

Neuroendokrinní účinky inhalační terapie brómovými a jódovými vodami lázní v Salsomaggiore

Klinický institut všeobecného lékařství a léčebné terapie Univerzity v Parmě
Ředitel: Prof. M. Passeri
Lázně Salsomaggiore*

V. Coiro, G. Varacca*, R. Volpi, A. Sacconi, M. Bocchi*, M. Passeri

Shrnutí

Neuroendokrinní účinky inhalační terapie slanou brómo-jodovou vodou z termálních pramenů v Salsomaggiore.

Aby bylo možno vyhodnotit, zda inhalační terapie slanou bromo-jodovou vodou z termálních pramenů lázní Salsomaggiore upravuje aktivitu hypotalamicko-pituitární-adrenální osy, bylo osm běžných mužských pacientů (střední věk +/- SE, 44,25 +/- 3,64 let) podrobena standardní inhalační terapii dvakrát denně po dobu 15 dnů.

Každá aplikace spočívala v proudu páry z 1 litru vody o teplotě 37°C, tlaku nad 1,5 atm., tvořících částičky o průměru 8-12 μ.

Vzorky krve byly odebírány ve dnech 1, 8 a 15 jak před, tak po ranní inhalační terapii v 8:30 hod. pacientům, kteří od předchozího večera nepřijímali potravu a odpočívali.

Tyto vzorky byly použity pro měření cirkulačních hladin hormonu kortikotropinu (ACTH), kortizolu a beta-endorfinu jako ukazatelů aktivity hypotalamicko-pituitární-adrenální osy. Zároveň byly měřeny hladiny prolaktinu (PRL) a růstového hormonu (GR) v séru jako ukazatelů specifického stresu. Výsledky neukázaly žádnou významnou změnu hladin GH a PRL v séru v průběhu celé doby inhalační terapie.

Naproti tomu hladiny beta-endorfinu v plazmě vykazaly slabě výrazný nárůst (ve srovnání s 1. dnem) po inhalaci 8. dne a zjevnější nárůst jak před, tak po inhalaci 15. dne. Také hladiny ACTH v plazmě a kortizolu v séru byly 15. den výrazně vyšší než 1. den. Dále 15. den významně vzrostly těsně po inhalaci cirkulační hladiny beta-endorfinu, ACTH a kortizolu. Při sloučení údajů byly k 15. dni před a po inhalaci pozorovány výrazné kladné korelace mezi hladinami ACTH a beta-endorfinu. Tyto údaje ukazují, že cyklus inhalační terapie slanou brómo-jodovou vodou v délce 15 dnů je schopen aktivovat hypotalamicko-pituitární-adrenální osu. Tato aktivace pak může přispět ke zlepšení chronických zánětlivých chorob postihujících dýchací orgány a k zavedení dobře známého stavu pohody doprovázejícího termální terapii.

Úvod

Klinické zkušenosti v oblasti termálních lázní vyzdvihují příznivé účinky lázeňské terapie ze somatického, psychologického a fyzikálního hlediska, a to v širokém spektru organických nemocí. Četné terapeutické indikace termální léčby zahrnují organismus jako celek v průběhu léčby s případným zapojením endokrinního systému. Nicméně v literatuře se vyskytuje pouze několik málo studií o hormonálních změnách, k nimž během terapie dochází.

Například v průběhu balneoterapie bromovými a jódovými vodami (1) či dokonce bahenní terapie (2) byla prokázána aktivace adrenokortikálního systému a beta-endorfinu. Aktivace hypotalamicko-pituitární funkce je možná zejména v případě terapie termální inhalací. Je skutečně pravděpodobné, že atomizace termální vody v průběhu aerosolové procedury, zejména při tvorbě částic o průměru větším než 8-10 μ (3), bude mít za následek absorpci aktivních látek prostřednictvím čichových cest.

Skutečnost je taková, že prostřednictvím děrované ploténky kosti čichové prochází množství léků a drog, jakož i nikotinu vstřebávaného při kouření. Tímto způsobem se dostává k hypotalamicko-pituitárním strukturám mnoho látek, čímž vyvolávají změny jedné nebo více pituitárních sekrecí (4-6). V této studii jsme hodnotili vliv běžného cyklu inhalační terapie bromovými a jódovými vodami Salsomaggiore na hypotalamicko-pituitární-adrenální osu a na sekreci beta-endorfinu v hypofýze. Cirkulační hladiny růstových hormonů (GH) a prolaktinu (PRL) byly také měřeny jako nespecifické stresové markery.

