

# Patomechanizm omdleń wazowagalnych

Dariusz Kozłowski, Edward Koźluk<sup>1</sup>, Wojciech Krupa

II Klinika Chorób Serca Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Gdańsku

<sup>1</sup>Samodzielna Pracownia Elektrofizjologii Klinicznej Instytutu Kardiologii w Warszawie

## Wstęp

Omdlenia neurokardiogenne (*neurally mediated cardiovascular syncope*) są definiowane jako nagła utrata przytomności wywołana nadmierną reakcją odruchową autonomicznego układu nerwowego i stanowią około 40% wszystkich omdleń niejasnego pochodzenia. W omdleniach tych dochodzi do nagłego obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego do wartości < 70 mm Hg (średniego ciśnienia tętniczego < 40 mm Hg) i w następstwie do znacznego obniżenia przepływu mózgowego [1]. Z grupy tej wyodrębnia się omdlenia, u podłoża których leży reakcja wazowagalna związana z odruchem Bezolda-Jarisch, nazywane omdleniami wazowagalnymi (*neurally mediated vasovagal syncope*) [2]. Omdlenia tego typu były obserwowane przez lekarzy od wieków, a spekulacje dotyczące mechanizmu ich powstawania sięgają początków XVIII wieku. Już w 1745 roku Pietro Longhi namalował kobietę, która blednąc osuwała się na poduszki. Malarz zatytułował obraz *Simulated Faint*, zwracając szczególną uwagę na emocjonalny komponent zasłabnięcia, jednakże w świetle dzisiejszej wiedzy nie ulega wątpliwości, że było to omdlenie wazowagalne [3]. Morgagni, lekarz i anatom włoski, w swojej rozprawie z 1761 roku dotyczącej leczenia padaczki był świadom relacji pomiędzy omdleniem, napadowymi kurczami mięśni a wolnym tętnem. Opisał on młodą, zdrową osobę, która zemdliała „w wyniku napadów wolnego pulsu i padaczki”. Hunter w 1773 roku zaobserwował u swoich pacjentów, u których wykonano flebotomię (zabieg powszechny w tamtych czasach), nagłe omdlenie i jako pierwszy zasugerował, że wazodylatacja może odgrywać rolę w tego rodzaju zasłabnięciach [4]. Jednak dopiero Foster w 1888 roku opublikował pracę, w której udo-

wodnił, że u podłoża omdlenia leży głęboka bradykardia, powodująca zmniejszenie przepływu mózgowego i doprowadzająca do utraty przytomności. Termin „omdlenie wazowagalne” zawdzięczamy Lewisowi, który wprowadził go w 1932 roku, wskazując na udział serca (bradykardia) i naczyń (hipotensja) w patomechanizmie tego omdlenia [5].

Zauważył ponadto, że zastosowanie atropiny zapobiega bradykardii, jednak u pewnej grupy pacjentów nadal dochodzi do omdlenia. Mimo wielu badań, w których próbowano wyjaśnić mechanizmy omdlenia wazowagalnego, do tej pory nie udało się ustalić jednolitego tła patofizjologicznego. Chcielibyśmy przedstawić współczesne poglądy na mechanizm omdleń wazowagalnych, ze szczególnym uwzględnieniem anatomii i fizjologii odruchu.

## Anatomia odruchu wazowagalnego

W każdym łuku odruchowym istnieją dwa ramiona: dośrodkowe (afereentne) oraz odśrodkowe (eferentne), pomiędzy którymi znajduje się ośrodek centralny łuku. W omdleniach neurokardiogennych, w tym wazowagalnych, ramię aferentne (dośrodkowe) tworzą nerwy czaszkowe: nerwy błędny i językowo-gardłowy przewodzą impulsy pochodzące z mechanoreceptorów układu krążenia, pokarmowego i moczowego oraz z baroreceptorów zatoki tętnicy szyjnej, nerwy trójdzielny, twarzowy i przedścionkowo-ślimakowy — z mechanoreceptorów układu oddechowego, zaś sercowe nerwy układu autonomicznego (tj. przywspółczulne gałęzie sercowe nerwu błędnego i współczulne nerwy sercowe szyjne i piersiowe) — z chemoreceptorów układu krążenia. Zakończenia tych nerwów dochodzą do jądra pasma samotnego (*nucleus tractus solitarius*) w rdzeniu przedłużonym [6].

