

Ali lahko umremo od strahu? Can we die from fear?

Anton Grad*

Deskriptorji
vzrok smrti
strah
smrt nenadna srčna
aritmija
stres psihološki

Descriptors
cause of death
fear
death sudden cardiac
arrhythmia
stress psychological

Izveček. Povezave med stresom in nenadno srčno smrtjo ne podpirajo le anekdotična poročila, temveč tudi eksperimentalni, epidemiološki in klinični podatki. Nevrokardiologija je novo, interdisciplinarno področje medicine, ki raziskuje povezave med čustvi, živčno kontrolo in delovanjem srca. V članku so opisani trije poglobljeni problemi nevrokardiologije: anatomske povezave med možgani in srcem, eksperimentalne raziskave na živalih in klinične raziskave o vlogi stresa na nastanek prekatnih motenj srčnega ritma.

Abstract. The relationship between stressful emotions and sudden cardiac death is supported not only by anecdotal reports, but also by experimental, epidemiologic and clinical data. Links between emotional stress, neural control and cardiac function are investigated by neurocardiology, a new interdisciplinary area in medicine. The three main issues of neurocardiology: anatomic connections between the brain and the heart, experimental studies on animals and clinical studies of the role of stress in production of the ventricular arrhythmias – are briefly reviewed.

Uvod

»Every affection of the mind
that is attended with either pain or pleasure,
hope or fear,
is the cause of the agitation whose influence
extends to the heart.«

William Harvey, 1628

Tako je William Harvey definiral tisto, kar je znano že iz ljudskih pregovorov: »Srce je počilo od žalosti. Srce je vztrepetalo od sreče...«. Seveda vsi poznamo neprijeten občutek razbijanja srca pred izpiti, še huje je, če se nam bliža pes z grozeče režečimi čenami. Koliko pa je klinične resnice za temi poetičnimi opisi?

To je vprašanje s katerim se ukvarja mlada interdisciplinarna veda, ki so ji dali ime nevrokardiologija (1). Običajno specialisti, torej strokovnjaki, ki vedo vedno več o vedno manj stvareh, izolirano gledajo le na organ obravnave, npr.: kardiologi na srce, nevrologi na živčevje, psihiatri na duševne spremembe. Opisani primeri iz vsakdanje prakse

*doc. dr. sc. Anton Grad, dr. med., Nevrološka klinika, Klinični center, Zaloška c. 7, 61105 Ljubljana.

pa nas silijo v interdisciplinarno obravnavo problema, da bi dobili odgovor na naslednja vprašanja:

- Kakšne so anatomske osnove živčne regulacije srca?
- Ali lahko eksperimentalno s psihičnim stresom povzročimo motnje srčnega ritma?
- Kakšen je vpliv stresa pri človeku?

V članku podajam kratek pregled sedanjega vedenja o navedenih vprašanjih.

