

Nervus vagus

Boris Mravec

Katarína Ondičová

Mravec B., Ondičová K.

Nervus vagus

SAP, Bratislava 2010, 361 strán

Publikácia vznikla s finančným príspevkom

SAVOL – Spoločnosti autorov vedeckej a odbornej literatúry

Carl Zeiss spol. s r. o. Bratislava

Publikácia vznikla aj na podklade riešenia grantových projektov,
ktoré finančne podporili:

Agentúra na podporu výskumu a vývoja (APVV-0045-06)

Európsky fond regionálneho rozvoja v rámci Operačného programu Výskum a vývoj pre projekt „Vybudovanie centra excelentnosti pre náhle cievne mozgové príhody na Lekárskej fakulte UK v Bratislave (ITMS 26240120015)“, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja

Vedecká grantová agentúra Ministerstva školstva Slovenskej republiky a Slovenskej akadémie vied (VEGA 2/0010/09, 1/0258/10, 1/0260/10)

Jazyková úprava MUDr. Zuzana Magalnick

Sadzba Strelka

Tlač FABER 2010

© Boris Mravec 2010

Všetky práva v zmysle platného „autorského zákona“ patria autorom.

ISBN 978–80–8095–061–3

Nervus vagus

Fyziologické funkcie a úloha v etiopatogenéze chorôb

Autori

Doc. MUDr. Boris Mravec, PhD.

Ústav patologickej fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského,
Bratislava

Ústav experimentálnej endokrinológie Slovenskej akadémie vied,
Bratislava

boris.mravec@fmed.uniba.sk

MVDr. Katarína Ondičová

Ústav patologickej fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského,
Bratislava

katarina.ondicova@fmed.uniba.sk

Recenzenti

Prof. MUDr. Pavel Petrovický, DrSc.

Anatomický ústav 1. lekárskej fakulty Univerzity Karlovej, Praha

RNDr. Nadežda Lukáčová, DrSc.

Neurobiologický ústav Slovenskej akadémie vied, Košice

Predhovor

Označenie nervus vagus, blúdívý nerv, vychádza z latinského slova vagus. Od tohto slovného základu možno odvodiť aj slovo *vague* (vágny, nejasný, neurčitý, hmlistý, matný). Tento pojem v minulosti priliehavo vystihoval vedomosti o tomto hlavovom nerve. V poslednom období však došlo k významnému posunu v poznaní funkcií nervus vagus. Asi najväčšiu zásluhu na tom má štúdium mechanizmov, prostredníctvom ktorých sa signalizácia prenášaná aferentnými a eferentnými dráhami nervus vagus podieľa na neuro-imunitných reguláciách. Modulačné pôsobenie centrálneho nervového systému na činnosť imunitných buniek, ktoré sprostredkováva nervus vagus, zohráva dôležitú úlohu nielen v regulácii fyziologických funkcií organizmu, ale významne sa tento vplyv prejavuje aj počas patologických stavov spojených so zápalom (napr. autoimunitné, kardiovaskulárne, gastrointestinálne, metabolické, onkologické, neurologické a psychiatrické choroby).

Práve výrazný nárast množstva poznatkov o zapojení nervus vagus do regulácie činnosti organizmu nás viedol k príprave publikácie, ktorej cieľom je priblížiť spektrum funkcií, na ktorých sa podieľajú vagové aferentné a eferentné dráhy. Okrem charakterizácie významu prenosu signálov dráhami nervus vagus v regulácii fyziologických funkcií sme sa zamerali aj na popis významu alterácie prenosu signálov týmto hlavovým nervom v etiopatogenéze chorôb periférnych tkanív, ako aj neurologických a psychiatrických chorôb. Viaceré kapitoly sú doplnené aj o informácie o diagnostických a terapeutických možnostiach, vychádzajúcich z najnovších poznatkov o funkciách senzitívnych a motorických dráh nervus vagus.

B. M.

Obsah

Fyziologické funkcie nervus vagus (B. Mravec)

1 Anatomické a fyziologické charakteristiky	3
Zastúpenie aferentných a eferentných vlákien v nervus vagus	4
Základné anatomické členenie nervus vagus	6
2 Motorické funkcie nervus vagus	15
Motorické jadrá nervus vagus	16
Nucleus dorsalis motorius nervi vagi	16
Nucleus ambiguus	18
Gangliové bunky vo vetvách nervus vagus	19
Gangliá nervus vagus vo vnútorných orgánoch	20
Neurotransmitery eferentných dráh nervus vagus a ich receptory	21
Nikotínové receptory	24
Muskarínové receptory	24
Regulácia orgánových funkcií	25
3 Senzitívne funkcie nervus vagus	27
Štúdium senzitívnych funkcií nervus vagus	28
Viscerosenzitívne neuróny nervus vagus	29
Receptorové modality senzitívnych neurónov nervus vagus	29
Chemoreceptory	29
Nociceptory	31
Imunoreceptory	31
Osmoreceptory	32
Mechanoreceptory	32
Volumoreceptory	33
Termoreceptory	34
Paragangliá nervus vagus	34

Účasť paraganglií nervus vagus v prenose imunitných signálov	35
Senzitívne gangliá nervus vagus	37
Nucleus tractus solitarii	37
Regulácia prenosu viscerálnych signálov na úrovni senzitívnych jadier nervus vagus	41
Mozgové štruktúry, podieľajúce sa na spracovaní signálov, prenášaných aferentnými dráhami nervus vagus	42
4 Interakcie medzi nervus vagus a sympatikovým nervovým systémom (B. Mravec, K. Ondíčová)	45
Centrálne interakcie	47
Vago-sympatikový reflex	47
Nucleus tractus solitarii	48
Nucleus paraventricularis hypothalami	49
Autonómne pregangliové neuróny	51
Periférne interakcie	51
Sympatikové prevertebrálne gangliá	52
Axo-axonálne interakcie	53
Presynaptické interakcie	53
Postsynaptické interakcie	54
Parakrinné účinky	55
Príklady periférnych interakcií	55
Intrakardiálny nervový systém	55
Dreň nadobličky	55
Truncus vagalis	56
Etiotogenéza chorôb a nervus vagus (B. Mravec)	
5 Význam nervus vagus pri udržiavaní allostázy v organizme počas fyziologických a patologických situácií	59
Neurobiológia chorôb a nervus vagus	60
6 Úloha nervus vagus v obranných reakciách	63
Nocicepcia a obranné reakcie	63
Orgány hrudnej dutiny	64
Orgány brušnej dutiny	65

Účasť abdominálnych vagových aferentných vlákien v obranných reakciách a v reakcii na ochorenie	65
Vagové aferentné neuróny a nociceptívno-neuroendokrinná regulácia experimentálne navodeného zápalu	69
Vagové aferentné neuróny a kožná mechanická hyperalgezia	69
Obranné reakcie organizmu a nervus vagus: zhrnutie	71
7 Imunitný systém	75
Neuroimunitné interakcie a nervus vagus	76
Cholinergická protizápalová dráha	78
Prehľad štúdií, skúmajúcich cholinergickú protizápalovú dráhu	83
Nervus vagus a horúčka	83
Septický šok	85
Bakteriálna peritonitída	86
Hemoragický šok	87
Ischemicko-reperfúzne poškodenie tkanív	88
Dysfunkcia orgánov a imunitná reakcia v dôsledku termálneho poškodenia tkanív	89
Úloha sleziny v cholinergickej protizápalovej dráhe . . .	90
Možnosti aktivácie protizápalovej dráhy nervus vagus .	91
Aktivácia na centrálnej úrovni	92
Aktivácia na periférnej úrovni	93
Posttraumatická imunosupresia ako dôsledok aktivácie protizápalových dráh nervus vagus?	95
Tvorba protilátok proti $\alpha 7$ -nikotínovým receptorom a účinnosť protizápalového mechanizmu nervus vagus	96
Význam cholinergickej protizápalovej dráhy v humánnej medicíne	96
Protizápalové pôsobenie iných cholinergických nervov . . .	99
Rozporuplné nálezy, týkajúce sa pôsobenia cholinergickej protizápalovej dráhy	99
8 Autoimunitné choroby	101
Reumatoidná artritída	101
Astma	103
Variabilita srdcovej frekvencie ako prediktor účinnosti terapie autoimunitných chorôb	103

9 Nádorové choroby	105
Vplyv acetylcholínu na nádorový rast	105
Aktivita nervus vagus u pacientov s nádormi	107
Význam zápalových zmien pri vzniku nádorov a úloha	
nervus vagus	108
Narušené protizápalové pôsobenie nervus vagus a vznik	
nádorov	109
Mechanizmy vzniku vyčerpania u onkologických pacientov	109
10 Kardiovaskulárny systém	111
Parasympaticková inervácia srdca	111
Vagové kardiovaskulárne reflexy	113
Baroreflex	115
Regulácia srdcovej frekvencie	117
Aktivita nervus vagus a kardiovaskulárne choroby	118
Nervus vagus, zápal a kardiovaskulárne choroby	119
Ateroskleróza	119
Myokarditída	120
Hypertenzia	120
Hypertrofia srdca	122
Chronické zlyhanie srdca	122
Fyzický tréning, nervus vagus a kardiovaskulárne choroby	124
11 Respiračný systém	127
Senzitívna a motorická inervácia trachey	127
Vagové respiračné reflexy	128
Kašľový reflex	128
Astma	129
12 Gastrointestinálny systém	131
Enterický nervový systém	131
Nervus vagus ako spojnica medzi CNS a enterickým	
nervovým systémom	133
Cholinergická protizápalová dráha a enterický nervový	
systém	139
Nervus vagus a gastrointestinálna flóra	140
Nervus vagus a črevná bariéra	142

Nervus vagus a regulácia proliferácie buniek orgánov	
tráviaceho traktu	142
Nervus vagus a centrálna aktivácia gastroprotektívnych	
mechanizmov	144
Nervus vagus a gastrointestinálne choroby	144
Nauzea a vomitus	145
Syndróm dráždivého čreva	145
Funkčná abdominálna bolesť	146
Gastroezofageálny reflux	147
Pooperačný ileus	147
Pankreatitída	148
Anorexia a nervus vagus	149
Bulimia nervosa a nervus vagus	150
Nervus vagus a liečba gastrointestinálnych chorôb	150
13 Regulácia príjmu vody, potravy a metabolizmu	153
Nervus vagus a príjem vody	153
Nervus vagus a príjem potravy	154
Inervácia tukového tkaniva	157
Regulácia glykémie	157
Diabetes mellitus	159
Obezita	159
Chirurgická liečba obezity a nervus vagus	161
14 Reprodukčný systém	165
Ovariálne funkcie	165
Uterus	166
Prenos podnetov pri vagino-cervikálnej stimulácii	166
Postmenopauzálné zmeny	168
15 Centrálny nervový systém	169
Neuroviscerálny integračný model a nervus vagus	169
Chorobu sprevádzajúce správanie	172
Neurozápal a nervus vagus	173
Epilepsia	175
Nervus vagus a epilepsia	175
Iktus	176
Znížený vagový tonus a iktus	176
Zápal a iktus	177

Neuroplasticita a iktus	178
Nervus vagus a iktus: dôkazy	179
Potenciálne klinické využitie	180
Neurodegeneratívne choroby	182
Parkinsonova choroba	183
Alzheimerova choroba	183
Amyotrofická laterálna skleróza	184
Narušenie protizápalového pôsobenia nervus vagus ako etiologický faktor?	185
Protizápalové pôsobenie inhibítorov acetylcholinesterázy	185
Depresia	187
Nervus vagus a depresia: dôkazy	187
Chorobu sprevádzajúce správanie a nervus vagus	187
Stimulácia nervus vagus v liečbe depresie	188
Úloha nervus vagus v modulácii procesov, ktoré sú u pacientov s depesiou narušené	188
Monoaminergický prenos signálov	188
Aktivita HPA osi	190
Neuroplasticita a depresia	191
Zápal	191
Zápal, nervus vagus a depresia	193
Antidepresíva a zápal	194
Vplyv gastrointestinálnej mikrobiálnej flóry na činnosť mozgu: nervus vagus ako spojnica	195
Depresia ako rozšírený fenotyp mikrobiálnej flóry v tráviacom trakte	197
„Vagová“ hypotéza depresie	201
Potenciálny klinický význam	202
Schizofrénia	204
Elektrická stimulácia nervus vagus v liečbe neurologických a psychických porúch	205
Epilepsia	207
Depresia	209
Anxieta	211
Kognitívny deficit a Alzheimerova choroba	211
Migréna	212
Nocicepcia	212

16 Endokrinný systém	213
Hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os	213
Inervácia nadobličiek	214
17 Emócie, stresová reakcia a nervus vagus	215
Nervus vagus, polyvagová teória a socio-emočné funkcie . .	215
Stresová reakcia a nervus vagus	218
Vplyv katecholamínov na aktivitu nervus vagus	221
Nervus vagus a konsolidácia pamäte na zážitky spojené s výrazným emočným doprovodom	222
Nervus vagus ako spojnica medzi periférnym a centrálnym generátorom emócií	224
18 Starnutie a funkcie nervus vagus	225
Zápalové zmeny a nervus vagus	225
Senzitívna inervácia gastrointestinálneho traktu	226
19 Vybrané klinické stavy, spojené s narušením vagovej inervácie	227
Transplantácia srdca	227
Transplantácia pľúc	228
Splenektómia	228
Vagotómia	228
Mozgová smrť	229
Poranenie miechy	229
20 Diagnostické metódy, využívajúce stanovenie aktivity nervus vagus	231
Pokožová srdcová frekvencia	232
Variabilita srdcovej frekvencie	232
Zmeny HRV počas patologických stavov	235
Návrat srdcovej frekvencie k pokojovým hodnotám po fyzickej záťaži	236
Senzitivita baroreflexu	236
Metódy, umožňujúce posúdiť aktivitu protizápalovej dráhy nervus vagus	239

21 Terapeutické postupy, ovplyvňujúce činnosť nervus vagus	241
Elektrická stimulácia nervus vagus	242
Alternatívne terapeutické postupy	244
Fyzická aktivita	245
Farmakologické postupy	247
Dietetické postupy, stres a zápal	248
Príjem nenasýtených mastných kyselín	248
Centrálna a periférna aktivácia cholinergickej protizápalovej dráhy liekmi používanými v klinickej praxi	249
Statíny	249
Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu a sartany	251
Melanokortíny	252
Nenasýtené mastné kyseliny	253
Vagotómia	254
Intraabdominálna vagová blokáda	254
Elektrokonvulzívna terapia	255
22 Smery ďalšieho štúdia funkcií nervus vagus	257

Appendix (B. Mravec, K. Ondíčová)

A História a súčasnosť výskumu nervus vagus	261
Langley a definícia parasimpatikového nervového systému	261
Loewi a „vagusstoff“	262
Imunohistochemické a funkčné štúdie	264
Watkins, Maier, Goehler a prenos imunitných signálov vagonom do mozgu	264
Tracey, Borovikova a cholinergická protizápalová dráha	265
Adrenalin, stres, emócie a nervus vagus	265
Komplexita funkcií nervus vagus a jeho postavenie v neurobiológii chorôb	266
B Metódy experimentálneho štúdia funkcií nervus vagus	267
Stimulačné metódy	267
Stimulačné metódy	267
Aktivácia eferentných dráh	268
Elektrická stimulácia nervus vagus	268

Vagotómia	268
Metódy vagotómie	270
Experimentálne metódy	271
Reinervácia po vagotómii	275
C Morfológické a funkčné medzipohlavné rozdiely	279
D Fylogénéza nervus vagus	281
E Ontogenéza nervus vagus	283
Diferenciácia fenotypu vagových postgangliových neurónov	284
F Extraneuronálny cholinergický systém	287
Nocicepcia, mikroglia a cholinergické receptory	287
G Lézie tkaniva nervus vagus	289
Transekcia nervus vagus	289
Neuropatia nervus vagus	290
Patologické lézie nervus vagus	290
Schwannómy	290
Neurofibrómy	291
Paragangliómy	291
Vírusové neuritídy	292
Prionózy a nervus vagus	292
Literatúra	294
Použité skratky	339
Zoznam tabuliek	343
Zoznam obrázkov	344
Index	347

Nervus vagus

Fyziologické funkcie a úloha v etiopatogenéze chorôb

Fyziologické funkcie nervus vagus

Prečo je nervus vagus taký významný? Preto, že je najdlhším a najkomplexnejším hlavovým nervom s rozsiahlou inervačnou oblasťou? Alebo preto, že obsahuje také množstvo motorických a senzitívnych dráh? Alebo je to podmienené rôznorodosťou receptorov, nachádzajúcich sa na senzitívnych zakončeníach tohto nervu? Anatomické a fyziologické charakteristiky nervus vagus uvedené v nasledujúcich kapitolách môžu poskytnúť aspoň čiastočnú odpoveď na tieto otázky.

Anatomické a fyziologické charakteristiky

Nervus vagus (n. X), blúdivý nerv (označovaný aj ako pneumogastri-
cký nerv) je najdlhším a najkomplexnejším hlavovým nervom s naj-
rozsiahlejšou inervačnou oblasťou. Väčšina jeho vlákien inervuje orgány
hrudnej a brušnej dutiny, v menšej miere inervuje tkanivá hlavy a krku.
Označenie blúdivý nerv vzniklo na základe umiestnenia koncových ve-
tiev nervus vagus v brušnej dutine, ktoré sú výrazne vzdialené od jeho
motorických jadier v predĺženej mieche.