Materiály a metody

Studie se zúčastnilo 8 normálních mužských pacientů (průměrný věk \pm SE: $44,25 \pm 3,64$) v dobrém zdravotním stavu. Tělesná hmotnost všech subjektů byla v rámci 10% jejich ideální hmotnosti. Žádný z nich neměl zdravotní záznamy, klinické zprávy ani laboratorní výsledky ukazující vysoký tlak, nemoci orgánů nebo endokrinně metabolické nemoci. Konzumace alkoholu byla pod 300 g lihu týdně. Experimenty byly zahájeny v 8:00 hod. (den 1) v zařízení Berzieri v Salsomaggiore (PR).

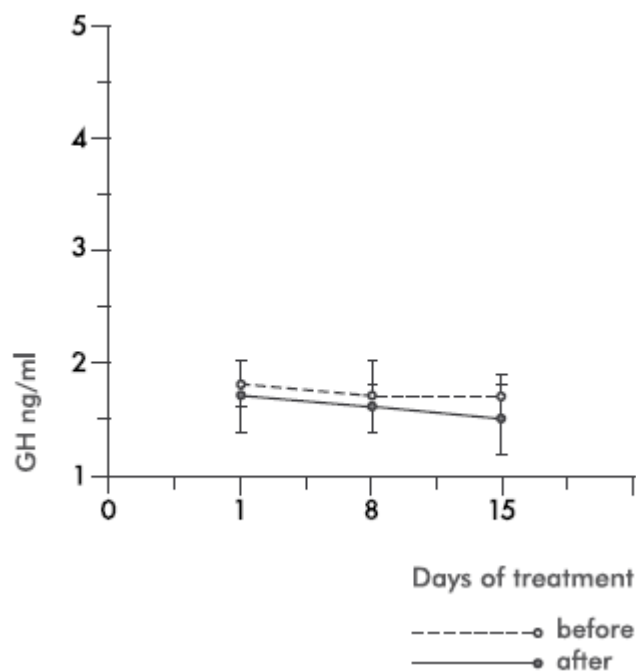
Pacienti měli od předchozího večera prázdné žaludky, byli usazeni u nečinných inhalačních zdrojů po dobu přibližně 20 minut po zavedení žilního katetru pro pomalou intravenózní infúzi fyziologického roztoku (0,9% NaCl). V čase 0 byl odebrán referenční krevní vzorek a byla zahájena standardní inhalační terapie s 1 litrem bromové a jodové lázeňské vody (teplá inhalace (37°C) - vlhká s přímým proudem prostřednictvím tlakového parního zařízení s tlakem vyšším než 1,5 atmosféry a s tvorbou částic o průměru 8-12 μ) po dobu přibližně 15-17 minut. Po skončení této doby byl katetr vyjmut a byl odebrán druhý krevní vzorek. Ve dvou následujících týdnech pacienti podstoupili kompletní cyklus inhalační terapie sestávající z 2 inhalací denně (ráno a odpoledne). Uprostřed termální léčby (8. den) a na jejím konci (15. den) byly provedeny další dva experimenty. Tyto testy byly provedeny stejným způsobem jako test provedený 1. den.

Bezprostředně po odběru každého vzorku byla krev umístěna do zkumavek ke zkouškám séra na hladiny GH, PRL a kortizolu a do zkušebních zkumavek udržovaných v chladu s obsahem kyseliny ethylendiamintetraoctové (70 μ l 15% roztoku) a 250 μ l aprotininu Trasylol, 2500 jednotek inaktivačního kalikreinu - Miles Pharmaceuticals) pro dávkování ACTH a beta-endorfinu. Sérum a plazma byly separovány prostřednictvím odstřeďování (3000 x g po 10 minut). Odstřeďování plazmy bylo prováděno při teplotě 4°C . Vzorky byly uchovávány při teplotě -20°C do okamžiku dávkování výše uvedených hormonů.

Dávkování

Beta-endorfin a ACTH byly analyzovány metodou IRMA pomocí komerčně dostupné soupravy (Sorin, Saluggia Vc) o citlivosti 2,5 pmol/L resp. 10 pg/ml. GH, PRL a kortizol byly analyzovány metodou RIA pomocí komerčně dostupné soupravy (Boehringer Mannheim) o citlivosti 0,5 ng/ml, 1 ng/ml resp. 0,1 μ g/dl.

