



LITHUANIAN UNIVERSITY  
OF HEALTH SCIENCES

# ŠIRDIES EPILEPSIJA = ŠIRDIES ARITMIJOS

Antanas Vaitkus

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

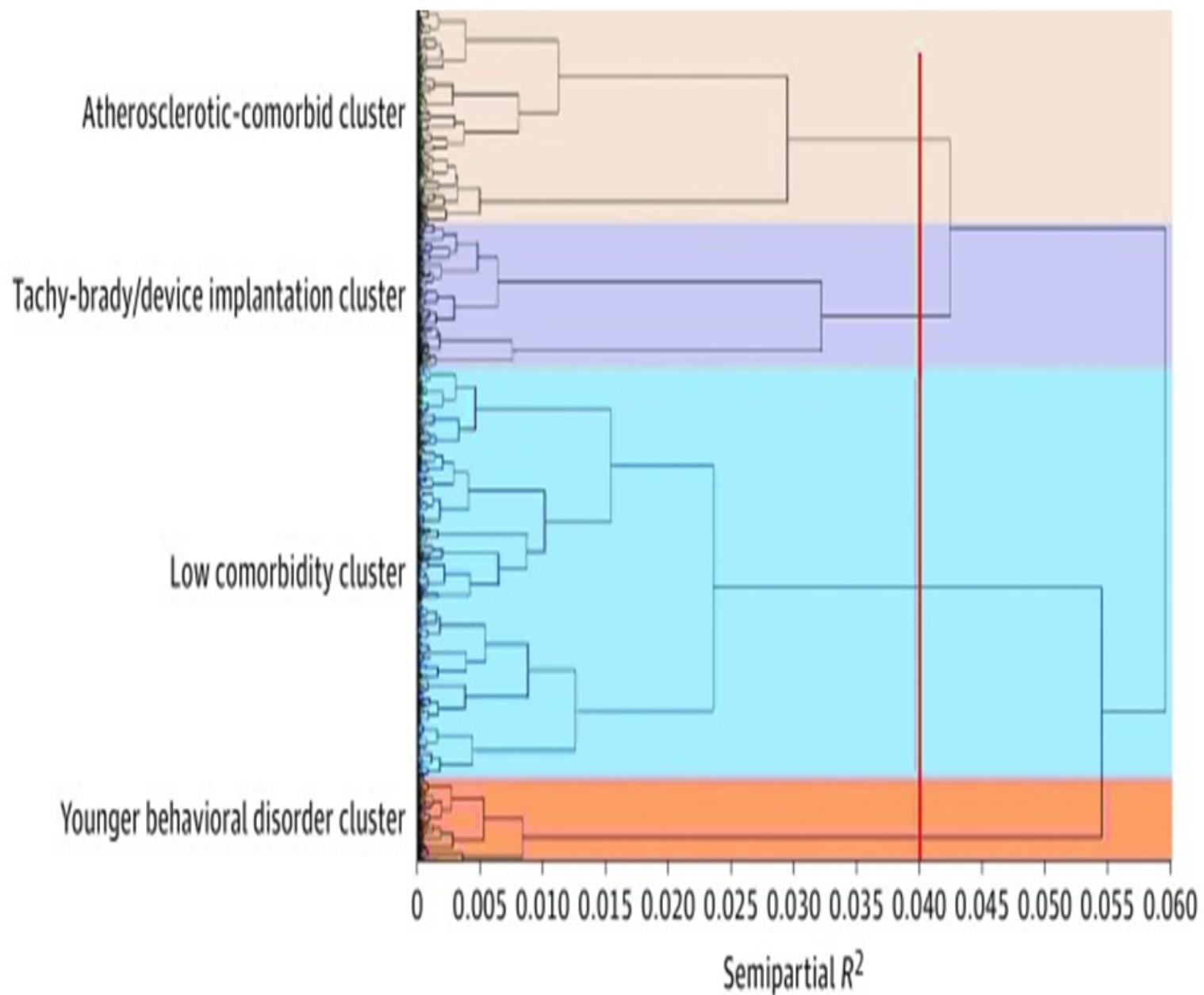
Medicinos akademija

Neurologijos katedra

# Paskaitos tikslas

- Ar galima paaiškinti neurodegeneracijos įtaką širdies aritmijų išsivystymui

Inohara Taku et al. Association of of Atrial Fibrillation Clinical Phenotypes With Treatment Patterns and Outcomes. JAMA Cardiol. 2018 Jan; 3(1): 54–63.



# MECHANIZMAI

## Galimi mechanizmai:

- **genetinė predispozicija** (He J et al. Variant rs2200733 and rs10033464 on chromosome 4q25 are associated with increased risk of atrial fibrillation after catheter ablation: Evidence from a meta-analysis. Cardiol J. 2018;25(5):628-638. doi: 10.5603/CJ.a2017.0143. Epub 2017 Dec 14.)
- **struktūriniai audinių pažeidimai**
- **, autoimuniniai procesai ir medžiagų apykaitos sutrikimai**

# ŠIRDIES EPILEPSIJA = širdies aritmijos

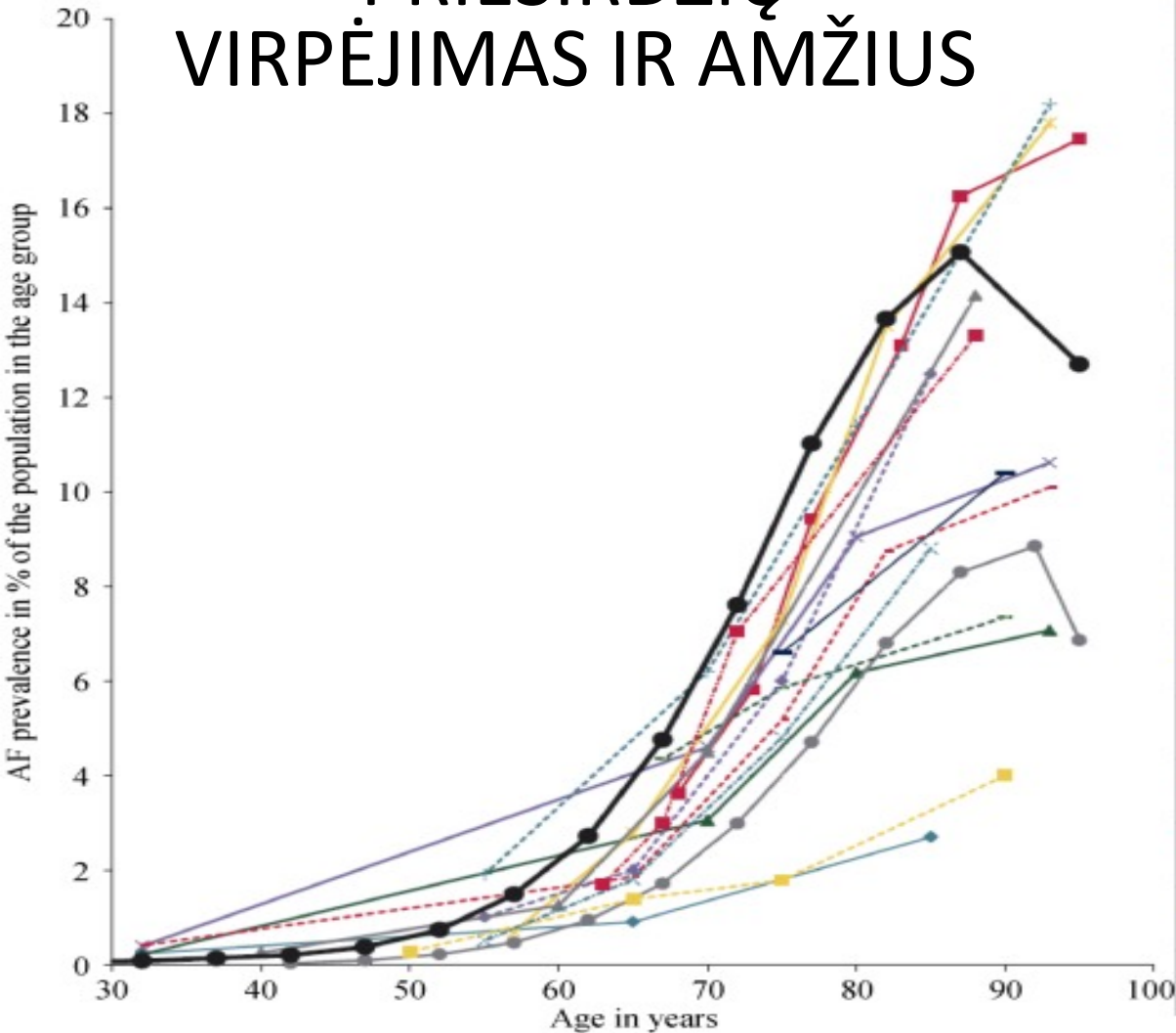
## Turinys:

- 1. Prieširdžių virpėjimo (PV) rizikos veiksniai**
- 2. Anatominės ir neurocheminės PV polinkio savybės**
- 3. Insulto ir širdies aritmijų sąsajos**
- 4. Neurodegeneracijos ir širdies aritmijų sąsajos**

