

Is vasovagal syncope a genetic disease?

Je vazovagálna synkopa genetické ochorenie?

Evin L, Mitro P

Klinika kardiológie UPJŠ LF a VÚSCH Košice, Slovenská republika

Evin L, Mitro P. **Is vasovagal syncope a genetic disease?** Cardiology Lett. 2014;23(3):234–240

Abstract. Vasovagal syncope is the most common type of reflex syncope and most common syncope of all. This disease has a negative influence on the quality of life in a population. In regards to familiar occurrence, one suspects that genetic predisposition may play a certain role in the development and manifestation of vasovagal syncope. The detailed mechanism of this genetic predisposition is not yet known. Nowadays great attention is focused on research of candidate gene polymorphisms, which may be important in the pathogenesis of vasovagal syncope. This paper presents a review of knowledge of these polymorphisms in pathogenesis of vasovagal syncope and their role in regulation of heart rate and blood pressure. Gene polymorphisms of dopamine betahydroxylase (DBH), alpha1 adrenoreceptors (ADRA1), beta1 and beta2 adrenoreceptors (ADRB1, ADRB2), alpha and beta subunits of G proteins (GNAS1, GNB3), gene for adenosine A2 receptor (ADORA2A) are presented here. Fig. 3, Ref. 44, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: vasovagal syncope – genetic polymorphism – dopamine betahydroxylase – alpha1 adrenoreceptors – beta1 and beta2 adrenoreceptors – alpha and beta subunits of G proteins – gene for adenosine A2 receptor

Evin L, Mitro P. **Je vazovagálna synkopa genetické ochorenie?** Cardiology Lett. 2014;23(3):234–240

Abstrakt. Vazovagálna synkopa je najčastejším typom reflexnej synkopy a najčastejšou synkopou všeobecne. Ide o pomerne časté ochorenie v populácii s negatívnym vplyvom na kvalitu života. Vzhľadom na familiárny výskyt tohto ochorenia sa predpokladá, že určitú úlohu pri jeho vzniku alebo prejavení môže zohrávať genetická predispozícia. Detailný mechanizmus tejto genetickej predispozície nie je známy. Najväčšia pozornosť sa v súčasnosti venuje výskumu kandidátskych génových polymorfizmov, ktoré by mohli zohrávať kľúčovú úlohu v patogenéze tohto ochorenia. Práca uvádza prehľad poznatkov o význame týchto polymorfizmov v patogenéze vazovagálnej synkopy, ako aj o význame týchto génov v regulácii srdcovej frekvencie a tlaku krvi. Ide najmä o polymorfizmy génov pre dopamín betahydroxylázu (DBH), alfa1 adrenoreceptory (ADRA1), beta 1 a 2 adrenoreceptory (ADRB1, ADRB2), alfa a beta podjednotku G proteínov (GNAS1, GNB3) a génu pre adenosínový receptor 2A (ADORA2A). Obr. 3, Lit. 44, Online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Kľúčové slová: vazovagálna synkopa – genetické polymorfizmy – dopamín betahydroxyláza – alfa adrenoreceptory – beta adrenoreceptory – alfa podjednotka G proteínov – beta podjednotka G proteínov – adenosínový receptor

Vazovagálna synkopa (VVS) je stavom so spontánne vznikajúcou prechodnou stratou vedomia, ktorá vzniká na základe globálnej hypoperfúzie mozgu z hemodynamických príčin. Je charakterizovaná rýchlym nástupom, krátkym trvaním a spontánnou úpravou. Patofyziologický podklad k týmto sta-

vom je náhly pokles systémového tlaku krvi (TK) a následnej hypoperfúzie mozgu. Náhle prerušenie cerebrálnej perfúzie počas 6 – 8 sekúnd je postačujúce na vznik synkopy. VVS sa priradzuje k reflexným synkopám, u ktorých sa predpokladá porucha na úrovni autonómneho nervového systému

Z Kliniky kardiológie UPJŠ a VÚSCH a s. v Košiciach, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 1. januára 2013; prijaté dňa 7. januára 2013

Adresa pre korešpondenciu: prof. MUDr. Peter Mitro, PhD., Klinika kardiológie UPJŠ LF a VÚSCH a.s., Ondavská 8, 040 11 Košice, Slovenská republika, e-mail: pmitro68@gmail.com



Obrázok 1 Patofyziologická klasifikácia synkop (Modifikované podľa 1)

Figure 1 Pathophysiological classification of syncope (Modified according to 1)

(ANS) (**obrázok 1**), konkrétne v jeho regulácii TK a srdcovej frekvencie (SF) (1).