Výsledky variačních koeficientů pro inter a intra dávkování byly 6% resp. 10% pro ACTH, 7% resp. 10% pro beta-endorfin, 4% resp. 7% pro PRL, 3% resp. 7% pro GH a 3,7% resp. 7,5% pro kortizol. Údaje byly statisticky analyzovány pomocí Studentova testu pro párová data případně pomocí Spearmanova koeficientu lineární korelace r.



Obr. 1: (Před - Po) Koncentrace GH v séru u 8 běžných pacientů před a po inhalaci bromových a jodových vod v lázních Salsomaggiore v průběhu cyklu 15 dnů inhalací. Každý bod představuje průměr pozorování \pm SE.

Výsledky

Koncentrace OH a PRL v séru se během obou dvou týdnů inhalační terapie nezměnily, ani nevykazovaly významné odchylky způsobené inhalací prováděnou ve dnech experimentu 1, 8 a 15 (obr. 1 a 2). Cirkulační hladiny ACTH (obr. 3) a kortizolu (obr. 4) vykazují podobné výsledky před a po inhalační terapii prováděné ve dnech 1 a 8. Významný nárůst v cirkulačních koncentracích ACTH a kortizolu ve srovnání s hodnotami dne 1 ($P < 0,001$) byl pozorován jak před, tak po inhalaci na konci doby léčby (den 15). Výrazné nárůsty v cirkulačních hladinách ACTH a kortizolu byly pozorovány 15. den po inhalaci ve srovnání s hladinami před inhalační terapií ($P < 0,001$ u ACTH a $P < 0,05$ u kortizolu).

Hladiny beta-endorfinu v plazmě (obr. 5) ve vzorcích odebraných před inhalací se nelišily ve dnech 1 a 8. Avšak ačkoliv neexistuje žádný statistický rozdíl mezi hladinami před a po léčbě ve dnech 1 a 8, mírné a přesto statisticky významné zvýšení bylo naměřeno ve vzorku odebraném po inhalaci v den 8 ve srovnání se vzorkem odebraným v den 1 ($P < 0,01$). Daleko významnější nárůst jak před, tak po inhalaci byl pozorován v den 15 ve srovnání se dnem 1 ($P < 0,001$). I pro beta-endorfin stejně jako pro ACTH a kortizol byl rozdíl mezi hladinami před a po inhalační léčbě v den 15 statisticky významný ($P < 0,001$). Pokud uvažujeme data týkající se ACTH a beta-endorfinu společně, je zde významná pozitivní korelace v den 15 jak před ($r = 0,62$, $P < 0,01$), tak po ($r = 0,72$, $P < 0,01$) inhalační terapii. Žádný z pacientů neměl v průběhu termální terapie nežádoucí příznaky.

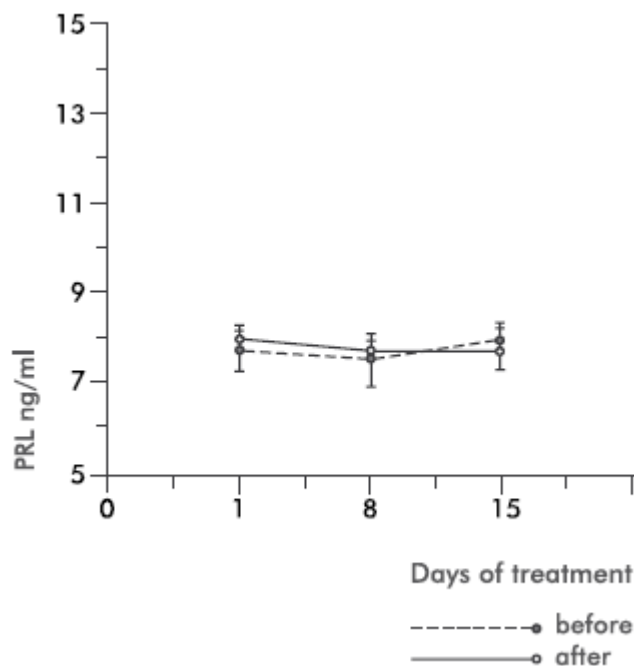
Diskuze

V průběhu termální terapie je organismus vystaven fyzickým a chemickým podmínkám, které se liší od podmínek obvyklých. Nové podmínky představují spíše léčivý podnět než nežádoucí vedlejší efekt, protože při jejich překročení organismus získává pevnost a vitalitu. V tomto ohledu je nutno termální terapii považovat za aktivátor obranného systému těla. Podobný jev popsal Seyle ve „všeobecném adaptačním syndromu“.