Anatomske osnove srčne regulacije

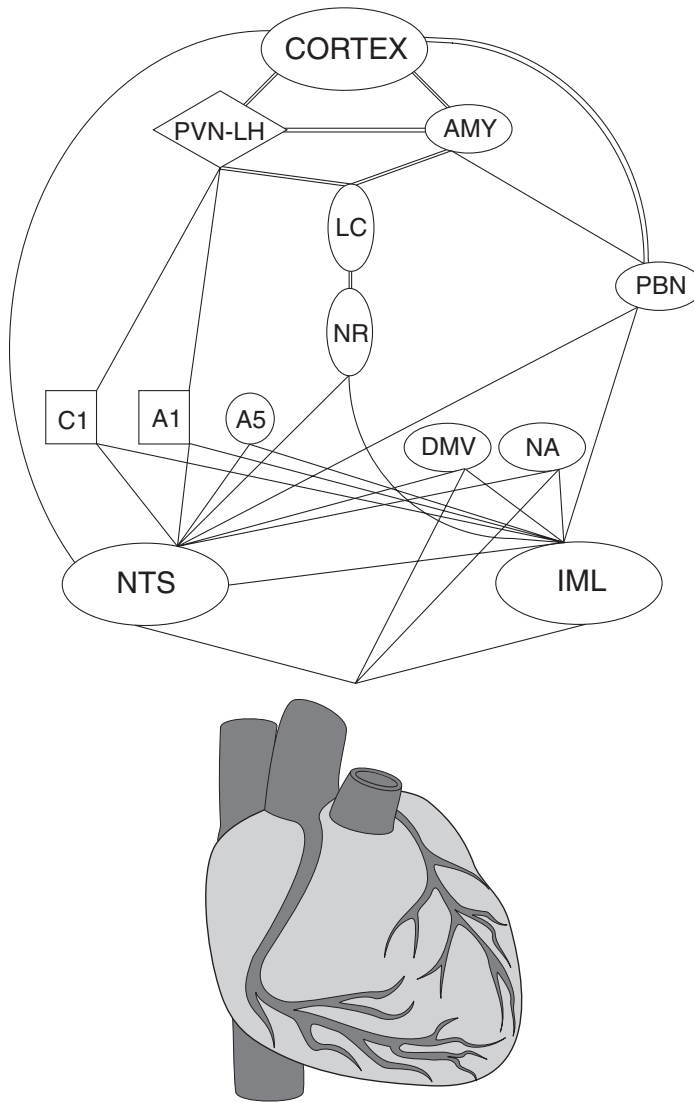
Simpatični in parasimpatični nevroni so primarne efektorne enote srčne regulacije. 90% preganglionarnih simpatičnih aksonov izhaja iz intermediolateralnih celic hrbtenjače, preostali nevroni pa izvirajo iz sosednjih struktur (2) in se končajo v prvih petih do šestih vratnih paravertebralnih ganglijih. Za to nitje je pri nas sicer bolj udomačen izraz preganglionarni simpatični nevroni, vendar sem se odločil uporabljati med raziskovalci s tega področja izključno uporabljeni izraz intermediolateralne celice hrbtenjače. Postganglionarno nitje se kot nn. cardiaci v srčnih pletežih pridruži parasimpatičnemu nitju in mu je izredno težko slediti (3). Najpomembnejši je ggl. stellatum, kjer pa ima levi drugačno vlogo od desnega. Tako je desni odgovoren za hronotropno delovanje srca, levi pa ima pomembno vlogo pri nastanku motenj srčnega ritma (1). Tako spodbujanje levega ggl. stellatuma zniža, pojevanje pa zviša prag za sproženje prekatne fibrilacije (1). Tudi spremembe v EKG so pri draženju enega ali drugega različne. Spodbujanje desnega ggl. stellatuma povzroči dvig spojnice ST in globoko inverzijo valov T, s spodbujanjem levega ganglija pa so opazovali spust spojnice ST, visoke valove T in podaljšan interval QT (3).

Parasimpatični nevroni, ki so udeleženi v srčni regulaciji, izhajajo iz zadajšnjega motoričnega vagalnega jedra in nucl. ambiguus podaljšane hrbtenjače (2). Iz n. vagusa izhajajo v treh vejah do srčnih pletežev, kjer se postganglijsko nitje pomeša s postganglijskim nitjem simpatikusa. Tudi vlogi levega in desnega n. vagusa sta različni. Tako desni n. vagus večinoma oživčuje sinoatrialni vozle in z draženjem lahko povzročimo sinusni arest. Levi n. vagus večinoma inervira atrioventrikularni vozle in tu z draženjem lahko blokiramo atrioventrikularno prevajanje (1).

Aferentno nitje se pridruži tako parasimpatičnemu kakor tudi simpatičnemu nitju. Izjema je simpatično nitje, ki gre preko zgornjih vratnih ganglijev, to sta n. cardiacus superior in n. cardiacus medius, ki ne vsebujeta aferentnega nitja.

Centralna regulacija pa je bolj zapletena in v podrobnostih še zelo nepoznana. Shema na sliki 1 je močno poenostavljen model zapletenega, raznovrstnega medsebojnega delovanja, ki s povratnimi povezavami predstavlja biokemični temelj za povezavo med kardiovaskularno regulacijo z vplivi duševnega doživljanja pa tudi drugih vegetativnih in neuroendokrinih sprememb.