Incidencia tohto ochorenia v populácii do 65 rokov v publikovaných prácach sa udáva od 35 – 39 % (2, 3). Mortalita na VVS je takmer nulová (4). Avšak toto ochorenie výrazne ovplyvňuje kvalitu života, najmä u pacientov s rekurentnými synkopami (5, 6). Pri vzniku synkopy v niektorých prípadoch dochádza k úrazu s nevyhnutnosťou traumatologického ošetrovania. Môže byť limitujúcim faktorom pri profesnom uplatnení sa pacienta a môže mať psychosociálne následky.

Etiopatogenéza

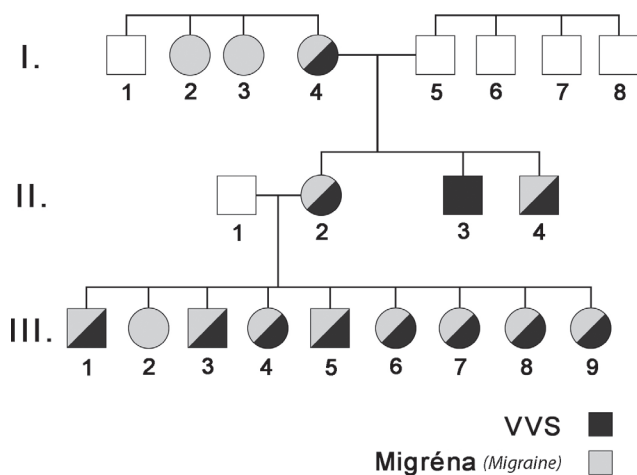
Aj napriek tomu, že VVS je pomerne známe a časté ochorenie, v jej patogenéze ostáva stále veľa nezodpovedaných otázok. Ide o reflexnú synkopu, kde hypoperfúzia mozgu vzniká v dôsledku náhlej inhibície sympatickej reflexnej aktivity, vazodilatácie a výslednej hypotenzie. Existuje viacero teórií, ktoré sa pokúšajú objasniť mechanizmy vzniku hypotenzie, bradykardie a následnej hypoperfúzie mozgu. V popredí stoja mechanizmy na úrovni autonómneho nervového systému, následne sem patria humorálne mechanizmy, cerebrovaskulárne mechanizmy, periférne vaskulárne mechanizmy, zmeny respirácie a v ostatnom

čase sa skúmajú rôzne génové polymorfizmy vo vzťahu k vazovagálnej synkope.

Familiárny výskyt VVS

Od roku 1985 boli publikované práce s VVS pacientmi, kde bol pozorovaný výskyt tohto ochorenia aj u iných členov danej rodiny (7 – 9). Je známa práca Marqueza (10), ktorý popísal výskyt neurokardiogénnej synkopy u 20-ročnej ženy, jej otca a ďalších troch súrodencov. Daas (11) popísal výskyt neurokardiogénnej synkopy u jednej rodiny v troch po sebe vyskytujúcich generáciách (**obrázok 2**). Autor v tejto rodine navyše popísal možnú asociáciu VVS s migrénou. Marquez taktiež popísal výskyt VVS u monozygotných dvojčiat v dvoch rodinách. V rodine chlapčenských dvojčiat synkopa u rodičov nebola prítomná. U rodiny dievčenských dvojčiat bola pozorovaná synkopa u matky, potvrdená pozitívitou head-up tilt testu (10).

V case-control a cohort štúdiách bol popisovaný familiárny výskyt tohto ochorenia v rozmedzí od 19 % po 94 % (12 – 17). Kleinknecht (12) popísal až 94 % výskyt familiárnej vazovagálnej synkopy u 103 pacientov, pričom 76 % bolo žien. Štúdie poukazujú na skutočnosť, že výskyt synkopy v rodinách probandov je vyšší u pacientov ženského pohlavia.



Obrázok 2 Výskyt vazovagálnej synkopy v troch po sebe idúcich generáciách v asociácii s migrénou (Modifikované podľa 11)

Figure 2 Pedigree of a family with comorbid vasovagal syncope and migraine in three generations (Modified according to 11)

VVS – Vazovagálna synkopa (vasovagal syncope)

Dve práce porovnávali familiárny výskyt synkopy u probandov s dokumentovanou VVS a u kontrolnej skupiny jedincov bez anamnézy synkopy. Bol tu pozorovaný signifikantný častejší výskyt synkopy u pacientov s VVS. Rozdiel medzi oboma skupinami bol 90 % vs 33 % a 66 % vs 41 % (13, 17). Na základe týchto údajov možno predpokladať istý vplyv dedičnosti na patogenézu tohto ochorenia.