Nervus vagus je zmiešaný nerv, ktorý obsahuje senzitívne (viscero-
senzitívne a somatosenzitívne) a motorické (visceromotorické a soma-
tomotorické) vlákna:

- viscerosenzitívne vlákna z faryngu, laryngu a vnútorných orgánov
hrudnej a brušnej dutiny;
- somatosenzitívne vlákna, prebiehajúce v aurikulárnej vetve, iner-
vujúce malú oblasť zadnej a spodnej steny vonkajšieho zvukovodu
a hornú časť ušnice priliehajúcu k zvukovodu;
- špeciálne senzitívne vlákna prenášajúce chuťové podnety z oblasti
epiglottis a príľahlej časti koreňa jazyka;
- visceromotorické vlákna končiacie v orgánových gangliách trávia-
ceho traktu (enterický nervový systém), dýchacích ciest, srdca,
veľkých ciev a ďalších orgánov. Z týchto ganglií vystupujú krátke

postgangliové vlákna inervujúce efektorové bunky orgánov (myokard, žľazy, hladké svalstvo). Niektoré postgangliové vagové neuróny, ktorých telá nie sú v stene cieľového orgánu, sa nachádzajú v kmeni alebo vo vetvách nervus vagus (hlavne vo vetvách inervujúcich dýchacie cesty).

- somatomotorické vlákna (spoločne s vláknami nervus glossopharyngeus) inervujú svaly mäkkého podnebia (okrem musculus tensor veli palatini) a faryngu; samotný nervus vagus somatomotoricky inervuje priečne pruhované svaly laryngu (Čihák, 1997; Petrovický, 2002; Kawagishi a spol., 2008; Aronson, 2009).

Počas priebehu v krčnej oblasti dochádza k výmene vlákien medzi nervus vagus a nervus glossopharyngeus, nervus accessorius, nervus hypoglossus a krčnou časťou sympatika (Čihák, 1997).

Zastúpenie aferentných a eferentných vlákien v nervus vagus

Dráhy prebiehajúce v nervus vagus sa z väčšej časti podieľajú na prenose signálov z periférie do mozgu (tab. 1). Detailná štúdia, ktorá sa venovala určeniu zastúpenia aferentných a eferentných vlákien v nervus vagus u mačiek preukázala, že každý cervikálny nervus vagus obsahuje okolo 30 000 vlákien, z ktorých asi 6 000 (20 %) je eferentných. Z celkového počtu cervikálnych vlákien je približne 4 900 (16 %) myelinizovaných. Všetky hrubé myelinizované vlákna (s priemerom nad 12 μm) sú eferentné, väčšina vlákien stredného priemeru (6–12 μm) je aferentných a približne polovica vlákien s malým priemerom (pod 6 μm) je eferentných. V cervikálnom úseku obsahuje pravý i ľavý kmeň nervus vagus okolo 25 000 nemyelinizovaných vlákien, z ktorých 85 % je aferentných. Viac ako polovica nemyelinizovaných vlákien je distribuovaná v abdominálnych vetvách. Väčšina zostávajúcich vlákien je distribuovaná v kardiálnych a bronchiálnych vetvách, pričom prevažná väčšina týchto vlákien je aferentných. Ako nervus vagus prechádza distálnym smerom cez hrudnú dutinu, počet myelinizovaných vlákien, ktoré obsahuje, sa znižuje. Takmer všetky myelinizované vlákna malého a stredného priemeru sú distribuované v ezofágu, bronchiálnych a kardiálnych vetvách nervus vagus. Predný a zadný vagus na úrovni brušnej dutiny potom obsahuje

asi 31 000 vlákien. Pravdepodobne menej ako 10 % týchto vlákien je eferentných a pozostávajú z nemyelinizovaných axónov. Nervus vagus na tejto úrovni obsahuje už iba približne 400 myelinizovaných vlákien, z ktorých sú takmer všetky aferentné a majú priemer pod $6\ \mu\text{m}$. Pravý a ľavý nervus vagus vysiela do abdominálneho úseku približne rovnaký počet vlákien (Agostoni a spol., 1957). Podobné výsledky priniesla štúdia, ktorá skúmala zloženie nervus vagus u kráľika (Evans a Murray, 1954). Uvedené štúdie dokazujú, že v nervus vagus výrazne prevažujú aferentné vlákna nad vláknami eferentnými (Prechtel a Powley, 1990).

Úsek nervus vagus	Celkový počet vlákien	Typ vlákien					
		Aferentné			Eferentné		
		C	NM	M	C	NM	M
Cervikálny	30 000	24 000	21 060	2 940	6 000	4 040	1 960
Abdominálny	15 500	14 000	13 600	400	1 500	1 500	~ 0

Tabuľka 1. Zastúpenie jednotlivých typov vlákien v cervikálnom a abdominálnom úseku nervus vagus u mačky. Uvedené počty sú platné pre jednotlivé kmene (cervikálny úsek – pravý a ľavý; abdominálny úsek – predný a zadný; C – celkovo; M – myelinizované; NM – nemyelinizované; upravené podľa Agostoni a spol., 1957).

Aferentné vlákna nervus vagus sú zväčša viscerosenzitívne a prebiehajú prevažne so sympatikovými vláknami. Receptory na ich senzitivných zakončeníach prenášajú signály z pľúc, srdca, aorty, ezofágu a gastrointestinálneho traktu. Malý počet myelinizovaných somatosenzitivných vlákien prenáša podnety z vonkajšieho zvukovodu a ušnice. Nervus vagus monitoruje prostredníctvom aferentných viscerosenzitívnych vlákien zmeny napätia hladkého svalstva, myokardu a elastických štruktúr cievnej steny, vstrebávanie živín v tenkom čreve, koncentráciu glukózy v plazme, aktivitu imunitných buniek a ďalšie parametre vnútorného prostredia. Tieto signály sú prenášané do nucleus tractus solitarii v mozgovom kmeni.

Eferentné vlákna vychádzajúce z nucleus ambiguus vytvárajú v gangliách nervus vagus synapsy s postgangliovými neurónmi, ktoré inervujú farynx, larynx a srdce. Eferentné neuróny v nucleus dorsalis motorius nervi vagi po prepojení inervujú dýchacie cesty a pľúca, srdce, orgány tráviaceho traktu a nepriamo aj slezinu. Aktivácia visceromotorických neurónov spôsobuje bronchokonstrikciu a zvýšenú sekréciu v dýchacích cestách, spomalenie srdcovej frekvencie, zvýšenie gastrointestinálnej a pankreatickej sekrécie, zvýšenie peristaltiky, má rôzne účinky na gastrointestinálne sfinktery nachádzajúce sa proximálne od splenickej flexúry a pôsobí inhibične na imunitné reakcie (Rutecki, 1990; Tracey, 2002).

Samotný nervus vagus nepredstavuje iba jednoduchú „spojnicu“, ktorá zabezpečuje prenos signálov o zmenách vo vnútornom prostredí organizmu a následnú homeostatickú reguláciu činnosti vnútorných orgánov. Rôznorodosť funkcií aferentných a eferentných dráh, ktoré sú zapojené do regulácie širokého spektra orgánových funkcií, prítomnosť gliových a dendritických buniek a útvarov označovaných ako paraganglia vytvára podklad pre komplexné spracovanie signálov, čím sa nervus vagus významnou mierou podieľa na regulácii homeostatických procesov počas fyziologických aj patologických situácií (Mravec a Hulin, 2006).

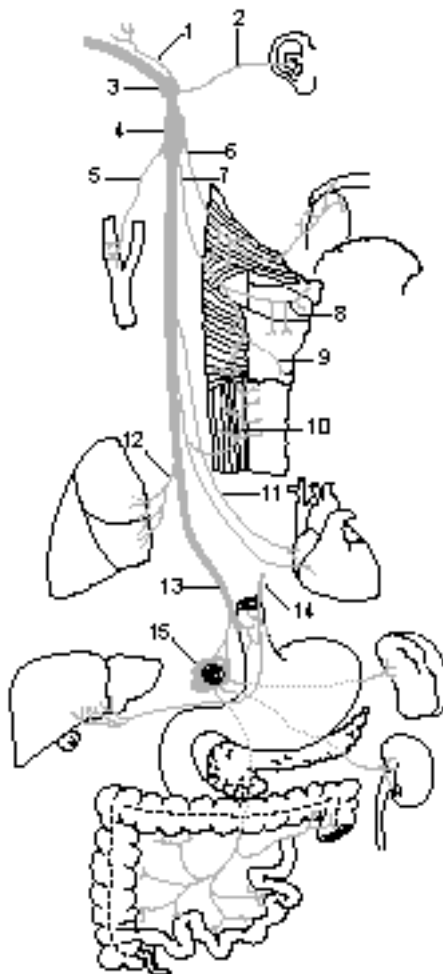
Základné anatomické členenie nervus vagus

Nervus vagus vystupuje niekoľkými vetvičkami z bočnej strany predĺženej miechy (laterálne od olivy). Tieto vetvičky sa následne spájajú a vytvárajú kmeň nervus vagus, ktorý vystupuje z lebečnej dutiny cez foramen jugulare, kde sa na vagu nachádza guľovité rozšírenie, ganglion superius nervi vagi (ggl. jugulare). Po výstupe z lebečnej bázy zostupuje pred vena jugularis interna a laterálne od nervus hypoglossus a ganglion cervicale superius trunci sympathici. V týchto miestach sa znovu rozširuje do ganglion inferius nervi vagi (ggl. nodosum). Obidve ganglia obsahujú telá neurónov, ktorých výbežky tvoria senzitívnu zložku nervus vagus. Krčnou oblasťou vagus zostupuje v nervovo-cievnom zväzku tvorenom arteria carotis interna (kaudálnejšie arteria carotis communis) a vena jugularis interna, pričom nervus vagus sa nachádza medzi obidvoma cievami vzadu, vo väzivovom puzdre zväzku. Do mediastína

sa dostáva cez apertura thoracis superior, pričom pravý vagus zostupuje pred arteria subclavia, ľavý pred arcus aortae (vpravo pod arteria subclavia a vľavo pod arcus aortae odstupuje z kmeňov nervus vagus dozadu a nahor nervus laryngeus recurrens). Ďalej pravý a ľavý nervus vagus zostupujú dorzálné od pľúcnych hilov a prikladajú sa k ezofágu. Pravý vagus prebieha po zadnej strane ezofágu, ľavý vagus po jeho prednej strane. Pod úrovňou pľúcnych hilov sa obidva kmene nervi vagi rozpadávajú do longitudinálne orientovanej pletene, plexus oesophageus. V pleteni dochádza k výmene vlákien medzi pravým a ľavým vagom. Vo vzdialenosti 1–3 cm nad hiatus oesophageus sa z pletene formuje truncus vagalis anterior et posterior. Truncus vagalis anterior je pokračovaním ľavého vagu a prebieha po prednej ploche ezofágu pod adventíciou. Truncus vagalis posterior je pokračovaním pravého vagu a je vzdialený 0,5–1 cm od zadnej steny ezofágu. Po prechode cez hiatus oesophageus sa oba trunci vagales vetvia k žalúdku, k prevertebrálnym sympatikovým pletencom (gangliám) a k orgánom brušnej dutiny. Truncus vagalis anterior vysiela vetvy do omentum minus, ktoré sa ďalej vetvia a smerujú do pečene a k pyloru. Ďalších 4–10 vetiev zostupuje pozdĺž malého zakrivenia žalúdku a po jeho prednej ploche ako rami gastrici anteriores (spravidla nedosahujú až k pyloru). Do sympatikového plexus coeliacus vstupujú vetvy z truncus anterior pozdĺž arteria gastrica sinistra a pozdĺž arteria hepatica. Truncus vagalis posterior sa po prechode bránicou rozdeľuje na menší ramus gastricus a na väčší ramus coeliacus. Ramus gastricus sa rozpadá na 4–6 vetiev (rami gastrici posteriores), ktoré inervujú zadnú plochu žalúdku až po úroveň pylorického kanála. Ramus coeliacus prebieha pozdĺž arteria gastrica sinistra do plexus coeliacus. Z plexus coeliacus potom vystupujú vlákna spolu s vláknami sympatika a pozdĺž ciev smerujú k orgánom brušnej dutiny (obr. 1).

Vetvenie nervus vagus:

- **Ramus meningeus** je senzitívna vetva pre dura mater v zadnej jame lebečnej. Oddeľuje sa na úrovni foramen jugulare z ganglion superius.
- **Ramus auricularis** je tenká senzitívna vetva odstupujúca z ganglion superius. Prijíma spojky z nervus glossopharyngeus a nervus facialis. Vstupuje do canalicus mastoideus na spodnej ploche pyramídy (na svahu fossa jugularis) a prebieha týmto kanálom



Obrázok 1. Schematické znázornenie vetvenia nervus vagus. 1–ramus meningeus; 2–ramus auricularis; 3–ganglion superius (ggl. jugulare); 4–ganglion inferius (ggl. nodosum); 5–nervus sinus carotici; 6–ramus pharyngeus; 7–nervus laryngeus superior; 8–ramus internus nervi laryngei superioris; 9–ramus externus nervi laryngei superioris; 10–nervus laryngeus recurrens; 11–rami cardiaci; 12–rami bronchiales; 13–nervus vagus dexter (truncus vagalis posterior); 14–nervus vagus sinister (truncus vagalis anterior); 15–rami coeliaci a ganglion coeliacum (upravené podľa Petrovický, 2002).

až k výstupu vo fissura tympanomastoidea. Inervuje kožu zadnej a dolnej steny meatus acusticus externus a príslušnú hornú časť prednej strany ušnice.

- **Rami pharyngei** sú hlavnými motorickými nervami pre svaly hltana. Odstupujú z ganglion inferius, prechádzajú medzi arteria carotis interna et externa k hornému okraju stredného konstriktora faryngu, kde sa ďalej vetvia. Spolu s rami pharyngei nervi glossopharyngei a s nervi pharyngei krčného sympatika vytvárajú plexus pharyngeus. Tento plexus inervuje muscoli constrictores pharyngis, musculus stylopharyngeus, svaly mäkkého podnebia (s výnimkou musculus tensor veli palatini) a sliznice pharyngu. Na inervácii svalov mäkkého podnebia a podnebných oblúkov sa viac podieľajú vlákna nervus glossopharyngeus a na inervácii svalov faryngu sa postupne kraniokaudálne stále vo väčšej prevahe podieľajú vlákna nervus vagus.
- **Ramus glomi carotici** je tenká vetva (alebo niekoľko vetvičiek), ktoré odstupujú z ganglion inferius alebo z plexus pharyngeus. Anastomozuje s vetvičkami ramus sinus carotici z nervus glossopharyngeus a s vetvičkami krčného sympatika z ganglion cervicale superius. Inervuje sinus caroticus a glomus caroticum.
- **Nervus laryngeus superior** odstupuje z dolného okraja ganglion inferius. Počas svojho priebehu prijíma vetvu zo sympatikového ganglion cervicale superius. Zostupuje po stene faryngu mediálne od arteria carotis interna k veľkým rohom jazyľky, kde sa delí na hrubší ramus internus a tenší ramus externus.
 - **Ramus internus** je senzitívna vetva pre sliznicu hornej časti laryngu až po plicae vocales, pre sliznicu v recessus piriformis pharyngis a pre sliznicu vo valeculae epiglottidis. Preráža membrana thyrohyoidea (alebo prechádza malým otvorom v lamina cartilaginis thyroideae), v recessus piriformis vyzdvihuje riasu (plica nervi laryngei) a rozpadá sa na niekoľko vetiev. Najkaudálnejšie vetvičky anastomozujú s vetvami nervus laryngeus inferior (ramus communicans cum nervo laryngeo inferiore, Galenova anastomóza).

