

Figur 1. Koronarven innerverad med perivaskulära nervtrådar, visualiserade med immunfluorescerande antikroppar mot »proteingenprodukt 9.5» som är en generell markör för nervvävnad.

Vasoaktiva substanser påverkar kärltonus

Nya perspektiv för prevention och behandling

I koronara artärer och vener finns ett nätverk av nervtrådar. Från dem frisätts noradrenalin, acetylkolin och olika peptider. Dessa ämnen kan kontrahera eller relaxera koronarkärlen och har därför antagligen stor betydelse i regleringen av blodflödet. Detsamma gäller för substanser som bildas i endotelet, bland annat kväveoxid och endotelin. Så anses till exempel mikrovaskulär angina, syndrom X, bero på försämrad förmåga till dilatation i hjärtats mikrocirkulation, troligen sekundärt till endotelial dysfunktion.

Vid utredning och behandling av ischemisk hjärtsjukdom har intresset hittills huvudsakligen riktats mot arteriosklerotiska plack och stenosis. Så tidigt som i mitten av det förra århundradet var det dock känt att blodkärl stod under inflytande av två sorters nerver, »sådana som får blodkärlen att dra ihop sig, och sådana som får dem att relaxera» [1], och redan 1912 beskrevs att adrenalin hade en kontraherande effekt

på isolerade koronarartärer [2]. Man vet nu att den koronara resistensen kan modifieras av perivaskulära, endoteliala och humoral vasoaktiva substanser [3]. Det har också visats hur vissa segment av koronarkärl, och då ofta segment med arterioskleros, kan vara mer sensitiva för vasokonstriktiska substanser [4, 5]. Intressant i detta sammanhang är att även en minimal tonusökning i en stenotisk artär kan medföra en kraftig reduktion av blodflödet. Så är det t ex beräknat att medan en fjärdedels reduktion i yttre radie hos en normal koronarartär skulle medföra en 67-procentig reduktion av tvärsnittslumen, så skulle endast en sjättedels reduktion av yttre radie hos en koronarartär med 50 procent stenosis medföra en 98-procentig reduktion av tvärsnittslumen [6].

På senare år har det blivit alltmer klart att myokardischemi också kan uppträda hos individer med normala koronarangiogram [7]. Då denna typ av myokardischemi anses vara betingad av försämrad förmåga till dilatation i hjärtats mikrocirkulation, troligen sekundärt till endotelial dysfunktion, har den kallats mikrovaskulär angina, som ofta används synonymt med termen syndrom X [8, 9].

Koronarkärl innerverade

Med immunhistokemiska metoder har det påvisats hur koronarartärer och -vener innerveras med ett nätverk av nervtrådar belägna i adventitia och mellan adventitia och media [10, 11] (Figur 1). Immunreaktivitet till det katekolaminsyntetiserande enzymet tyrosinhydroxylas har samma distributionsmönster som immunreaktivitet till neuropeptid Y (NPY) [10, 11] (Figur 2), vilket överensstämmer med antagandet att NPY-innehållande kardiella nerver representerar postganglionära, sympatiska nerver [12, 13]. Det har föreslagits att NPY kan vara lokaliserad till stora vesikler i sympatiska nervändar, medan noradrenalin (NA) kan vara lokaliserad till både små och stora vesikler, med möjlighet till separat frisättning vid olika stimuleringsfrekvenser [14].

Nukleotiden adenosin 5'-trifosfat

Författare

OLE SÆTRUM OPGÅRD
med dr, specialistläkare

LARS EDVINSSON
professor, specialistläkare; båda vid medicinkliniken, Universitetssjukhuset i Lund.

Figur 2. Koronarartär som är dubbelimmunfärgad för neuropeptid Y (NPY) och det katekolaminsyntetiserande enzymet tyrosinhydroxylas (TH). NPY till vänster visualiserad med rodamin, som ger röd immunfluorescens. Till höger samma segment immunfärgat för TH med fluorescein, som ger grön fluorescens. Det framgår att immunreaktivitet för NPY har samma distributionsmönster som immunreaktivitet för TH, vilket stödjer antagandet att NPY finns tillsammans med katekolaminer i adrenerga perivaskulära nerver.