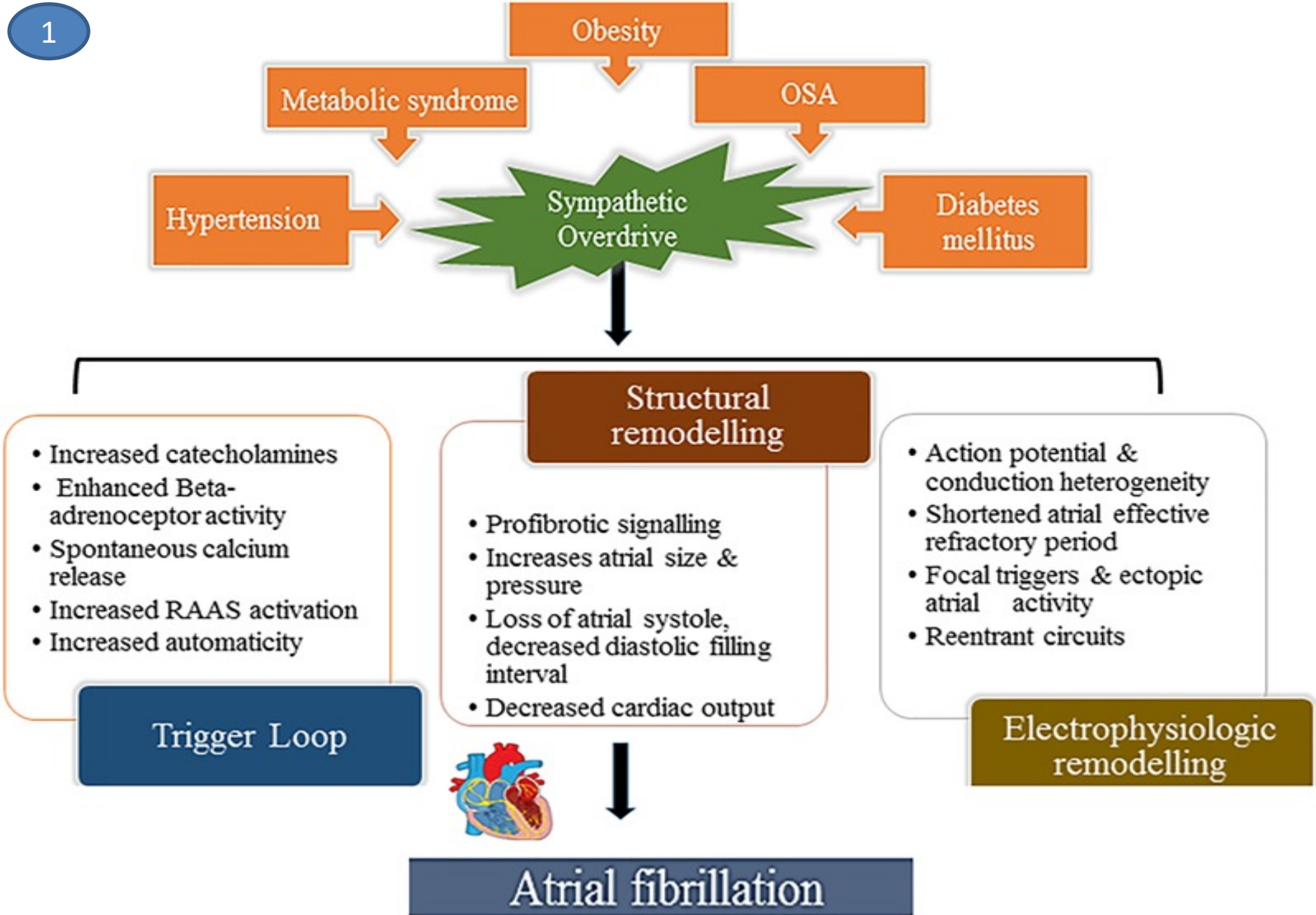
# Prieširdžių virpėjimo kilmė

- Prieširdžių virpėjimas (PV) yra heterogeniškas ritmo sutrikimas, susijęs su plačiu etiologijų spektru ir turi įvairius klinišnius duomenis.
- Mechanizmai, kuriais grindžiamas PV, yra sudėtingi ir lieka nepakankamai suprantami, nepaisant išsamių tyrimų.
- Galima rasti sąsajas tarp rizikos veiksnių, morfologinio substrato, įskaitant jonų ir anatomicinį remodeliavimą, genetinį polinkį ir neuro-humoralinius veiksnius.

# PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMAS IR AMŽIUS



Authors	Data source	Country	Study period
Ohsawa et al., 2005 [5]	Population-based survey	Japan	1980-2000
Piccini et al., 2012 [8]	5% sample of Medicare beneficiaries > 65 years	United States	1991-2007
Murphy et al., 2007 [9]	Data from primary care practices	Scotland	April 2001-March 2002
Majeed et al., 2001 [10]	Patients registered in 211 general practices	UK	1994-1998
Heeringa et al., 2006 [13]	Community-based cohort study	Netherlands	1990-1993
Rietbroek et al., 2006 [14]	General Practice Research Database	UK	1993-2005
Miyasaka et al., 2006 [15]	Community-based cohort study	United States	1980-2000
Go et al., 2001 [16]	Cross-sectional study of adults enrolled in a large HMO	United States	July 1 1996-December 31 1997
Furberg et al., 1994 [17]	Random sample of Medicare recipients	United States	Not known
Naccarelli et al., 2009 [18]	Market scan Medicare databases	United States	July 1 2004-December 31, 2005
Jeong, 2005 [19]	Community-based cross-sectional study	Korea	April 2000-December 2000
Phillips et al., 1990 [20]	Community-based cohort study	United States	n.a.
Wolf et al., 1991 [21]	Population-based survey	United States	1948-1990
Lake et al., 1989 [22]	Population-based survey	Australia	1966-83
Bonhorst et al., 2010 [23]	Cross-sectional study of the Portuguese population	Portugal	n.a.
Wilke et al., 2012	Claims data of two mandatory insurance funds	Germany	2006 - 2008





# Neurodegenerācijas priekšastys

- Nebylūs insultai
- Ne dominuojančio pusrutulio insultai
- Parkinsono liga
- Genetinis polinkis

# Pusiausvyra tarp ANS, ENS ir CNS

- Autonominės nervų sistemos disfunkcija, apimanti simpatinę, parasimpatinę ir vidinę (širdies) nervų sistemą, dalyvauja PV patogenezėje.
- Parasimpatinio aktyvumo sukelti elektriniai iškrūviai išskiria acetilcholiną, kuris sukuria heterogeninį veiksmo potencialą ir tuo pačiu sudaro žiedinio aktyvumo atsiradimą ir palaikymą.

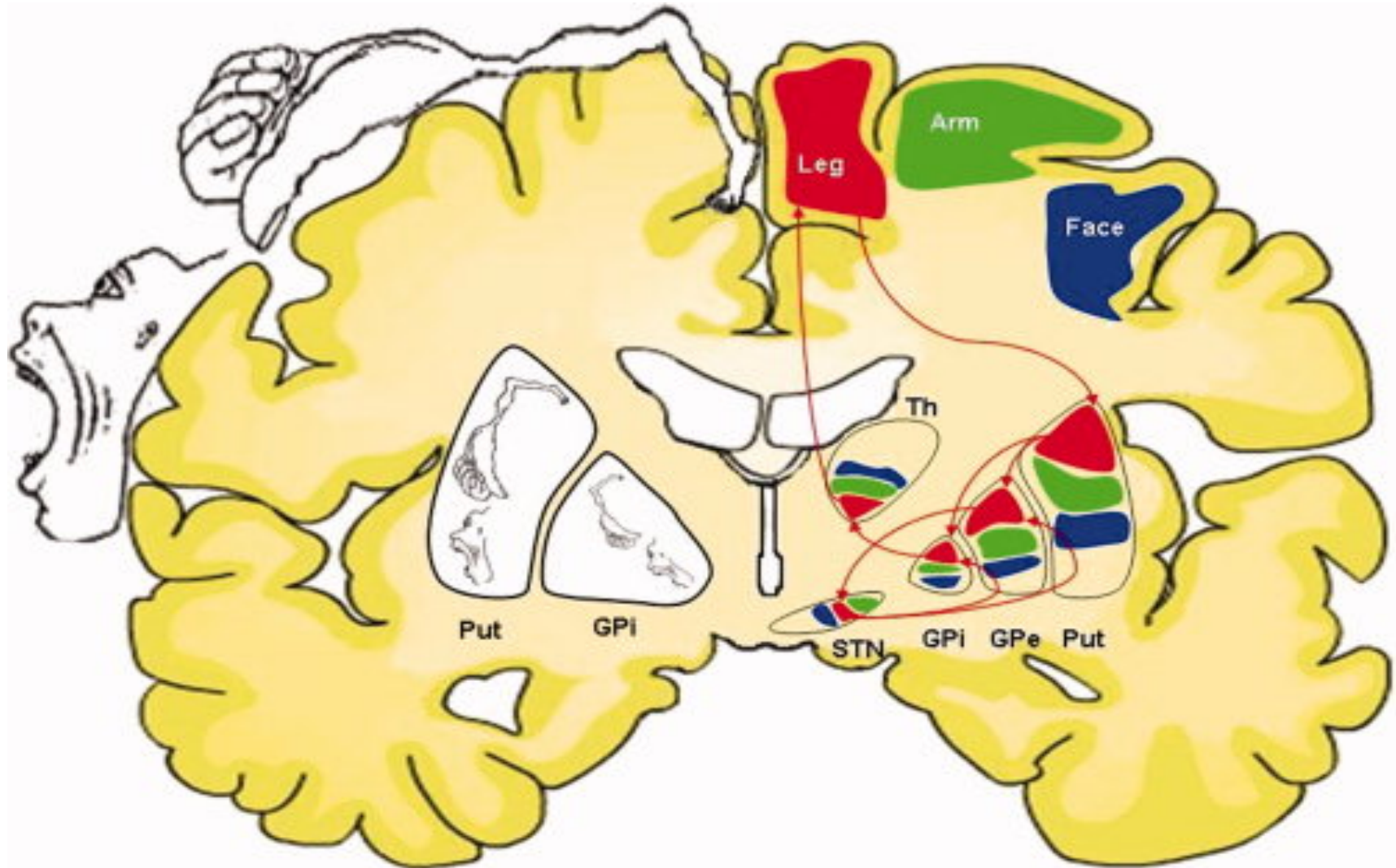
# ANS ir PV

- Padidėjęs n. Vagus tonas susijęs su paroksizminiu prieširdžių virpėjimu tiek cholinerginiais, tiek necholinerginiais keliais.
- Įrodyta, kad simpatinės ir parasimpatinės nervų sistemos sąveika, kuri įrodyta registruojant potencialų padidėjusį aktyvumą iš ganglion stellatum ir n. Vagus, turi didelę svarbą prieširdžių virpėjimo išsivystimui.