- **Ramus externus** je motorická vetva, ktorá prechádza pozdĺž arteria thyroidea superior a pozdĺž vnútorného okraja štítnej žľazy k musculus cricothyroideus, ktorý inervuje. Podieľa sa na inervácii musculus constrictor pharyngis a vysiela vetvičky pre plexus pharyngeus. Vysiela tiež autonómne vetvy inervujúce štítnu žľazu.
- **Nervus laryngeus recurrens** obsahuje hlavne motorické vlákna pre svaly hrtana a senzitivné vlákna inervujúce sliznicu hrtana (spolu s prímiesou parasimpatikových sekréčných vlákien pre žľazky sliznice hrtana). Motorické vlákna vychádzajú z nucleus ambiguus a vystupujú z predĺženej miechy ako radix cranialis nervi accessorii; po výstupe z lebky sa z nervus accessorius oddeľujú ako jeho ramus internus a vstupujú do nervus vagus. Z kmeňa nervus vagus sa potom v hornom mediastíne oddeľujú ako nervus laryngeus recurrens. Tento nerv odstupuje vpravo v mieste skríženia nervus vagus a arteria subclavia, vľavo v mieste skríženia nervus vagus s arcus aortae. Po odstupe oba nervy podbiehajú tepny a dorzálné od nich stúpajú po bokoch trachey späť do krčnej oblasti. V úrovni dolného pólu štítnej žľazy má nerv tesný vzťah k arteria thyroidea inferior a vo svojom koncovom úseku je uložený v žliabku medzi tracheou a ezofágom
 - **Rami tracheales et oesophagei** sú vetvy pre priečne pružované svaly a sliznicu priedušnice a pažeráka.
 - **Nervus laryngeus inferior** je konečný úsek nervus laryngeus recurrens, ktorý inervuje všetky svaly laryngu (s výnimkou musculus cricothyroideus), sliznicu laryngu (pod úrovňou plicae vocales) a anastomozuje s nervus laryngeus superior (Galenova anastomóza). Nervus laryngeus recurrens je poslednou vetvou vagu, ktorá obsahuje somatomotorické vlákna (vôľová inervácia svalov). Všetky ďalšie vagové vetvy obsahujú vlákna visceromotorické (parasimpatikové) a vlákna viscerosenzitívne.
- **Rami cardiaci** obsahujú parasimpatikové a viscerosenzitívne vlákna inervujúce srdce. Zostupujú k srdcu pozdĺž veľkých krčných artérií, po arcus aortae a po aorta ascendens. Spoločne

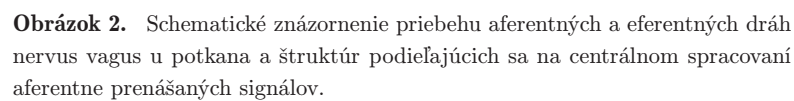
so sympatikovými nervi cardiaci vytvárajú zmiešaný plexus cardiacus, ktorý sa delí na dve časti, plexus cardiacus superficialis (vpredú medzi aortou a truncus pulmonalis) a plexus cardiacus profundus (vzadu medzi aortou a tracheou). Z týchto plexov vybiehajú vlákna prebiehajúce pozdĺž koronárnych ciev do myokardu. Vagové vetvy pre plexus cardiacus sa delia podľa miesta odstupu z hlavného kmeňa:

- **Rami cardiaci cervicales superiores** odstupujú pod ganglion inferius nervi vagi. Spájajú sa so sympatikovými nervi cardiaci a končia v plexus cardiacus profundus.
- **Rami cardiaci cervicales inferiores** odstupujú asi v polovici krčného úseku vagu, pričom pravostranné vetvy končia v plexus cardiacus profundus a ľavostranné v plexus cardiacus superficialis.
- **Rami cardiaci thoracici** sa oddeľujú v mediastíne z nervus laryngeus recurrens alebo z kmeňa vagu až pod jeho odstupom, pričom končia v plexus cardiacus profundus.
Súčasťou plexus cardiacus sú aj drobné ganglia cardiaca, ktoré obsahujú postgangliové parasympatikové neuróny. Najväčšie z nich, ganglion cardiacum (Wrisbergi) sa nachádza pri konkávnom okraji oblúku aorty. Parasympatikové vagové vlákna kardiálnych plexov inervujú prevažne myokard predsiení, tenké vetvy koronárnych tepien a prevodový systém (nodus sinoatrialis je inervovaný prevažne pravým vagom, nodus atrioventricularis prevažne ľavým vagom). Parasympatikové vlákna vyvolávajú spomalenie frekvencie srdcových sťahov.
- **Rami bronchiales** sa oddeľujú pod odstupom nervus laryngeus recurrens v mieste skríženia nervus vagus s príslušným hlavným bronchom. Inervujú hladkú svalovinu a sliznicu trachey a princípálnych bronchov. Pokračujú ako rami pulmonales do pľúcnych hilov.
- **Rami pulmonales** vytvárajú na princípálnych bronchoch plexus pulmonalis. Ten sa delí podľa polohy na bronchoch na plexus pulmonalis anterior et posterior (silnejší). Do plexov vstupujú aj

sympatikové vlákna. Intrapulmonálne sa plexus delí na periarteriálnu pleteň (s prevahou vlákien sympatika) a peribronchiálnu pleteň (s prevahou vagových vlákien). Peribronchiálna pleteň obsahuje drobné parasympatikové gangliá, v ktorých končia pregangliové parasympatikové vlákna. Postgangliové parasympatikové vlákna inervujú hladkú svalovinu bronchov (bronchokonstrikcia) a bronchiálne žľazy. Senzitívne vagové vlákna (viscerosenzitívne) inervujú sliznicu bronchiálneho stromu a hladkú svalovinu bronchov. Inervujú aj malú oblasť pleury v okolí pľúcnych hilov.

- **Rami oesophagei a plexus oesophageus** inervujú tkanivá ezofágu. Krčná časť ezofágu je inervovaná vláknami z nervus laryngeus recurrens, hrudná časť je inervovaná z vetiev plexus oesophageus a z trunci vagales. Abdominálny úsek ezofágu je inervovaný prostredníctvom rami gastrici anteriores et posteriores. Vagové vetvy spolu s vetvami sympatika vytvárajú v stene ezofágu myenterický a submukózný plexus.

Legenda k obrázku 2. Schematické znázornenie priebehu aferentných a eferentných dráh nervus vagus u potkana a štruktúr podieľajúcich sa na centrálnom spracovaní aferentne prenášaných signálov. ac – arteria coeliaca; agd – arteria gastrica dextra; ags – arteria gastrica sinistra; ahc – arteria hepatica communis; ams – arteria mesenterica superior; la – larynx; ph – pharynx; tr – trachea; AP – area postrema; BST – nucleus interstitialis striae terminalis; DM – nucleus dorsomedialis thalami; CeA – nucleus centralis amygdalae; LHA – area hypothalamica lateralis; NA – nucleus ambiguus; NTS – nucleus tractus solitarius; PAG – periaquaduktálna šedá hmota; PVN – nucleus paraventricularis hypothalami; PBN – nucleus parabrachialis; RVL – medulla rostralis ventrolateralis; SN – substantia nigra; VPM – nucleus ventralis posteromedialis thalami; 5 – nucleus nervi trigemini; 7 – nucleus nervi facialis; 10 (NDNV) – nucleus dorsalis motorius nervi vagi (upravené podľa Berthoud a Neuhuber, 2000).



- **Rami gastrici anteriores et posteriores** sú pokračovaním trunci vagales a vetvia sa na prednej a zadnej ploche žalúdka. Truncus vagalis anterior vytvára na prednej ploche žalúdka plexus gastricus anterior. Z tejto pletene odstupujú vetvy do steny žalúdka (rami gastrici), k pečeni pozdĺž arteria hepatica communis a arteria hepatica propria (rami hepatici) a vetvy do plexus coeliacus. Hrubší truncus vagalis posterior vytvára na zadnej ploche žalúdka plexus gastricus posterior, ktorý inervuje zadnú stenu žalúdka (rami gastrici) a plexus coeliacus.
- Vagové vlákna prechádzajú cez plexus coeliacus bez prepojenia a postupujú ďalej s vláknami sympatika do periarteriálnych pletencov a nimi do jednotlivých orgánov ako **rami pancreatici, lienales, renales, suprarenales a rami intestinales**, ktoré inervujú sliznicu, hladké svalstvo, cievy a žľazy. Niektoré eferentné vlákna nervus vagus sa v ganglion coeliacum prepájajú na postgangliové neuróny sympatika. Vagová inervačná oblasť tráviacej rúry končí vo flexura coli sinistra (Cannon-Boehmov bod). Distálna časť hrubého čreva je inervovaná sakrálnym parasimpatikom. Vetvy nervus vagus, ktoré inervujú tráviaci trakt a ďalšie orgány brušnej dutiny obsahujú vlákna parasimpatikové (visceromotorické) a vlákna viscerosenzitívne. Parasimpatikové vlákna končia v gangliách myenterického pletenca a v orgánových parasimpatikových gangliách. Viscerosenzitívne vlákna inervujú sliznicu, submukózu a svalovinu tráviacej rúry (Čihák, 1997; Petrovický, 2002).

Asi najpodrobnejšie je preštudovaná vagová motorická a viscerosenzitívna inervácia u laboratórneho potkana (obr. 2).

Motorické funkcie nervus vagus

Motorické (eferentné) dráhy nervus vagus sú súčasťou systému dráh autonómneho nervového systému, ktoré zabezpečujú spojenie medzi centrálnym nervovým systémom a efektorovými bunkami periférnych orgánov (kardomyocyty, hladká svalovina, cievy, žľazy, imunitné bunky). Neuróny motorických jadier nervus vagus sú lokalizované v kaudálnej časti mozgového kmeňa a vysielajú axóny tvoriace motorické dráhy, ktoré sa prepájajú na postgangliové neuróny v blízkosti vagom inervovaných tkanív. Nervus vagus zabezpečuje motorickú inerváciu:

- svalov mäkkého podnebia a faryngu (spolu s nervus glossopharyngeus),
- laryngu,
- veľkých ciev a srdca,
- tráviaceho traktu (Petrovický, 2002).

Na rozdiel od somatomotorického eferentného systému je prenos signálov v autonómnom nervovom systéme prerušený v gangliách. Neuróny, ktoré vedú signály do autonómnych ganglií sa označujú ako pregangliové neuróny. Vagové pregangliové neuróny sa nachádzajú v predĺženej mieche, konkrétne v nucleus dorsalis motorius nervi vagi a v nucleus ambiguus. Neuróny nachádzajúce sa v autonómnych gangliách sa označujú ako postgangliové neuróny. Pregangliové neuróny nervus vagus (podobne ako ostatné parasympatkové a sympatkové pregangliové neuróny) sú cholinergické, t.j. syntetizujú ako primárny neurotransmitter

acetylcholín. Ich axóny sú myelinizované. Postgangliové neuróny nervus vagus sú tiež cholinergické. Okrem acetylcholínu syntetizujú a uvoľňujú neuropeptidy a niektoré aj plynňý mediátor oxid dusnatý. Postgangliové neuróny majú nemyelinizované axóny, ktoré nekončia na cieľových štruktúrach typickými synaptickými zakončeniami, ale sa v blízkosti cieľových štruktúr bohato vetvia a nachádzajú sa na nich rozšíreniny (varikozity) obsahujúce vezikuly s acetylcholínom. S ohľadom na odstup medzi varikozitami a efektorovými bunkami (bunky myokardu, hladkého svalu, žľazové bunky a iné) uvoľnený mediátor difunduje na pomerne veľkú vzdialenosť a ovplyvňuje väčšie množstvo cieľových štruktúr (obr. 3). Účinky uvoľneného acetylcholínu nastupujú s určitým oneskorením, pôsobia dlhšiu dobu a sú ovplyvňované modulačným efektom uvoľňovaných neuropeptidov. V porovnaní so sympatikom je parasympatiková inervácia menej difúzna a je obmedzená len na vnútorné orgány. Koža, svaly a kĺby končatín a telesné steny neobsahujú parasympatikové vlákna. Na rozdiel od sympatika, ktorého gangliá sú značne vzdialené od inervovaných orgánov, sa vagové gangliá nachádzajú v blízkosti orgánov alebo v ich stene (intramurálne gangliá). Z toho vyplýva, že pregangliové vagové vlákna sú dlhšie ako vlákna postgangliové (Petrovický, 2002).

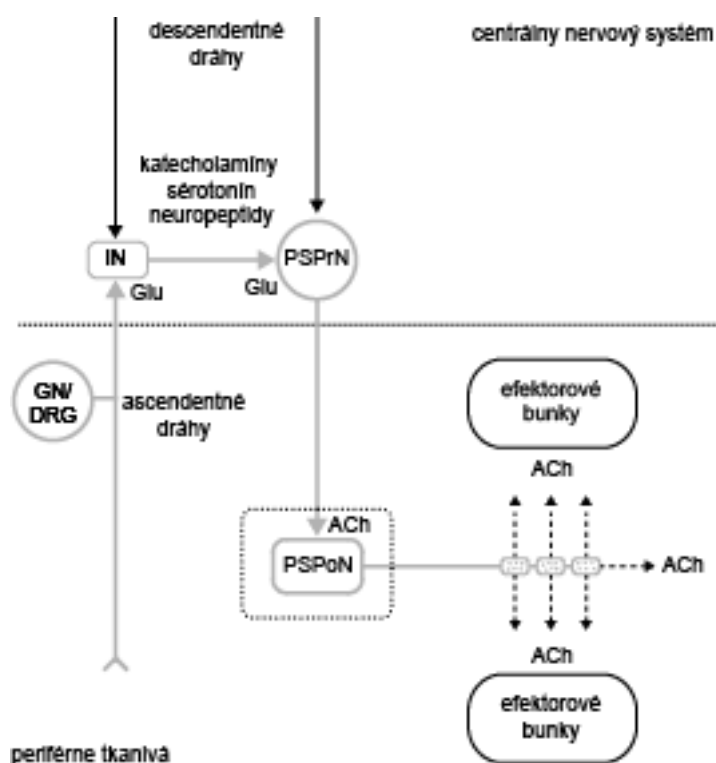
Motorické jadrá nervus vagus

Rozoznávajú sa dve zoskupenia pregangliových neurónov, ktorých axóny vytvárajú visceromotorické dráhy v nervus vagus, nucleus dorsalis motorius nervi vagi (NDNV) a nucleus ambiguus (NA). Vagové pregangliové neuróny, podobne ako ostatné parasympatikové pregangliové neuróny, vykazujú cholinergický fenotyp.

Nucleus dorsalis motorius nervi vagi

Nucleus dorsalis motorius nervi vagi je najväčším parasympatikovým jadrom. Tento stĺpec neurónov sa nachádza v šedej hmote laterálne od canalis centralis. Axóny neurónov NDNV tvoria väčšinu pregangliových parasympatikových vlákien prebiehajúcich v nervus vagus (Kiernan, 2009).

Nucleus dorsalis motorius nervi vagi obsahuje telá parasympatikových (prevažne cholinergických) pregangliových neurónov s nemyelini-



Obrázok 3. Schematické znázornenie usporiadania pregangliových (PSPrN) a postgangliových (PSPoN) neurónov nervus vagus. Činnosť pregangliových neurónov nervus vagus je modulovaná aferentnými dráhami (napr. senzitivne vlákna nervus vagus) a neurónmi vyšších etáží mozgu. Axóny pregangliových neurónov sa prepájajú na postgangliové vagové neuróny v gangliách, ktoré sa nachádzajú v inervovaných orgánoch, resp. v ich blízkosti. Na axónoch postgangliových neurónov sa nachádzajú varikozity, z ktorých sa v inervovanom tkanive uvoľňuje acetylcholín, ktorý difunduje a viaže sa na receptory efektorových buniek. Činnosť pregangliových neurónov je modulovaná viacerými neurotransmiterovými systémami (Glu – glutamát, catecholamíny, sérotonín). Prenos signálov z pregangliových na postgangliové neuróny a z postgangliových neurónov k efektorovým bunkám zabezpečuje acetylcholín (ACh). DRG – ganglion zadných koreňov miechy; GN – ganglion nodosum; IN – interneurón.

zovanými axónmi, ktoré inervujú dýchacie cesty a pľúca a proximálnu časť tráviaceho traktu (žalúdok, dvanástnik, tenké črevo, pankreas a pečeň) a zabezpečujú časť parasympatikovej inervácie srdca. NDNV obsahuje aj lokálne interneuróny a neuróny, ktorých axóny nevystupujú z mozgového kmeňa a projikujú k rôznym oblastiam centrálného nervového systému. Väčšina neurónov sa podieľa na inervácii proximálnej časti tráviaceho traktu (prevažne žalúdka). Rozmanitosť tkanív inervovaných neurónmi NDNV odráža aj jeho štruktúra. Je v ňom možné rozlíšiť longitudinálne bunkové stĺpce alebo motorické zoskupenia, ktoré odpovedajú (približne v pomere 1:1) hlavným abdominálnym vetvám nervus vagus (ľavej a pravej gastrickej vetve, ľavej hepatálnej vetve, ľavej akcesórnej celiackej vetve a pravej celiackej vetve; Jarvinen a Powley, 1999). Neuróny projikujúce ku gastrickým vetvám nervus vagus sú lokalizované mediálne a neuróny, ktorých axóny prechádzajú do celiackých vetiev sa nachádzajú laterálne. Neuróny projikujúce k hepatickým vetvám sa nachádzajú medzi mediálnym (gastrickým) a laterálnym (celiackým) bunkovým stĺpcom. Väčšina pregangliových neurónov, inervujúcich dolný sfinkter ezofágu, sa nachádza pravdepodobne v mediálnom rostrokaudálnom bunkovom stĺpci (Jänig, 2006). Imunohistochemické štúdie u potkanov preukázali, že dopaminergický fenotyp vykazuje menej ako 10 % neurónov NDNV inervujúcich gastrointestinálny trakt. Tieto neuróny sa podieľajú na regulácii činnosti žalúdka a subdiafragmatického úseku ezofágu (Yang a spol., 1999; Tsukamoto a spol., 2005).

Nucleus ambiguus

Nucleus ambiguus je tvorený úzkym stĺpcom motorických neurónov, ktoré sa nachádzajú dorzálne od nucleus olivarius inferior. Axóny neurónov NA smerujú najprv dorzálne a následne sa premiešavajú s axónmi nervus glossopharyngeus a axónmi nervus vagus vychádzajúcimi z nucleus dorsalis motorius nervi vagi, pričom niektoré z axónov vytvárajú kraniálnu časť nervus accessorius. Nucleus ambiguus inervuje svaly mäkkého podnebia, faryngu a laryngu, ako aj priečne pruhované svaly v hornom úseku ezofágu.

Malá skupina neurónov v rostrálnom úseku nucleus ambiguus inervuje musculus stylopharyngeus prostredníctvom nervus glossopharyngeus. Veľká časť neurónov NA inervuje zostávajúce faryngeálne svaly, musculus cricothyroideus (vonkajší sval laryngu) a priečne pruhované

svaly ezofágu prostredníctvom nervus vagus. Vlákna z kaudálnej časti nucleus ambiguus opúšťajú mozgový kmeň v kraniálnom koreni nervus accessorius. Tieto vlákna prechodne vstupujú do miechového koreňa nervus accessorius, vytvárajú ramus internus, ktorý prechádza do nervus vagus v oblasti foramen jugulare a inervujú svaly mäkkého podnebia a vnútorné svaly laryngu.