(ATP), som utövar en lokal reglering av kärltonus efter frisättning från trombocyter, är också lokaliserad och frisätts tillsammans med NA från sympatiska perivaskulära nervfibrer [15, 16].

Vasoaktiv intestinal polypeptid (VIP) frisätts tillsammans med acetylkolin (ACh) från parasympatiska kardiella nerver [17]. Förutom de sympatiska och parasympatiska nerverna, är koronarkärlen också innerverade av sensoriska nerver. Från de perifera sensoriska nervändarna sker en frisättning av vasoaktiva substanser som substans P [18] och kalcitonin genrelaterad peptid (CGRP) [19] (Figur 3). Avsaknad av substans P- och CGRP-immunreaktiva nervfibrer i transplanterade hjärtan indikerar att dessa nerver har ett extrakardiellt ursprung, sannolikt från vagala eller dorsala rotganglia, varifrån såväl perifera som centrala projektioner till ryggmärgen utgår [20]. Substans P och CGRP syntetiseras i sensoriska neuron och transporteras sedan till de perifera sensoriska nervändarna för frisättning, dvs transporten sker även i en antidrom eller efferent riktning i motsats till de klassiska afferenta sensoriska nervimpulserna [21].

Utöver perivaskulära transmittorer har det speciellt på senare år blivit klart

att substanser producerade av endotelceller är viktiga regulatorer av kärltonus.

Förutom prostanoider som prostacyclin, som inhiberar trombocytadhesjonen [22] och relaxerar vaskulära glatta muskelceller [23], producerar endotelcellerna också kväveoxid (NO) [24], en labil relaxerande substans som bildas från aminosyran L-arginin [25]. I endotelcellerna produceras också endotelin (ET), en relativt nyupptäckt peptid som visat sig vara den mest potenta vaso-konstriktoriska substansen man känner till [26], och kraftig immunreaktivitet för ET har demonstrerats i endotelcellskiktet av humana koronara artärer och vener [27].

I Figur 4 visas schematiskt några viktiga perivaskulära och endoteliala vasoaktiva substanser i koronarkärlen.

Patofysiologisk roll

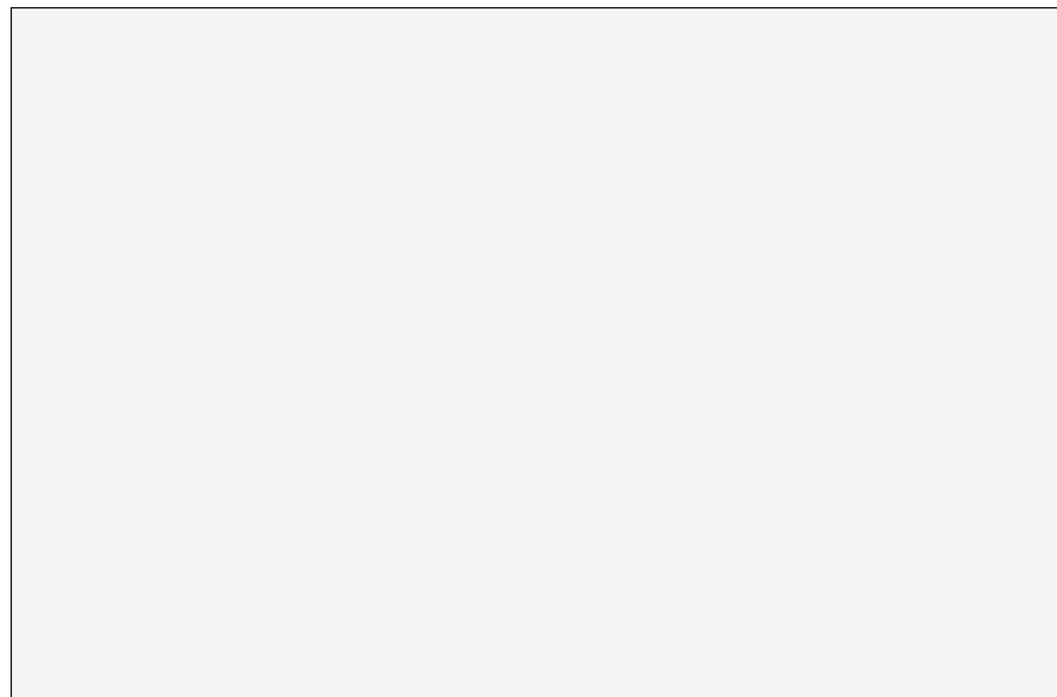
Olika transmittorer kan vara co-lokaliserade i sympatiska, parasympatiska och sensoriska neuron, där distinkta subcellulära depåer kan möjliggöra en differentiell frisättning vid olika stimuleringsfrekvenser [28]. Frisättning och effekt av en transmittor kan påverkas av såväl den egna som andra transmittorer via pre- och postsynaptiska receptorer,