Aferentno nitje iz srca se konča skupaj z nitjem iz mehanoreceptorjev in kemoreceptorjev drugih organov, ki tudi sodelujejo pri kardiovaskularni regulaciji, v nucleusu tractusa solitariusa podaljšane hrbtenjače. Aksonske projekcije iz nucleus tractus solitarius



Slika 1. Močno poenostavljen model centralne inervacije srca. Kratice: PVN-LH – paraventrikularno jedro hipotalamusa, AMY – amigdala, LC – locus coeruleus, NR – nucl. raphe, PBN – parabrahialno jedro Koelliker-Fuse, C1 – adrenergični nevroni C1 ventrolateralnega dela retikularne formacije podaljšane hrbtenjače, A1 – noradrenergični nevroni A1 ventrolateralnega dela retikularne formacije podaljšane hrbtenjače, A5 – noradrenergični nevroni A1 ventrolateralnega dela retikularne formacije mostiča, DMV – zadajšnje motorično jedro vagusa, NA – nucl. ambiguus, NTS – nucl. tractus solitarius, IML – intermediolateralne celice hrbtenjače.

pa se ne končujejo le v dorzalnem motoričnem jedru vagusa, nucleusu ambiguusu in intermediolateralnih celicah hrbtenjače, temveč tudi v serotonergičnem nucleus raphe, adrenergičnih nevronih C1 in noradrenergičnih nevronih A1 ventrolateralnega dela retikularne formacije podaljšane hrbtenjače, noradrenergičnih nevronih A5 v ventralnem delu mostiča, paraventrikularnem jedru hipotalamusa, amigdal in parabrahialnem jedru Koelliker-Fuse (1–3). Primarno suprasegmentalno povezavo intermediolateralnih celic hrbtenjače predstavljajo nucleus raphe, nevroni A1 in C1 podaljšane hrbtenjače (3). Intermediolateralne celice hrbtenjače pa prejemajo tudi aksonske projekcije iz parabrahialnega jedra Koelliker-Fuse, iz vazopresinergičnih in oksitocitonergičnih celic hipotalamusa in nevronov A5 iz mostiča (3).

Neposrednih povezav med možgansko skorjo in intermediolateralnimi celicami hrbtenjače torej ni (4). To nas seveda preseneča, saj iz vsakodnevnih izkušenj vemo, da moramo veselje, presenečenje, žalost, strah zaznati in prepoznati, da začitimo spremembe v srčnem ritmu. Iskanje »aritmogenega« centra v področju skorje je bilo do sedaj neuspešno, obetavne pa so raziskave področja inzule, kjer so s spodbujanjem rostralnega dela zadajšnje regije inzule podgane uspeli povzročiti tahikardijo, s spodbujanjem kavalnega dela zadajšnje regije inzule pa bradikardijo (5). Pričakovali bi tudi neposreden vpliv limbičnega sistema, pa temu ni tako.

Eksploimentalne raziskave vpliva psihičnega stresa na motnje srčnega ritma

Začetnika raziskav vpliva stresa na delovanje srca sta bila že Cannon in Selye v 20-ih in 30-ih letih tega stoletja. Danes gredo raziskave v dve glavni smeri: raziskave funkcionalne anatomije (glej zgoraj!) in raziskave vplivov različnih dejavnikov na znižanje oz. zvišanje praga sproženja migetanja prekatov, npr. pojemanje levega ggl. stellatuma, vpliv blokatorjev beta-adrenergičnih receptorjev.

Stres pogosto povzroči migetanje prekatov pri živalih s predhodno okvaro srca. Pri živalih z zdravim srcem pa zniža prag za migetanje prekatov. Podobne zaključke so dobili tudi pri poskusih s spodbujanjem hipotalamusa (1, 6–8). Seveda pa velja tudi pri teh raziskavah pravilo, da odgovor na eno vprašanje postavi nova vprašanja, zato so številne raziskave še v teku.