Nucleus ambiguus nie je zložený iba zo somatomotorických neurónov. Niektoré z jeho neurónov sú pregangliovými parasympatikovými neurónmi. V nucleus ambiguus sa nachádzajú takmer všetky parasympatikové pregangliové neuróny s myelinizovanými axónmi, ktoré inervujú srdce a časť parasympatikových neurónov inervujúcich dýchacie cesty a pľúca. U niektorých druhov laboratórnych zvierat je asi 10 % kardiainhibičných neurónov lokalizovaných v nucleus dorsalis motorius nervi vagi, u iných druhov parasympatikovú inerváciu srdca zabezpečujú výhradne neuróny nucleus ambiguus. Je pravdepodobné, že nucleus ambiguus obsahuje väčšinu, ak nie všetky vagové neuróny, ktoré sa podieľajú na regulácii činnosti srdca u človeka (Kiernan, 2009).

Neuróny NA na podklade interakcií s respiračnými neurónmi mozgového kmeňa podmieňujú vznik respiračnej sínusovej arytmie (Porges, 2007). Niektoré práce uvádzajú, že niekoľko málo neurónov je lokalizovaných aj v priestore medzi NA a NDNV (Jänig, 2006). Nucleus ambiguus (spoločne s nucleus facialis a nucleus trigeminus) je súčasťou ventrálneho vagového komplexu (Porges, 1995).

Nucleus ambiguus prijíma aferentné vlákna zo senzitívnych jadier mozgového kmeňa, pričom najvýznamnejšie sú vstupy z nucleus trigeminus, pars spinalis a nucleus tractus solitarii. Tieto spoje vytvárajú morfológický podklad pre reflexy kašľa a zvracania, pričom aktivujúce podnety stimulujú receptory v mukóze respiračného a tráviaceho traktu. Kortikobulbárne aferentné vlákna môžu byť skrížené alebo neskrížené, preto v prípade unilaterálnej lézie horného motoneurónu nie sú svaly inervované neurónmi NA paralyzované (Kiernan, 2009).

Gangliové bunky vo vetvách nervus vagus

V kmeni a vo vetvách nervus vagus sa u človeka nachádza približne 1 700 gangliových buniek. Tieto sú buď rozptýlené alebo tvoria malé zoskupenia a mikroskopické gangliá. Najviac nervových buniek sa nachádza

vo vetvách určených pre dýchacie orgány (nervus laryngeus superior, nervus laryngeus recurrens, rami bronchiales a ďalšie) a v miestach, kde tieto vetvy odstupujú z kmeňa nervus vagus. Vo vetvách určených pre srdce a orgány gastrointestinálneho traktu sa gangliové bunky nenachádzajú, alebo iba vo veľmi malom množstve. Podľa distribúcie patria nervové bunky nachádzajúce sa v nervus vagus prevažne k respiračnému systému a tvoria akési extramurálne ganglion (Borovanský a spol., 1979).

Gangliá nervus vagus vo vnútorných orgánoch

Autonómne gangliá sú štruktúry, v ktorých dochádza k synaptickému prepojeniu pregangliových neurónov na neuróny postgangliové, čím sa podieľajú na finálnej integrácii riadiacich signálov regulujúcich aktivitu vnútorných tkanív a orgánov. V porovnaní s masívnou konvergenciou excitačných a inhibičných vstupov u väčšiny centrálnych neurónov je synaptické usporiadanie autonómnych ganglií jednoduchšie. Počet funkčných vstupov je relatívne malý, aj keď mnoho postgangliových neurónov má dobre vytvorené dendritické vetvenie. Ďalším významným faktom je, že autonómne gangliá sa nachádzajú mimo hematoencefalickej bariéry. Z toho vyplýva, že aj keď je synaptické usporiadanie autonómnych ganglií relatívne jednoduché, ich neuróny sa nachádzajú v komplexnom chemickom prostredí, kde sú vystavené širokému a dynamicky sa meniacemu pôsobeniu celého spektra endokrinných a parakrinných látok, ktoré môžu významne ovplyvňovať ich excitabilitu. Väčšina autonómnych ganglií vykazuje podobné anatomické usporiadanie. Postgangliové neuróny ganglií projikujú k špecifickým cieľovým štruktúram. Neuróny v jednotlivých gangliách často vykazujú dráhovo špecifické neurochemické profily, t.j. sú „chemicky kódované“. To znamená, že rôzne postgangliové neuróny v tom istom gangliu môžu využívať na reguláciu aktivity cieľových štruktúr charakteristickú kombináciu neurotransmiterov. S výnimkou enterických plexov je väčšina postgangliových neurónov inervovaná iba excitačnými synapsami pregangliových neurónov. Rýchly synaptický prenos je zabezpečovaný acetylcholínom, ktorý sa uvoľňuje zo synaptických zakončení pregangliových neurónov a následne sa viaže na postsynaptické nikotínové receptory. Na synaptickom prenose medzi pregangliovými a postgangliovými neurónmi sa zúčastňujú

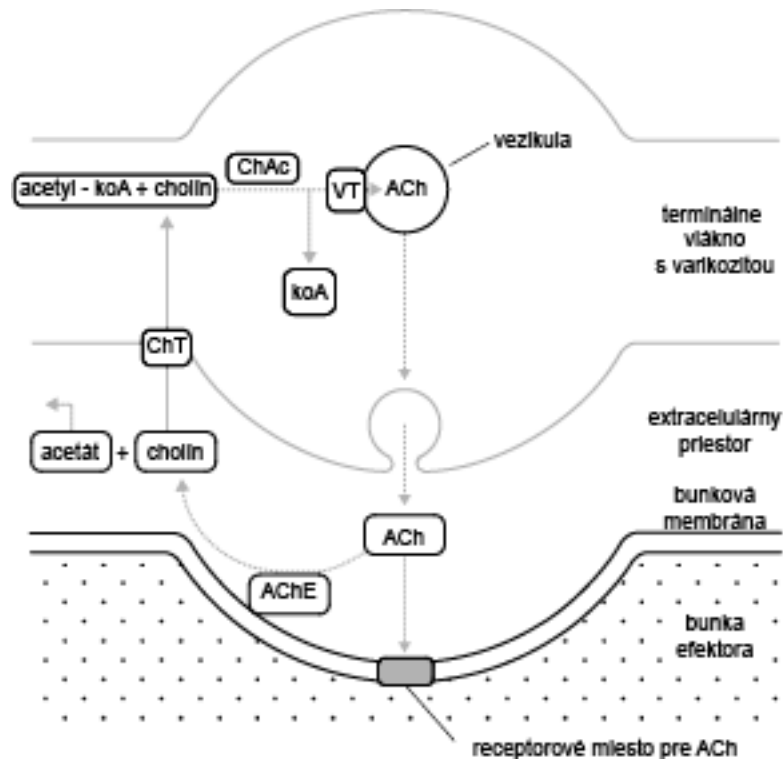
aj kotransmitery, ako napríklad neuropeptidy a oxid dusnatý (Akasu a Nishimura, 1995; Gibbins a Morris, 2006).

Pregangliové neuróny nervus vagus vysielajú dlhé axóny, ktoré sa prepájajú na postgangliové neuróny v gangliách lokalizovaných v okolí, resp. v tkanivách vnútorných orgánov. Autonómne gangliá sú vretenovité, ovoidné alebo nepravidelné útvary obsahujúce postgangliové neuróny, satelitné (plášťové) bunky, koncové úseky pregangliových vlákien, vlákna, ktoré gangliami prechádzajú bez prepojenia a počiatočné úseky postgangliových vlákien. Na povrchu ganglií sa nachádza väzivové puzdro, z ktorého do vnútra ganglia odstupujú septá. Neuróny autonómnych ganglií (20–60 μm) sú zväčša multipolárne s variabilným počtom a dĺžkou dendritov. Gangliá nervus vagus obsahujú prevažne cholinergické neuróny. Okrem nich bola preukázaná aj prítomnosť neurónov syntetizujúcich neuropeptidy (napr. somatostatín, vazoaktívny intestinálny peptid; Petrovický, 2002).

Inervácia jednotlivých vnútorných orgánov neurónmi NA a NDNV vykazuje určitú špecifitu. Príkladom je vagová inervácia srdca. Axóny neurónov NA neinervujú klastre, ktoré vytvárajú intrakardiálne lokalizované malé intenzívne fluoreskujúce bunky (tzv. SIF bunky) v srdcových gangliách, zatiaľ čo axóny neurónov NDNV ich inervujú. Eferentné vlákna neurónov NA obsahujú viac veľkých vlákien (pravdepodobne typu B), zatiaľ čo axóny neurónov NDNV obsahujú viac tenších vlákien (pravdepodobne typ C). Vlákna neurónov NA divergujú asi trikrát viac ako vlákna neurónov NDNV (Cheng a Powley, 2000).

Neurotransmitery eferentných dráh nervus vagus a ich receptory

Základným neurotransmitterom pregangliových a postgangliových neurónov nervus vagus je acetylcholín. Acetylcholín sa syntetizuje v nervovom zakončení z acetylkoenzýmu A a cholínu pôsobením enzýmu cholinacetyltransferázy a je umiestnený vo vezikulách (obr. 4). Cholín sa transportuje krvným riečiskom k cholinergickým neurónom, kde slúži na biosyntézu acetylcholínu, ale aj membránových fosfolipidov, alebo je v týchto neurónoch syntetizovaný. Acetát je aktivovaný spojením acylovej skupiny s redukovaným koenzýmom A. Enzým cholinacetyltransferáza sa nachádza vo vysokej koncentrácii v cytoplazme choli-



Obrázok 4. Schéma syntézy acetylcholínu vo varikozite axónu postgangliového neurónu nervus vagus, jeho uvoľňovania a degradácie. ACh – acetylcholín; AChE – acetylcholíneráza; ChAc – cholílnacetyltransferáza; ChT – transportér pre cholín; koA – koenzým A; VT – vezikulárny transportér (upravené podľa Trojan, 1992; Purves a spol., 2004).

nergických nervových zakončení a jeho prítomnosť je indikátorom ich výskytu. Acetylcholín syntetizovaný v cytoplazme je následne vezikulárnym prenášačom (VAcHT) transportovaný do synaptických vezikúl (Löffelholz, 1998; Webster, 2001).

Po uvoľnení do synaptickej štrbiny sa acetylcholín viaže na ionotropné (nikotínové) alebo metabotropné (muskarínové) receptory na postsynaptickej membráne. Okrem toho sa môže viazať aj na presynapticky lokalizované autoreceptory (nikotínové, muskarínové), ktorých aktivácia znižuje uvoľňovanie acetylcholínu z presynaptického nervového zakončenia (Caulfield a Birdsall, 1998; Lukas a spol., 1999; Paterson a Nordberg, 2000; Volpicelli a Levey, 2004; Sarter a Parikh, 2005). Kým účinok väčšiny malomolekulových neurotransmiterov sa končí mechanizmom ich spätného vychytania do presynaptických zakončení alebo spätného vychytania bunkami glie, účinok acetylcholínu sa končí jeho hydrolýzou prostredníctvom synapticky lokalizovaného enzýmu acetylcholinesterázy (Purves a spol., 2004). Cholín sa spätne vychytáva do presynaptického nervového zakončenia prostredníctvom vysokoafinitného cholínového transportéra, pričom sa môže využiť na resyntézu acetylcholínu (Okuda a Haga, 2003).

Uvoľnený acetylcholín sa viaže na cholinergické receptory, ktoré boli na základe farmakologických vlastností rozdelené na dva hlavné typy (tab. 2). Muskarínové (metabotropné) receptory sú aktivované muskarínom, alkaloidom zodpovedným za toxické účinky muchotrávok. Muskarín iba mierne pôsobí na receptory v autonómnych gangliách, ale napodobňuje stimulačné účinky acetylcholínu na hladké svalstvo a žľazy. Muskarínové receptory sú blokované atropínom. Nikotínové (ionotropné) receptory sú aktivované nikotínom, ktorý stimuluje postgangliové neuróny v autonómnych gangliách. Nikotínové receptory sa okrem autonómnych ganglií nachádzajú v nervovosvalovej platničke a v synapsách tvorených neurónmi (Ganong, 2005).

Postgangliové neuróny nervus vagus uvoľňujú okrem acetylcholínu aj viacero kotransmiterov, ako je vazodilátantný intestinálny peptid (VIP) a puríny. Funkcia VIP uvoľňovaného z postgangliových cholinergických neurónov nie je zatiaľ objasnená, ale existujú dôkazy, že zvyšuje postsynaptické pôsobenie acetylcholínu. Keďže VIP je vazodilatátor, mohol by v inervovaných tkanivách zvyšovať krvný prietok (Ganong, 2005). V odporových cievach srdca a dýchacích ciest sa zo zakončení postgangliových neurónov nervus vagus uvoľňujú ako kotransmitery puríny (Burnstock, 2009).

Nikotínové receptory

Acetylcholín, uvoľnený z pregangliových neurónov nervus vagus, účinkuje prevažne prostredníctvom gangliového podtypu nikotínových receptorov, čím vyvoláva rýchle postsynaptické zmeny na postgangliových neurónoch autonómnych ganglií (Buccafusco, 2004).

Nikotínové receptory sú acetylcholínom riadené katiónové kanály. Receptory pozostávajú z podjednotiek α a β , usporiadaných v bunkovej membráne do pentamérov. Okrem uvedených podjednotiek postsynaptické receptory nervovosvalovej platničky obsahujú aj δ a γ podjednotky. Päť podjednotiek nikotínových receptorov je tvorených kombináciou 16 známych podjednotiek v nervovom systéme cicavcov: α_1 – α_9 , β_2 – β_5 , γ , δ a ε kódovaných 16 rozdielnymi génmi. Niektoré nikotínové receptory sú homomerické, t.j. obsahujú napríklad 5 α_7 -podjednotiek, ale väčšina z nich je heteromerických. Nikotínové receptory v autonómnych gangliách sú heteromerické a zvyčajne obsahujú podjednotky α_3 . Na každej podjednotke α sa nachádza väzbové miesto pre acetylcholín. Po naviazaní acetylcholínu dochádza k zmene konformácie tejto podjednotky, čím dochádza k otvoreniu kanála, čo zvýši vodivosť membrány pre ióny Na^+ a ďalšie katióny, pričom vtok Na^+ vyvoláva depolarizačný potenciál (tab. 2; Goldstein, 2001b; Ganong, 2005).

Muskarínové receptory

Acetylcholín, uvoľnený z nervových zakončení postgangliových vagoých neurónov, pôsobí hlavne prostredníctvom muskarínových receptorov (napr. v srdci, exokrinných žľazách).

Bolo identifikovaných päť podtypov muskarínových receptorov, označovaných M_1 – M_5 . Všetky majú typickú štruktúru receptorov so siedmimi transmembránovými doménami, spriahnutých s G-proteínom. Stimulácia M_1 , M_3 a M_5 receptorov (nepárne muskarínové receptory) vedie k hydrolýze fosfoinozidov a zvýšenému intracelulárnemu uvoľneniu Ca^{2+} prostredníctvom G_q proteínu. Stimulácia M_2 a M_4 receptorov (párne muskarínové receptory) inhibuje adenylátcyklázu prostredníctvom proteínov G_i a G_o (tab. 2).

M_1 receptory sa nachádzajú prevažne v mozgu. Periférne sú receptory M_2 distribuované prevažne v srdci, M_3 v žľazách, M_4 v tkanive ostrovčekov a acinov pankreasu, M_3 a M_4 v hladkom svalstve. M_5 receptory sa nachádzajú prevažne v centrálnom nervovom systéme, na peri-

férii sa v menšej miere vyskytujú v dúhovke, ezofágu a lymfocytoch. M_1 receptory inhibujú uvoľňovanie noradrenalínu zo sympatikových nervových zakončení, M_2 receptory sú zodpovedné za bradykardický účinok vagu a pokles srdcovej inotropie, M_3 receptory sprostredkujú v tráviacom trakte kontrakciu hladkého svalstva a sekréciu žliaz (Goldstein, 2001b; Eglen, 2005; Ganong, 2005).

Typ receptora		G		Transdukčný mechanizmus		
		Podtyp	proteín			
Ionotropné (nikotínové)	nACh	–	–	$\uparrow gNa^+$		
Metabotropné (muskarínové)	„Nepárne“ podtypy	M_1 M_3 M_5	G_q	$\uparrow IP_3$ $\uparrow cGMP$	$\uparrow DAG$ $\downarrow gK^+$	$\uparrow GC$
	„Párne“ podtypy	M_2 M_4	G_i/G_0	$\downarrow AC$	$\downarrow cAMP$ $\uparrow gK^+$	$\downarrow [Ca^{2+}]_i$

Tabuľka 2. Klasifikácia receptorov pre acetylcholín a mechanizmy transdukcie signálu (upravené podľa Webster, 2001).