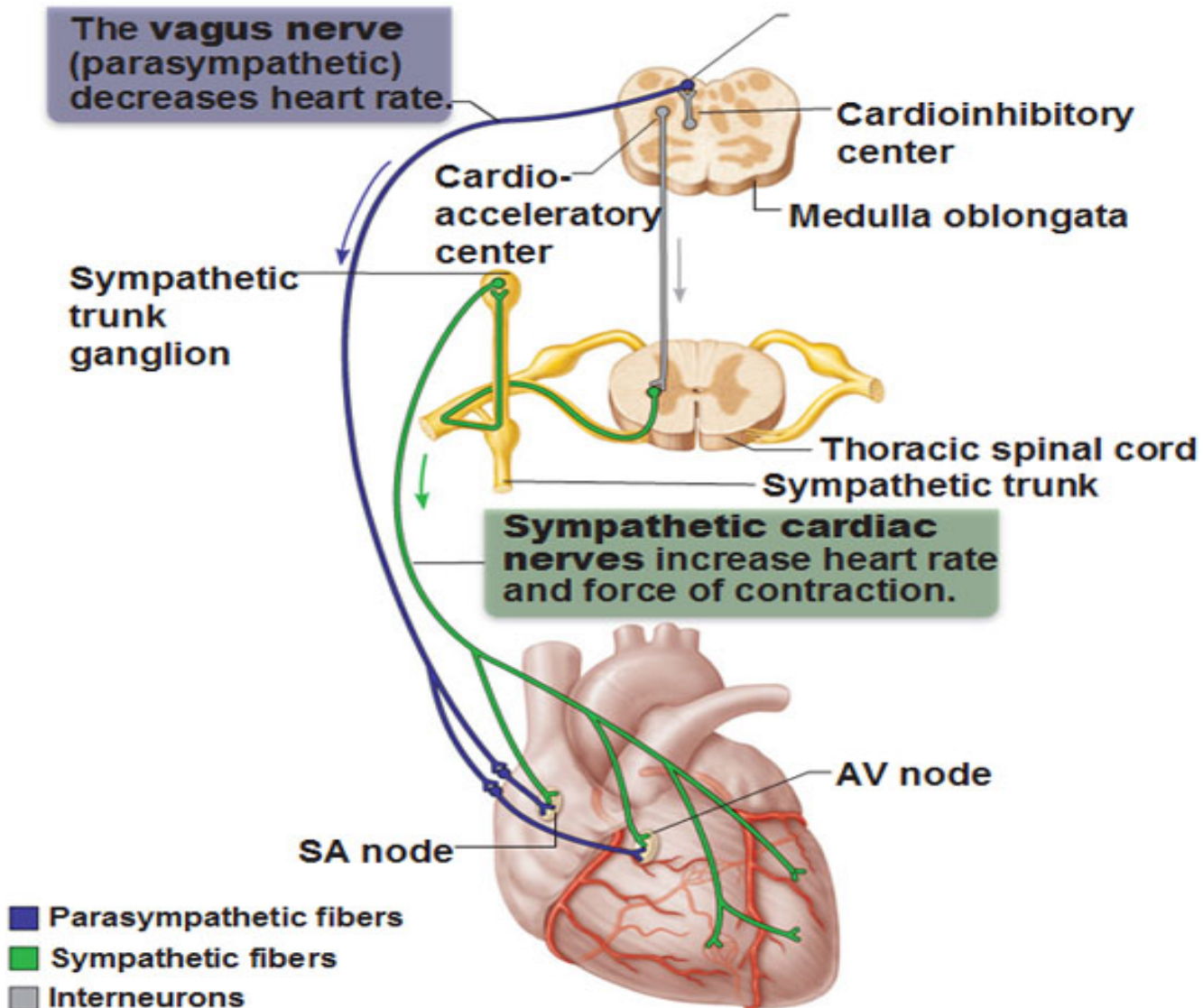
# SIMPATINĖ NERVŲ SISTEMA IR PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMAS

- Padidėjęs simpatinis aktyvavimas padidina cirkuliuojančius katecholaminus ir sukelia hipertenziją bei susijusią komplikaciją, pvz., PV ir stazinį širdies nepakankamumą.
- Hipertenzija dažnai egzistuoja kartu su tokiais susirgimais, kaip nutukimas, metabolinis sindromas ir obstrukcinė miego apnėja, kas dar labiau palaiko simpatinės nervų sistemos aktyvumą.

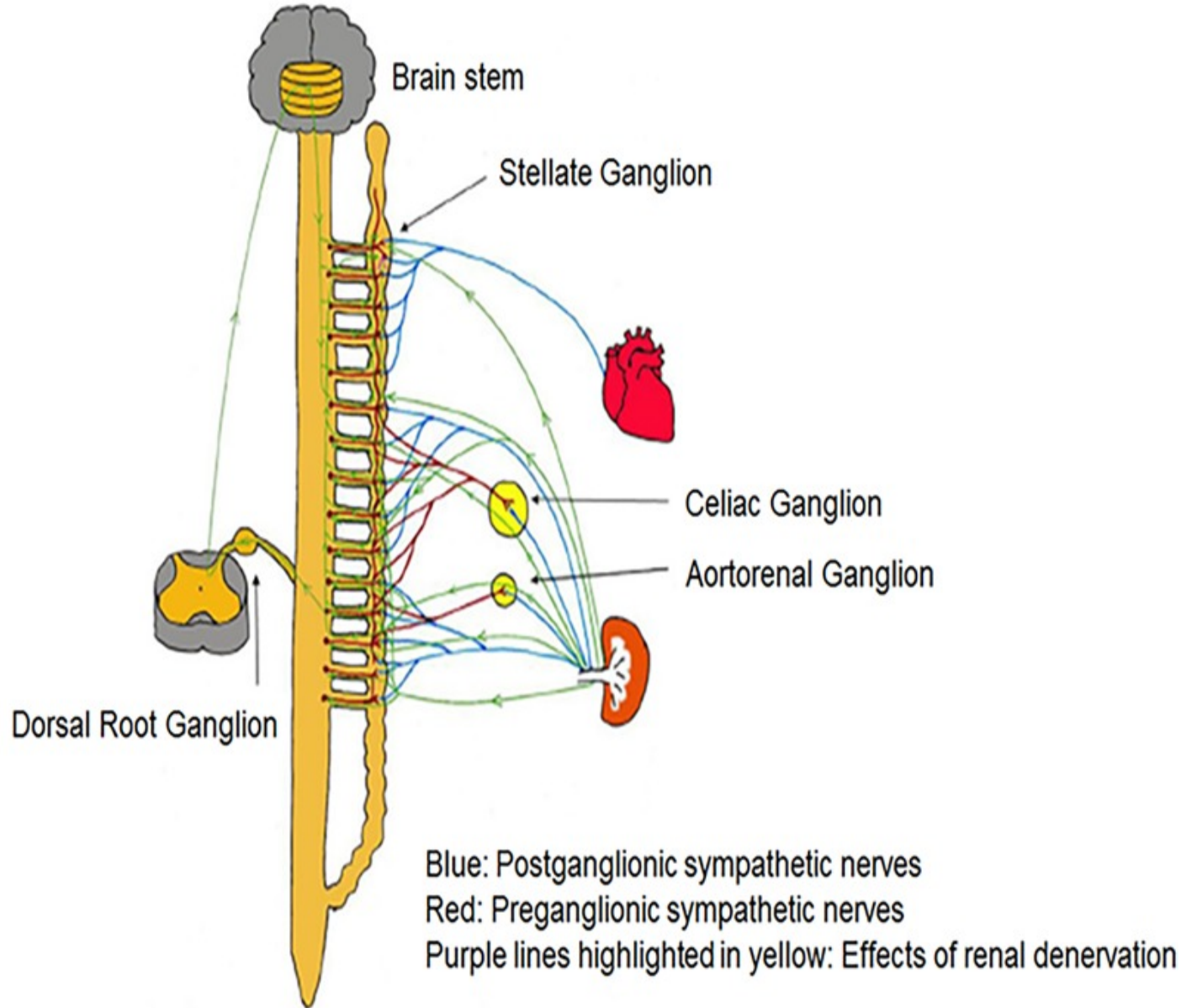
# SENSORRINIŲ, MOTORINIŲ IR POŽIEVINIŲ STRUKTŪRŲ ANATOMIJA



# External Innervation







**Širdies ritmas reguliuoja Autonominė Nervų Sistema (ANS). Simpatinė ir parasimpatinė skaidulų projekcija atliekama paravertebraliųjų ganglijų ir n. Vagus.**

# N. Vagus fiziologija

AChE, acetylcholinesterase;

AP, area postrema;

DMN, dorsal motor nucleus of the vagus nerve;

LPS, lipopolysaccharide (endotoxin);

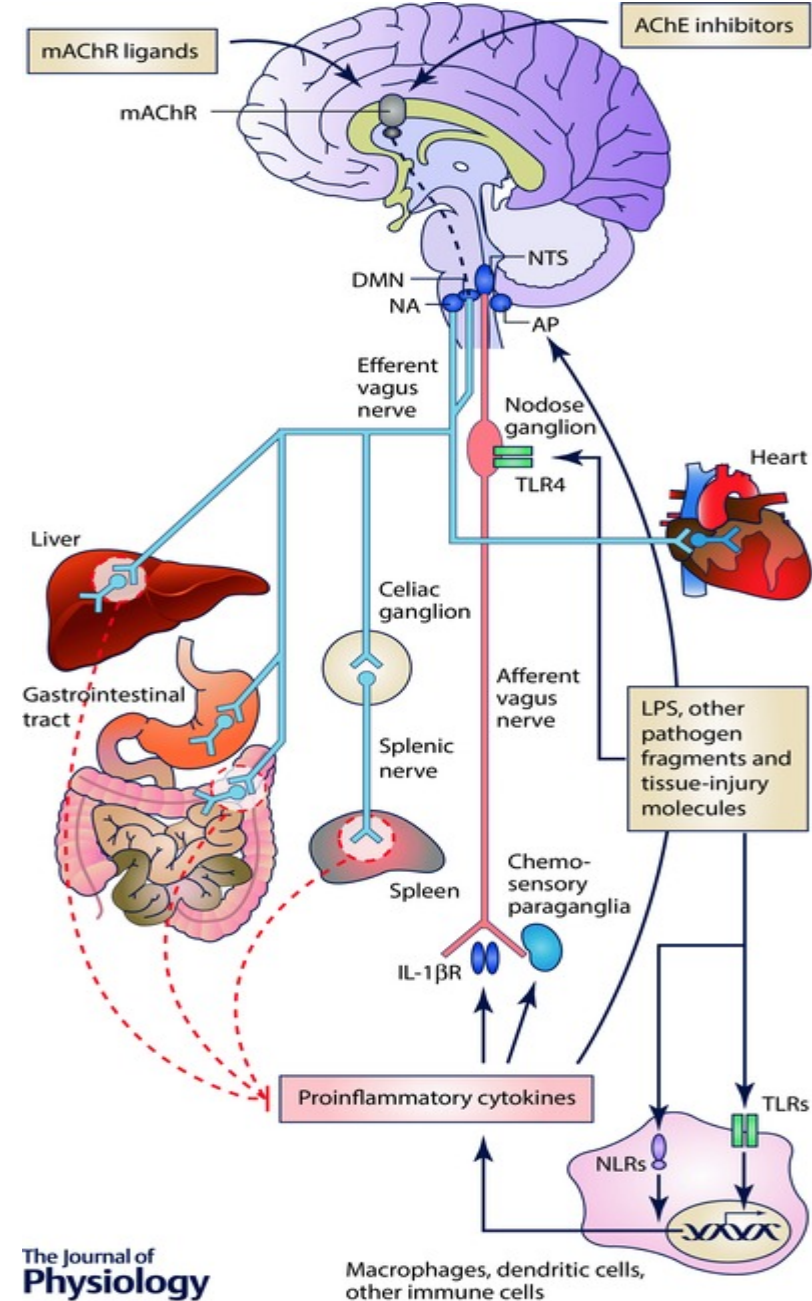
mAChR, muscarinic acetylcholine receptor;

NA, nucleus ambiguus;

NLRs, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors;

NTS, nucleus tractus solitarii;

TLR4, Toll-like receptor 4.



