

ULOGA ALFA ADRENERGIČKOG SISTEMA U REGULACIJI PULPNE CIRKULACIJE

Hamijeta Ibričević*, Nebojša Đorđević**, Eva Juhas-Paišić***

* Katedra za dječju i preventivnu stomatologiju Stomatološkog fakulteta u Sarajevu,

** Lek, Ljubljana, *** Zavod za fiziologiju Veterinarskog fakulteta u Sarajevu

Primljeno: 21. 11. 1988.

Sažetak

Pulpna cirkulacija je mikrocirkulacija, čija je primarna funkcija transport nutritivnih i povratak otpadnih metaboličkih produkata. Obzirom da je pulpa okružena tvrdim dentinskim oklopom, od posebne je važnosti za njeno normalno funkcioniranje u fiziološkim prilikama i za preživljavanje u patološkim stanjima, da regulacija cirkulacije kao i nivoi intra- i ekstracelularne tekućine budu dobro regulirani. U toj regulaciji presudnu ulogu ima alfa adrenergički sistem sa svim svojim komponentama.

Ključne riječi: zubna pulpa, cirkulacija, alfa adrenergički receptori

Otkriće da krvni sudovi variraju u svom odgovoru na fiziološke stimulanse skrenulo je pažnju na činjenicu da su vaskularni glatki mišići daleko od uniformnosti po svojim funkcionalnim osobinama. Sada je dobro poznato da se krvni sudovi istog anatomskog tipa na različitim mjestima ponašaju drugačije. Ta razlika potiče od vrste i obima inervacije dotičnog krvnog suda te od tipa i gustoće receptora prisutnih u vaskularnom glatkom mišiću.

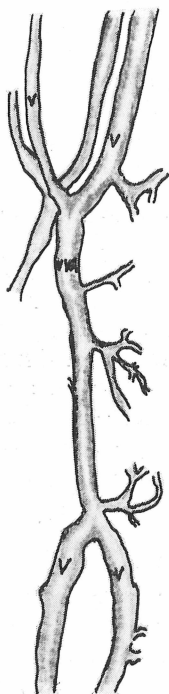
Ispitivanja determinacije vrste i broja receptora u pojedinim segmentima cirkulacije, postala su imperativ farmakologa i fiziologa koji se bave problemom cirkulacije.

Što se tiče uloge vegetativnog nervnog sistema u regulaciji pulpne cirkulacije doskoro i nije bilo nikakvih podataka, što je prvenstveno posljedica metodoloških poteškoća.

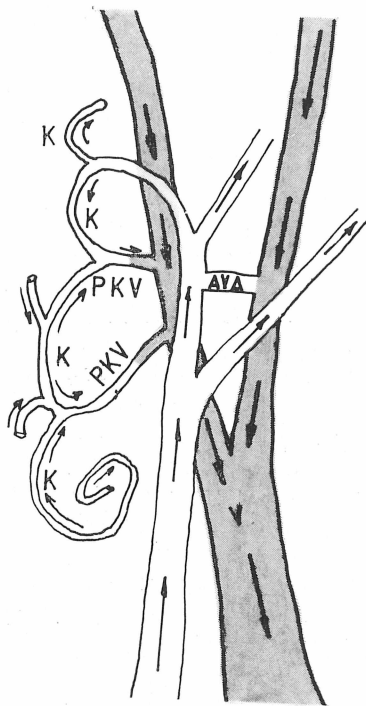
Inače osnov za funkcionalna istraživanja čine dobri anatomsko histološki podaci, a u tome smislu krvni sudovi dentalne pulpe zastupljeni su u velikom broju.

Lepkovski je 1987. godine pokazao da grana arterije alveolaris inferior ulazi u zubnu papilu i da je zubni zamac obilno vaskulariziran (1).

Mnogo kasnije su dati detaljni opisi anatomije i histologije krvnih sudova dentalne pulpe (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Inače zub kroz svoje razvojne faze ima različito razvijenu vaskularnu mrežu. U preeruptivnom stadiju, u vrijeme kompletno formirane krune, vaskularna mreža je jako bogata, a čine je mnoge arterije i vene i brojne kapilare. U fazi razvijenog korijena s nezatvorenim apeksom na periferiji postoje tri razine cirkulacije: (1) terminalna kapilarna mreža oblika spljoštenih omči, (2) ispod kapilarna mreža, a ispod nje (3) venule. U maturacionom stadiju ove tri razine se gube i na periferiji postoji samo terminalna kapilarna mreža koja se drenira u venule (11). Inače krvni sudovi zrele pulpe pokazuju neke morfološki specifične oblike kao što su venulno-venozne anastomoze (slika 1) arteriolo-venularne anastomoze (slika 2), i arteriolarne omče oblika slova »U« (slika 3) smještene u radikularnom dijelu pulpe.