Regulácia orgánových funkcií

Parasympatiková (vagová) aktivita prevažuje počas telesného kľudu a súvisí s vegetatívnymi procesmi spojenými so získavaním energie (príjem potravy, trávenie, resorpcia) a jej ukladaním (tab. 3). Parasympatiková aktivácia stimuluje procesy spojené s trávením prostredníctvom uvoľňovania gastrínu a inzulínu a zvyšovaním gastrointestinálnej motility. Táto nepretržitá neuronálna regulácia výdaja a obnovy energetických zdrojov organizmu je zásadná pre udržanie homeostázy (Jänig, 2006; McCorry, 2007; Hall a White, 2008). Parasympatiková aktivita zvyčajne klesá počas situácií, spojených s pôsobením stresorov (Goldstein, 2001b).

Efektorové orgány a tkanivá	Lokalizácia pregan- gliových neurónov	Lokalizácia postgan- gliových neurónov	Účinok vagovej aktivácie	
Srdce	NA, NDNV	kardiálny plexus	<u>S-A uzol</u> zníženie srdcovej frekvencie, vagové zastavenie činnosti srdca	
			<u>predsiene</u> zníženie kontrakility a (obvykle) zvýšenie prevodovej rýchlosti	
			<u>A-V uzol</u> zníženie prevodovej rýchlosti	
			<u>Hisov zväzok a Purkyňove vlákna</u> zníženie prevodovej rýchlosti	
			<u>komory</u> zníženie kontrakility	
			<u>koronárne arterioly</u> dilatácia (?)	
Pľúca	NDNV	pulmonálny plexus	<u>bronchiálne svalstvo</u> konstrikcia	
			<u>bronchiálne žľazy</u> stimulácia sekrécie	
Žalúdok	NDNV	myenterický submukózný plexus	<u>motilita, tonus</u> zvýšenie	
			<u>zvieracie</u> relaxácia (spravidla)	
			<u>sekrécia</u> stimulácia	
Črevo	NDNV	myenterický submukózný plexus	<u>motilita, tonus</u> zvýšenie	
			<u>zvieracie</u> relaxácia (spravidla)	
			<u>sekrécia</u> stimulácia	
Žľzník a žľčové cesty		NDNV	myenterický submukózný plexus	<u>kontrakcia</u> relaxácia Oddiho sfinktera
Pankreas	NDNV	pankreatický plexus	<u>aciny</u> zvýšenie sekrécie	
			Langerhansove ostrovčeky zvýšenie sekrécie inzulínu a glukagónu	
Imunitné orgány		NDNV	ganglion coeliacum	inhibícia aktivity makrofágov

Tabuľka 3. Prehľad reakcií efektorových tkanív a orgánov, vyvolaných aktiváciou eferentných dráh nervus vagus. NDNV – nucleus dorsalis motorius nervi vagi; NA – nucleus ambiguus (upravené podľa Purves a spol., 2004; Ganong, 2005; Jänig, 2006).

Senzitívne funkcie nervus vagus

Tradične sa nervus vagus považoval za štruktúru, ktorá uplatňuje len parasimpatikový vplyv na činnosť efektorových orgánov (eferentné funkcie). Avšak až 80 % signálov prebiehajúcich v nervus vagus pochádza z vnútorných orgánov a je prenášaných do mozgu (aferentné funkcie; George a Aston-Jones, 2010). Nervus vagus teda obsahuje výrazne viac aferentných (senzitívnych) dráh ako dráh eferentných (motorických). Na úrovni bránice je pomer medzi aferentnými a eferentnými dráhami 8:1 až 10:1 u väčšiny študovaných druhov cicavcov. Odhaduje sa, že počet vagových aferentných vlákien, zabezpečujúcich senzitívnu inerváciu orgánov brušnej dutiny, varíruje od 16 000 u potkanov po 23 000 u fretiek. Aferentné vlákna nervus vagus končia prevažne v nucleus tractus solitarii, odkiaľ sú signály prenášané do autonómnych motorických jadier (napr. nucleus dorsalis motorius nervi vagi) a k ďalším oblastiam mozgu (napr. nucleus parabrachialis, hypothalamus, amygdala a kôra inzuly; Andrews a Sanger, 2002).

Vagové viscerosenzitívne vlákna prenášajú signály zo všetkých tkanív, ktoré nervus vagus inervuje. Tieto viscerosenzitívne vlákna sú súčasťou viscerálnych reflexných okruhov. Okrem toho zabezpečujú vnímanie komplexných pocitov, ako je napríklad hlad a nauzea. Somatosenzitívne vlákna privádzajú signály z kože, vonkajšieho zvukovodu, z časti bubienka a ušnice. Vagus sa tiež podieľa na prenose chuťových signálov z epiglottis a príľahlej oblasti jazyka (Petrovický, 2002).

Viscerosenzitívne vlákna nervus vagus inervujú aortálny oblúk a aortálne telieska, arteria carotis communis, srdce a perikard, koronárne artérie, pulmonálne vény a artérie, vena cava superior et inferior, alveoly, viscerálny úsek pleury, tracheu a bronchy, žalúdok, dvanástnik,

tenké črevo a proximálnu časť hrubého čreva, pankreas, pečeň a žľáz (Ádám, 1998). Elektrofyziológické a histochemické štúdie naznačujú, že aferentné dráhy prebiehajúce v nervus vagus vytvárajú komplexný systém „oddelených“ kanálov (na základe toho, že exprimujú iba určitý typ receptorov), zabezpečujúcich prenos špecifických signálov aj v rámci jednej modality. Napríklad sérotonín aktivuje iné aferentné dráhy vagu ako cholecystokinín (Hillsley a Grundy, 1998). Takéto usporiadanie aferentných vlákien zabezpečuje oddelený prenos špecifických signálov v nervus vagus. Nie je však úplne jasné, do akej miery oddelené spracovanie rôznych signálov, prenášaných aferentnými dráhami nervus vagus prebieha aj na centrálnej úrovni, t.j. či aferentné vlákna prenášajúce rôzne signály v centrálnom nervovom systéme (CNS) konvergujú, a ak áno, na akej úrovni.

Štúdium senzitívnych funkcií nervus vagus

V porovnaní s rozsahom štúdia miechových somatosenzitívnych nervových vlákien sa výskumu funkcií primárnych aferentných dráh nervus vagus venuje oveľa menšia pozornosť. Ak sa zoberie do úvahy význam, ktorý zohrávajú viscerosenzitívne dráhy nervus vagus pri fyziologických a patologických procesoch prebiehajúcich vo vnútorných orgánoch, je zrejmé, že v porovnaní s inými senzitívnymi štruktúrami sú funkcie vagových senzitívnych nervov nedostatočne popísané. Často sa stáva, že poznatky o senzitívnych funkciách nervus vagus sa odvodzujú na základe štúdií somatosenzitívnych nervov. Takéto postupy môžu, aj napriek niektorým základným spoločným menovateľom, prinášať viac nejasností ako poznania. Je to v dôsledku toho, že fenotyp senzitívnych nervov je ovplyvňovaný embryologickými centrálnymi signálmi (zhoradom), ako aj signálmi pochádzajúcimi z inervovaných tkanív (zdoladom). Senzitívne neuróny nervus vagus majú svoj vlastný jedinečný embryonálny pôvod a tkanivá vnútorných orgánov, ktoré tieto neuróny inervujú, poskytujú iný súbor signálov v porovnaní so signálmi, ktoré vznikajú v tkanivách inervovaných somatosenzitívnymi nervami (Undem a Weinreich, 2005).

Viscerosenzitívne neuróny nervus vagus

Viscerosenzitívne dráhy nervus vagus sú výbežkami senzitívnych pseudounipolárnych neurónov, lokalizovaných v ganglion superius et inferius nervi vagi. Bunky viscerosenzitívnych neurónov vysielajú svoje periférne (dendritické) výbežky v nervus vagus, cez autonómne gangliá až k cieľovým orgánom. Centrálné výbežky (axóny) vstupujú do mozgového kmeňa a prenášajú viscerálne signály do dorzálneho vagového komplexu, ktorý je lokalizovaný v kaudálnej časti predĺženej miechy. Väčšina viscerosenzitívnych vlákien patrí do kategórie tenkých senzitívnych vlákien typu A δ a C. Viscerosenzitívne vlákna začínajú v tkanivách alebo v stene orgánov voľnými nervovými zakončeniami, ktoré majú funkciu mechanoreceptorov (registrujú napätie stien dutých orgánov alebo ich kontrakciu), termoreceptorov (registrujú zmeny teploty tkanív) alebo chemoreceptorov (registrujú zmeny v koncentrácii určitých látok; tab. 4). Viscerosenzitívne vlákna sú súčasťou dostredivých zložiek viscerálnych reflexov (Petrovický, 2002).

Na prenose senzitívnych signálov, t.j. neurotransmisii prebiehajúcej medzi centrálnym zakončením aferentných vlákien nervus vagus a neurónmi nucleus tractus solitarii, sa podieľa viacero neurotransmiterových systémov, napríklad glutamát, cholecystokinín a neurotenzín (Rutecki, 1990).

Receptorové modalitty senzitívnych neurónov nervus vagus

Senzitívne zakončenia aferentných neurónov nervus vagus obsahujú široké spektrum špecializovaných receptorov. Niektoré z týchto receptorov ale vykazujú multimodálne charakteristiky, t.j. reagujú na pôsobenie podnetov rôznych modalít. Napríklad mechanoreceptory žalúdka sú senzitívne aj na pôsobenie chemických podnetov (Ádám, 1998).

Chemoreceptory

Nervové zakončenia nervus vagus reagujú na rôznorodé chemické podnety, aplikované do lúmenu gastrointestinálneho traktu. Tieto zakončenia môžu byť aktivované hyperosmolalitou, látkami charakteru kyselín,

ako aj sérotonínom a neuropeptidmi (napr. cholecystokinín, somatostatín, glukagónu podobný peptid 1; Berthoud a Neuhuber, 2000).

Aferentné dráhy abdominálneho úseku nervus vagus sú aktivované živinami (glukóza, aminokyseliny, mastné kyseliny), nachádzajúcimi sa v lúmene gastrointestinálneho traktu. Nervus vagus je preto kľúčovou zložkou aferentných dráh, spájajúcich gastrointestinálny trakt a mozog. Aktivácia viscerosenzitívnych dráh nervus vagus živinami prebieha prostredníctvom viacerých transdukčných mechanizmov. Sacharidy aktivujú senzitivné zakončenia nervus vagus pravdepodobne prostredníctvom sérotonínu, uvoľneného z enterochromafinných buniek (5-HT₃ receptor); lipidy a proteíny prostredníctvom cholecystokinínu (CCK_A receptor; Raybould a spol., 2006). Bolo preukázané, že aktivácia senzitivných zakončení nervus vagus cholecystokinínom, uvoľneným v dôsledku príjmu mastných kyselín, môže aktivovať protizápalovú dráhu nervus vagus (pozri kapitolu 21). Vagové aferentné dráhy sú aktivované aj zmenami pH v lúmene gastrointestinálneho traktu. Viacero z viscerosenzitívnych zakončení nervus vagus v gastrointestinálnom trakte je citlivých na kapsaicín, ktorý pôsobí väzbou na TRPV1 receptor. Tento receptor vykazuje senzitivitu aj na pôsobenie protónov, čo môže predstavovať molekulárny podklad pre transdukciu zmien pH v tráviacom trakte (Grundy, 2006). Ďalšou látkou, ktorá aktivuje senzitivné zakončenia nervus vagus, a tým sa podieľa na prenose signálov z gastrointestinálneho traktu alebo pankreasu, je glukagónu podobný peptid 1. Tento peptid, ktorý je uvoľňovaný po príjme potravy z enteroendokrinných L-buniek, nachádzajúcich sa v mukóze tráviaceho traktu, sa podieľa na regulácii postprandiálnych plazmatických hladín glukózy (Bucinskaite a spol., 2009).

Chemoreceptory nervus vagus sú aktivované aj poškodzujúcimi podnetmi (napr. cudzorodými antigénmi), ktoré pôsobia v gastrointestinálnom trakte. Pri prenose signálov o pôsobení cudzorodých antigénov zohrávajú úlohu prevodníka mastocyty, ktoré uvoľňujú biogénne amíny (sérotonín a histamín) a prostaglandíny. Uvoľnené chemické látky následne stimulujú aferentné vlákna nervus vagus (Kreis a spol., 2002; Stead a spol., 2006).

Nociceptory

Uvažuje sa, že aferentné dráhy nervus vagus sa môžu podieľať skôr na afektívno-emočných ako na senzitívno-diskriminačných procesoch spojených s bolesťou. Okrem prenosu nociceptívnych signálov z gastrointestinálneho traktu sa uvažuje aj o prenose signálov z ischemizovaného myokardu (pozri kapitolu 6). Predpokladá sa, že aferentné vlákna nervus vagus modulujú prostredníctvom bulbospinálnych dráh prenos nociceptívnych signálov v mieche buď v zmysle ich inhibície alebo facilitácie (Berthoud a Neuhuber, 2000).

Imunoreceptory

Na prenose signálov z imunitného do centrálného nervového systému sa podieľajú viaceré dráhy a mechanizmy. Prítomnosť veľkého počtu mechanizmov naznačuje možnosť rozdielov v prenose „imunitných“ signálov. Okrem humorálnych dráh zohrávajú úlohu v prenose signálov z imunitného systému do mozgu aj neuronálne dráhy. Z tohto hľadiska predstavuje nervus vagus pravdepodobne jednu z najdôležitejších nervových dráh, ktorá je obzvlášť významná pre prenos signálov v prvých štádiách infekcie a zápalu, ešte pred tým, ako dôjde k zvýšeniu hladín cirkulujúcich cytokínov alebo pri lokálnej infekcii v oblasti senzitívnych zakončení týchto nervov (Goehler a spol., 2005). Významné postavenie nervus vagus v prenose imunitných signálov podmieňuje aj fakt, že nervus vagus inervuje orgány, ktoré sú častou bránou vstupu infekčných agensov do organizmu (dýchacie cesty, tráviaci trakt).

Zapojenie aferentných dráh vagu v prenose imunitných signálov preukázalo viacero experimentálnych a klinických štúdií. Intravenózne podanie interleukínu 1β potkanom viedlo k zvýšeniu počtu senzitívnych neurónov v ganglion nodosum, ktoré exprimovali bunkový marker aktivácie c-Fos, čo bolo preukázané aj zvýšením prenosu signálov viscerosenzitívnymi aferentnými dráhami nervus vagus z oblasti tráviaceho traktu. Táto reakcia bola znížená podaním inhibítora cyklooxygenázy, indometacínu, čo naznačuje čiastočnú úlohu prostaglandínov v procesoch spojených s aktiváciou nervus vagus molekulami IL- 1β . Okrem toho bolo preukázané, že senzitívne neuróny nervus vagus syntetizujú mRNA pre IL- 1β receptory a EP $_3$ podtyp receptorov pre prostaglandín E $_2$. Je možné, že k aktivácii senzitívnych zakončení nervus vagus interleukínom 1β dochádza priamo, jeho väzbou na príslušné receptory

na senzitivných zakončeníach vagu, alebo nepriamo, prostredníctvom transdukčného mechanizmu zahŕňajúceho signalizáciu prostaglandínmi (Ek a spol., 1998). Okrem toho sa zdá, že receptory pre IL-1 β sú lokalizované aj na bunkách podobných dendritickým, ktoré obkolesujú parenchým nervus vagus (Licinio a Wong, 1997). Aferentné dráhy nervus vagus (ale aj ich zakončenia v NTS) obsahujú receptory aj pre ďalší významný prozápalový cytokín, TNF- α (Hermann a Rogers, 2009). Na základe uvedených nálezov sa predpokladá, že cytokíny môžu aktivovať senzitívne aferentné vlákna nervus vagus, ktoré potom prenášajú signály tvorené imunitnými bunkami do CNS, konkrétne do nucleus tractus solitarii a následne do ďalších mozgových oblastí (Maier a spol., 1998; Perry, 2004).

Osmoreceptory

Receptory s osmoreceptívnymi charakteristikami boli popísané v žalúdku a tenkom čreve. Tieto receptory detegujú zmeny v osmolalite (napr. hypoosmotické alebo hyperosmotické roztoky), avšak tieto isté receptory reagujú aj na izoosmotické podnety. Zdá sa preto, že osmotické podnety nie sú jedinými podnetmi, ktoré na uvedené receptory pôsobia. Existujú dva typy aferentných vlákien nervus vagus, ktoré reagujú na osmotický tlak v lúmene gastrointestinálneho traktu. Jeden typ vykazuje zvýšenú aktivitu pri zvýšenej osmolalite, druhý typ pri zníženej osmolalite (Berthoud a Neuhuber, 2000). Niektorí autori predpokladajú, že pravé osmoreceptory sa nachádzajú na periférii iba v pečeni. Ich aktivita vykazuje lineárnu závislosť od osmotického tlaku tekutín, ktoré sa nachádzajú v ich okolí, pričom táto stimulácia nezáleží od chemického zloženia roztoku (Ádám, 1998).

Mechanoreceptory

V gastrointestinálnom trakte boli identifikované tri hlavné typy mechanoreceptorov, ktoré zahŕňajú „tlakové“ receptory v mukóze, receptory svalového napätia a receptory v seróze (Berthoud a Neuhuber, 2000). V porovnaní so spinálnymi viscerálnymi mechanosenzitívnymi aferentnými vláknami vykazujú mechanosenzitívne zakončenia nervus vagus určité odlišnosti. Aferentné vlákna nervus vagus majú nízky prah aktívácie a dosahujú maximálne odpovede v rozsahu fyziologických hodnôt distenzie stien tráviaceho traktu (Grundy, 2006).