Serletis (18) sa pokúsil na vzorke študentov popísať možné dedičné vzťahy v rodinách s výskytom neurokardiogénnej synkopy. Osoby s oboma synkopujúcimi rodičmi boli náchylnejšie na vznik synkopy v porovnaní s osobami, ktorých rodičia vznik synkopy neudávali. Ak sa synkopa vyskytovala u matky, pravdepodobnosť, že jej synovia a dcéry budú synkopovať bola vyššia, než ak by mali nesynkopujúcu matku. Otec s VVS signifikantne zvyšoval riziko synkopy u synov, ale nie u dcér. Zdá sa teda, že ženské pohlavie pacienta zvyšuje pravdepodobnosť vzniku synkopy u detí pacienta.

Autonómna reflexná regulácia tlaku krvi a pulzovej frekvencie

VVS je považovaná za reflexnú synkopu. Vzhľadom k tomu, že autonómny nervový systém (ANS) je najrýchlejší a primárny regulátor TK, boli postupne sledované gény, ktoré kódujú aktivitu jednotlivých morfológických a funkčných súčastí ANS.

ANS na reguláciu TK používa predovšetkým baroreflex. Regulácia TK baroreflexom by sa dala prirovnávať k regulácii rýchlosti a výkonu auta pri prechode menlivým terénom. Stálu rýchlosť auta zabezpečuje neustála súhra medzi plynovým

a brzdovým pedálom. V prípade neurokardiogénnej regulácie je plynovým pedálom sympatiková časť ANS a brzdou parasympatikus. Informácie o aktuálnej hodnote TK sú poskytované z baroreceptorov, najmä vysokotlakových v oblasti oblúka aorty a v karotickom sínuse. Tieto receptory sa zaraďujú k napäťovým alebo rozťažným. To znamená, že mechanické natiahnutie steny ciev v týchto štruktúrach je signálom pre ich stimuláciu. Pri tejto aktivácii baroreceptory vysielajú signály do vyšších centier o rôznej frekvencii impulzov. Pri náraste tlaku na stenu cievy je táto frekvencia impulzov vysoká, a naopak pri poklese tlaku sa frekvencia znižuje.

Informácia z baroreceptorov sa prenáša cestou n. vagus a n. glossopharyngeus do nucleus tractus solitarius (NTS), ktorý túto informáciu spracuje, vyhodnotí a upraví aktivitu parasympatikovej a sympatikovej časti ANS. Aktivitu NTS môžu ovplyvňovať vyššie centrá, ako napríklad limbický systém. Z NTS pokračuje informácia do nucleus ambiguus, ktorý predstavuje parasympatikovú časť a z tejto oblasti následne odchádza informácia cestou n. vagus do sinoatriálneho uzla v srdci a do artérií. Sympatiková vetva pokračuje z NTS cez kaudálnu ventrolaterálnu medullu do rostrálnej ventrolaterálnej medully. Následne signál putuje k interomediolaterálnym bunkám miechy a odtiaľ k efektorovým orgánom – cievam a srdcu (obrázok 3).

Výsledným efektom sympatikovej aktivity je nárast inotropie, chronotropie a cievej rezistencie, čoho výsledkom je nárast TK. Pri parasympatikovej aktivite dochádza k poklesu inotropie, chronotropie a vazodilatácii, čo má za následok pokles TK.

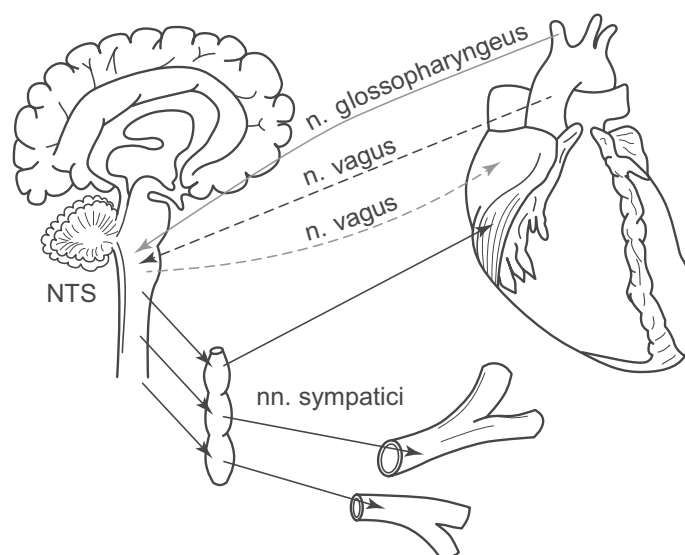
Kandidátne génové polymorfizmy

Predpokladaný význam špecifických genetických mechanizmov pri modulácii kardiovaskulárnej autonómnej nervovej regulácie sa zakladá na predstave, že môžu existovať isté polymorfizmy génov, ktoré ovplyvňujú dôležité súčasti signálnej kaskády ANS.