Slika 1. Venulno-venularne anastomoze

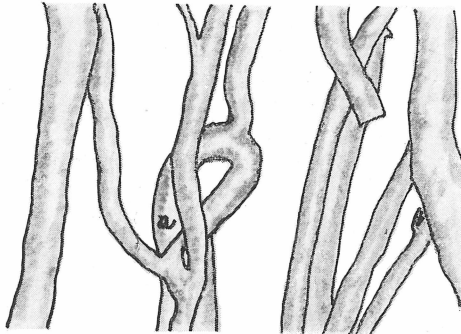


Slika 2. Arteriolo-venularne anastomoze

Najveći krvni sud zubne pulpe je arteriola, građena od tri uobičajena koaksijalna sloja: tunica intima, media i adventicia. Na granici medije i adventicije nalaze se nemijelinizirani nervni završeci koji prave mio-neuralne ili neuro-efektorne veze preko kojih se posredstvom neurotransmi-

tera ostvaruje vazomocija. Većinu krvnih sudova pulpe čine kapilare čije endotelne ćelije sadrže aktin, a možda i miozin (12).

Pulpne arteriole prije grananja u kapilarnu mrežu prave spomenute anastomoze s venulama i vjerojatno na taj način se uspostavlja alternativni cirkulatorni put u pulpi (13).



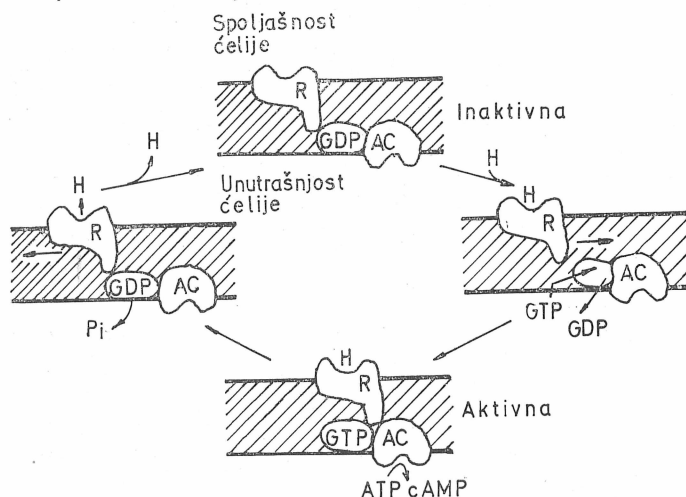
Slika 3. Arteriolarne omče u obliku slova »U«

Postojanje morfološki jedinstvenih oblika krvnih sudova dentalne pulpe upućuju na pretpostavku da je regulacija pulpne cirkulacije vrlo kompleksna i da svi ti morfološki jedinstveni oblici krvnih sudova imaju veliku ulogu u toj regulaciji. Kapilarna permeabilnost, krvni tok i krvni volumen su faktori koji definiraju stanje mikrocirkulacije. Krvni tok u svim tkivima je uglavnom reguliran tokom i vaskularnom rezistencijom po Poiseuilleovom zakonu (14). Vaskularna rezistencija je uglavnom determinisana prečnikom krvnog suda koji se može mijenjati na dva načina: aktivno, tj. promjenom tonusa vaskularnog glatkog mišića i pasivno pritiskom na zid krvnog suda. Glavni regulator vaskularne rezistencije je tonus vaskularnog glatkog mišića, koji se može mijenjati pod utjecajem različitih faktora: metaboličkih, termogenih i neurogenih. Predominantnu ulogu u regulaciji vaskularnog tonusa ima vegetativni nervni sistem (15) i gotovo sa sigurnošću se može reći da su oba njegova dijela i adrenergički i kolinergički uključeni u tu regulaciju (16). Ipak prevladavajuću ulogu ima adrenergički dio.

Živčana kontrola se ostvaruje posredstvom brojnih receptora smještenim na vaskularnim glatkim mišićima i živčanim završecima.