Mechanoreceptory vo svalovine tráviaceho traktu. Na základe morfológických štúdií sa rozlišujú dva typy mechanosenzitívnych zakončení nervus vagus v stene tráviaceho traktu: intragangliové laminárne zakončenia (IGLEs), ktoré končia v tesnom kontakte s myenterickými gangliami a intramuskulárna sieť (IMAs), lokalizovaná v cirkulárnej a longitudinálnej svalovine, ktorej zakončenia sú v tesnom kontakte s intersticiálnymi Cajalovými bunkami. Vychádzajúc z predpokladu, že forma odráža funkciu, sa uvažuje, že uvedené dva typy senzitívnych zakončení majú odlišné funkcie. Predpokladá sa, že IGLEs vykazujú morfológické charakteristiky podobné receptorom napnutia (napr. Golgiho šlachové telieska), zatiaľ čo IMAs vykazujú črty viac podobné receptorom natiahnutia alebo dĺžky (napr. svalové vretienka kostrových svalov). U myši a potkanov sú tieto dva typy zakončení distribuované odlišne; hustota IGLEs klesá v smere korpus > antrum > najproximálnejšia časť žalúdka; najvyššia hustota IMAs je v dolnej časti ezofágu a pylorického sfinktera s postupným poklesom hustoty v smere najproximálnejšia časť žalúdka > korpus > antrum. Uvedená regionalizácia naznačuje funkčné rozdiely, ktoré sa môžu prejavíť pri vzniku nebolestivých viscerálnych vnemov súvisiacich s distenziou, kontrakciou alebo relaxáciou žalúdka (Andrews a Sanger, 2002).

Mechanoreceptory v mukóze tráviaceho traktu. Tieto vagové aferentné vlákna sa nachádzajú v ezofágu, žalúdku, tenkom a v proximálnom úseku hrubého čreva. Ich vlastnosti závisia od ich lokalizácie, ale vo všeobecnosti reagujú na mierne mechanické dráždenie. Viaceré z týchto zakončení majú mnohopočetné recepčné polia, niektoré reagujú aj na chemické podnety, čím sa zaraďujú medzi „všeobecné receptory“, ktoré integrujú signály z celého orgánu (Andrews a Sanger, 2002).

Volumoreceptory

Volumoreceptory, ktoré sú vlastne obdobou mechanoreceptorov, sa podieľajú na regulácii objemu telesných tekutín a krvného tlaku. Volumoreceptory sa nachádzajú v srdci a veľkých cievach. Relatívne podrobne sú tieto receptory popísané v srdci. Zatiaľ čo tzv. A typ receptorov je aktivovaný počas kontrakcie svalstva predsiení, B typ je aktivovaný počas diastoly predsiení. Práve B-receptory sa zaraďujú medzi „pravé“ volumoreceptory. Oba, A aj B-receptory prenášajú signály prostredníctvom

aferentných dráh nervus vagus ku kardiovaskulárnym centráм predĺženej miechy. Experimentálne údaje naznačujú, že atriálne B-receptory, citlivé na distenziu, vyvolávajú okrem rýchlych zmien krvného tlaku (nevyhnutné pre promptnú úpravu výkyvov v cirkulácii), aj dlhodobé zmeny v objeme krvi prostredníctvom modulácie aktivity hypotalamickej sekrécie antidiuretického hormónu a aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému (súčasť tzv. Gauer-Henryho reflexu; Ádám, 1998).

Termoreceptory

Termoreceptory nervus vagus sú pomerne málo preštudované. Reagujú na chlad i na teplo. Predpokladá sa, že monitorujú teplotu v lúmene gastrointestinálneho traktu, ako aj teplotu vnútorných orgánov (napr. pečeň; Berthoud a Neuhuber, 2000). Tieto receptory patria medzi pomaly sa adaptujúce štruktúry s obrátenou zvonovitou krivkou, vyjadrujúcou ich aktivitu v pomere k pôsobiacej teplote. Na rozdiel od termoreceptorov kože však viscerálne termosenzitívne zakončenia nevykazujú pokojovú aktivitu pri fyziologickej telesnej teplote (Ádám, 1998).

Paragangliá nervus vagus

Ako paragangliá sa označujú okrúhle alebo oválne telieska obsahujúce paragangliové bunky. Práve predpona „para“ naznačuje, že hlavnými bunkami týchto štruktúr nie sú neuróny, ale glomusové bunky. Prítomnosť neurónov v niektorých gangliách je ale možná. Paragangliá sú derivátom gangliovej lišty a majú tesný vzťah ku gangliám autonómneho nervového systému a k arteriálnym kmeňom. Sú bohato prestúpené krvnými kapilármi, ktoré sú fenestrované. Existuje viacero dôkazov, že paragangliá nezdedia iba spoločné štrukturálne charakteristiky s karotickými telieskami, ktoré tiež obsahujú hlavne glomusové bunky, ale že plnia rovnaké funkcie, t.j. detegujú parciálny tlak krvných plynov (Berthoud a Patterson, 1996).

Paragangliá nervus vagus, skladajúce sa z glomusových buniek a malého množstva neurónov, sú u väčšiny cicavcov vrátane človeka lokalizované pozdĺž torakálnej a abdominálnej časti nervus vagus. Aferentné zakončenia axónov nervus vagus vytvárajú v paragangliách varikozity, ktoré sa nachádzajú v blízkosti malých skupín glomusových buniek. Via-

cero z týchto buniek obsahuje enzým tyrozínhydroxylázu, čo poukazuje na katecholaminergický fenotyp týchto buniek (Berthoud a Neuhuber, 2000).

Glomus (paraganglion) caroticum, ktorý sa nachádza v mieste bifurkácie arteria carotis communis, je u človeka asi 6 mm dlhý a 2–3 mm široké teliesko. Je inervovaný vláknami nervus glossopharyngeus a nervus vagus, cestou ramus sinus caroticus (tzv. sinusový nerv). Predstavuje chemorecepčný orgán, citlivý na zmeny v parciálnom tlaku O_2 a CO_2 v krvi. Paraganglion supracardiale (aortikopulmonálne teliesko) je uložený vo väzive medzi aortou a truncus pulmonalis a jeho výbežok často zasahuje až k odstupe arteria coronaria sinistra. Má funkciu chemoreceptora a je inervovaný vláknami nervus vagus (Borovanský a spol., 1979; Čihák, 1997).

Účasť paraganglií nervus vagus v prenose imunitných signálov

Uvažuje sa, že paragangliá umožňujú prenos signálov z imunitného systému do mozgu prostredníctvom nervus vagus (Watkins a spol., 1995b). Niektoré z buniek paraganglií obsahujú receptory pre $IL-1\beta$. Takéto anatomicko-funkčné usporiadanie môže vytvárať spojniciu medzi imunitným a nervovým systémom (Goehler a spol., 1997; 1999). V paragangliách lokalizované imunitné bunky sú aktivované počas zápalu a následne môžu stimulovať senzitívne zakončenia nervus vagus. Imunitné bunky paraganglií sa týmto mechanizmom môžu podieľať na nepriamej aktivácii nervus vagus imunitnými podnetmi (Goehler a spol., 2000). Anatomické usporiadanie vlákien nervus vagus a pridružených štruktúr (paraganglií) vytvára poklad pre spracovanie signálov imunitných buniek a ich ascendentný prenos do mozgového kmeňa. Vzhľadom na uvedenú charakteristiku paraganglií je zaujímavé, že karotické telieska (paragangliá zapojené do monitorovania oxygenácie krvi) obsahujú tiež receptory pre cytokíny, čo vytvára podklad pre potenciálne monitorovanie imunitných signálov (Wang a spol., 2002).

Jedna z nedávno uverejnených prác sa zaoberala sledovaním aktivity vlákien, vychádzajúcich z paraganglií, nachádzajúcich sa v bifurkácii nervus laryngeus superior u potkana po podaní prozápalových cytokínov. Podanie $IL-1\beta$ alebo podanie $TNF-\alpha$ nemalo významný vplyv na frekvenciu akčných potenciálov v týchto vláknach. Uvedené ná-

Monitorovaný parameter	Receptory	Orgán /tkanivo	Regulovaná funkcia	Vetva nervus vagus
napätie cievnej steny	mechanoreceptory	aorta	krvný tlak	rami cardiaci
rozpätie tkaniva	mechanoreceptory	pľúca	dýchanie	rami pulmonales
napätie svaloviny	mechanoreceptory	črevná stena	peristaltika	rami intestinales
glykémia	glukoreceptory	vena portae	metabolizmus	rami hepatici
koncentrácia proteínov	glukoreceptory	pečeň	metabolizmus	rami hepatici
koncentrácia lipidov	CCK receptory	črevo	metabolizmus	rami intestinales
koncentrácia katecholamínov	β -adrenergické	dreň nadobli-, čiek, pečeň, pľúca ?	aktivita sympatiko-adrenálneho systému ?	vlákna prechádzajúce cez plexus coeliacus ?
koncentrácia IL-1 β	receptory pre IL-1 β	orgány brušnej dutiny	prozápalová aktivita	vlákna prechádzajúce cez plexus coeliacus ?
teplota	termoreceptory	lúmen tráviaceho traktu a vnútorné orgány (pečeň)	metabolizmus a termogenéza	rami hepatici et intestinales
osmolalita	osmoreceptory	gastrointestinálny trakt	procesy sekrécie a resorpcie v tráviacom trakte	rami hepatici et intestinales
látky vznikajúce pri ischémii	nociceptory	srdce	perfúzia myokardu	rami cardiaci

Tabuľka 4. Prehľad senzitivných funkcií nervus vagus. CCK – cholecystokinín; IL-1 β – interleukín 1 β .

lezy teda nepreukázali zapojenie vagových paraganglií (konkrétne tých, ktoré sa nachádzajú v bifurkácii nervus laryngeus superior) v prenose imunitných signálov prostredníctvom aferentných dráh nervus vagus (Mac Grory a spol., 2010).

Senzitívne gangliá nervus vagus

Telá senzitívnych neurónov nervus vagus sa nachádzajú v dvoch kranálne lokalizovaných gangliách, ganglion superius nervi vagi (ggl. jugulare) a ganglion inferius nervi vagi (ggl. nodosum). Unipolárne senzitívne neuróny nervus vagus vysielaajú descendentné výbežky, ktoré zabezpečujú senzitívnu inerváciu vnútorných orgánov a tkanív. Receptory, nachádzajúce sa na týchto nervových zakončeniach, monitorujú široké spektrum viscerálnych signálov. Tieto signály sú aferentnými vláknami prenášané do mozgového kmeňa, konkrétne k neurónom nucleus tractus solitarii.

Senzitívne neuróny, lokalizované v gangliách nervus vagus, inervujú hrudnú a brušnú dutinu. Podieľajú sa na prenose signálov z rôznych receptorov (chemoreceptory, mechanoreceptory atď.) a syntetizujú široké spektrum neurotransmiterov (glutamát, GABA, katecholamíny, sérotonín, acetylcholín). Peptidergické neurotransmitery sú syntetizované takmer výlučne v ganglion jugulare (Zhuo a spol., 1997).

Axóny senzitívnych neurónov nervus vagus vstupujú do dolnej časti predĺženej miechy a inervujú štruktúry, ktoré sa označujú ako dorzálny vagový komplex (DVC). DVC tvorí senzitívna časť nucleus tractus solitarii (NTS), area postrema a nucleus dorsalis motorius nervi vagi. Štruktúry DVC vykazujú charakteristiky cirkumventrikulárnych orgánov, nakoľko ich kapilárne riečisko nevytvára klasickú hematoencefalickú bariéru. Dendritické zakončenia neurónov NTS a nucleus dorsalis motorius nervi vagi navyše prenikajú do oblasti area postrema a na dno IV. mozgovej komory. To umožňuje neurónom DVC monitorovať chemické signály ako v krvnom riečisku, tak aj v cerebrospinálnej tekutine. Z pohľadu interakcie medzi imunitným a nervovým systémom sa javí významným fakt, že neuróny DVC obsahujú receptory pre TNF- α . To im umožňuje komunikovať s imunitným systémom nielen prostredníctvom aferentných dráh nervus vagus, ale aj humorálnou cestou (Hermann a spol., 2001).

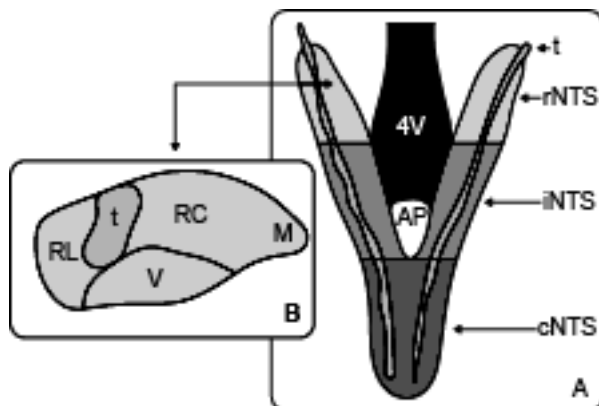
Nucleus tractus solitarii

NTS zohráva kľúčovú úlohu v modulácii činnosti autonómneho nervového systému a správania. NTS nie je iba jednoduchou „prepájacou stanicou“. Poukazuje na to aj fakt, že NTS u potkana obsahuje pri-

blízne 42 000 buniek, ktoré vytvárajú asi 10^6 synáps. Preto je ho možné charakterizovať ako štruktúru, ktorá uskutočňuje komplexnú integráciu signálov z periférnych a centrálnych synaptických vstupov (Paton a Kasparov, 2000).

Nucleus tractus solitarii sa nachádza v dorzomediálnej časti predĺženej miechy, pričom je tvorený stĺpcom neurónov, ktoré sú usporiadané okolo tractus solitarius od rostrálnej až po kaudálnu oblasť tohto traktu. Ľavý a pravý NTS sa kaudálne spájajú, pričom vytvárajú pars commissuralis NTS, ktorá sa nachádza distálne vzhľadom na obex. V tejto oblasti je NTS tesne spojený s area postrema (obr. 5). NTS (spoločne s area postrema) predstavuje významnú neuronálnu štruktúru, ktorá prijíma signály z chuťových receptorov, signály prenášané vago-vými aferentnými vláknami inervujúcimi respiračný systém (pľúca, dýchacie cesty), kardiovaskulárny systém (arteriálne baroreceptory a chemoreceptory, srdce, vena portae a vena cava) a tráviaci trakt. Oblasť v NTS, kde končia chuťové aferentné vlákna, sa označuje ako nucleus gustatorius (končia tu hlavne vlákna z n. IX. a n. VII.). Area postrema je cirkumventrikulárny orgán NTS, ktorý prenáša signály z cirkulácie (a pravdepodobne aj z cerebrospinálnej tekutiny) do centrálného nervového systému. Aferentné signály z orgánov hrudnej a brušnej dutiny a z cirkulácie, ktoré sú významné pre homeostatické regulácie respiračných, kardiovaskulárnych a gastrointestinálnych funkcií prechádzajú cez NTS, ktorý ich následne distribuuje do rôznych oblastí mozgového kmeňa a predného mozgu (Jänig, 2006).

NTS prijíma široké spektrum viscerálnych a v menšej miere aj somatických signálov z periférne lokalizovaných receptorov v gastrointestinálnom, chuťovom, kardiovaskulárnom a respiračnom systéme (Paton, 1999). Do nucleus tractus solitarii vstupujú aferentné axóny nervus vagus (ale aj nucleus trigeminalis, facialis a glossopharyngeus) na rôznych longitudinálnych úrovniach a sú usporiadané viscerotopicky od všeobecných viscerálnych vstupov až po špecifické (chuťové) a somatosenzitívne vstupy. NTS následne distribuuje viscerálne signály k ďalším mozgovým štruktúram, ktoré spracúvajú signály súvisiace s činnosťou kardiovaskulárneho, respiračného a gastrointestinálneho systému (obr. 5; Andresen a Kunze, 1994; Mayne a spol., 1998). Jednotlivé modality, prenášané viscerálnymi aferentnými dráhami do NTS, vykazujú zreteľné viscerotopické usporiadanie, aj keď existuje prekryvanie medzi jednotlivými modalitami. Chuťové aferentné vlákna sú koncentrované v rostrálnej časti,



Obrázok 5. Anatomické členenie nucleus tractus solitarii v horizontálnom a koronálnom reze, zobrazujúce oblasti NTS v troch rostrokaudálnych úrovniach (A), subnukleárne usporiadanie rostrálnej časti NTS (B). 4V – štvrtá mozgová komora; AP – area postrema; M – mediálne podjadro rostrálnej časti NTS (rNTS); RC – rostrálne centrálné podjadro rNTS; RL – rostrálne laterálne podjadro; (c/i/r) NTS – nucleus tractus solitarii (kaudálna/intermediálna/rostrálna časť); t – tractus solitarius; V – ventrálne podjadro rNTS (upravené podľa Streefland a Jansen, 1999).

kardiovaskulárne aferentné dráhy majú zakončenia v dorzomediálnej časti, respiračné aferentné vlákna projikujú k ventrálnej a ventrolaterálnej oblasti a signály z gastrointestinálneho systému sú spracované v subpostremálnej oblasti NTS (Andresen a Kunze, 1994). V projekciách medzi kardiovaskulárnymi, respiračnými a gastrointestinálnymi aferentami dochádza k určitému prekrývaniu (Jänig, 2006):

- Aferentné vlákna zo subdiafragmatického úseku gastrointestinálneho traktu projikujú preferenčne do želatinóznych, mediálnych a komisurálnych jadier, ale neprojikujú do centrálného, intersticiálneho, intermediálneho a ventromediálneho jadra. Aferentné vlákna z ezofágu projikujú do centrálného jadra NTS. Aferentné vlákna z rôznych úsekov tráviaceho traktu sú usporiadané topo-

graficky s obmedzeným prekryvaním sa. Toto usporiadanie vykazuje tri hlavné charakteristiky:

- aferentny z rôznych orgánov projikujú do rôznych podjadier NTS,
- aferentné projekcie sú medio-laterálne a kaudo-rostrálne oddelené,
- usporiadanie aferentných projekcií súvisí s medio-laterálnym usporiadaním v blízkosti sa nachádzajúcich pregangliových neurónov nucleus dorsalis motorius nervi vagi, ktoré regulujú činnosť tráviaceho traktu.