Jądro pasma samotnego jest pierwszym i zarazem centralnym ośrodkiem łuku odruchowego omdlenia neurokardiogennego, który integruje wszystkie aferentne impulsy z układu krążenia, przewodzone drogą nerwów błędnego i językowo-

Adres do korespondencji: Dr Dariusz Kozłowski  
II Klinika Chorób Serca IK AM  
ul. Prof. Z. Kieturakisa 1, 80-742 Gdańsk  
Nadesłano: 21.01.2000 r. Przyjęto do druku: 12.03.2000 r.

gardłowego. Ponadto dochodzą do niego impulsy z innych nerwów czaszkowych, z podwzgórza, rdzenia kręgowego i pnia mózgu, może ono także ulegać wpływom krążących neurohormonów (opioidy, GABA, ANF, substancja P). Sygnały z jądra pasma samotnego są przekazywane drogami wstępującymi do ośrodków wyższego rzędu (międzymózgowie, kresomózgowie), drogami zstępującymi do ośrodków niższego rzędu (rdzeń kręgowy). Dzięki temu zostają pobudzone bądź zahamowane ośrodki układu przywspółczulnego lub współczulnego, jak również somatycznego. Reakcje wyzwolone w ten sposób mogą się różnić i przypominają mechanizmy behawioralne typu obronnego u zwierząt. Jedną z nich jest reakcja obronna typu walki, do której dochodzi wskutek pobudzenia somatycznego i współczulnego układu nerwowego. Druga jest reakcją obronną typu zamierania (*playing dead*) i polega na pobudzeniu przywspółczulnego układu nerwowego z równoczesnym zahamowaniem somatycznym. Właśnie ten mechanizm jest podobny do wywołwanego w czasie omdleń neurokardiogennych u ludzi [7]. W reakcji tej impulsy z jądra pasma samotnego są przekazywane do wyższych ośrodków nerwowych opisywanego łuku odruchowego. Dzięki temu dochodzi do aktywacji kory zakrętu obręczy układu limbicznego (24, 25 i 33 pole cytoarchitektoniczne wg Brodmanna) i ośrodkowej aktywacji układu przywspółczulnego (przednia, tj. wzrokowa część podwzgórza). Ponadto zostają pobudzone jądra rdzenia przedłużonego tworzące tzw. obszary aktywacji (*pressor region*) i inhibicji (*depressor region*) [8]. Pierwszy zlokalizowany jest w bocznej części rdzenia przedłużonego i tworzą go jądra boczne i brzuszne tworzą siatkowatego. Aktywacja tego obszaru powoduje pobudzenie przedzwojowych neuronów współczulnych (jądra pośrednio-boczne rdzenia kręgowego C<sub>8</sub>-L<sub>1</sub>). Drugi z wymienionych znajduje się w środkowej części rdzenia przedłużonego i zawiera jądra środkowe tworzą siatkowatego oraz jądra szwu. Aktywacja tych jąder pobudza przedzwojowe neurony przywspółczulne (jądro grzbietowe n. X, jądra przywspółczulne rdzenia kręgowego S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>) i hamuje przedzwojowe neurony współczulne. Na etapie obecnych badań wydaje się, że wzajemne oddziaływanie obu regionów daje rezultat w postaci omdlenia neurokardiogennego.

Eferentne (odśrodkowe) ramię łuku odruchowego omdleń neurokardiogennych tworzą włókna nerwu błędnego. Impulsy wiedzione przez ten nerw i jego gałęzie sercowe powodują wystąpienie nagłej bradykardii, nieadekwatnej do sytuacji. Natomiast

wytłumaczenie innego zjawiska, hipotonii, do której dochodzi w tego typu omdleniach, nastęrcza wiele trudności. Wiadomo bowiem, że obniżenie ciśnienia krwi występuje na skutek zahamowania części współczulnej układu nerwowego (w naczyniach obecne są tylko współczulne receptory adrenergiczne) [9]. Wnikliwe badania wykazały jednak, że istnieje ścisłe powiązanie, na poziomie obwodowym (synapsy), obydwu części układu autonomicznego [10]. Uwolnienie acetylocholino z przywspółczulnych zakończeń synaptycznych wywołuje równocześnie zahamowanie uwalniania noradrenaliny i neuropeptydu Y z zakończeń współczulnych. W wyniku uruchomienia tych reakcji dochodzi do znacznej hipotonii, a następnie do omdlenia. Jednakże, jak się obecnie uważa, ten patomechanizm może odgrywać rolę tylko w ewentualnym wzmocnieniu już zapoczątkowanej reakcji. Natomiast samo wyzwolenie hipotonii następuje prawdopodobnie wskutek aktywacji tzw. obszaru inhibicji w rdzeniu przedłużonym [11].