Dale je 1906. godine pretpostavio da postoje različiti adrenergički receptori na mioneuralnoj vezi i da jedni posreduju eksikatorne, a drugi inhibitorne efekte (17). Tek je 1948. godine Alquist postavio teoriju o postojanju različitih receptora i nazvao ih alfa i beta receptorima. Teorija je bila bazirana na farmakološkim principima prema potentnosti pet različitih kateholamina na različitim fiziološkim modelima.

Lands i saradnici su 1967. godine kategorizirali beta receptore na β_1 i β_2 dokazujući da beta receptori nisu homogena populacija. Inače beta receptori postoje u većini tkiva sa istim farmakološkim svojstvima kod svih vrsta sisara (18), i njihov osnovni biohemijski mehanizam djelovanja ide preko aktivacije adenilat ciklaze (slika 4).



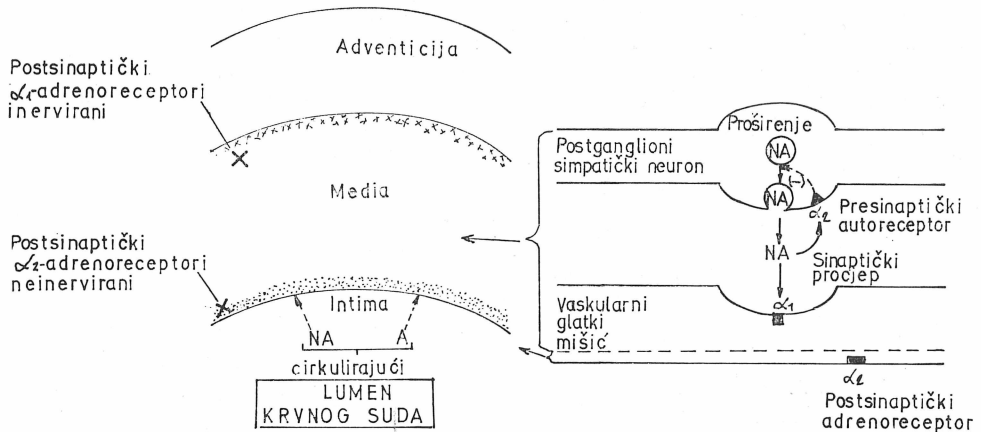
Slika 4. Mehanizam aktivacije beta receptora (po Montgomeriju)

Alfa adrenoceptori imaju komplicirani mehanizam djelovanja što je vjerojatno i jedan od razloga što su spoznaje o njima otkrivene nešto kasnije, a neki detalji ni do danas nisu razjašnjeni.

Dijele se na α_1 i α_2 subpopulacije. Po anatomskoj lokalizaciji α_1 adrenoceptori su locirani postsinaptički dok α_2 postoje i na pre i na postsinapsi (slika 5).

Važeća podjela alfa adrenoceptora je nastala na temelju relativne potentnosti agonista i relativnom afinitetu za antagoniste.

Presinaptički alfa adrenoceptori su isključivo α_2 tipa i njihovom stimulacijom dolazi do smanjenja oslobađanja neurotransmitera sa simpatičkog terminalnog nervnog završetka (19). Stimulacijom postsinaptičkih α_1 i α_2 adrenoceptora nastaje vazokonstrikcija (19, 20). Fiziološka uloga α_1 adrenoceptora je u održavanju vaskularnog tonusa, dok uloga α_2 postsinaptičkih adrenoceptora nije do kraja razjašnjenja (21). Alfa adrenoceptori su locirani u sinapsi i reagiraju isključivo na neuronsko oslobođeni noradrenalin, dok α_2 postsinaptički adrenoceptori reagiraju na cirkulirajuće kateholamine jer su locirani ekstra sinaptički (21). Blokodom presinaptičkih α_2 adrenoceptora nastaje pojačano oslobađanje neurotransmitera s nervnog završetka, dok blokodom postsinaptičkih alfa adrenoceptorskih subpopulacija dolazi do vazodilatacije tako što se ukida efekat vazokonstriktorno potentnih kateholamina noradrenalina i adrenalina.



Slika 5. Anatomska lokalizacija alfa adrenergičkih receptora (modificirano po van Zwieten)

Što se tiče uloge vegetativnog nervnog sistema u regulaciji pulpne cirkulacije, a posebno adrenergičkog sistema, podaci su oskudni, a djelom i kontradiktorni (22). Zna se da se simpatički nervni završeci pojavljuju u pulpi za vrijeme formiranja zubnog zametka istovremeno sa pojavom prvih krvnih sudova (11), dok se mijelinizirani nervni završeci javljaju mnogo kasnije za vrijeme kliničke pojave zuba (23).