The Journal of  
**Physiology**

Macrophages, dendritic cells,  
other immune cells



# N. Vagus vaidmuo

- Enterinė Nervų Sistema (ENS), dažnai vadinama „antrąja smegenimi“, yra periferinės nervų sistemos dalis ir autonominės nervų sistemos dalijimasis, kuri kontroliuoja širdies funkciją, ypač simpatinėmis parasimpatinėmis skaidulomis.
- N. Vagus (NV) stimuliacija paprastai atliekama kairiajame n. Vagus (NV), nes dešinėje NV kontroliuoja sinoatrialinio mazgo (dalyvaujančio širdies dažnio formavimo funkcijoje), o kairysis NV kontroliuoja atrioventrikulinio mazgo (reguliuoja širdies susitraukimo jėgą) nervo-raumenų jungties funkciją, turinčių mažiau įtakos širdies ritmui).

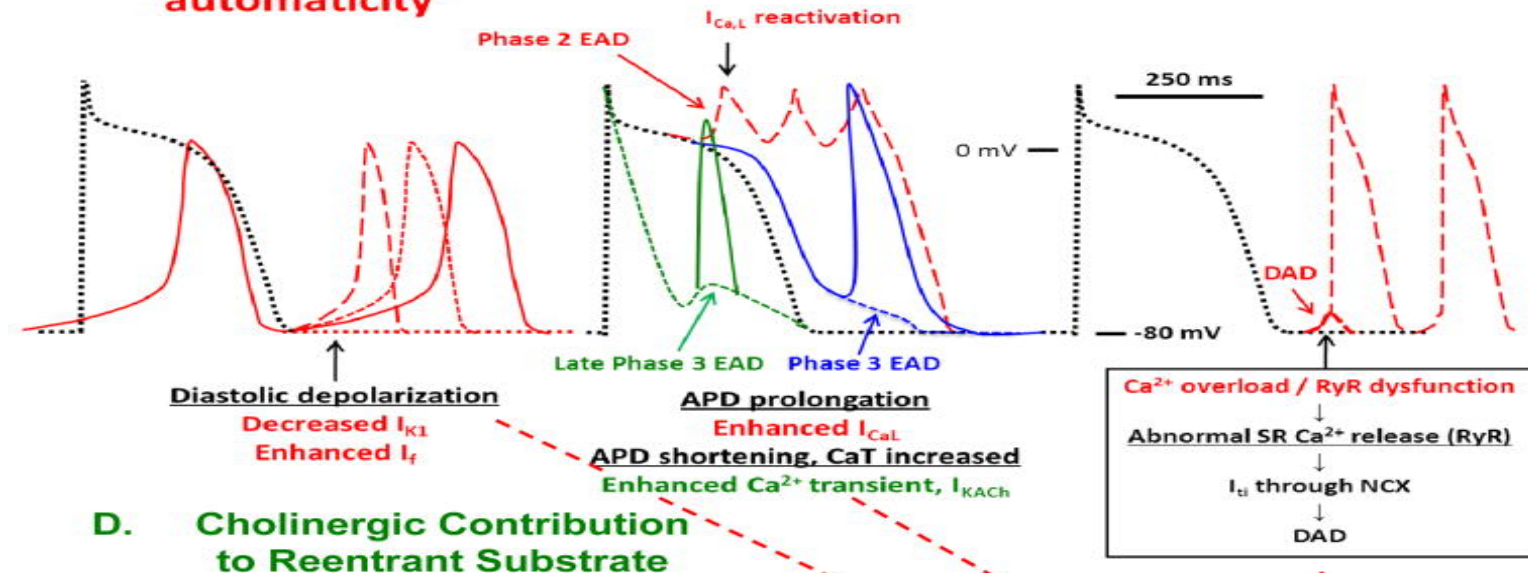
# ANS ir Prieširdžių virpėjimas

## Adrenergic and Cholinergic Contributions to AF Mechanisms

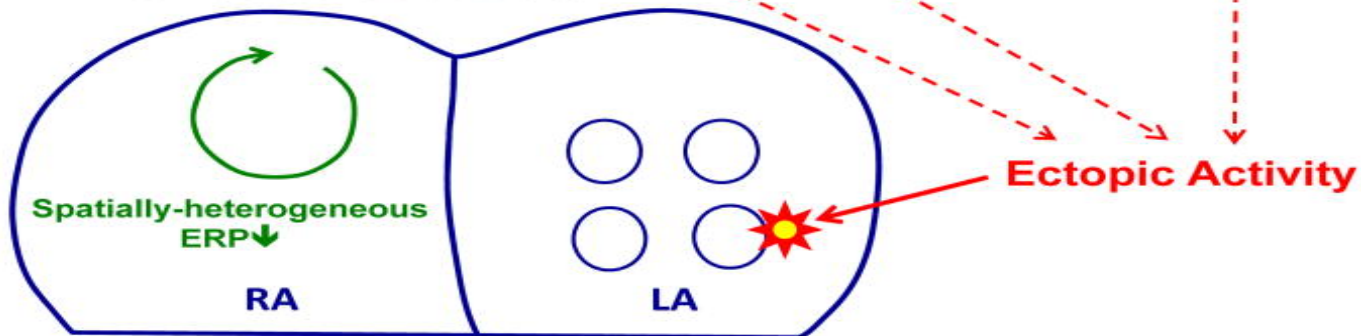
### A. Enhanced automaticity

### B. EADs

### C. DADs



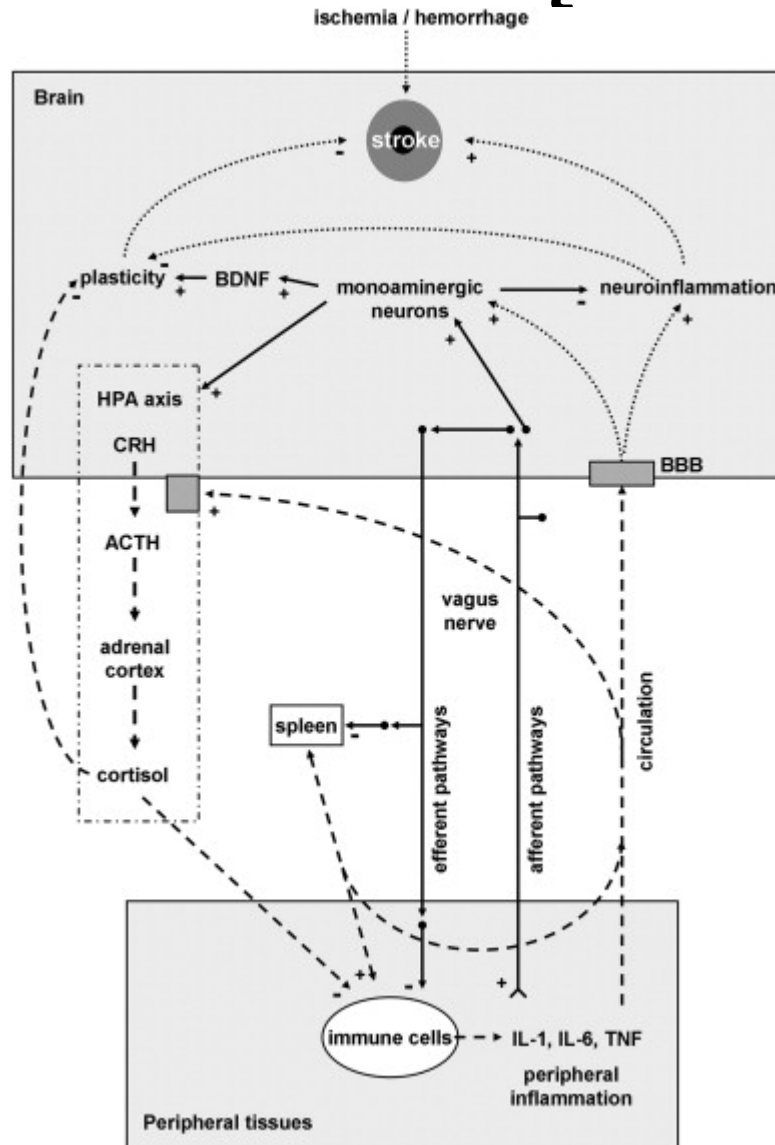
### D. Cholinergic Contribution to Reentrant Substrate



# INSULTAS IR ŠIRDIES ARITMIJOS

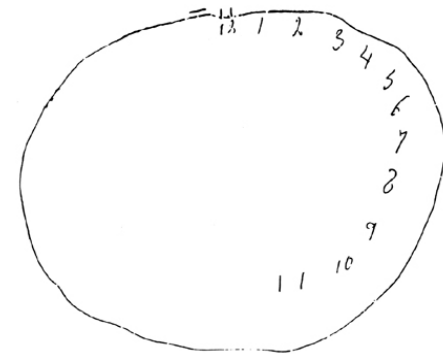
- Ar insultas gali sukelti aritmijas?
- Galimas ne dominuojančio pusrutulio insulto poveikis?