### Fizjologia odruchu wazowagalnego

Istnieją dwie główne teorie fizjologiczne próbujące wyjaśnić podłoże omdlenia wazowagalnego: teoria ośrodkowa, zaproponowana przez van Lieshout i wsp. [12] oraz teoria obwodowa Obergera i Thorena [13]. W pierwszej podkreśla się niezależność reakcji od receptorów obwodowych i zakłada, że omdlenia wazowagalne są wywoływane przez takie czynniki, jak ból, strach czy stres. Początek takiego odruchu zależy prawdopodobnie od aktywacji ośrodków korowo-podkorowych rozmieszczonych w ośrodkowym układzie nerwowym, w której pośredniczą neurohormony. Druga teoria zakłada wywołanie odruchu poprzez pobudzenie obwodowych receptorów sercowo-płucnych wskutek długotrwałego utrzymania pionowej pozycji ciała. Obie teorie są zgodne co do tego, że przyczyną omdlenia wazowagalnego jest centralna hipowolemia, będąca efektem zalegania krwi w kończynach dolnych i mięśniach szkieletowych. To z kolei doprowadza do głębokiej hipotensji, bradykardii, obniżenia napięcia mięśni szkieletowych i wtórnie do omdlenia [14].

Według najbardziej rozpowszechnionej **teorii obwodowej** (bazującej na odruchu Bezolda-Jarisch) droga aferentna odruchu wazowagalnego bierze swój początek w mechanoreceptorach układu sercowo-płucnego znajdujących się w lewej komorze, przedsionkach serca oraz receptorach łuku aorty. W lewej komorze są one rozmieszczone w jej

ścianie tylnodolnej, a wychodzące z nich bezzmielnicowe włókna C drogą nerwu błędnego dochodzą do rdzenia przedłużonego. Ich rola w wywoływaniu omdlenia wazowagalnego, jak do tej pory, jest niepodważalna. Natomiast w przedsionkach receptory te są umiejscowione w pobliżu ujść żył głównych oraz płucnych, a ich pobudzenie, poprzez wychodzące z nich włókna mielinowe, uruchamia prawdopodobnie odmienną drogę wazowagalnego łuku odruchowego [7]. Wykazali to Fitzpatrick i wsp. [15], którzy opisali chorych z omdleniami wazowagalnymi po ortotopowym przeszczepie serca (tzw. serce odnerwione). Przedstawili oni dowody na istnienie odśrodkowego niebłędnego unerwienia serca przeszczepionego przy równoczesnym braku unerwienia dośrodkowego [15]. Jak wiadomo, przeszczep serca pozostawia potencjalnie nienaruszone włókna dośrodkowe pochodzące z resztek przedsionka, połączeń przedsionkowo-żylnych oraz żył płucnych. W związku z powyższym wywnioskowali oni, że receptory przedsionkowe pobudzane przez niskie ciśnienie napełniania mogą uruchamiać reakcję wazowagalną. Ponadto istnieją inne receptory zlokalizowane w łuku aorty i baroreceptory zatoki tętnicy szyjnej, których rola w wywoływaniu reakcji wazowagalnej nie jest do końca poznana. Ostatnio zwraca się również uwagę na rolę obwodowych chemoreceptorów układu krążenia w wywoływaniu reakcji wazowagalnej. Shen i wsp. [16] udowodnili pośrednictwo adenozyliny w aktywacji aferentnych włókien współczulnych wywodzących się z chemoreceptorów A1 i A2. Są one rozmieszczone w sercu i mięśniówce naczyń krwionośnych. Okazało się, że blokada tych receptorów chroniła chorych przed omdleniem wazowagalnym. Impulsy generowane przez te receptory wpływają przede wszystkim na napięcie układu współczulnego i wtórnie na nerwową regulację dystrybucji krwi do nerek, trzewi i — w znacznie mniejszym stopniu — do mięśni szkieletowych. Obniża się aktywacja współczulna, co prowadzi do wazodylatacji i hipotensji, a równocześnie dochodzi do skurczu naczyń mózgowych i skórnych [17]. Dopiero silne pobudzenie receptorów powoduje aktywację przywspółczulnego jądra grzbietowego nerwu błędnego, czego następstwem jest bradykardia.