Toto topografické usporiadanie aferentných vstupov a eferentných neurónov tráviaceho traktu vytvára neuroanatomický podklad pre neuronálnu reguláciu činnosti gastrointestinálneho traktu (žalúdka, duodéna, tenkého čreva). Podjadrá NTS prijímajúce signály z tráviaceho traktu a ventrálne sa nachádzajúci nucleus dorsalis motorius nervi vagi sú súčasťou dorzálneho vagového komplexu.

- Aferentné neuróny inervujúce respiračný systém projikujú do komisurálneho, intermediálneho a ventrolaterálneho jadra.
- Kardiovaskulárne aferentné vlákna (arteriálne baroreceptorové a chemoreceptorové aferenty) projikujú do dorzomediálneho, mediálneho a komisurálneho jadra a k area postrema.
- NTS prijíma signály aj z neurónov zadných rohov miechy. Projekcie týchto spinálnych neurónov môžu predstavovať dráhy, prostredníctvom ktorých sú neuróny NTS ovplyvnené nociceptívnymi a ne-nociceptívnymi signálmi zo zadných rohov miechy. Takéto anatomické usporiadanie umožňuje koordináciu autonómnych reakcií na pôsobenie somatických podnetov (Gamboa-Esteves a spol., 2001; Potts, 2001).

Rôzne populácie neurónov NTS sa podieľajú na distribúcii viscerálnych signálov k premotorickým autonómnym okruhom (reflexné dráhy) alebo k ascendentným senzitívnym okruhom (senzitívne dráhy). Táto dichotómia umožňuje, že aktivita jednotlivých neurónov NTS je modulovaná rozdielne v závislosti od ich senzitívnych alebo reflexných funkcií,

prostredníctvom centrálnych a periférnych vstupov (Acuna-Goycolea a spol., 2000).

Prostredníctvom dráh, ktoré vychádzajú z NTS, uplatňujú svoj vplyv periférne a centrálné podnety, podieľajúce sa na koordinácii správania, dýchania a autonómneho nervového systému. Neuronálne okruhy NTS sa podieľajú na synchronizácii motoriky a zmien v kardiorespiračných reflexoch v reakcii na signály zo somatických a viscerálnych receptorov. Signály z NTS sú prenášané aj do inzulárneho kortexu. Inzulárny kortex je aktivovaný hladom a je zapojený do spracovania signálov z exteroceptorov a do integrácie správania spojeného s príjmom potravy, s viscerálnymi pamäťovými procesmi, odmeňovaním a autonómnymi reakciami. Vagové dráhy aktivované stresormi sa podieľajú na koordinácii uvoľňovania hormónov vylučovaných hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnou osou, gastrointestinálnym traktom, pričom aktivita týchto dráh je modulovaná podnetmi, ktoré pôsobia na chemosenzory, ktoré detegujú zmeny v hladinách cirkulujúcich hormónov, krvných plynov a pH. Z klinického hľadiska sú významné viscerálne prepájacie neuróny, ktoré simultánne modulujú cerebrálny krvný prietok, kortikálnu aktivitu a náchylnosť k záchvatom (Ruggiero a spol., 2000).

Medzi neurotransmitery, neuromodulátory a iné neuroaktívne látky, ktorých prítomnosť bola v NTS imunohistochemicky preukázaná, patria acetylcholín, neuropeptidy (substancia P, metionín-enkefalin a leucín-enkefalin, β -endorfin, cholecystokinín, neurotensín, galanín, kalcitonínu génovo príbuzný peptid, somatostatín, neuropeptid Y, angiotensín II, vazoaktívny intestinálny peptid, vazopresín, oxytocín, tyreoliberín, hormón uvoľňujúci luteinizačný hormón, atriálny natriuretický peptid), monoamíny (dopamín, noradrenalin, adrenalin, sérotonín, histamín) a aminokyseliny (GABA a glutamát). Usporiadanie zakončení, ktoré uvoľňujú jednotlivé neuroaktívne látky, nie je homogénne distribuované v rámci NTS. Každá látka vykazuje jedinečný vzorec v rámci NTS a každá podoblasť NTS obsahuje rozdielny vzorec inervácie a denzity vlákien, obsahujúcich daný neurotransmitter (Maley, 1996).

Regulácia prenosu viscerálnych signálov na úrovni senzitívnych jadier nervus vagus

Aktivácia neurónov NTS, súvisiaca s prenosom signálov o zvýšení hladín prozápalových cytokínov, t.j. o prebiehajúcom zápale, sa podieľa

na vzniku správania sprevádzajúceho ochorenie (sickness behaviour). Intenzívna alebo dlhotrvajúca aktivácia aferentných dráh nervus vagus v dôsledku pôsobenia cytokínov, akým je napríklad $\text{TNF-}\alpha$, môže ovplyvniť v astrocytoch NTS expresiu včasných génov, a tým následne indukovať dlhodobé zmeny v senzitivite vagových reflexných okruhov. Takáto modulácia neuronálnej reaktivity ako dôsledok komunikácie medzi gliou a neurónmi môže byť jedným z etiopatogenetických faktorov migrény, enterickej celiakie, ale aj faktorom vulnerabilizácie astrocytov a neurónov na pôsobenie perinatálneho stresu pri vývine mozgu (Hermann a Rogers, 2009).

Za určitých podmienok môže dôjsť k výraznej potenciácii viscerálnej aferentnej signalizácie vedenej v nervus vagus na úrovni jeho centrálnych senzitívnych zakončení. Signalizačné funkcie nervus vagus preto podliehajú významnej centrálnej modifikácii. Príkladom môže byť vznik nevoľnosti, vracania a nechutenstva, ktoré sa vyskytujú pri niektorých chorobných procesoch (napr. infekciách, leukémii, autoimunitných chorobách) ako výsledok modifikácie prenosu viscerálnych signálov v CNS účinkom $\text{TNF-}\alpha$ (Rogers a spol., 2006).

Mozgové štruktúry, podieľajúce sa na spracovaní signálov, prenášaných aferentnými dráhami nervus vagus

NTS je recipročne spojený so štruktúrami, ktoré sa podieľajú na regulácii činnosti sympatického nervového systému (nucleus paraventricularis, laterálne jadrá hypotalamu, rostrálna ventrolaterálna predĺžená miecha, kaudálne nuclei raphe, noradrenergická oblasť A5), a s oblasťou area postrema. Neuróny nucleus tractus solitarii projikujú k viacerým štruktúram CNS: zložky dorzálneho vagového komplexu, nucleus ambiguus, dorzálna oblasť retikulárnej formácie, nucleus retrofacialis, nucleus prepositus, nucleus intercalatus, nucleus parabrachialis a ďalšie jadrá mostu, vermis a inferiórna časť hemisfér mozočka. Nucleus parabrachialis následne vysiela axóny do hypotalamu, talamu, amygdaly prednej inzulárnej kôry, infralimbickej, prefrontálnej a ďalších kôrových oblastí. Prostredníctvom projekcií do amygdaly je NTS zapojený do modulácie činnosti dráh, spájajúcich amygdalu, hipokampus a entorinálny kortex. Okrem toho neuróny NTS inervujú aj bunky locus coeruleus, ktorý zabezpečuje difúzne organizovanú noradrenergickú

inerváciu mozgu a miechy, projikujú k nucleu raphe, ktoré zabezpečujú rozsiahlu sérotoninergickú inerváciu mozgu (Andresen a Kunze, 1994; Chae a spol., 2003).

NTS inervuje noradrenergické neuróny locus coeruleus (LC) priamo alebo nepriamo prostredníctvom rostrálnej ventrolaterálnej predĺženej miechy. Neuróny LC inervujú všetky úrovne centrálného nervového systému, obzvlášť významná je inervácia orbitofrontálnej kôry a inzulý. Predpokladá sa, že NTS reguluje uvoľňovanie noradrenalinu v prednom mozgu, čo by znamenalo, že aferentné vlákna nervus vagus môžu sprostredkovať ovplyvňovať činnosť limbických štruktúr a regulovať tak emočné procesy. Smútok ako emočný prejav je sprevádzaný nervozitou alebo úzkosťou, ktorú daný jedinec pociťuje ako žalúdočnú nervozitu a chvenie, pri zvlášť vypätých situáciách môže dôjsť napríklad k pocitu „zlomeného srdca“. Takéto neprimerané vnemy súvisiace so senzitívnymi signálmi môžu byť dôsledkom prepojenia signálov z vagových kardiálnych vlákien, gastrointestinálneho traktu a limbických štruktúr v rovnakých mozgových oblastiach (George a Aston-Jones, 2010).

Činnosť neurónov NTS je modulovaná kortikálnymi a subkortikálnymi limbickými štruktúrami. Medzi štruktúry, ktorých neuróny vysielajú axóny do NTS patria nucleus paraventricularis hypothalami, laterálne jadrá hypothalamu, rostrálna ventrolaterálna miecha, kaudálne nucleu raphe, A5 noradrenergická skupina a area postrema (Andresen a Kunze, 1994).

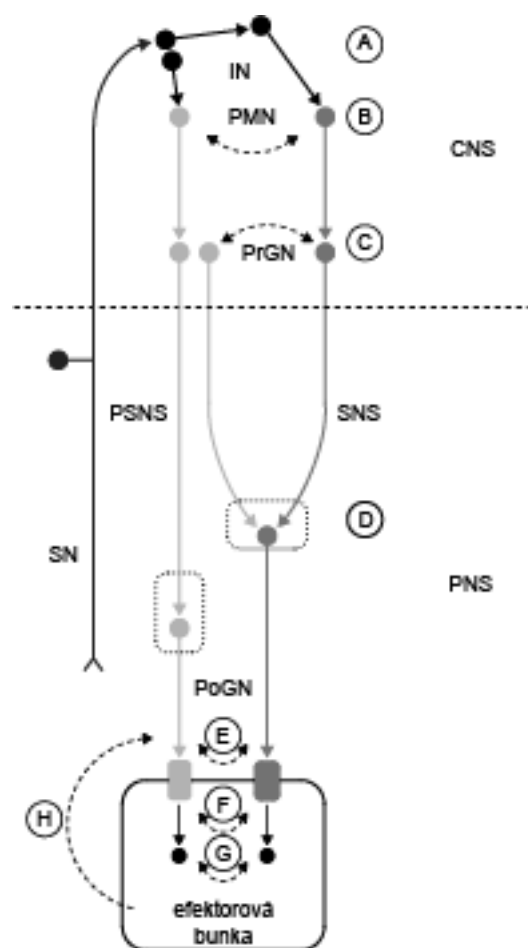
Kôrové spracovanie senzitívnych signálov, vedených aferentnými dráhami nervus vagus, prebieha v kôre inzulý. Inzulárny kortex sa nachádza v centrálnej oblasti hemisfér a vytvára spoje s primárnymi a sekundárnymi somatosenzitívnymi oblasťami, anteriórnym cingulárnym kortexom, amygdalou, prefrontálnym kortexom, gyrus temporalis superior, temporálnym polom, orbitofrontálnym kortexom, frontálnou a parietálnou operculou, primárnou a asociačnou auditórnou kôrou, vizuálnou asociačnou kôrou, bulbus olfactorius, hipokampom, entorhinálnym kortexom a motorickou kôrou. Uvedené anatomické spoje umožňujú inzulárnej kôre spracúvať mnohé viscerosenzitívne, visceromotorické, vestibulárne, nociceptívne, termoregulačné, emočné, chuťové, čuchové, zrakové, zvukové a taktilné signály a ich multimodálnu integráciu. Zobrazovacie metódy, používané v psychiatrii pri štúdiu funkčných zmien pri rôznych neuropsychiatrických chorobách, akými sú poruchy nálady, panická porucha, posttraumatická stresová reakcia, obsesívno-

kompulzívna porucha, poruchy príjmu potravy a schizofrénia, preukázali alteráciu v aktivite inzulárnej kôry u pacientov (Nagai a spol., 2007). Signály vedené aferentnými dráhami nervus vagus, ktoré sú spracované v inzulárnej kôre, môžu ovplyvňovať patologické procesy súvisiace s uvedenými psychiatrickými chorobami.

Interakcie medzi nervus vagus a sympatikovým nervovým systémom

Tradičný model regulácie uvoľňovania noradrenalínu a acetylcholínu v cieľových tkanivách vychádzal z predpokladu, že aktivita sympatikových a parasympatikových nervov je regulovaná takmer výhradne mozgovým kmeňom, kde dochádza k integrácii rôznych aferentných vstupov. Tento model predpokladal, že aktivita eferentných ramien autonómneho nervového systému je viac-menej vzájomne nezávislá. Vo svetle najnovších poznatkov sa však tento pohľad zásadne zmenil. Regulácia funkcií tkanív a orgánov autonómnym nervovým systémom vyžaduje precízne vyváženú činnosť eferentných dráh autonómneho nervového systému, sympatikových a parasympatikových nervov. Preto sympatikový a parasympatikový nervový systém nefungujú nezávisle a oddelene. Naopak, ich aktivita je výsledkom mnohonásobných interakcií, ktoré prebiehajú na rôznych úrovniach nervového systému, ako aj na úrovni periférnych efektorových buniek (obr. 6). Tieto interakcie rozširujú úroveň spracovania signálov autonómnym nervovým systémom a precíznosť regulácie činnosti efektorových orgánov (Jänig, 2006).

Aj keď sú interakcie medzi sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom nevyhnutné pre adekvátnu reguláciu telesných funkcií počas fyziologických situácií, obzvlášť významnými sa stávajú počas patologických situácií (napr. zlyhanie srdca, zápal, iktus; Sternberg, 2006; Miceli a Cavallini, 2008; Olshansky a spol., 2008).



Obrázok 6. Schematické znázornenie interakcií, prebiehajúcich medzi parasimpatikovým (nervus vagus) a sympatikovým nervovým systémom.

Legenda k obrázku 6. Schematické znázornenie interakcií, prebiehajúcich medzi parasympatikovým (nervus vagus) a sympatikovým nervovým systémom. Tieto interakcie prebiehajú na úrovni neurónov spracúvajúcich senzitivne a sensorické signály (A); na úrovni premotorických autonómnych neurónov (B); na úrovni pregangliových neurónov (C); na úrovni autonómnych ganglií (D); na presynaptickej úrovni (E); na úrovni receptorov (F); na úrovni intracelulárnych signálnych kaskád (G) a parakrinným spôsobom (H). CNS – centrálny nervový systém; IN – interneuróny; PMN – premotorické autonómne neuróny; PNS – periférny nervový systém; PoGN – postgangliové neuróny; PrGN – pregangliové neuróny; PSNS – parasympatikový nervový systém; SN – senzitivne neuróny; SNS – sympatikový nervový systém (Ondicova a Mravec, 2010a).

Centrálné interakcie

Interakcie medzi sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom na úrovni centrálneho nervového systému sa môžu uskutočňovať prostredníctvom viacerých dráh a mechanizmov (obr. 6). Tieto interakcie môžu byť sprostredkované spracovaním signálov, prenášaných neuronálnymi a humorálnymi dráhami do nucleus tractus solitarii alebo do nucleus paraventricularis hypothalami (PVN). Tieto dve významné štruktúry následne regulujú činnosť sympatikového a parasympatikového nervového systému. Regulácie, na ktorých sa podieľajú NTS a PVN, majú črty podobné reflexným mechanizmom (napr. baroreflex, chemoreflex; Andresen a spol., 2004). Základ týchto interakcií tvorí prenos signálov, súvisiacich so zmenami vo vnútornej a vonkajšom prostredí organizmu prostredníctvom aferentných dráh, ktoré regulujú činnosť centrálnych zložiek autonómneho nervového systému a následne aktivitu sympatikových a parasympatikových nervov. Uvedené spracovanie signálov je podkladom vago-vagálnych, vago-sympatikoadrenálnych a somato-autonómnych reflexov (Kerman a Yates, 1999; Osaka a spol., 2002; Powley a Phillips, 2002).