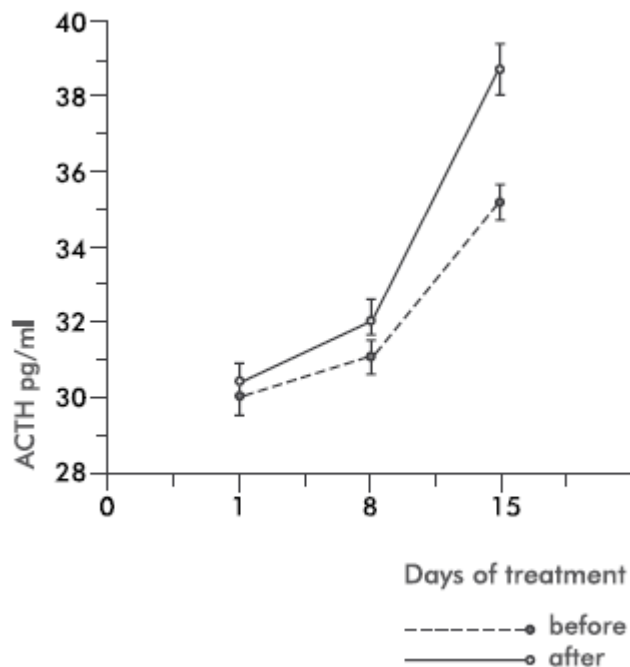
Seyle definoval stress jako „nespecifickou reakci organismu na každý požadavek na něj kladený“ (7). Následně Mason, aby objasnil Seyleovu teorii, která vyžadovala stejnou nespecifickou reakci na zjevně rozdílné podněty, vyslovil hypotézu, že biologická reakce je ve skutečnosti konstantně zprostředkovávána prostřednictvím aktivace emočního typu organismu (8, 9). Nedávné studie poté jasně prokázaly, že pochopení vztahů mezi myslí a tělem je nutno hledat v interakcích, které probíhají mezi centrálním nervovým systémem a endokrinním systémem (10).

Skutečně se má za to, že endokrinní systém a nervový systém jsou součástí jedné funkční jednotky, protože mezi těmito dvěma systémy existují velmi těsné vazby. Centrální nervový systém s různými systémy neurotransmiterů upravuje produkci a účinky hypotalamicko-pituitárních hormonů, které naopak ovlivňují funkci centrálního nervového systému.

Ve vztahu mezi nervovým systémem a endokrinním systémem hrají zvlášť významnou roli endogenní opioidy. Mezi nimi jsou na úrovni centrálního nervového systému nejaktivnější endorfiny. Ty jsou stejně jako ACTH odvozeny z proopiomelanokortinu (POMC). V hypofýze různých zvířecích druhů ACTH a beta-endorfin skutečně koexistují ve stejné buňce na úrovni předního a prostředního laloku (11).



Obr. 2: (Před - Po) Koncentrace PRL v séru u 8 běžných pacientů před a po inhalaci bromových a jodových vod v lázních Salsomaggiore v průběhu cyklu 15 dnů inhalací. Každý bod představuje průměr pozorování \pm SE.