Tieto rôzne polymorfizmy sa môžu medzi sebou odlišovať v zmysle oslabenia alebo zosilnenia prenosu signálu v rámci určitej časti ANS. Prenos signálu v ANS sa uskutočňuje prostredníctvom neurotransmiterov, následne receptorov a na bunkovej úrovni druhých (intracelulárnych) poslov (second messengers). Na týchto troch úrovniach môže byť táto informácia rôzne modulovaná. Poukážeme na to pri prehľade doteraz publikovaných prác.

Dopamín betahydroxyláza

Noradrenalín je hlavný neurotransmitter sympatikového nervového systému. Vzniká konverziou dopamínu pomocou dopamín β -hydroxylázy (DBH). Aktivita tohto enzýmu



Obrázok 3 Baroreflexná regulácia tlaku krvi

Figure 3 Baroreflex regulation of blood pressure

v populácii kolíše a je ovplyvnená C1021T polymorfizmom génu pre DBH (19). Pri nízkej aktivite tohto enzýmu môže dochádzať k poklesu koncentrácie noradrenalinu a oslabeniu neurotransmisie sympatika.

Deinum (20) pozoroval v rodinách s týmto polymorfizmom extrémne nízke hodnoty koncentrácie DBH, čo sa u nich prejavovalo ťažkým ortostatickým syndrómom. Sorentino (21) vo svojej štúdii sledoval vzťah určitých polymorfizmov ku vazovagálnej synkope u 129 pacientov z Talianska s anamnézou VVS, ktorých následne podrobil polohovému testu a genotypizácii. Jeden zo sledovaných polymorfizmov bol aj vyššie spomínaný polymorfizmus pre DBH. V tomto prípade však nebola pozorovaná pozitívna korelácia medzi výsledkom polohového testu a polymorfizmami DBH.

Alfa a beta adrenoreceptory

Sledované boli aj polymorfizmy pre alfa a beta receptory sympatikového nervového systému. Alfa 1 adrenergický receptor sa predominantne vyskytuje vo vaskulárnom systéme. Pri jeho aktivácii dochádza k nárastu intracelulárneho vápnika a následne ku kontrakcii hladkého svalstva ciev. Bol popísaný Arg492Cys polymorfizmus génu tohto receptora, kde na 492. pozícii je zamenený arginín za cysteín (22). Ani v tomto prípade Sorentino (21) nepozoroval možný súvis tohto polymorfizmu s výsledkom polohového testu v jeho populácii pacientov s VVS.

Beta adrenoreceptory majú viacero rôznych funkcií, čo sa týka kardiovaskulárneho systému ide najmä o reguláciu srdcovej frekvencie, inotropie a relaxácie hladkého svalstva ciev.

Beta 1 receptory (ADRB1) sa predominantne nachádzajú v srdci a modulujú jeho frekvenciu a inotropiu. Naopak beta 2 receptory (ADRB2) sa nachádzajú najmä v cievnom systéme. V súvislosti s neurokardiogénnou synkopou boli sledované dva polymorfizmy beta 1 adrenoreceptorov, a to Ser49Gly a Arg389Gly. Variant Gly49 vykazoval vyššiu bazálnu receptorovú aktivitu, vyššiu desenzibilizáciu a rýchlejšiu down reguláciu po dlhodobej stimulácii agonistom v porovnaní so Ser 49 (23, 24). V Sorentinovej skupine pacientov so synkopou sa nepozorovala asociácia medzi týmto polymorfizmom a výsledkom testu na naklonenej rovine (21).

Čo sa týka druhého polymorfizmu Arg389Gly, pri Arg389 variante sa pozorovala vyššia afinita ku Gs proteínu ako pri Gly389, čo viedlo k 3 až 4-násobne väčšej aktivite adenylát-cyklázy po stimulácii receptora (25). Podobný nález popisovali aj iní autori, kde u jedincov s glycinom v pozícii 389 sa pozorovala nižšia kontraktilná odpoveď po stimulácii katecholamínmi (26). Táto nízka kontraktilná odpoveď by mohla mať súvislosť s patogenézou VVS. Pri stavoch hypotenzie organizmus potrebuje zvýšiť svoju kontraktilnú odpoveď, aby si udržal relatívne stály TK, pri nedostatočnej odpovedi sa to môže prejavovať synkopou. Marquez sledoval tento polymorfizmus u pacientov s VVS, ktorých následne podrobil polohovému testu. Popisoval pozitívnu koreláciu medzi 359Gly alelou a pozitívnym výsledkom polohového testu (27). Narozdiel od neho Sorentino vo svojej vzorke pozitívnu koreláciu nezistil (21).