Oko krvnih sudova dentalne pulpe opisana su dva tipa nemijeliniziranih nervnih završetaka, jedni s vakuolarnim proširenjima — granulirani — adrenergički i drugi agranulirani holinergički (24). Acetilholin esterazno pozitivna nervna vlakna na nekim krvnim sudovima pulpe otkrili su Pohto i Antila (1968), a potvrdu o holinergičkoj prirodi tih vlakana dali su Kuletova (1968) i Avery (1974).

Adrenergička nervna vlakna uz krvne sudove pulpe viših sisara i ljudi su dokazana suvremenim histokemijskim metodama, tako je Avery (1980) i brojčano odredio adrenergičke nervne završetke u pulpi mišjih molara. Najveću koncentraciju je pronašao u rogovima pulpe i to 121, u centralnoj koronarnoj regiji 78, a svega u korjenjima dijelu pulpe. Ovako obimna adrenergička inervacija krvnih sudova pulpe, bila je povod mnogima pa i samom Avery za pretpostavku da regulacija pulpne cirkulacije ide preko adrenergičkog sistema.

Što se tiče vrste receptora, na krvnim sudovima pulpe, podaci su kontradiktorni vezani za beta receptore (25, 26), dok su alfa adrenergički receptori dokazani (25, 26, 27). Stimulacija cerviksnog simpatičkog ganglija ili infuzija noradrenalina dovodi do redukcije pulpne protoka krvi, koja može biti uklonjena alfa adrenoceptorskim antagonistom fentolaminom (27).

Ova redukcija se ostvaruje aktivacijom alfa adrenoceptora krvnih sudova dentalne pulpe (25, 26, 27). Naša istraživanja su pokazala postojanje obje alfa subpopulacije adrenoceptorske na krvnim sudovima dentalne pulpe (neobjavljeni rezultati). Kontradiktorni podaci o beta receptorima dentalne pulpe su rezultat različitog tumačenja rezultata farmakološke identifikacije tih receptora. Naime, paradoksalan pad pulpnog protoka krvi nakon inraartrijalnog davanja izoprenalina—agoniste beta adrenoceptora— (25) je protumačen da se javlja kao posljedica aktivacije alfa adrenoceptora, a da beta adrenoceptori ne postoje. Kim (1985) je koristeći propanol — antagonistu beta adrenoceptora kao pretretman izoprenalinu, uspio da ukloni efekte izoprenalina (pulpni protok je ostao nepromijenjen za vrijeme zajedničkog davanja) te na osnovu ovih eksperimenata utvrdio postojanje beta receptora. Paradoksalan pad pulpnog protoka krvi kroz dentalnu pulpu dolazi kao posljedica aktivacije beta receptora nakon čega nastaje vazodilatacija arteriola koje potom vrše pritisak na venule.

Sasvim je izvjesno da su potrebna dodatna istraživanja sa objektivnijim metodama kao što su radio-ligand studije receptora koje će precizno dati odgovore da li postoje beta receptori.

U pulpi su opisani i rijetki mehanoreceptori za koje se pretpostavlja da mogu učestvovati u regulaciji intrapulpnog pritiska (13). U perivaskularnim nervima pulpe pronađeni su neuropeptidi (NPY) i pretpostavlja se da su i oni uključeni u simpatičkoj vaskularnoj kontroli dentalne pulpe.

ZAKLJUČAK

Na osnovu dosadašnjih spoznaja o ulozi alfa adrenergičkog sistema u regulaciji pulpne cirkulacije možemo pretpostaviti da je ona velika i vrlo značajna. Tek na osnovu dodatnih istraživanja moći će se reći sa sigurnošću koliki je to udio i koji su sve faktori uključeni u regulaciji vaskularnog tonusa krvnih sudova dentalne pulpe. Može se pretpostaviti da i neki drugi receptori, kao i u drugim vaskularnim sistemima, participiraju u regulaciji vaskularnog tonusa, a samim tim i protoka krvi kroz pulpu.

THE ROLE OF ALPHA ADRENERGIC SYSTEM IN THE REGULATION OF PULPAL CIRCULATION

Summary

Pulpal circulation is microcirculation, whose primary function is to transport the nutritive and return the waste metabolic products. As pulp is surrounded by a solid dentin sheath, proper regulation of its circulation, and of intra- and extracellular fluid levels, is of utmost importance for the normal function of the pulp in physiologic conditions as well as for its survival in pathologic states. The alpha adrenergic system with all its components plays a key role in this regulation.