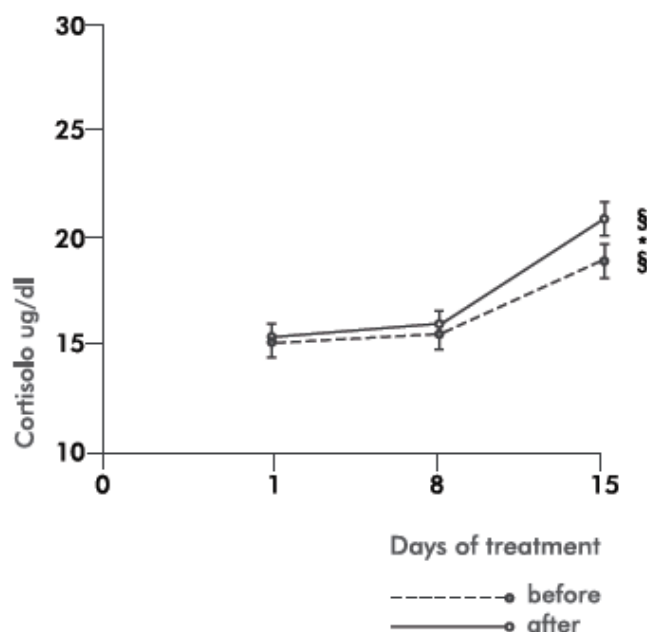


Obr. 3: (Před - Po) Koncentrace ACTH v séru u 8 běžných pacientů před a po inhalaci bromových a jodových vod v lázních Salsomaggiore v průběhu cyklu 15 dnů inhalací. Každý bod představuje průměr pozorování \pm SE. § $P < 0,001$ vs. den 1
• $P < 0,001$ po vs. před

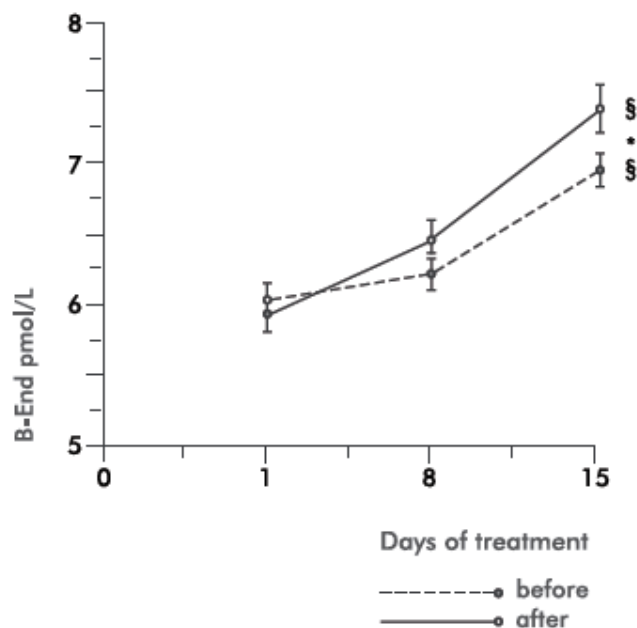
Biologicky aktivní formy ACTH a beta-endorfinu jsou v reakci na různé podněty vyměšovány současně (12). Tento jev nám umožňuje vyhodnotit, jak opioidy reagují na podněty, i když cirkulační hladiny beta-endorfinu vyměšovaného z podvěsku mozkového neodrážejí věrně koncentrace přítomné v mozku a v cerebrospinální tekutině, protože ve srovnání s krví představují rozdílný sekreční oddíl. Nicméně cirkulační endorfiny mohou dosáhnout centrálního nervového systému prostřednictvím struktur bez hematoencefalických překážek, jako je subfornický region nebo oblast postrema (13). Dále bylo prokázáno, že hypofýza dokáže vyměšovat přímo směrem k mozku prostřednictvím vaskulárních spojení infundibulární oblasti s třetí mozkovou komorou a hypotalamem (14, 15). Díky těmto spojením je možno sekrecí opioidů z hypofýzy upravovat různé mozkové funkce. Při aktivování endorfiny upravují adaptaci tlumením fyziologických reakcí na stres. Naše údaje ukazují, že stejně jako u všeobecného adaptačního syndromu se i během termální terapie aktivuje systém hypotalamického proopiomelanokortinu, v němž mají původ ACTH a beta-endorfin. Tyto reakce představují specifické účinky inhalační terapie bromovými a jodovými vodami, protože další pituitární hormony, jako jsou růstový hormon a prolaktin, nebyly při léčbě stimulovány. Dále reakce ACTH a beta-endorfinu není možno jednoduše přisoudit nespecifické termoregulační reakci podněcené teplotou vody, protože daná voda dosahuje tělesné teploty 37°C.