Klinične raziskave o vplivu psihičnega stresa

Znani so številni anekdotični opisi motenj srčnega ritma, ki so neposredno sledile psihičnemu stresu. Ta opazovanja so lepo zbrali Oppenheimer in sodelavci (5), ki so opisali nekaj primerov dokazanih motenj srčnega ritma (prekatni prezgodnji utripi z R-na-T pojavom, epizode torsade de pointes) ob nenadnem prebujanju ali drugih stresih. Značilno je, da so se opisane motnje srčnega ritma dobro odzvale na blokatorje beta-adrenergičnih receptorjev. Taggart in sodelavci (9) so opazovali pojav prekatnih prezgodnjih utripov pri zdravnikih, ki so imeli nastop s predstavitevjo bolnika oz. njegove bolezni pred zdravniškim kolegijem. Pri šestih od triindvajsetih sicer zdravih zdravnikov so opazili številne prekatne prezgodnje utripe, toda od sedmih zdravnikov, ki so se zdravili zaradi ishemične bolezni srca, so se kar pri petih pojavili politopni prezgodnji prekatni utripi.

Ta opazovanja so v skladu s poskusi na hrčkih, ki so jih izpostavljali stresu. Zdravi hrčki so sicer imeli motnje srčnega ritma, toda doživeli so normalno življenjsko dobo. Hrčki s poskusno povzročeno ishemijo srčne mišice so ob stresu hitreje umirali kot tisti brez stresa, čeprav so imeli enako okvaro srčne mišice (10). Tudi druge eksperimentalne raziskave kažejo, da kombinacija treh dejavnikov (ishemija srčne mišice, povečana simpatična in zmanjšana parasimpatična aktivnost) poveča možnost za nastanek migetanja prekatov (6, 7, 11).

Osrednji problem nevrokardiologije pa je nenadna srčna smrt (8). Po podatkih iz znanne Framinghamske študije (12) so po analogiji ocenili, da vsak dan v Evropi 2500 ljudi umre nenadne smrti. Neposreden vzrok je migetanje prekatov. Reich in sodelavci (13) so pregledali dokumentacijo 117-ih bolnikov, ki so umrli nenadne smrti, in ugotovili, da pri nastanku maligne prekatne motnje srčnega ritma sodelujejo trije dejavniki:

- električna nestabilnost v srčni mišici, ki je posledica ishemične bolezni srca,
- psihično stanje, ki otežuje vsakodnevno življenje (depresija, občutek čustvene ujetosti brez vidnega izhoda, itd.) in
- nenaden sprožilni psihološki dejavnik (v večini primerov strah ali razburjenje ob prepiru).

Opis sprožilnega dejavnika so v bolniški dokumentaciji našli zabeleženega v 21 % primerih teh bolnikov. Običajno je do sprožilnega dejavnika prišlo manj kot eno uro pred maligno motnjo srčnega ritma, ki je povzročila smrt. Pri bolnikih, pri katerih so prepoznali sprožilni dejavnik, so ugotovili manj razširjeno ishemično bolezen srca oz. bistveno manjšo zožitev koronarnih arterij kot pri bolnikih, pri katerih je prišlo do smrti zaradi maligne motnje srčnega ritma brez zabeleženega sprožilnega dejavnika. Sklepajo, da je pri bolnikih s hudimi zožitvami koronarnih arterij potrebna le zelo majhna psihološka provokacija za nastanek maligne motnje srčnega ritma in tako ostane sprožilni dejavnik okolici neprepoznan (13).