där ett komplicerat samspel mellan olika signalsubstanser föreligger. Vissa kan inducera både kontraktion och dilatation beroende på koncentration, förekomsten av olika receptorer och lokala vävnadsförhållanden såsom intakt endotel [28].

Beträffande de kardiella nervernas effekt på koronarkärlsresistensen, och då speciellt effekten av de adrenerga nerverna, är detta kontroversiellt. Hos patienter med variant angina försakade kardiell sympatisk denervation, plexotomi och total kardiell denervation en reducerad incidens av anginaattacker, men utan att minska förekomsten av koronarartärspasm [29-31].

Koronarartärspasm har också demonstrerats hos hjärttransplanterade patienter [32], och hos hundar har det faktiskt visats att koronarresistensen efter total kardiell denervation var dubbelt så hög som hos hundar med intakt koronar innervation [33].

Kemisk »sympatektomi» genom intrakoronar administrering av 6-hydroxydopamin, som är en neurotoxis katekolaminanalog, reducerade regional koronar vaskulär resistens hos hundar [34], medan destruktion av sympatiska nervändar med fenol inte ändrade den basala koronarresistensen [35]. To-

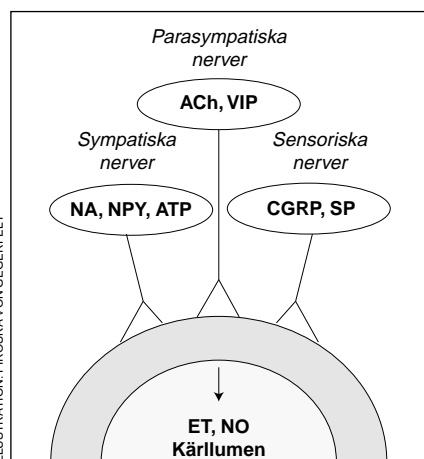


Figur 3. Koronarartär som är dubbelimmunfärgad för de sensoriska peptiderna substans P och kalcitonin genrelaterad peptid (CGRP). CGRP- immunreaktivitet är demonstrerad till vänster med ródamin och substans P till höger med fluorescein. Det framgår att immunreaktivitet (indikerad med pilar) för dessa peptider har samma distributionsmönster.

rakal sympatektomi har använts som behandlingsmetod vid svår angina pectoris [36], men det lär vara oklart om man därvid behandlar endast smärtupplevelsen vid angina eller rent objektivt förbättrar koronarblodflödet. Mekanismerna involverade i smärtupplevelsen vid angina är komplicerade och endast delvis kända, men metaboliter som adenosin kan trigga afferenta smärtmedierande nervändar, varav åtminstone en del anatomiskt tillhör sympatikus [37].

Sympatiska transmittorsubstanter: NA medierar vasokonstriktion via α -adrenoceptorer och vasodilatation via β -adrenoceptorer [38]. Humana in vivo-studier har demonstrerat hur sympatisk aktivering och NA förorsakar relaxation av normala men kontraktion av aterosklerotiska koronarartärer, och spasmangina har ofta ansetts bero på adrenerg receptormedierad koronarartärspasm [4, 39]. NPY har traditionellt klassats som en vasokonstriktor [40], och intrakoronar infusion av NPY förorsakade kontraktion av de intramyokardiella resistensartärerna hos några anginapatienter [41]. I en annan studie med friska försökspersoner hade intravenös infusion av NPY, med plasmakoncentrationer långt över normala fysiologiska nivåer, inte någon effekt på koronarblodflödet, ejektionsfraktionen eller kardiella elektrofysiologiska parametrar, och endast en svag höjning av blodtrycket noterades [42]. ATP är sedan länge känt som en koronar vasodilatator [43], och har föreslagits ha stor betydelse som mediator av metabol regle-

ring av koronarblodflödet som respons till ischemi [44]. Förutom i sympatiska nerver finns ATP i cytoplasma hos nästan alla celltyper i millimolkoncentrationer [45]. Vaskulär cellskada och ag-