Beta 2 receptory (ADRB2) sa nachádzajú predovšetkým v cievach. Regulujú TK prostredníctvom zmeny prievitu artérii. Doposiaľ boli sledované dva polymorfizmy ADRB2 génu v súvislosti so synkopou, a to Arg16Gly a Gln27Glu. Funkčný fenotyp týchto polymorfizmov sa na úrovni srdca

neodlišuje. Na úrovni vaskulatury však boli pozorované zmeny v miere vazodilatácie v závislosti od použitého agonistu a od spôsobu podania (systémovo alebo lokálne).

Tieto polymorfizmy majú za následok tiež odlišnosti v down-regulácii receptorov. Pri Gly16 variante dochádza k rýchlejšej down-regulácii ako pri Arg16. A naopak Glu27 variant je rezistentný na agonistom indukovanú down-reguláciu. Avšak pri Gly16Glu27 variante efekt Gly16 dominuje nad efektom Glu27 a tieto receptory podliehajú rýchlejšej down-regulácii ako pri Gln27 variante. Naproti tomu Arg16Glu27 variant bol kompletne rezistentný k down-regulácii (28). Navyše pri homozygotnej 16Gly alele bola pozorovaná oslabená vazodilatácia oproti ostatným alelám (22).

Wittwer (29) sa pokúsil zistiť, či tieto nálezy môžu mať súvislosť so zmenami TK po ortostatickej záťaži u zdravých jedincov. 120 zdravých jedincov bez anamnézy synkopy podrobil päťminútovému polohovému testu. Sledoval hemodynamické zmeny a hladiny noradrenalinu v plazme. Došiel k záveru, že Arg16Gly polymorfizmus súvisí s hemodynamickými zmenami počas ortostatickej záťaže. Arg16 homozygoti mali vyšší nárast srdcovej frekvencie, systémovej vaskulárnej rezistencie a hladín noradrenalinu (29). Sorentino (21) opäť súvislosť všetkých týchto polymorfizmov vo svojej práci u pacientov s VVS nepopísal.

G-proteíny

Pri prenose signálu od povrchových receptorov do vnútra bunky zohrávajú dôležitú úlohu G proteíny. Heterotrimerické G proteíny sú hlavným komponentom heptahelikálnych transmembránových receptorov, ktoré následne mediujú intracelulárne signály, ktoré sú zodpovedné za rôzne fyziologické funkcie. Pozostávajú z alfa, beta a gama podjednotky. Keďže alfa a beta adrenoreceptory sa viažu s G proteínmi, predpokladá sa možná účasť G proteínov na modulácii ANS v regulácii TK.

V ostatnom čase bol sledovaný polymorfizmus C825T génu kodujúceho $\beta 3$ podjednotku G proteínu (GNB3). Následne sa zistilo, že 825T alela bola vo vzťahu so zvýšenou G proteínovou aktiváciou (30). Matsunaga sledoval u zdravých Japoncov vzťah tohto polymorfizmu ku zmenám variability srdcovej frekvencie v ľahu a v stoj. Pozoroval vzťah tohto polymorfizmu k aktivite ANS. Zároveň poukázal na vyššie riziko rozvoja artériovej hypertenzie u nositeľov T alely (31). Leloneková sledovala tieto polymorfizmy u pacientov s VVS a porovnávala ich so zdravými pacientmi. Zistila, že CC genotyp bol častejší u pacientov s VVS, ale nepozorovala štatisticky významnú koreláciu (32). Takisto táto asociácia nebola potvrdená ani v ďalších štúdiách (21, 33). Leloneková sledovala aj polymorfizmus alfa podjednotky GNAS1-C393T. Tu taktiež nepozorovala pozitívnu koreláciu u pacientov s VVS (33). V našej predchádzajúcej publikácii sme nezistili rozdiely

v hemodynamických a autonómnych zmenách počas HUT v závislosti od rozličných variantov génového polymorfizmu T131C v géne pre GNAS1 (34).

Adenozínový systém

Aktivitu ANS môžu ovplyvňovať aj iné štruktúry, ktoré nie sú v priamej súvislosti s ANS, ale svojou činnosťou môžu modulovať výslednú odpoveď. Takouto substanciou je napríklad adenozín. Je známe, že adenozín má efekt na tonus ciev a atrioventrikulárny uzol prostredníctvom membránových receptorov (A1, A2A, A2B a A3). Aktivácia A2A receptorov vedie k vazodilatácii a bradykardii (35). Úloha adenozínových A2A receptorov pri kontrole srdcovej frekvencie a TK môže byť rozhodujúca pri hemodynamických zmenách počas synkopy. Predpokladá sa, že aktivita týchto receptorov môže modulovať odpoveď autonómneho nervového systému na hemodynamické zmeny.

Nedávne štúdie podporujú koncept, že endogénny adenozín môže byť mediátor, ktorý sprostredkúva vznik synkopy u pacientov s VVS. Tento koncept vychádza z vyšších plazmatických hladín adenozínu a adenozínového receptora pozorovaných počas pozitívneho polohového testu. Existuje tiež korelácia medzi nárastom koncentrácie plazmatického adenozínu a rýchlosťou nástupu HUT indukovanej synkopy (36, 37).