# GALVOS SMEGENŲ PAŽEIDIMAS

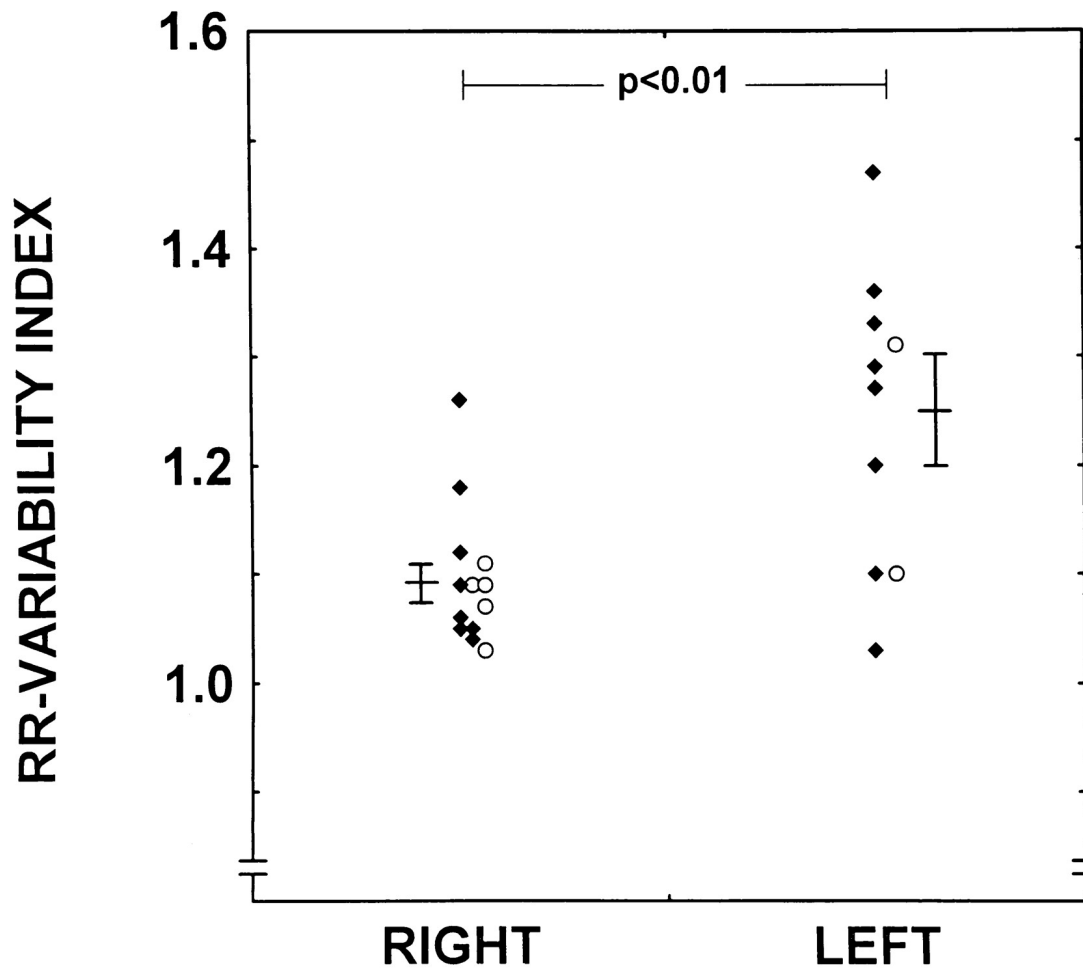


# NEDOMINUOJANČIO PUSRUTULIO INSULTAS

- Vizualinė erdvė ir kūno „žemėlapiu“ suvokimas
- Mąstymas, GPS diegimas, atminties organizavimas, emocinis atspalvis
- Parasimpatinės nervų sistemos kontrolė (kraujospūdis, širdies ritmas)
- Koaguliacijos kontrolė
- Palaiko imuninę sistemą
- Neigimas
- Kūno schemas pažeidimas
- Garso suvokimo sutrikimas
- Vestibuliarinės funkcijos orientacijos pažeidimas



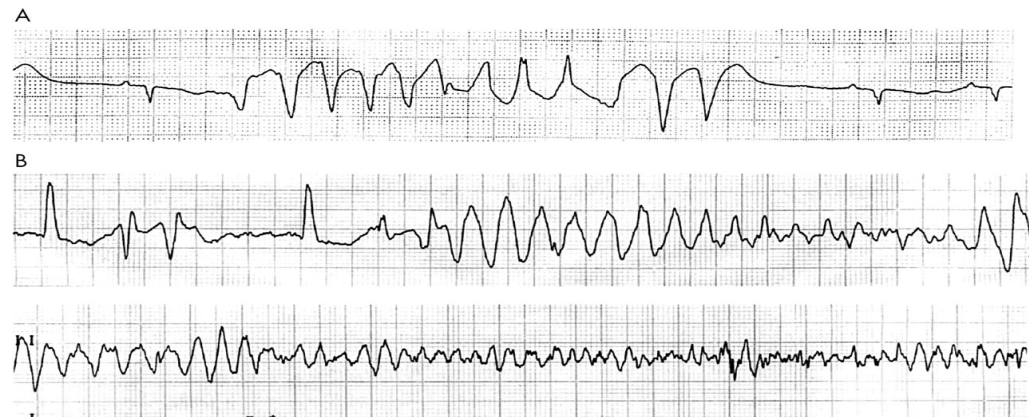
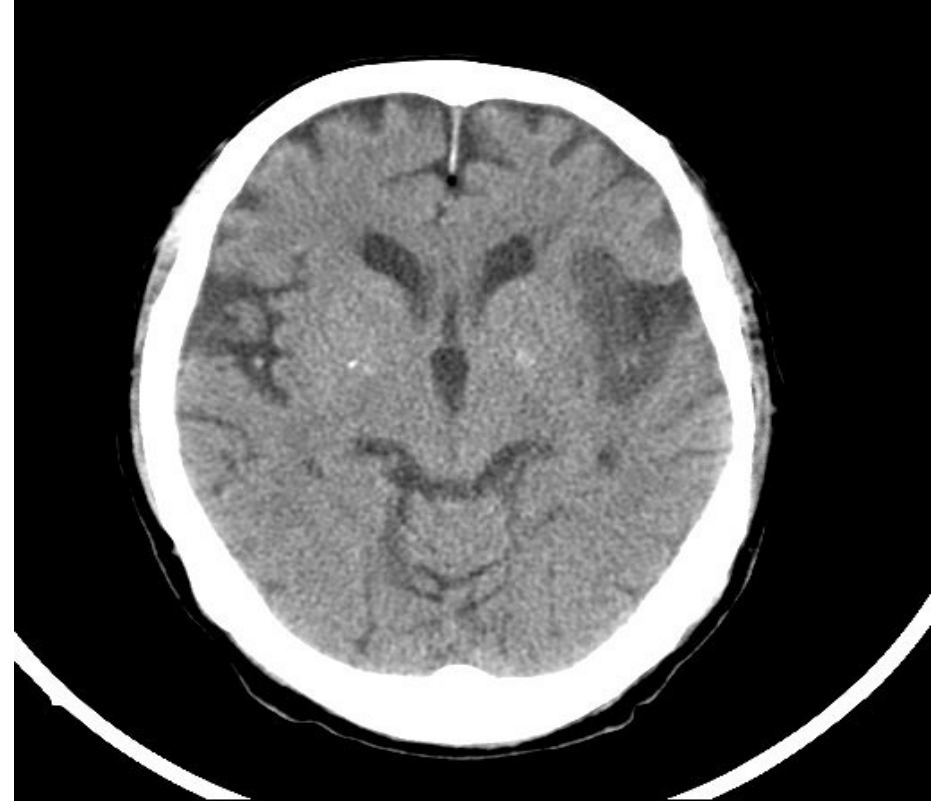
INSULTAS IR ŠIRDIES DAŽNIS  
(LOKALIZACIJA)  
(○ Kamienas; ◆ Pusrutulis).



# INSULTAS IR ŠIRDIES ARITMIJOS

Ne dominuojančio pusrutulio  
insultas-staigios mirties rizikos  
veiksny!

- QT intervalo prailgėjimas
- Bradikardija
- Supraventrikulinė tachikardija
- Prieširdžių virpėjimas
- Skilvelių virpėjimas

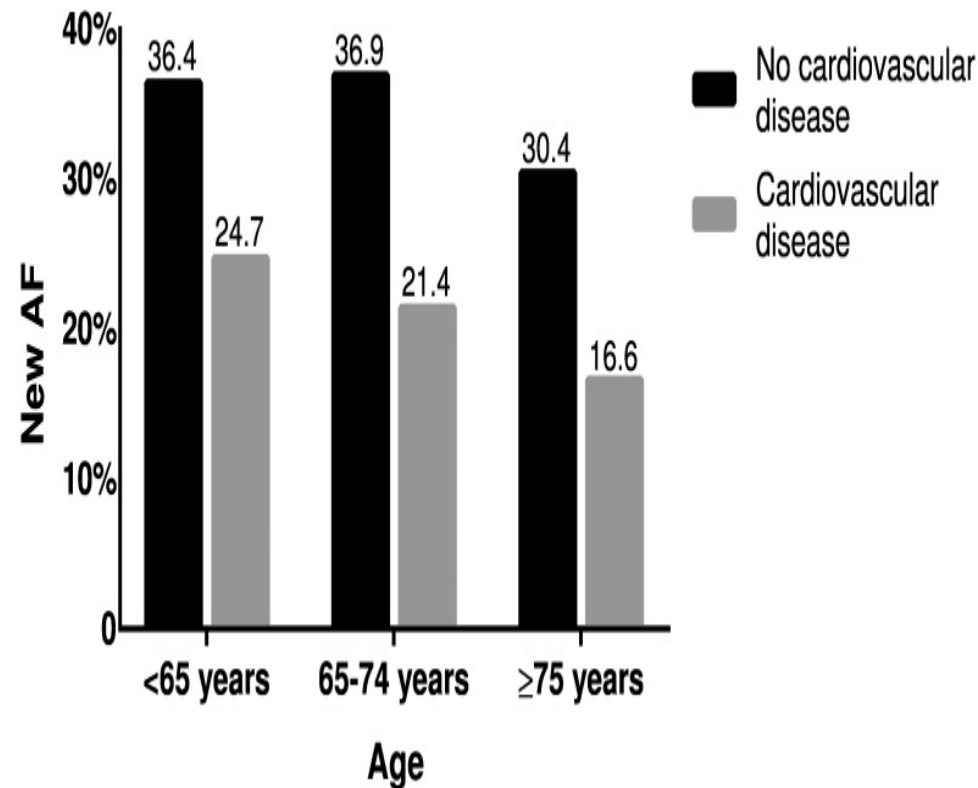
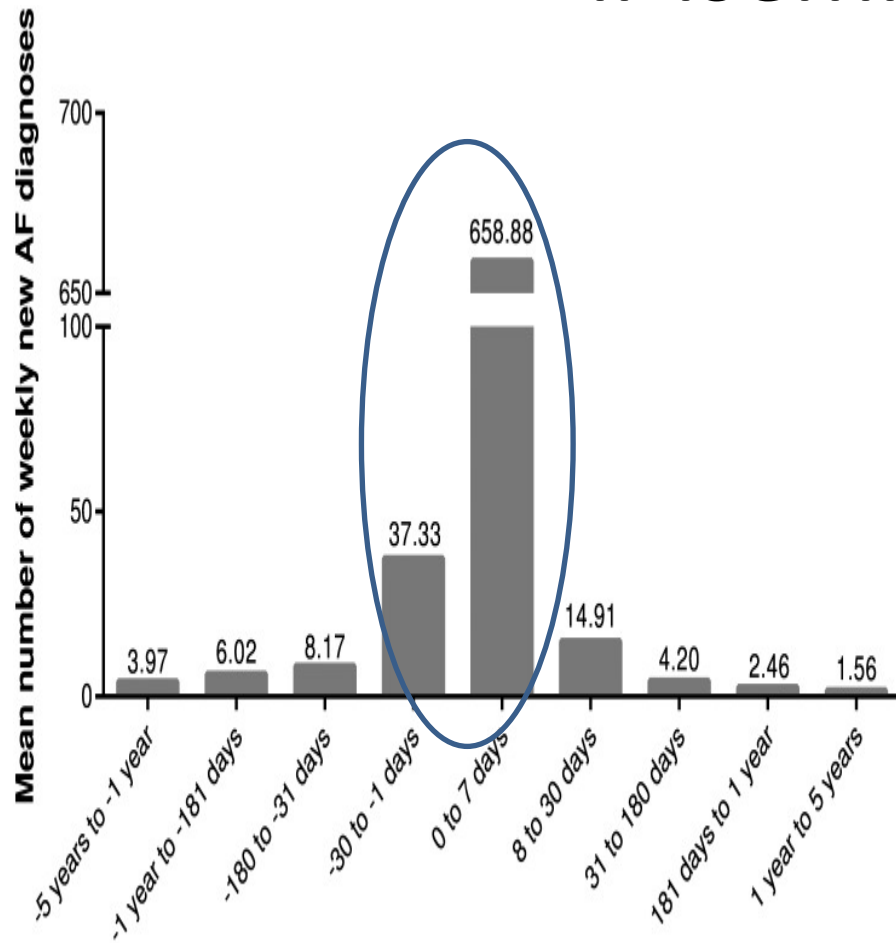