S tem v zvezi je izredno pomembna primerjalna raziskava učinkovitosti tiazidnih diuretikov in metoprolola ter pogostnosti nenadne smrti ob zdravljenju zvišanega krvnega tlaka. Ob koncu prospektivne raziskave, ki je zajela 3234 oseb z zvišanim krvnim tlakom srednje življenjske dobe, so ugotovili kar za 1/3 manj nenadnih smrti pri bolnikih zdravljenih z metoprololom, čeprav so imeli tako bolniki, ki so jemali metoprolol, kakor tisti s tiazidnimi diuretiki praktično enake vrednosti krvnega tlaka (14). Ugoden učinek metoprolola pripisujejo – ponovno iz eksperimentalnih raziskav dejstvu, da je lipofilen in tako dobro prehaja krvno možgansko pregrado in z zaviranjem simpatičnih receptorjev v možganih poveča tonus parasimpatikusa (15). Anekdotična so tudi poročila o preventivnem jemanju drugih blokaterjev beta-receptorjev, npr. propranolola, pred razburljivimi sestanki ali nastopi. Ni mi poznana študija, ki bi primerjala vpliv placeba in blokatorjev beta-receptorjev.

Zaključek

Glede na ta spoznanja ni dovolj, da bolniku rečemo: »Ne sekirajte se preveč!« Le kdo ni izpostavljen stresu? Vedeti moramo, da je stres samo sprožilni dejavnik, na katere-

ga lahko le malo vplivamo. Zdraviti moramo ishemično bolezen srca in bolniku pomagati izboljšati razpoloženje (pogovor, razumevanje, nasveti glede rekreacije). Bolj kot zdravila bo učinkovit pogovor o bolnikovem doživljanju bolezni in njegovih strahovih v zvezi z njo. Pogosto bo potreben tudi pogovor z bolnikovimi svojci. Tudi metoprolol (ali pa kakšen drug blokator beta-adrenergičnih receptorjev) takšnega pogovora ne more nadomestiti.

Literatura

1. Natelson BH. Neurocardiology. A interdisciplinary area for the 80s. *Arch Neurol* 1985; 42: 178–84.
2. Dampney RAL. Functional organization of central cardiovascular pathways. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1981; 8: 241–59.
3. Talman WT. Cardiovascular regulation and lesions of the central nervous system. *Ann Neurol* 1985; 18: 1–12.
4. Loewy AD. Descending pathways to the sympathetic preganglionic neurons. *Prog Brain Res* 1982; 57: 429–31.
5. Oppenheimer SM, Cechetto DF, Hachinski VC. Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death. *Arch Neurol* 1990; 47: 513–9.
6. Malliani A, Schwartz PJ, Zanchetti A. Neural mechanisms in life-threatening arrhythmias. *Amer Heart J* 1980; 100: 705–15.
7. Lown B. Mental stress, arrhythmias and sudden death. *Amer J Med* 1982; 72: 177–80.
8. Natelson BH. Sudden death; a neurocardiologic phenomenon. *Neurol Clin* 1993; 11: 293–308.
9. Taggart P, Carruthers M, Somerville W. Electrocardiogram, plasma catecholamines and lipids, and their modification by oxprenolol when speaking before an audience. *Lancet* 1973; 2: 341–6.
10. Natelson BH, Ottenweller JE, Tapp WN. Stress, cardiac vulnerability, and their medical consequences. In: *First International Symposium on the Brain-Heart Relationship. Brussels, 1989*: 1–3.
11. Parker GW, Michael LH, Hartley CJ, Skinner JE, Entman ML. Central beta-adrenergic mechanisms may modulate ischemic ventricular fibrillation in pigs. *Circ Res* 1990; 66: 259–70.
12. Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB, Stokes J. Hypertension, antihypertensive treatment, and sudden coronary death. The Framingham study. *Hypertension* 1988; 11: Suppl 2: 45–50.
13. Reich P, DeSilva RA, Lown B, Murawski BJ. Acute psychological disturbances preceding life-threatening ventricular arrhythmias. *J Amer Med Assoc* 1981; 246: 233–5.
14. Olsson G, Tuomielehto J, Berglund G et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients. Mortality results from the MAPHY study. *Am J Hypertens* 1991; 4: 151–8.
15. Dellsperger KC, Martins JB, Clothier JL, Marcus ML. Incidence of sudden cardiac death associated with coronary artery occlusion in dogs with hypertension and left ventricular hypertrophy is reduced by chronic beta-adrenergic blockade. *Circulation* 1990; 82: 941–95.

Prispelo: 23.6.1994