Wu na modeloch mačiek popísal možný inhibičný efekt adenozínu na presynaptickú transmisiiu v ANS, čo môže byť ďalší modulačný efekt adenozínu na ANS, ktorý by mohol mať vplyv na patogenézu VVS (38).

Tieto receptory sa navyše nachádzajú aj v oblasti mozgového kmeňa, ktorá je zapojená do baroreflexnej funkcie. Thomas in vitro u potkanov dokázal lokalizáciu týchto receptorov v oblasti NTS, ventrolaterálnej medule a rostrálnej oblasti mozgového kmeňa (39).

Adenozínový receptor je kódovaný génom, u ktorého bol popísaný polymorfizmus s označením C1976T, kde sa zamieňa cytozín za tymín v DNA na pozícii 1976. Saadjian (40) sledoval polymorfizmy adenozínových receptorov pri HUT. Pri tomto sledovaní došiel k trom zisteniam. U pacientov s vazovagálnou synkopou sa pozorovala nadmerná reprezentácia CC genotypu v porovnaní s pacientmi s negatívnym HUT. Naopak, keď HUT bol negatívny, variant TC bol častejší. Väčší počet spontánnych synkopálnych epizód na pacienta sa pozoroval u pacientov s CC genotypom.

Génové polymorfizmy a vazovagálna synkopa

Výsledky skúmania vyššie popísaných génových polymorfizmov, ktoré môžu modifikovať aktivitu ANS a podieľať sa na vzniku predispozície k VVS, sú nejednoznačné. Pri štúdiách

na pacientoch s VVS tieto pozorovania boli slabo reprodukovateľné. Prakticky neexistujú dve nezávislé štúdie, ktoré by dospeli pri sledovaní jednotlivých génových polymorfizmov u pacientov s VVS k rovnakým výsledkom. Problematika si vyžaduje ďalšie štúdium.

Je potrebné uviesť, že počet pacientov v týchto štúdiách bol nízky (v rozsahu 50 – 168), čo je pre potreby genetických štúdií málo. Aj samotný počet týchto štúdií je nízky. Existuje len málo štúdií od rôznych autorov, ktoré by sledovali ten istý polymorfizmus u pacientov s VVS. Ďalším problémom pri týchto štúdiách je samotné definovanie pacientov s VVS. V niektorých štúdiách je to na základe skórovacích systémov alebo len na základe anamnézy. Iba niektoré štúdie použili pri definovaní súboru pacientov výsledky testu na naklonenej rovine, k čomu sa pridávajú aj problémy so senzitivitou a špecifitou tohto testu. Taktiež doba ortostatickej záťaže u skúmaných subjektoch sa odlišovala.

Samotní pacienti v prácach sa významne odlišovali vo veľkej mierne počtom prekonaných synkop od jednej až dvoch za život po jednu až dve mesačne.

Pri genetickom výskume je nevyhnutné sa zamyslieť aj nad možnosťou vzájomného prepojenia viacerých génov v signalizačnej kaskáde. Napríklad, sú známe polymorfizmy beta adrenoreceptorov, ale aj beta3 podjednotky G proteínu. Oba sú v tesnej blízkosti a navzájom súvisia. V predchádzajúcich patofyziologických prácach sme si ukázali, že by mohli hrať významnú rolu v patogenéze VVS jednotlivu. Ale na prácach na pacientoch s VVS sa toto zistenie nepotvrdilo. Je možné, že by sa ich efekt naplno prejavil iba pri určitej zhode polymorfizmov oboch génov? K objasneniu tejto otázky sú potrebné veľké štúdie s väčším počtom pacientov a sledovanie vzťahu nielen k výsledku polohového testu, ale aj smerom k možnej spoločnej modulácii génových polymorfizmov v jednej signalizačnej kaskáde.

Okrem adenosínu existujú aj iné neurohumorálne substancie, ktoré vplyvajú na výslednú odpoveď pri polohovom teste a môžu sa podieľať na patogenéze VVS. Ide napríklad o endotelínový systém, renín-angiotenzínový systém, serotonínový systém a ďalšie. U pacientov s VVS bol popísaný možný vplyv génových polymorfizmov týchto systémov na predispozíciu k VVS.

Sorrentino vo svojej práci pozoroval koreláciu medzi 3A/4A polymorfizmom génu pre endotelín 1 a predispozíciu k VVS, zároveň pozoroval, že variant 4A sa spájal s vazodepresorickou reakciou počas polohového testu. Spolu s týmto polymorfizmom bol sledovaný aj polymorfizmus pre endotelínový receptor typ A. Avšak v tomto prípade sa nepozoroval vzťah k VVS (41).