Výrazná korelace mezi reakcemi ACTH a beta-endorfinu naznačuje spíše kompletní aktivaci POMC než jednoduché štěpení molekuly. V průběhu terapie je systém aktivován pomalu, protože teprve v 15. dni terapie je možno pozorovat významný biologický účinek inhalační sestávající z nárůstu hormonálních sekrecí o přibližně 20% ve srovnání se základními stavy. Význam u beta-endorfinu v 8. den ve srovnání s 1. dnem je spíše čistě statistický než biologický. Dále k 15. dni inhalační terapie se zdá, že došlo k vytvoření rychlého hypotalamického stimulačního mechanismu, jak prokazují hladiny hormonů zjištěné před a po inhalaci, který nebyl předtím přítomen. Z hormonů uvolňovaných hypofýzou beta-endorfin zasahuje do dráhy radosti, dokud není dosaženo pocitu fyziologické a fyzické pohody, v závislosti na mechanismech dříve popsaných, zatímco ACTH aktivuje adrenální reakci kortizolu. Jak kortizol, tak beta-endorfin jsou známy jako modulátory imunitního systému, které pomáhají omezovat chronické zánětlivé příhody a mají tak vliv na dobu trvání chronických zánětů.

Tyto příznivé účinky vysvětlují zlepšování stavu zánětů dýchacích cest a subjektivní pocity pohody, které po terapii termální inhalační následují.



Obr. 4: (Před - Po) Koncentrace kortizolu v séru u 8 běžných pacientů před a po inhalaci bromových a jodových vod v lázních Salsomaggiore v průběhu cyklu 15 dnů inhalací. Každý bod představuje průměr pozorování \pm SE. § P<0,001 vs. den 1
• P<0,05 po vs. před



Obr. 5: (Před - Po) Koncentrace beta-endorfinu v séru u 8 běžných pacientů před a po inhalaci bromových a jodových vod v lázních Salsomaggiore v průběhu cyklu 15 dnů inhalací. Každý bod představuje průměr pozorování \pm SE. § P<0,01 vs. den 1 §§ P<0,001 vs. den 1
• P<0,001 po vs. před

- Cicchellini M., Molina E., Costa C., Zennaro R., Varacca G.: "Some endocrine effects of balneotherapy". *Hormones and Metabolism* 1:53-55, 1987.
- Vincenzi E., Galzigna L., Giron G.P., "Livelli sierici di beta-endorfina durante la fangoterapia". *Acta Anaesth. Italica* 36:667-671, 1985.
- Messina B., Grossi F.: "tecniche di cura termale." In *Elementi di Idrologia Medica*. Società Editrice Universo-Roma pag 61-81, 1984.
- Coiro V., D'Amato L., Borciani E., Rossi G., Camellini L., Maffei M.L., Pignatti D., Chiodera P.: "Nicotine from cigarette smoking enhances clonidine-induced increase of serum growth hormone concentration in men." *Br. J. Clin. Pharmacol.* 18:802-805, 1984.
- Chiodera P., Coiro V.: "Inhibition by dexamethasone of arginine vasopressin and ACTH responses to insulin-induced hypoglycemia and cigarette smoking in normal men." *Acta Endocrinologica* 123: 487-492, 1990.
- Rowe J.W., Kilgore A., Robertson G.L.: "Evidence in man that cigarette smoking induces vasopressin release via an airway-specific mechanism." *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 51: 170-172, 1980.

- Seyle H.: "The evaluation of the stress concept" *Am. Scientist.* 61: 692-699, 1973.
- Mason J.W.: "A historical view of the stress field (part I). *J. Hum. Stress* 1: 6-12, 1975.
- Mason J.W.: "A historical view of the stress field (part II). *J. Hum. Stress* 1: 22-36, 1977.
- Pancheri P.: "Lo stress". *Treatato di Medicina Psicosomatica*. Edizioni Scientifiche, pag 151-189, 1984.
- Bloom F., Battenberg E., Rossier J., Ling N., Peppaluto J., Vargo T.M., Guillemin R.: "Endorphins are located in the intermediate and anterior lobes of the pituitary gland, not in the neurohypophysis." *Life Sci.* 20:43-49, 1977.
- Guillemin R., Vargo T., Rossier J., Minick S., Ling N., Rivier C., Vale W., Bloom F.: "Beta-endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland." *Science* 197: 1367-1369, 1977.
- Oldendorf W.H.: "Narcotics and the hypothalamus" Zimmerman E., George R., ed. Raven Press, NewYork, pag 213.
- Bergland R.M., Page R.B.: "Can the pituitary secrete directly to the brain?" *Endocrinology* 102: 1325-1328, 1978.
- Bergland R.M., Davis S.L., Page R.B.: "Pituitary-brain vascular relations: a new paradigm". *Science* 204, 18, 24, 1979.