Figur 4. Schematisk bild på den perivaskulära och endoteliala koronarkärlsinnervationen. Neuropeptid Y (NPY) och adenosin 5'-trifosfat (ATP) är lokaliserade tillsammans med noradrenalin (NA) i sympatiska nerver, vasoaktiv intestinal polypeptid (VIP) är lokaliserad tillsammans med acetylcholin (ACh) i parasympatiska nerver, och kalcitonin genrelaterad peptid (CGRP) är lokaliserad tillsammans med substans P (SP) i sensoriska nerver. SP och CGRP frisätts från de perifera nervterminalerna och utövar sålunda även en efferent kontroll i motsats till de vanliga afferenta sensoriska nervimpulserna. I motsats till dessa perivaskulära transmittorer frisätts kväveoxid (NO) och endotelin (ET) från endotelceller.

gregerande trombocyter förorsakar ökad intraluminal koncentration av ATP [46], som emellertid snabbt bryts ner av ektonukleotidaser [47]. ATP kan inducera vasokonstriktion via P_{2X} -purinoceptorer och vasodilatation via P_{2Y} -purinoceptorer [48]. Medan in vivo-effekterna av NA och ATP i koronarcirkulationen fortfarande är kontroversiella tyder försök med isolerade humana epikardiella koronarkärl på att den relaxerande effekten av NA och ATP överväger på artärsidan medan den kontraktile effekten överväger på vensidan [49].

Parasympatiska transmittorsubstanter: Medan parasympatisk aktivering knappast har någon betydelse för uppkomsten av koronar vasospasm under fysiologiska betingelser [50], väcks intressanta frågor beträffande det stora antalet hjärtinfarkter inträffar som under sömn eller i vila, tillstånd förbundna med en relativt sett högre parasympatisk än sympatisk aktivitet [51]. ACh medierar relaxation via frisättning av NO från endotelet [52], och vasokonstriktion via aktivering av muscarinreceptorer i de glatta muskelcellerna i mediaskiktet [53].

Många studier har visat på ett rubbat samspel mellan relaxerande och kontraherande effekter av ACh i humana koronarartärer med endoteldysfunktion sekundärt till arterioskleros eller vid hög ålder, i form av ökad konstriktion vid tillförsel av ACh [54, 55]. VIP däremot relaxerar humana koronarartärer [56].

Sensoriska transmittorsubstanter: Ryggmärgsstimulering av angina pectoris-patienter har medfört inte bara minskad smärtupplevelse, utan också minskad ischemi [57]. Hos rätta har det visats att ryggmärgsstimulering inducerar blodtrycksfall orsakat av »nonadrenerg nonkolinerg» vasorelaxation, där endogent frisatt CGRP sannolikt är mediators [58]. Hos människa åstadkoms koronarkärlsdilatation både vid infusion av substans P [59] och CGRP [60]. Vidare har det visats att intravenös infusion av CGRP medför vidgning av koronarartärer på ställena för aterosklerotiska stenoser samt fördröjning av tiden till påvisandet av myokardischemi under arbetsprov hos patienter med kronisk stabil angina [61]. Troligen medför lo-

kal ischemi frisättning av substans P och CGRP via aktivering av sensoriska nerver, likt den mekanism som beskrivits för hjärnans cirkulation [62].