Naša skupina publikovala výsledky sledovania vplyvu polymorfizmov génu pre enzým konvertujúci angiotenzín (I/D ACE), génu pre angiotenzinogén (M235) a génu pre angiotenzínový receptor ATR1 (A11666C) na hemodynamické zmeny a variabilitu srdcovej frekvencie počas head-up tilt testu.

Pozorovali sme asociáciu 1 166C varianty pre angiotenzínový receptor s hypotenziou a poklesom sympatického tonusu počas polohového testu (42). Asociáciu medzi vyššie uvedenými polymorfizmami a vznikom synkopy počas head-up tilt testu sme však, podobne ako iní autori, nezistili (42 – 44).

Čo sa týka serotonínového systému sa v súvislosti s VVS sledoval polymorfizmus génu pre serotonínový transportér. Avšak ani tu sa nepozorovala súvislosť s výskytom VVS (21, 44).

Záver

VVS je multifaktoriálne ochorenie, na ktorého patogenézu sa podieľa viacero činiteľov, ktoré sa môžu vzájomne ovplyvňovať. Určitú úlohu tu môže zohrávať aj genetická zložka.

Ako teda môže genetika prispieť k rozvoju poznatkov o vazovagálnej synkope?

Genetické štúdie by mohli ozrejmiť aj niektoré patofyziologické mechanizmy, ktoré sa uskutočňujú pri VVS. Stanovenie významu genetických faktorov nám môže pomôcť pochopiť vplyv environmentálnych faktorov. Tieto informácie by nám mohli pomôcť optimalizovať diagnostické a terapeutické možnosti VVS a prispieť k prekonaniu ťažkostí s aktuálnou klasifikáciou reflexnej synkopy.

Na zodpovedanie otvorených otázok genetických aspektov vazovagálnej synkopy je potrebný väčší počet štúdií a najmä štúdií s niekoľkonásobne vyšším počtom pacientov. Je potrebné súčasné sledovanie viacerých génov a ich vzájomných vplyvov. Takisto bude nevyhnutné zavedenie jednotných postupov diagnostiky a jednotných kritérií výberu pacientov za účelom možného porovnávania výsledkov jednotlivých štúdií.

Literatúra

1. Moya A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009;30:2631-2671.
2. Ganzeboom KS, et al. Lifetime cumulative incidence of syncope in the general population: a study of 549 Dutch subjects aged 35–60 years. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:1172-1176.
3. Sheldon RS, et al. Age of first faint in patients with vasovagal syncope. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:49-54.
4. Kapoor WN. Syncope. *N Engl J Med* 2000;343:1856-1862.
5. van Dijk N, et al. Quality of life within one year following presentation after transient loss of consciousness. *Am J Cardiol* 2007;100:672-676.
6. Rose MS, Koshman ML, Spreng S, Sheldon R. The relationship between health-related quality of life and frequency of spells in patients with syncope. *J Clin Epidemiol* 2000;53:1209-1216.
7. Cooper CJ, Ridker P, Shea J, Creager MA. Familial occurrence of neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med* 1994;331:205.
8. Mathias CJ, Deguchi K, Bleasdale-Barr K, Smith S. Familial vasovagal syncope and pseudosyncope: observations in a case with