**Teoria ośrodkowa** (obecnie intensywnie analizowana) zakłada, że w reakcji wazowagalnej pośredniczą neurohormony i neurotransmitery, które doprowadzają do odruchu bradykardia-hipotensja. Jaeger i wsp. oraz Benditt i wsp. [18, 19] wykazali, że poziom epinefryny osoczowej wzrasta w czasie

omdlenia wazowagalnego spowodowanego przez test pochyleniowy i doprowadza — pierwotnie bądź wtórnie — do hipotensji. Calkins i wsp. [20] wykluczyli jednak pierwotny mechanizm działania adrenaliny, ponieważ podanie jej w czasie czynnego testu nie doprowadza do omdlenia. Ponadto stwierdzili oni niższy poziom wyjściowy tego neurohormonu u osób z omdleniami o podłożu wazowagalnym. Z kolei Abe i wsp. [21] na podstawie przeprowadzonych badań udowodnili, że cykliczny adenozynomonofosforan (cAMP) jako drugi przekaznik adrenergicznych receptorów  $\beta$ , jest bardziej czułym wskaźnikiem stymulacji współczulnej niż adrenalina. Poziom cAMP w czasie testu pochyleniowego wzrasta znacznie bardziej niż poziom adrenaliny, zwłaszcza jeżeli stosuje się dodatkowo dożylny wlew izoprenaliny. Zdaniem autorów dowodzi to pośrednio, że związek ten bierze udział w wywołaniu reakcji wazowagalnej. Van Lieshout i wsp. [12] zauważyli, że u chorych po epizodzie omdlenia dochodzi do kilkugodzinnej oligurii. Wykazali, że jest to spowodowane uwolnieniem wazopresyny, co oznacza, że również ona pośredniczy w wywołaniu reakcji wazowagalnej. Z innych neurohormonów wymienia się coraz częściej serotoninę i endorfiny. Morgan i wsp. [22] jako pierwsi stwierdzili, że serotonina znajdująca się w ośrodkowym układzie nerwowym, wpływając na układ współczulny, moduluje reakcję wazowagalną. Hamuje ona neuronalną aktywację współczulną i we śnie powoduje równoczesne pobudzenie adrenergiczne. Jest to zgodne z obserwacjami klinicznymi, wykazano bowiem, że w czasie omdlenia wazowagalnego dochodzi do wzrostu poziomu katecholamin we krwi. Ponadto blokada receptorów serotoninowych hamuje rozwój reakcji wazowagalnej, co dodatkowo przemawia za jej udziałem w wazowagalnym łuku odruchowym.

Z kolei Perna i wsp. [23] stwierdzili, że w czasie omdlenia wazowagalnego osoczowy poziom  $\beta$ -endorfin znacząco wzrasta. W badaniu eksperymentalnym zjawisko to można było zahamować poprzez podanie blokerów receptorów opiatowych (nalokson), jednakże nie u ludzi [24]. Dalsze badania dowiodły, że nalokson blokuje receptory  $\delta$ , zaś w odruchu wazowagalnym u ludzi główną rolę odgrywają receptory  $\mu$ .

Przedstawione powyżej teorie dowodzą, że zrozumienie mechanizmu omdlenia wazowagalnego wymaga jeszcze wielu intensywnych badań. Dopiero poznanie tego procesu pozwoli na wdrożenie radykalnego, ukierunkowanego, a przede wszystkim skutecznego leczenia.