# Takotsubo kardiomiopatija (TC)

- TC susideda iš grįžtamojo sistolinio kairiojo skilvelio perkrūvio, susijusio su krūtinės skausmu.
- Elektrokardiografiniai sutrikimai ir minimalus širdies žymenų padidėjimas serume yra panašūs į ūminio miokardo infarkto, bet be miokardo išemijos ar sužalojimo požymių.
- Takotsubo kardiomiopatija nėra reta ūminio išeminio insulto komplikacija.
- Dažniausiai tai išsivysto netrukus po insulto ir dažniausiai būna asimptominė.
- Mot. lytis ir insulos pažeidimai buvo vyraujantys insultą patyrusių pacientų tarpe, kuriems pasireiškė Takotsubo kardiomiopatijos simptomai.



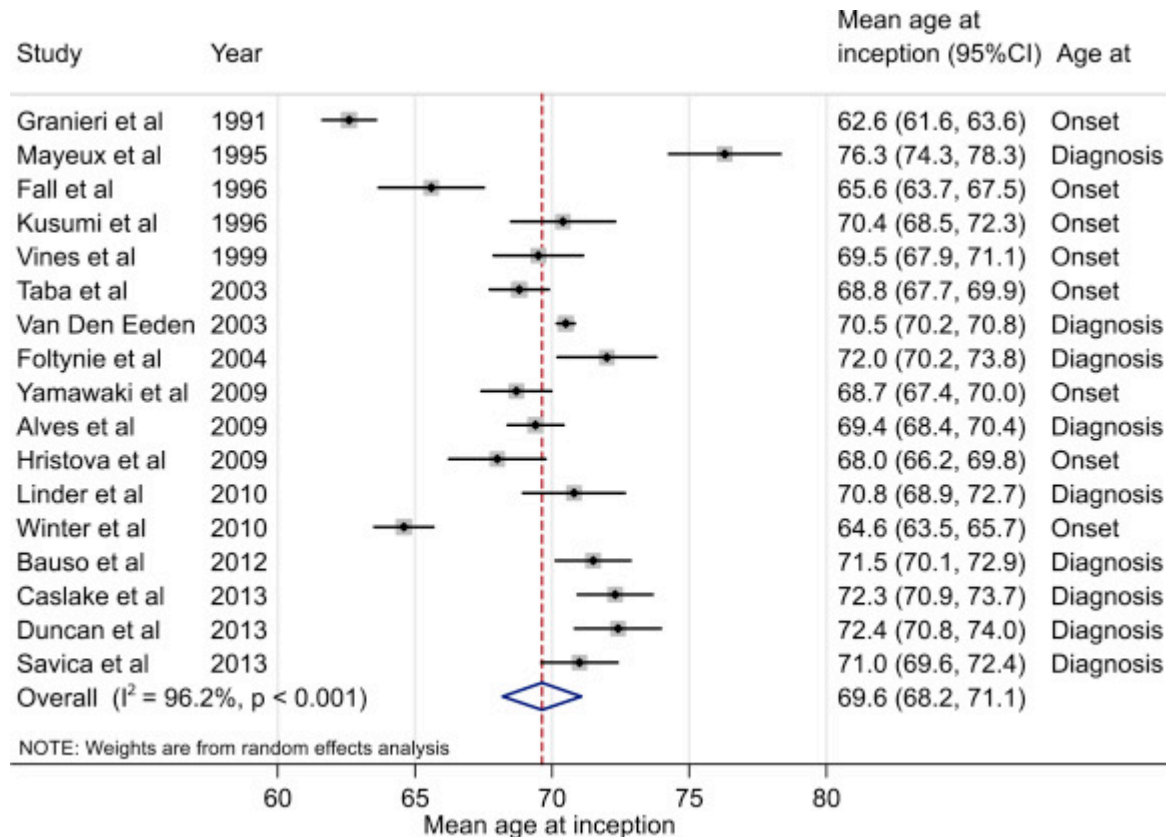
# Prieširdžių virpėjimo pasireiškimas ir išeminis įvykis



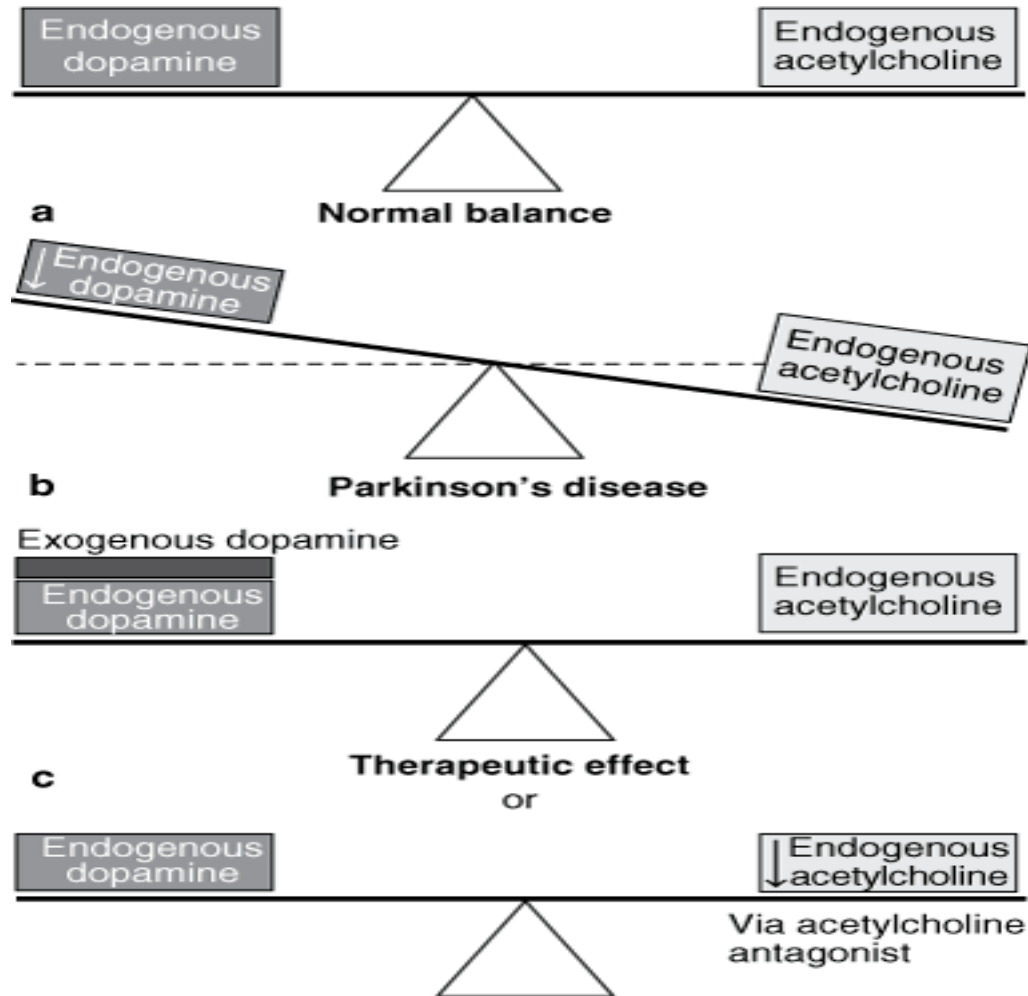
740 pt.su PV anamneze. N = 2,605.