Endotelin: ET, varav det finns tre isoformer [63], medierar sin effekt via åtminstone två olika receptorer, endotelin-A (ET_A) [64] och endotelin-B (ET_B) [65]. ET_A-receptorn, som är lokaliserad till kärlens glatta muskelceller [66], medierar en mycket kraftig kontraktion av humana koronara artärer [67] och vener [27]. ET_B-receptorns huvudeffekt i humana koronarartärer verkar vara som mediator av endotelcellsberoende relaxation via frisättning av NO. Denna relaxation är dock mycket svag jämfört med kontraktionen medierad av ET_A-receptorn [68]. Vidare debatteras huruvida ET_B-receptorn eller en annan icke-ET_A-receptor också kan mediera kontraktion av humana koronarartärer [69]. ET har föreslagits spela en roll vid hjärtinfarkt eftersom förhöjda plasma- och kardiella vävnadsnivåer av ET har uppmätts vid experimentell hjärtinfarkt hos råttor, där antikroppar mot ET [70] samt ET-receptorantagonister [71] kunde reducera infarktstorleken. Det pågår nu en intensiv forskning kring effekten av endotelinreceptorblockad vid olika typer av hjärt-kärlsjukdomar inklusive hjärtinfarkt [72].

Mycket talar för att även koronarvenerna kan spela en aktiv roll i regleringen av koronarblodflödet [49]. Liksom koronarartärerna är också koronarvenerna innerverade med perivaskulära nerver, vars transmittorsubstanser kan mediera tonusändringar [73], och koronarvenerna kan reagera med aktiva tonusändringar som respons till blodflöde och intravaskulärt tryck [74]. Det har vidare visats att koronart venöst tryck påverkar koronarartärernas blodflöde, kapillärtryck och intramyokardieellt vävnadstryck [75], och det har rapporterats att koronarvenerna kan bidra med över 30 procent av total koronarresistens under extrem dilatation av arteriolererna [76].

Utöver de omedelbara effekterna på kärltonus kan många perivaskulära och endoteliala substanser, såsom NA, ATP, NPY, CGRP, substans P och ET, även påverka tillväxten av endotel- och/eller glatta muskelceller i olika kärl, vilket på längre sikt skulle kunna ha betydelse för uppkomst av stenos och hypertoni [77].

Fortfarande råder stora oklarheter

Koronarkärlstonus påverkas av transmittorer frisatta från perivaskulära sympatiska, parasympatiska och sensoriska nerver, samt av vasoaktiva substanser som bildas i endotelcellerna. Förutom omedelbara effekter på kärltonus, kan olika transmittorer modulera

frisättningen av den egna samt av andra transmittorer via presynaptiska receptorer. Fortfarande råder stora oklarheter beträffande samspel och effekt av olika transmittorsubstanser under fysiologiska betingelser in vivo. Många transmittorsubstanser kan åstadkomma både kontraktion och relaxation medierad via receptorer på koronarkärlens endotel- och glatta muskelceller. Mycket talar för att morfologiska förändringar i kärlen, och då speciellt vid endotelcellskada, kan rubba samspelet mellan konstriktion och relaxation i form av ökad konstriktionsrespons, med ischemi som följd. Ökad kunskap om förekomst och effekt av vasoaktiva substanser i koronarcirkulationen öppnar intressanta perspektiv beträffande prevention och behandling av koronarkärlsjukdom.

Referenser

- Motz W, Vogt M, Rabenau O, Scheler S, Luckhoff A, Strauer BE. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991; 68: 996-1003.
- Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1659-64.
- Gulbenkian S, Saetrum Opgaard O, Ekman R, Costa Andrade N, Wharton J, Polak JM et al. Peptidergic innervation of human epicardial coronary arteries. *Circ Res* 1993; 73: 579-88.
- Saetrum Opgaard O, Gulbenkian S, Bergdahl A, Barroso CP, Costa Andrade N, Polak JM et al. Innervation of human epicardial coronary veins: immunohistochemistry and vasomotility. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 463-8.
- Lundberg JM, Terenius L, Hökfelt T, Martling CR, Tatemoto K, Mutt V et al. Neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity in peripheral noradrenergic neurons and effects of NPY on sympathetic function. *Acta Physiol Scand* 1982; 116: 477-80.
- Wharton J, Gulbenkian S. Peptides in the mammalian cardiovascular system. *Experientia* 1987; 43: 821-32.
- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature (Lond)* 1988; 332: 411-5.
- Saetrum Opgaard O, Adner M, Gulbenkian S, Edvinsson L. Localization of endothelin immunoreactivity and demonstration of constrictory endothelin-A receptors in human coronary arteries and veins. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23: 576-83.
- Saetrum Opgaard O, Gulbenkian S, Edvinsson L. Innervation and effects of vasoactive substances in the coronary circulation. *Eur Heart J* 1997; 18: 1556-68.
- Wetterwik C, Claes G, Drott C, Tygesen H, Hall E. Endoskopisk sympatiktomi. Ny behandling vid svår angina pectoris? *Läkartidningen* 1994; 91: 1516-7.