- both natural and adopted siblings. *Clin Auton Res* 2000;10:43-45.
9. Talwar KK, Edvardsson N, Varnauskas E. Paroxysmal vagally mediated AV block with recurrent syncope. *Clin Cardiol* 1985;8:337-340.
10. Marquez MF, Urias KI, Hermosillo AG, Jardon JL, Iturralde P, Colin L, et al. Familial vasovagal syncope. *Europace* 2005;7:472-474.
11. Daas A, et al. Familial vasovagal syncope associated with migraine. *Pediatric Neurology* 2009;40(1):27-30.
12. Kleinknecht RA, Lenz J, Ford G, DeBerard S. Types and correlates of blood/injury-related vasovagal syncope. *Behav Res Ther* 1990;28:289-295.
13. Camfield PR, Camfield CS. Syncope in childhood: a case control clinical study of the familial tendency to faint. *Can J Neurol Sci* 1990;17:306-308.
14. Mathias CJ, Deguchi K, Bleasdale-Barr K, Kimber JR. Frequency of family history in vasovagal syncope. *Lancet* 1998;352:33-34.
15. Mathias CJ, Deguchi K, Schatz I. Observations on recurrent syncope and presyncope in 641 patients. *Lancet* 2001;357:348-353.
16. Newton JL, Kenny R, Lawson J, Frearson R, Donaldson P. Prevalence of family history in vasovagal syncope and haemodynamic response to head up tilt in first degree relatives: preliminary data for the Newcastle cohort. *Clin Auton Res* 2003;13:22-26.
17. Kleinknecht RA, Lenz J. Blood/injury fear, fainting and avoidance of medically-related situations: a family correspondence study. *Behav Res Ther* 1989;27:537-547.
18. Serletis A, Rose S, Sheldon AG, Sheldon RS. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur Heart J* 2006;27:1965-1970.
19. Zabetian CP, et al. A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine β -hydroxylase activity: evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus. *Am J Hum Genet* 2001;68:515-522.
20. Deinum J, et al. DBH gene variants that cause low plasma dopamine β hydroxylase with or without a severe orthostatic syndrome. *J Med Genet* 2004;41:e38.
21. Sorrentino S, et al. Lack of association between genetic polymorphisms affecting sympathetic activity and tilt-induced vasovagal syncope. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2010;155:98-103.
22. Snapir A, et al. Effects of common polymorphisms in the α 1A-, α 2B-, β 1- and β 2-adrenoreceptors on haemodynamic responses to adrenaline. *Clin Sci (Lond.)* 2003;104: 509-520.
23. Levin MC, et al. The myocardium-protective Gly-49 variant of the beta 1-adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down-regulation. *J Biol Chem* 2002;277:30429-30435.
24. Rathz DA, et al. Amino acid 49 polymorphisms of the human beta1-adrenergic receptor affect agonist-promoted trafficking. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;39:155-160.
25. Mason DA, et al. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta1-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 1999;274:12670-12674.
26. Rosée K, et al. The Arg389Gly b1-adrenoceptor gene polymorphism determines contractile response to catecholamines. *Pharmacogenetics* 2004;14:711-716.
27. Márquez MF, et al. The Arg389Gly beta1-adrenergic receptor gene polymorphism and susceptibility to faint during head-up tilt test. *Europace* 2007;Aug;9(8):585-588.
28. Brodde OE, Bruck H, Leineweber K. Cardiac adrenoceptors: physiological and pathophysiological relevance. *J Pharmacol Sci* 2006;100:323-337.
29. Wittwer ED, et al. β -1 and β -2 adrenergic receptor polymorphism and association with cardiovascular response to orthostatic screening. *Auton Neurosci* 2011;Oct 28;164(1-2):89-95.
30. Siffert W. Association of a human G-protein beta3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet* 1998;18:45-48.
31. Matsunaga . Association of C825T Polymorphism of G Protein β 3 Subunit With the Autonomic Nervous System in Young Healthy Japanese Individuals. *AJH* 2005;18:523-529.
32. Lelonek M, et al. Vasovagal patients and C825T polymorphism in the genotype encodes the B3 subunit of the human G protein. *Journal of Electrocardiology* 2007;40:S1–S77 S65.
33. Lelonek M, et al. Genetic insight into syncope tilted population with severe clinical presentation. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2009;147:97-100.
34. Mitro P, et al. T131C polymorfizmus génu pre alfa-podjednotku G proteínu (GNAS1) u pacientov s vazovagálnou synkopou. *Ateroskleróza* 2008;12(3-4):21-25.
35. Shryock JC, et al. Adenosine and adenosine receptors in the cardiovascular system: biochemistry, physiology and pharmacology. *Am J Cardiol* 1997;79:2-10.
36. Saad战略ian AY, et al. Role of endogenous adenosine as modulator of syncope induced during tilt testing. *Circulation* 2002;106:569-574.
37. Carrega L, et al. Increased expression of adenosine A2A receptors in patients with spontaneous and head-up tilt induced syncope. *Heart Rhythm* 2007;4:870-876.
38. Wu LG. Adenosine inhibits evoked synaptic transmission primarily by reducing presynaptic calcium influx in area CA1 of hippocampus. *Neuron* 1994;May;12(5):1139-1148.
39. Thomas T, et al. Localization and action of A2A receptors in regions of the brainstem important in cardiovascular control. *Neuroscience* 2000;95:513-518.
40. Saad战略ian AY, et al. Head-up tilt induced syncope and adenosine A2A receptor gene polymorphism. *Eur Heart J* 2009;30(12):1510-1515.
41. Sorrentino S. Endothelin system polymorphisms in tilt test-induced vasovagal syncope. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2009;341:1218-1224.
42. Mitro P, et al. Hemodynamic parameters and heart rate variability during a tilt test in relation to gene polymorphism of renin-angiotensin and serotonin system. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;Dec;31(12):1571-1580.
43. Newton JL, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphisms in vasovagal syncope. *Europace* 2005;7:396e399.
44. Mudrakova K, et al. Gene polymorphisms of renin angiotensin system and serotonin transporter gene in patients with vasovagal syncope. *Bratisl Lek Listy*. 2009;110(2):73-76.