Time of AF diagnosis in relation to the ischemic event

# Parkinsono ligos nustatymo amžius

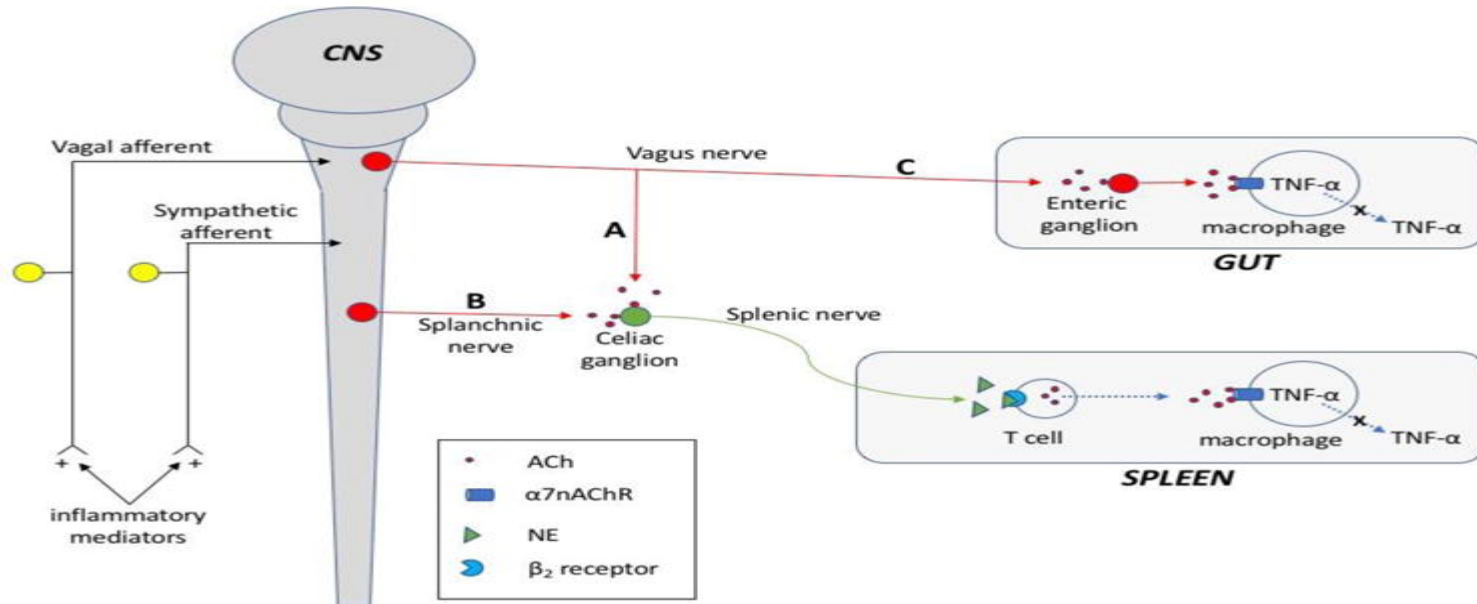


# PUSIAUSVYROS KAITA



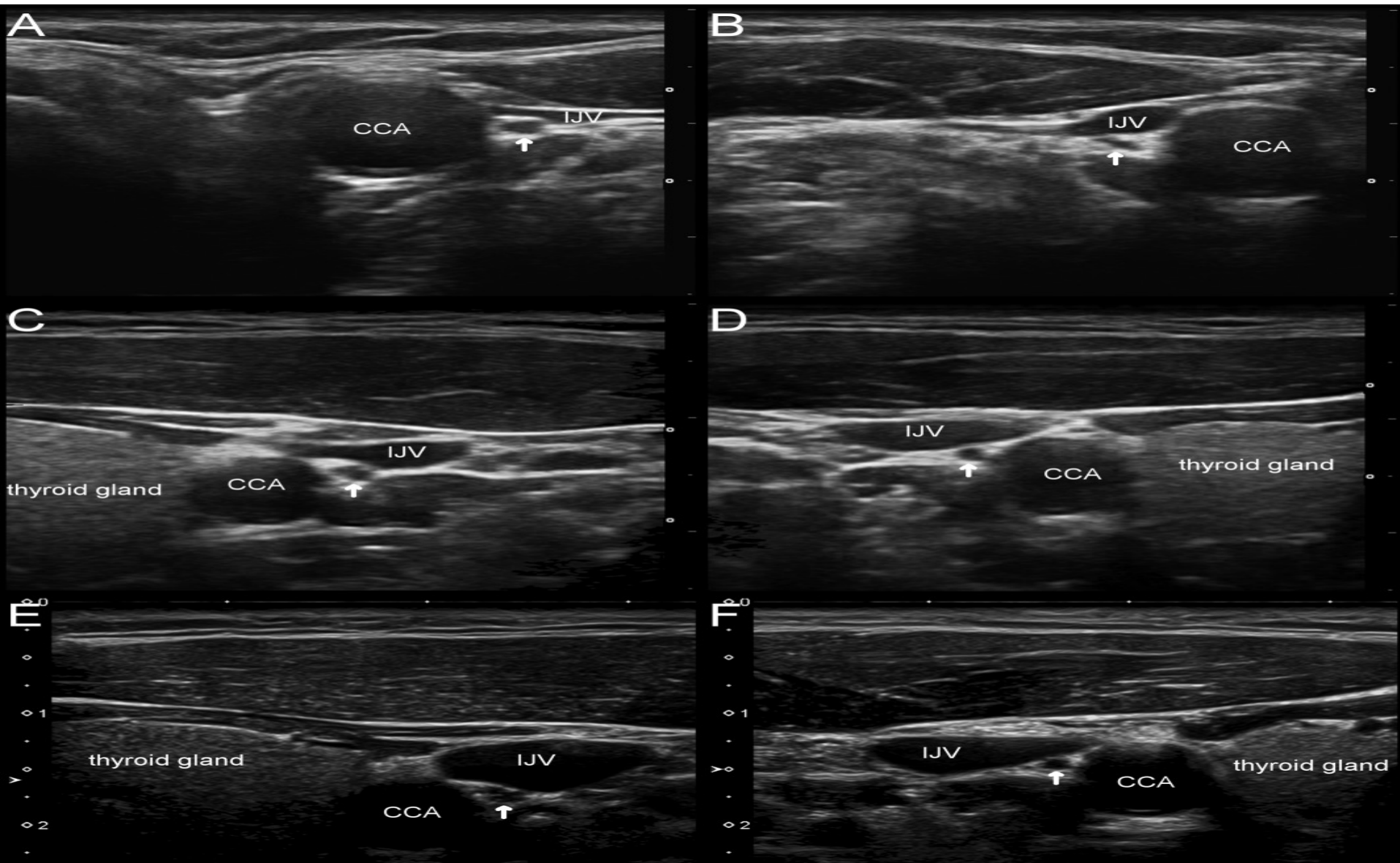
Source: Panus PC, Jobst EE, Masters SB, Katzung B, Tinsley SL, Trevor AJ: *Pharmacology for the Physical Therapist*: <http://www.accessphysiotherapy.com>  
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

# CHOLINERGINĖ MODULIACIJA



- ACh jungiasi prie tų makrofagų  $\alpha$ -7-nikotino ACh receptorių, kad slopintų tumoro nekrozės faktoriaus (TNF)  $\alpha$ , pro-uždegiminio citokino, išsiskyrimą.
- Paskutinis kelias yra blužnies simpatinis priešuždegiminis kelias, kuriame VN stimuliuoja blužnies simpatinį nervą.
- Norepinefrinas (noradrenalinas), išsiskyres blužnies nervo jungčių distaliniame gale su blužnies limfocitų  $\beta_2$  adrenerginiu receptoriu, atpalaiduoja ACh.
- ACh slopina TNF $\alpha$  išsiskyrimą iš blužnies makrofagų per  $\alpha$ -7-nikotino ACh receptorius.

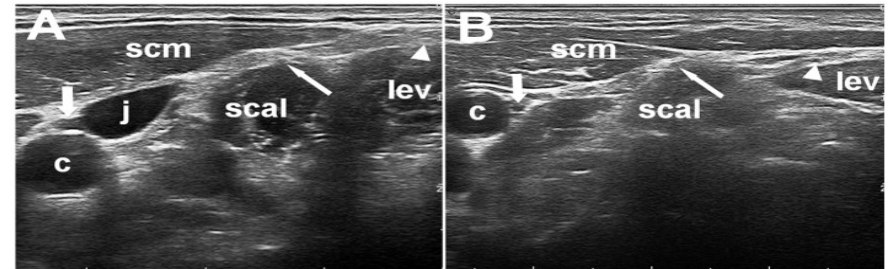
# N. Vagus echoskopija



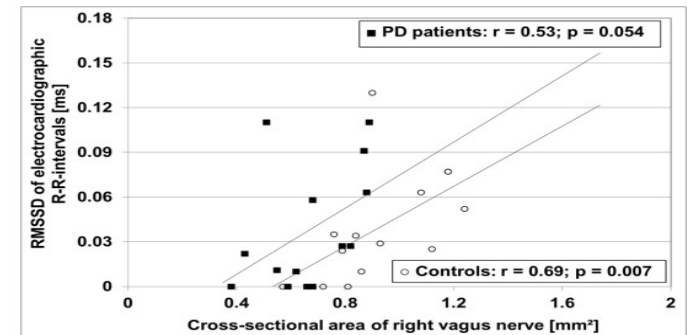
# Parkinsono liga ir n. Vagus echoskopija

PL susijusi su abipuse n. Vagus atrofija bet ne su n. Phrenicus.

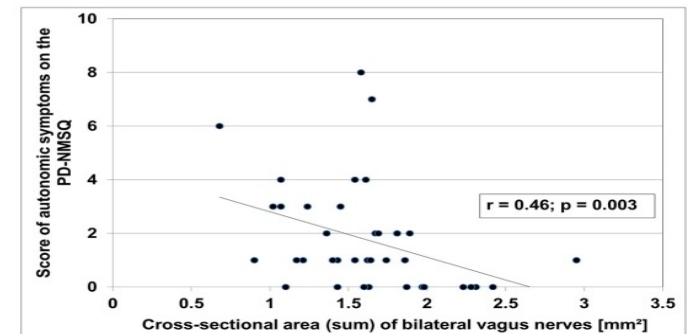
Tyrimai parodo, kad viscero-ferentinės ir viscero-eferentinės n. Vagus skaidulos labiausiai pažeidžiamos sergantiems PL.



