical denervation of the renal artery with vincristine. *Int J Cardiol*. 2013 Jun 2. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.075. [Epub ahead of print]
5. Goldstein DS, Sharabi Y, Karp BI, et al. Cardiac sympathetic denervation preceding motor signs in Parkinson disease. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76 Suppl 2: S47-50.
6. Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest*. 2005; 115: 2305-2315.
7. Wang L. Left cardiac sympathectomy prevents exercise-induced QTc prolongation in congenital long QT syndrome. *Exp Clin Cardiol*. 2003; 8: 31-32.
8. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Bohm M; Symplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 376: 1903-1909.
9. Stefanadis C, Toutouzas K, Synetos A, et al. Chemical denervation of the renal artery by vincristine in swine. A new catheter based technique. *Int J Cardiol*. 2013; 167: 421-425.
10. Stefanadis C, Toutouzas K, Vlachopoulos C, et al. Chemical denervation of the renal artery with vincristine for the treatment of resistant arterial hypertension: first-in-man application. *Hellenic J Cardiol*. 2013; 54: 318-321.
11. Stefanadis C, Synetos A, Toutouzas K, et al. Barodenervation of the sympathetic nervous system of the renal artery. A new concept. *Int J Cardiol*. 2013 Jul 23. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.152. [Epub ahead of print]
12. Chierchia SL, Fragasso G. Angina with normal coronary arteries: diagnosis, pathophysiology and treatment. *Eur Heart J*. 1996; 17 Suppl G: 14-19.