## Piśmiennictwo

1. Kapoor W.N. Hypotension and syncope. W: Braunwald E. red. Heart diseases. W.B. Saunders Co., Philadelphia 1997: 875–889.
2. Benditt D.G., Erickson M., Gammage M.D., Markowitz T., Sutton R.A. Synopsis: neurocardiogenic syncope, an international symposium, 1996. Pacing. Clin. Electrophysiol. 1997; 20: 851–860.
3. Maloney J.D., Martin R.C., Zhu W.X. Tilt table testing as a tool of the invasive cardiac electrophysiologist. W: Singer I. red. Interventional electrophysiology. Williams and Wilkins, Baltimore 1997: 79–130.
4. Grubb B.P. Neurocardiogenic syncope. W: Grubb B.P., Olshansky B. red. Syncope: mechanisms and management. Futura Publishing Co. Inc., Armonk, NY, 1998: 73–106.
5. Lewis T. Vasovagal syncope and the carotid sinus mechanism. Br. Med. J. 1932; 1: 873–876.
6. Donald D.E., Shepherd J.T. Reflexes from the heart and lungs: physiological curiosities or important regulatory mechanism. Cardiovasc. Res. 1978; 12: 449–469.
7. Benditt D.G., Lurie K.G., Adler S.W. Pathophysiology of neurally mediated syncope: peripheral and central mechanisms. Proceedings of the 4<sup>th</sup> International Workshop on Cardiac Arrhythmias 1995; 102–109.
8. Quan K.J., Carlson M.D., Thames M.D. Mechanism of heart rate and arterial blood pressure control: implications for the pathophysiology of neurocardiogenic syncope. PACE 1997; 20: 764–774.
9. Ziegler M.G., Echon C., Wilner K.D., Specho P., Lake C.R., McCutchen J.A. Sympathetic nervous withdrawal in the vasodepressor (vasovagal) syncope. J. Auton. Nerv. Syst. 1986; 17: 273–278.
10. Revington M.L., McCloskey D.I. Sympathetic-parasympathetic interactions at the heart, possibly involving neuropeptide Y, in anaesthetized dogs. J. Physiol. 1990; 428: 359–370.
11. Smith M.L., Carlson M.D., Thames M.D. Reflex control of the heart and circulation: implications for cardiovascular physiology. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 1991; 2: 441–449.
12. Van Lieshout J.J., Wieling W., Karemaker J.M. The vasovagal response. Clin. Sci. 1991; 81: 575–581.
13. Oberg B., Thoren P. Increased activity in left A ventricular receptors during hemorrhage or occlusion of caval veins in the cat: a possible cause of the vasovagal reaction. Acta Physiol. Scand. 1972; 85: 164–172.
14. Sutton R., Petersen M.E.V. Mechanism of vasovagal syncope. Progress in Clinical Pacing 1994; 38: 577–581.
15. Fitzpatrick A.P., Banner N., Cheng A., Yacoub M., Sutton R. Vasovagal reactions may occur after orthotopic heart transplantation. J. Am. Coll. Cardiol. 1993; 21: 1132–1137.
16. Shen W.K., Hammill S.C., Munger T.M., Stanton M.S., Packer D.L., Osborn M.J., Wood D.L., Bailey K.R., Low P.A., Gersh B.J. Adenosine: potential modulator for vasovagal syncope. J. Am. Coll. Cardiol. 1996; 28: 146–154.
17. Rea R.F., Thames M.D. Neural control mechanism and vasovagal syncope. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 1993; 4: 587–595.
18. Jaeger F.J., Fouad-Tarazi F.M., Bravo E.L. Supine norepinephrine levels and vasovagal response during head-up tilt. Circulation 1989; 80: II90–104.
19. Benditt D.G., Betloff B., Bailin S. Exaggerated circulating epinephrine levels during neurally mediated hypotension-bradycardia syndrome: a causal factor or secondary event. Pacing Clin. Electrophysiol. 1991; 14: 661–669.
20. Calkins H., Kadish A., Sousa J. Comparison of responses to isoproterenol and epinephrine during head-up tilt in suspected vasodepressor syncope. Am. J. Cardiol. 1991; 67: 207–215.
21. Abe H., Kobayashi H., Nakashima Y., Izumi F., Kuroiwa A. Plasma catecholamines and cyclic AMP response during head-up tilt test in patients with neurocardiogenic (vasodepressor) syncope. Pacing Clin. Electrophysiol. 1995; 18: 1419–1426.
22. Morgan D.A., Thoren P., Wilczynski E.A., Victor R.G., Mark A.L. Serotonergic mechanisms mediate renal sympathoinhibition during severe hemorrhage in rats. Am. J. Physiol. 1988; 255: H496–502.
23. Perna G.P., Ficola U., Salvatori M.P., Stanislao M., Vigna C., Vilella A., Russo A., Fernelli R., Vittori P.G.P., Loperfido F. Increase of plasma beta endorphins in vasodepressor syncope. Am. J. Cardiol. 1990; 65: 929–930.
24. Smith M.L., Carlson M.D., Thames M.C. Naloxone does not prevent vasovagal syncope during simulated orthostasis in humans. J. Auton. Nerv. Syst. 1993; 45: 1–9.