C

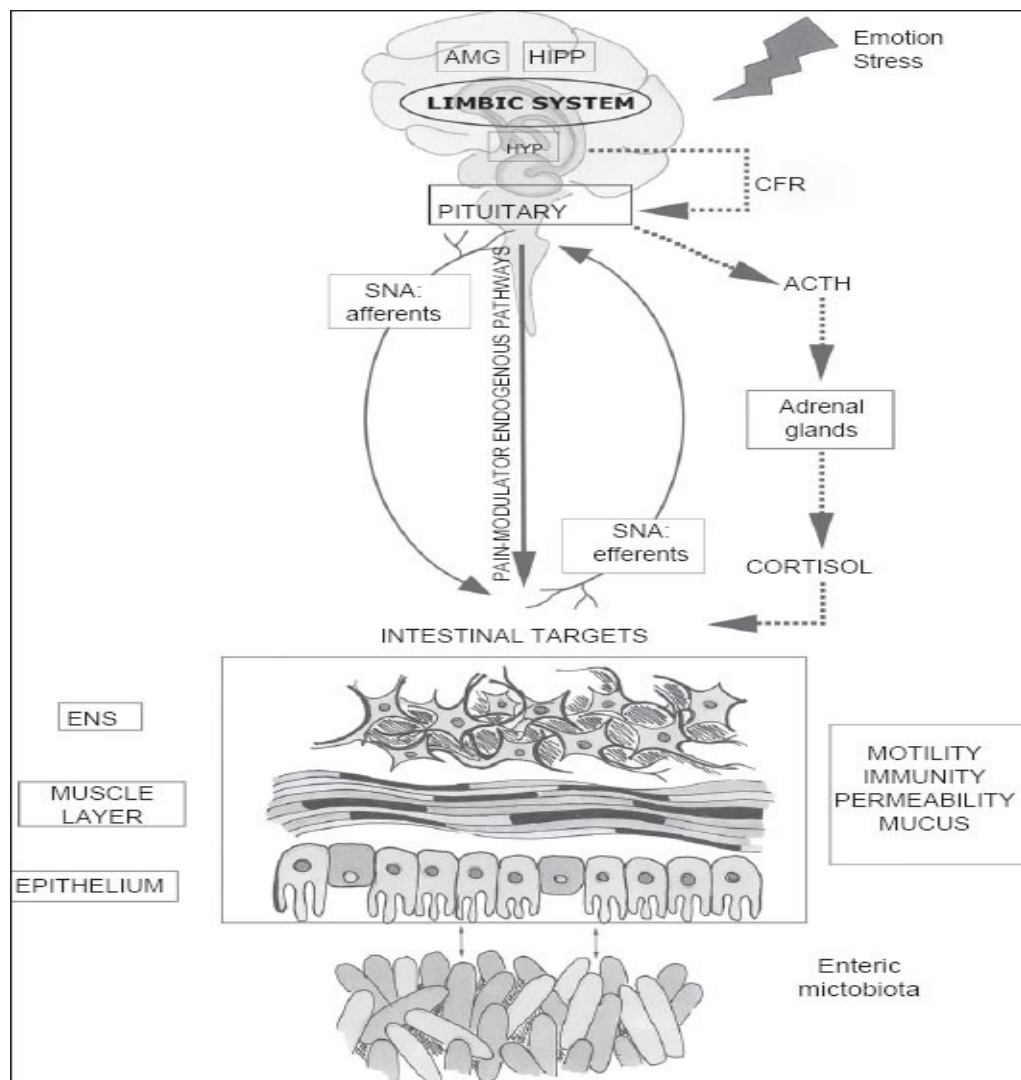
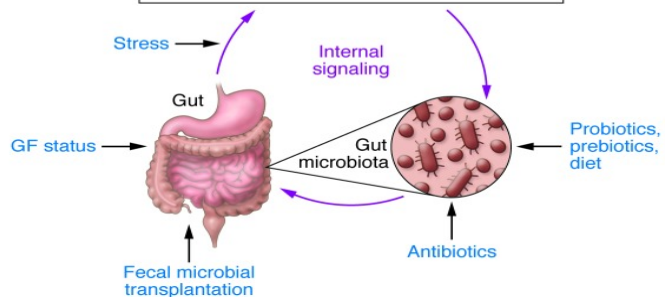
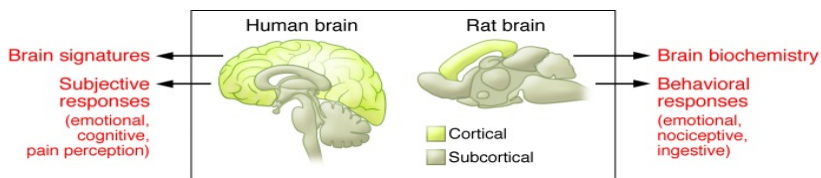
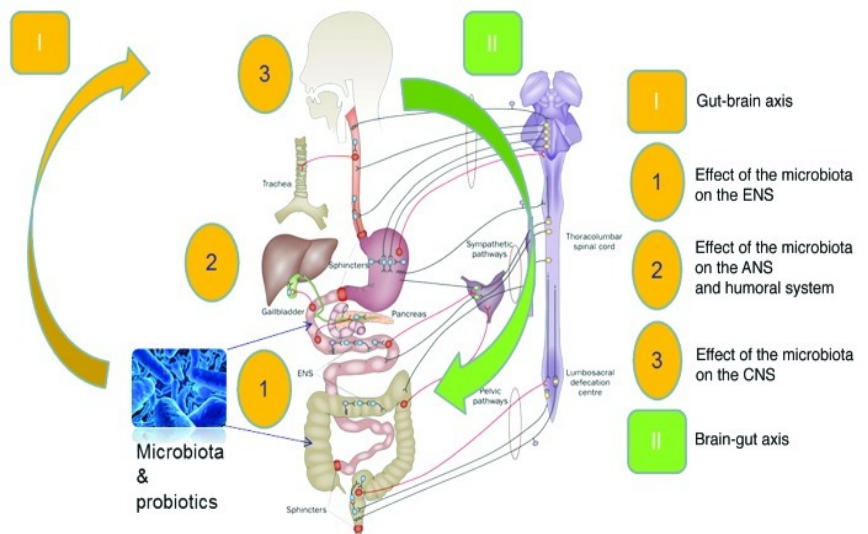


D





# Žarnyno mikrobiomos poveikis Smegenų-Žarnyno ašiai



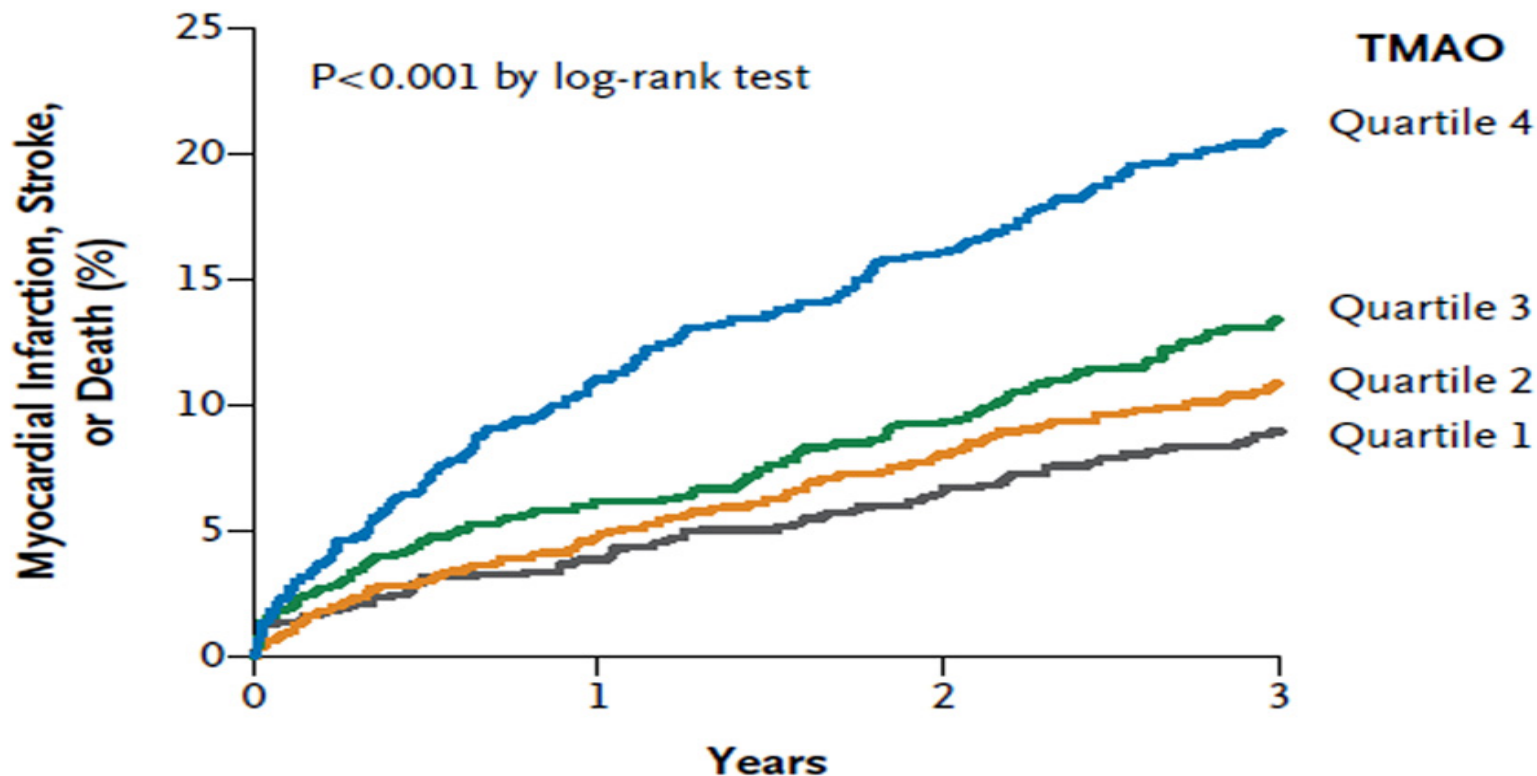
# Mikrobioma ir prieširdžių virpėjimas

Trimetilamino N-oksidas (TMAO) stimuliuoja prieširdžių virpėjimo išsivystymą (PV).

Mechanizmas priklauso nuo širdies autonominės nervų sistemos (ŠANS) aktyvacijos.

Žarnų mikrobai gali dalyvauti AF progresavime, reguliuodami ŠANS aktyvumo įtaką TMAO.





#### No. at Risk

Quartile 1	1001	933	869	827
Quartile 2	998	940	884	843
Quartile 3	1003	938	888	835
Quartile 4	1005	913	849	791

(TMAO)-Proaterosklerotinis metabolitas, trimethylamino-*N*-oksidas.

- TMAO gamyba iš dietinio fosfatidilcholino priklauso nuo žarnyno mikrobiotos metabolizmo. Padidėjęs TMAO kiekis yra susijęs su padidėjusia didžiųjų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių sutrikimų rizika.

# Asociacija tarp epilepsijos ir prieširdžių virpėjimo

- Ben-Menachem E. **Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy.** Lancet Neurol. 2002;1:477–82.
- De Ferrari GM, Crijns HJ, Borggrefe M, et al. **Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure.** Eur Heart J. 2011;32:847–55.
- Shen MJ, Shinohara T, Park HW, et al. **Continuous low-level vagus nerve stimulation reduces stellate ganglion nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmias in ambulatory canines.** Circulation. 2011;123:2204–12.
- Bing Hu et al. **Association of  $\beta$ 1-Adrenergic, M2-Muscarinic Receptor Autoantibody with Occurrence and Development of Nonvalvular Atrial Fibrillation.** Pacing and Clinical Electrophysiology, 39(12) · November 2016



# Rekomendacijos

## FAKTAI:

- Atsižvelgiant n. Vagus - ANS sistemos vaidmenį Parkinsono ligos (PL) ir prieširdžių virpėjimo (PV) atsiradimui, PL gali turėti komorbidiškumą PV. Be to, panašiai kaip ir kiti autonominiai, ne motoriniai simptomai, PV gali būti Parkinsono ligos motorinių simptomų atsiradimo biomarkeris.
- Simpatinė veikla atlieka svarbų vaidmenį inicijuojant ir palaikant PV, o Autonominės nervų sistemos funkcijos moduliavimas yra svarbus gydymo metodas, skirtas pagerinti PV valdymą pasirinktose pacientų kategorijose.
- N. Vagus neuromoduliacija gali padėti kontroliuoti prieširdžių virpėjimą ir Parkinsono ligos progresavimą..

## HIPOTEZĖS:

- BPG praktikoje reikia dažniau tikrinti sveikus žmones, turinčius specifinį fenotipą.
- Svarbu įdiegti naujas ir efektyvesnes tyliosios PV – dėl dažniausiai pasitaikančios insulto priežasties - tikrinimo strategijas.
- Pacientams, turintiems konkretų fenotipą, rekomenduojama atlikti n. Vagus nervo echoskopiją.



LITHUANIAN UNIVERSITY  
OF HEALTH SCIENCES

# ŠIRDIES EPILEPSIJA = ŠIRDIES ARITMIJOS

Antanas Vaitkus

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Medicinos akademija

Neurologijos katedra