Key words: dental pulp, blood circulation, alpha adrenergic receptors

Literatura

1. KIM S. Regulation of pulpal blood flow. *J Dent Res* 1985; 64:590—596.
2. BOLING L R. Blood vessels of the dental pulp. *Anat Rec* 1942; 82:25—37.
3. HAN S S, AVERY JK. The ultrastructure arterioles of hamster dental pulp. *Anat Rec* 1963; 145:549—572.
4. KUKLETOVA M. An electron-microscopic study of the lymphatic vessels in the dental pulp in the calf. *Arch Oral Biol* 1970; 15:1117—1124.
5. EFINGER F F. Die mikromorfologie der menschlichen zahnpulpa Carl Hanser Verlag, München. 1970; pp 1—159.
6. HARIS R, GRIFFIN C.J. The ultrastructure of small blood vessels of the normal human dental pulp. *Aust J Dent* 1971; 16:220—226.
7. GANGLES VON P, MONHG M. Die mophologische differenzierung von Kapillaren der Pulpa dentis. *Zahn Mund Kieferheilk* 1980; 68:198—206.
8. DAHL E, MJOR I. The fine structure of vessels in the human dental pulp. *Acta Odont Scand* 1973; 31:223—230.
9. CORPRON RE, AVERY JK, LEE SOO D. Ultrastructure of terminal pulpal blood vessels in mouse molars. *Anat Rec* 1974; 179:527—540.
10. PROVENZA DV, The blood vascular supply of the dental pulp with emphasis on capillary circulation. *Circ Res* 1958; 6:213—218.
11. VAN HASSEL HJ. Physiology of the human dental pulp. *Oral Surg* 1971; 32:126—134.
12. AVERY J. Repair potential of the pulp. *J Endod* 1981; 7:205—212.
13. MEYER MW. Methodologies for studying pulpal hemodynamics. *J Endodont* 1980; 6:466—472.
14. TONDER KJ, AUKLAND K. Blood flow in the dental pulp in dogs measured by local H_2 gas desaturation tehniqe. *Arch Oral Biol* 1974; 20:73—79.
15. VAN ZWEITEN PA. Receptor involved in the regulation of vascular tone. *Drug Res* 1983; 35:(II) 12a 1904—1909.
16. VAN ZWEITEN PA, TIMMERMANS PBMWM. BRUMELEN P. Role of alpha adrenoceptors in antihypertension drug teatlent. *Am J Med* 1984; 5:17—25.
17. BYLAND DB. Heterogeneity of alpha₂-adrenergic receptor. *Pharmacol Biochem Behav* 1985; 22:835—843.
18. ELAVAHAN NA, GRATH JC. Are human vascular alpha-adrenoceptors atypical. *J Cardiovasc Pharmacol* 1984; 6:208—210.
19. LANGER SZ. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Ren* 1981; 32:337—337.
20. STARKE K. Alpha-adrenoceptor subclassification. *Rev Physiol* 1981; 88: 199—236.
21. LANGER SZ, SHEPERSON NB. Recent developments in vascular smooth muscle paharmacologu: the postsynaptic alpha₂-adrenoceptor. Elsevier Biomedical Press. 1982; 440—444.
22. TONDER KJ, NESS G. Nervous control of blood flow in the pulp in dogs. *Acta Physiol Scand* 1978; 104:13—23.
23. JCHANSEN E. Ultrastructure of dentin. In structure and chemical organizatino of teeth. Vol II AEV Miles New York Academic Press, pp 35—74. 1967. York Academic Press, pp 35—74. 1967.
24. ARWILL T, EDWALL L, JAN LJ, OLGART L, SVENSON SE. Ultrastructure of nerves in the dental pulp border zone after sensory and autonomic nerve transection in the cat. *Acta Odontol Scand* 1973; 31:273—281.
25. TONDER JK. Effect of vasodilating drugs on external carotid and pulpal blood flow in dogs: »Stealing« of dental perfusion pressure. *Acta Physiol Scand* 1976; 97:75—87.
26. KIM S, TROWBRIDGE HO, DORSHIER-KIM JE. The influence of 5-hydroxytriptamine (serotonin) on blood flow in the dog pulp. *J Dent Res* 1986; 65:682—685.
27. IBRIČEVIĆ H. Mjesto i uloga alfa adrenergičkih receptora na krvnim sudovima pulpe i mogućnost regulacije protoka posredstvom selektivnih agonista i antagonista. Doktorska disertacija. 1987. Univerzitet Sarajevo.