- Gage JE, Hess OM, Murakami T, Ritter M, Grimm J, Krayenbuehl HP. Vasoconstriction of stenotic coronary arteries during dynamic exercise in patients with classic angina pectoris: reversibility by nitroglycerin. *Circulation* 1986; 73: 865-76.
- Edvinsson L, Håkanson R, Wahlestedt C, Uddman R. Effects of neuropeptide Y on the cardiovascular system. *Trends Pharmacol Sci* 1987; 8: 231-5.
- Saetrum Opgaard O, Edvinsson L. Mechanical properties and effect of sympathetic co-transmitters on human coronary arteries and veins. *Basic Res Cardiol* 1997; 92: 168-80.
- Mannheimer C, Augustinsson LE, Carlsson CA, Manhem K, Wilhelmsson C. Epidural spinal electrical stimulation in severe angina pectoris. *British Heart Journal* 1988; 59: 56-61.
- Edvinsson L, Jansen Olesen I, Kingman TA, McCulloch J, Uddman R. Modification of vasoconstrictor responses in cerebral blood vessels by lesioning of the trigeminal nerve: possible involvement of CGRP. *Cephalalgia* 1995; 15: 373-83.
- Saetrum Opgaard O, Cantera L, Adner M, Edvinsson L. Endothelin-A and -B receptors in human coronary arteries and veins. *Regul Pept* 1996; 63: 149-56.
- Watanabe T, Awane Y, Ikeda S, Fujiwara S, Kubo K, Kikuchi T et al. Pharmacology of a non-selective ET^A and ET^B receptor antagonist, TAK-044 and the inhibition of myocardial infarct size in rats. *Br J Pharmacol* 1995; 114: 949-54.
- Pernow J, Lundberg JM. Endotelinreceptorblockad vid hjärt-kärlsjukdomar. Ett möjligt behandlingsalternativ i framtiden. *Läkartidningen* 1997; 94: 1069-73.
- Saetrum Opgaard O, Gulbenkian S, Edvinsson L. Neurovascular interactions. In: Polak JM, ed. *Modern visualisation of the endothelium*. Reading: Harwood Academic Publishers, under publ.

En fullständig litteraturlista kan erhållas från Ole Saetrum Opgård, Medicinkliniken, Universitetssjukhuset i Lund, 221 85 Lund.

Summary

Putative determinants of coronary vascular tone; new possibilities for prevention and treatment.

Ole Saetrum Opgård, Lars Edvinsson.

Läkartidningen 1998; 95: 160-3.

The presence of a network of perivascular nerve fibres has been demonstrated in the adventitia and at the adventitial-medial border of human coronary arteries and veins, and immunocytochemical studies have provided evidence of the co-existence of several neuropeptides in subpopulations of afferent and efferent nerve fibres, supplying the coronary vasculature. The vasoconstrictors neuropeptide Y and noradrenaline seem to co-exist in adrenergic perivascular nerve fibres, as distinct from parasympathetic perivascular nerve fibres, and also as distinct from sensory nerves containing immunoreactivity to the vasodilators substance P and calcitonin gene-related peptide. On the other hand, immunoreactivity to the vasoconstrictor, endothelin, has been demonstrated throughout the endothelial cell layer of human coronary arteries and veins. Although the physiological function of these substances is still uncertain, both their rich supply in and around coronary arteries and veins and their capacity to induce significant changes in vascular tone suggest them to be involved in the regulation of coronary blood flow.

Correspondence: Dr Ole Saetrum Opgård, Dept of Medicine, Universitetssjukhuset, S-221 85 Lund.