Vago-sympatikový reflex

Aktivácia aferentných dráh nervus vagus pôsobí inhibične na aktivitu sympatikoadrenálneho systému. Príkladom je baroreflex, kedy zvýšenie krvného tlaku vedie k aktivácii baroreceptorov, pričom táto aktivácia je následne signalizovaná do mozgu prostredníctvom aferentných vlákien.

kien, prebiehajúcich v nervus vagus. Následná aktivácia neurónov NTS vedie k inhibícii sympatikových premotorických neurónov, a tým k poklesu sympatikovej aktivity (pozri nižšie). Podobne, Bezold-Jarischov reflex (kardiorespiračný reflex), ktorý je vyvolaný chemickou aktiváciou kardiopulmonálnych vagových aferentných vlákien (napr. sérotonínom, atriálnym natriuretickým peptidom), pôsobí inhibične na aktivitu sympatikového systému. Aj cholecystokinín, aktivujúci abdominálne vagové aferentné vlákna, pôsobí na aktivitu sympatikového nervového systému inhibične (Verberne a spol., 2003). Iný príklad môže predstavovať predpokladané inhibičné pôsobenie nervus vagus na aktivitu sympatikoadrenálneho systému počas stresových situácií. Uvažuje sa, že zvýšené plazmatické hladiny katecholamínov stimulujú aferentné dráhy nervus vagus, ktoré následne pôsobia inhibične na ďalšie vyplavovanie katecholamínov tým, že na centrálnej úrovni inhibujú aktivitu sympatikových premotorických neurónov (pozri kapitolu 17, časť Vplyv katecholamínov na aktivitu nervus vagus).

Nucleus tractus solitarii

Regulácia krvného tlaku (baroreflex) je typickým príkladom vyššie spomínaných mechanizmov. Signály, súvisiace s krvným tlakom, sú prenášané z baroreceptorov, nachádzajúcich sa v oblúku aorty a v sinus caroticus, do dorzomediálnej časti NTS. Neuróny NTS projikujú priamo alebo nepriamo k štruktúram predĺženej miechy, ktoré regulujú činnosť sympatikových a parasympatikových pregangliových neurónov. Aktivita parasympatikových kardiinhibičných pregangliových neurónov, lokalizovaných prevažne vo ventrolaterálnej oblasti nucleus ambiguus, sa zvyšuje pravdepodobne prostredníctvom priamych excitačných dráh, vychádzajúcich z NTS. Sympatikoexcitačné neuróny, ktoré inervujú sympatikové pregangliové neuróny v intermediolaterálnom stĺpci torakolumbálnej miechy, sa nachádzajú v rostrálnej časti ventrolaterálnej predĺženej miechy (RVLM). Baroreflexná kontrola činnosti neurónov RVLM je sprostredkovaná inhibičnou monosynaptickou dráhou, vychádzajúcou z neurónov kaudálnej časti ventrolaterálnej predĺženej miechy (CVLM). Aktivita CVLM je regulovaná excitačnými dráhami, tvorenými neurónmi NTS. Reflexný okruh predĺženej miechy, tvoriaci baroreflex, umožňuje nezávislú reguláciu činnosti sympatikových a parasympatikových nervov. Sympatiková časť eferentného ramena baroreflexu vychádza z RVLM, zatiaľ čo parasympatiková zložka začína v NA.

Aktivita týchto individuálnych ramien baroreflexu môže byť modulovaná na úrovni predĺženej miechy na základe vzájomného pôsobenia medzi neurónmi RVLM a NA, ktoré pravdepodobne navzájom interagujú prostredníctvom funkčných spojov. Predpoklad uvedených interakcií vychádza z týchto nálezov:

- spontánna aktivita neurónov RVLM je inhibovaná, ak je nervus vagus prerušený v cervikálnom úseku a jeho proximálny koniec je elektricky stimulovaný,
- podanie lidokaínu do NA zvyšuje krvný tlak bez toho, aby dochádzalo k zmene srdcovej frekvencie,
- elektrolytická lézia NA zvyšuje mieru hypertenzie, vyvolanej deafferentáciou baroreceptorov sinus aorticus (McKittrick a Calaresu, 1996).

Okrem funkčných spojení medzi NA a RVLM môžu podobné spoje existovať aj medzi C1 adrenalinergickými neurónmi RVLM a neurónmi nucleus dorsalis motorius nervi vagi (Card a spol., 2006).

Nucleus paraventricularis hypothalami

Regulácia činnosti autonómneho nervového systému prostredníctvom neurónov nucleus paraventricularis hypothalami predstavuje ďalší príklad centrálnych interakcií. Neuróny PVN prijímajú a spracúvajú štyri hlavné typy vstupov: viscerosenzitívne, humorálne, limbické a intrahypotalamické. Viscerosenzitívne signály pochádzajú z viscerálnych receptorov, nociceptorov a termoreceptorov a sú prenášané spinálnymi aferentnými dráhami do zadných rohov miechy a vagovými viscerosenzitívnymi aferentnými dráhami do NTS. Tieto signály sú následne prenášané do PVN priamymi dráhami zo zadných rohov miechy a z NTS alebo nepriamymi dráhami po tom, ako sú spracované v nucleus parabrachialis alebo A1/C1 katecholaminergickými neurónmi predĺženej miechy. Humorálne signály sú prenášané do PVN viacerými mechanizmami. Niektoré signály (napr. molekuly cirkulujúcich steroidov, koncentrácia glukózy v plazme, osmolalita) môžu ovplyvniť PVN priamo alebo prostredníctvom lokálnych interneurónov, zatiaľ čo iné signály (napr. cirkulujúci angiotenzín II) účinkujú prostredníctvom cirkumventrikulárnych orgánov (napr. subfornikálny orgán), ktoré nemajú vytvorenú hematoencefalickú bariéru. Cirkulujúce cytokíny (napr. IL-1 β) môžu aktivovať

viscerosenzitívne dráhy a následne ovplyvňovať aktivitu PVN prostredníctvom neurónov NTS alebo A1/C1 neurónov. Limbické vstupy z orbitomediálnej prefrontálnej kôry a amygdaly, ktoré súvisia s emočnými reakciami na pôsobenie stresorov z vonkajšieho prostredia, sú prenášané do PVN prostredníctvom neurónov nucleus interstitialis striae terminalis a nucleus dorsomedialis hypothalami. PVN prijíma aj množstvo intrahypotalamických vstupov, a to nie len z nucleus dorsomedialis, ale napríklad aj z nucleus suprachiasmaticus, ktorý predstavuje kľúčovú štruktúru regulujúcu cirkadiánne rytmy činnosti autonómneho a endokrinného systému a z nucleus arcuatus a area perifornicalis, ktoré sú zapojené do regulácie príjmu potravy a metabolizmu (Benarroch, 2005). Modulácia aktivity neurónov PVN neurónmi nucleus suprachiasmaticus sa podieľa na cirkadiánnej regulácii plazmatických hladín glukózy. Na tejto regulácii sa podieľajú dve skupiny neurónov PVN: sympatikové premotorické neuróny, ktoré regulujú glukogénu v pečeni a parasympatikové premotorické neuróny, ktoré regulujú uvoľňovanie inzulínu z pankreasu (Kalsbeek a spol., 2008).

PVN obsahuje niekoľko neurochemicky odlišných skupín neurónov (Simmons a Swanson, 2009), ktoré vysielajú axóny k autonómnym jadrom v mozgovom kmeni a mieche (napr. RVLN, NTS, NDNV, sympatikové pregangliové neuróny, sakrálne parasympatikové pregangliové neuróny), čo umožňuje neurónom PVN špecificky regulovať aktivitu sympatikových a parasympatikových nervov. Sympatikové a parasympatikové premotorické neuróny v PVN sú anatomicky odlišné. Neuróny, inervujúce motorické neuróny nervus vagus, sa nachádzajú vo ventromediálnej a laterálnej časti parvocelulárnej oblasti; neuróny, inervujúce spinálne pregangliové neuróny, sú lokalizované v dorzálnnej a kaudálnej časti PVN (Palkovits, 1999). Neuróny PVN sa môžu podieľať na modulácii celého spektra homeostatických funkcií, zahŕňajúcich krvný prietok v mozgu a oku, hydratáciu rohovky a nosa, správanie súvisiace s príjmom potravy, príjem sodíka, metabolizmus glukózy, ako aj činnosť kardiovaskulárneho, gastrointestinálneho a respiračného traktu (Geerling a spol., 2009). Podrobne je popísaná aj úloha PVN v regulácii činnosti kardiovaskulárneho systému počas fyziologických (napr. sympatikoexcitačná reakcia počas stresu) a patologických situácií (Benarroch, 2005). Zdá sa, že uvedené neuroanatomické a funkčné charakteristiky PVN vykazujú určitú analógiu s charakteristikami NTS. PVN aj NTS sa podieľajú na reflexnej regulácii aktivity autonómneho nervo-

vého systému. Aj keď PVN predstavuje kľúčovú štruktúru, zodpovednú za integráciu a moduláciu aktivity základných regulačných systémov organizmu (nervového, endokrinného a imunitného), interakcie medzi skupinami neurónov PVN, ktoré selektívne regulujú aktivitu sympatikových a parasympatikových nervov, nie sú podrobnejšie popísané.

Autonómne pregangliové neuróny

Štúdie centrálnych interakcií medzi štruktúrami, regulujúcimi aktivitu sympatikového a parasympatikového nervového systému preukázali, že aplikácia retrográdne značiacej látky do tkaniva pankreasu, ktorý bol sympatikovo denervovaný, viedla k označeniu sympatikových pregangliových neurónov v intermediolaterálnom stĺpci torakolumbálnej miechy. Podobne, aplikácia značiacej látky do tkaniva pankreasu, ktorý bol pred aplikáciou parasympatikovo denervovaný, viedla k označeniu neurónov nucleus dorsalis motorius nervi vagi. Tieto údaje naznačujú prítomnosť neuroanatomických spojení medzi sympatikovými a parasympatikovými pregangliovými neurónmi, ktoré vytvárajú podklad pre funkčné interakcie medzi sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom na centrálnej úrovni (Buijs a spol., 2001).

Periférne interakcie

Periférne interakcie vychádzajú z morfológických a funkčných vzťahov medzi sympatikovými a parasympatikovými dráhami. K týmto interakciám dochádza na úrovni sympatikových prevertebrálnych ganglií a na úrovni neuroefektorových spojení. Interakcie na úrovni neuroefektorových spojení je možné ďalej rozdeliť na axo-axonálne, presynaptické, postsynaptické a postreceptorové interakcie (obr. 6).

Jedným z príkladov periférnych interakcií je parasympatiková inhibícia sympatikovej neuronálnej aktivity na úrovni pankreasu. Bilaterálna elektrická stimulácia krčného úseku nervus vagus vedie k signifikantnému poklesu uvoľňovania noradrenalinu v pankrease. Predpokladá sa, že tento inhibičný účinok je výsledkom interakcií nie len na úrovni ostrovčekov pankreasu, ale aj na úrovni autonómnych nervov (Bentham a spol., 2001). Neuroefektorové interakcie boli podrobne popísané hlavne v srdci (Langer a Hicks, 1984; Myslivecek a Trojan, 2003).

Sympatikové prevertebrálne gangliá

Prepojenia medzi sympatikovými a parasympatikovými vláknami, ku ktorým dochádza v niektorých autonómnych gangliách, vytvárajú podklad pre periférne interakcie medzi sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom. Jedným z príkladov je inervácia sympatikových prevertebrálnych ganglií pregangliovými neurónmi nervus vagus. Podanie anterogádne značiacej látky (Fluorogold) do nucleus dorsalis motorius nervi vagi u potkana preukázalo prítomnosť vagových vlákien v horných prevertebrálnych sympatikových gangliách a mikrogangliách periarteriálnych plexov arteria coeliaca a arteria mesenterica superior. Vagové vlákna prenikajú do ganglion coeliacum, ganglion mesentericum superius a do niektorých okolitých menších ganglií. Vlákna nervus vagus v týchto gangliách vytvárajú varikozitám podobné zakončenia, ktoré formujú synaptické kontakty s jednotlivými bunkami ganglií. Vagová inervácia bola detegovaná aj v nadobličkových gangliách. Špecifická vagovej inervácie bola preukázaná v kontrolnom experimente, kde sa u experimentálnych zvierat uskutočnila pred podaním značiacej látky vagotómia. Na základe uvedeného morfológického usporiadania môžu vagové vlákna priamo modulovať aktivitu sympatikových postgangliových neurónov alebo modulovať prenos medzi sympatikovými pregangliovými a postgangliovými neurónmi týchto ganglií (Berthoud a Powley, 1993).

Interakcie medzi vagovými pregangliovými nervovými vláknami a sympatikovými postgangliovými neurónmi môžu zohrávať významnú úlohu v mechanizmoch pôsobenia tzv. cholinergickej protizápalovej dráhy. Experimentálne štúdie preukázali, že eferentné vlákna nervus vagus vykazujú výrazné protizápalové pôsobenie prostredníctvom uvoľneného acetylcholínu, ktorý sa viaže na $\alpha 7$ podjednotku nikotínových receptorov na imunitných bunkách (Tracey, 2007). V tomto protizápalovom mechanizme zohráva kľúčovú úlohu slezina (Huston a spol., 2006). Aj keď niektoré laboratória preukázali priamu inerváciu sleziny prostredníctvom nervus vagus (Buijs a spol., 2008), parasympatiková inervácia sleziny zostáva stále otázná, nakoľko nervové zakončenia nachádzajúce sa v tesnej blízkosti makrofágov sleziny nevykazujú cholinergický, ale katecholaminergický fenotyp. Acetylcholín, uvoľnený z eferentných vlákien nervus vagus, preto nemôže priamo ovplyvňovať činnosť makrofágov sleziny. Acetylcholín, uvoľnený zo zakončení pregangliových neurónov nervus vagus, sa však môže viazať na $\alpha 7$ podjednotku

nikotínových receptorov sympatikových postgangliových neurónov, nachádzajúcich sa v ganglion coeliacum a ganglion mesentericum superior a následne, prostredníctvom axónov týchto sympatikových postgangliových neurónov môže modulovať aktivitu imunitných buniek sleziny. Preto sa predpokladá, že nervus vagus môže prostredníctvom sympatikových prevertebrálnych ganglií modulovať aktivitu adrenergických nervov, inervujúcich slezinu. Katecholamíny, uvoľňované z nervových zakončení splanchnického nervu väzbou na adrenergické receptory makrofágov sleziny, môžu následne inhibovať aktivitu týchto imunitných buniek (pozri kapitolu 7; Schafer a spol., 1998; Rosas-Ballina a spol., 2008; Van Der Zanden a spol., 2009).

Axo-axonálne interakcie

Sympatikové nervy sa nachádzajú v blízkosti parasympatikových axónov, s ktorými môžu vytvárať funkčné synapsy. Tieto interakcie medzi sympatikovými a parasympatikovými axónmi, ku ktorým dochádza v oblastiach tesne pred vlastnými neuroefektorovými spojeniami, sa významnou mierou podieľajú na regulácii činnosti efektorových orgánov. Funkčné vzťahy medzi sympatikovými a parasympatikovými nervovými vláknami naznačujú tesné štrukturálne vzťahy medzi týmito dvoma nervovými systémami. Podklad týchto vzťahov vychádza z tesnej juxtapozície sympatikových a parasympatikových vlákien vo vnútri pošvy, tvorenej Schwannovými bunkami v oblasti plexov vo viacerých cieľových orgánoch a z priamych axo-axonálnych spojov pozorovaných medzi preterminálnou oblasťou axónu a varikozitami (Hasan a Smith, 2000).

Presynaptické interakcie

Presynaptické interakcie, ktoré sa uskutočňujú prostredníctvom presynapticky lokalizovaných heteroreceptorov pre acetylcholín, noradrenalín a neuropeptid Y, umožňujú vzájomnú inhibíciu uvoľňovania neurotransmitterov z nervových zakončení sympatikových a parasympatikových postgangliových neurónov. Prostredníctvom väzby na presynaptické muskarínové receptory, nachádzajúce sa na sympatikových nervových zakončeniach, acetylcholín znižuje uvoľňovanie noradrenalínu z týchto nervov (Boehm a Kubista, 2002; Kubista a Boehm, 2006; Langer, 2008). Na druhej strane noradrenalín, uvoľnený z aktivovaných sympatikových

nervov, účinkuje prostredníctvom presynaptických α -adrenergických receptorov, lokalizovaných na zakončeníach parasympatikových postgangliových neurónov a inhibuje uvoľňovanie acetylcholínu z týchto nervových zakončení. Podobne aj neuropeptid Y, uvoľnený zo sympatikových nervových zakončení, inhibuje účinok nervus vagus na činnosť srdca; na druhej strane stimulácia vagu inhibuje uvoľňovanie neuropeptidu Y zo sympatikových nervov (Wetzel a Brown, 1985; Langer, 1997; Elghozi a Julien, 2007; Herring a spol., 2008). Úloha ďalších kontrasmiterov autonómneho nervového systému (napr. ATP, galanín) v presynaptickej modulácii aktivity autonómnych nervov nie je podrobnejšie popísaná. Uvedené presynaptické interakcie medzi sympatikovými a parasympatikovými nervovými zakončeniami sú obzvlášť významné počas patologických situácií, akými je napríklad srdcové zlyhanie (Azevedo a Parker, 1999).

Postsynaptické interakcie

K postsynaptickým interakciám dochádza na úrovni efektorových buniekových membrán a na úrovni postsynaptických receptorov prostredníctvom interakcií medzi intracytoplazmatickými signálnymi kaskádami, aktivovanými väzbou katecholamínov a acetylcholínu alebo prostredníctvom vplyvu ich kontrasmiterov na receptory efektorových buniek. Príkladom týchto interakcií je modulácia činnosti sinoatriálneho uzla v srdci sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom, kedy účinok acetylcholínu prevažuje nad účinkom noradrenalínu (pozorovania na izolovaných predsieňach srdca potkana). Acetylcholín po naviazaní na muskarínové receptory efektorových buniek aktivuje intracytoplazmatické procesy, ktoré potláčajú vzostup cAMP, ku ktorému dochádza po aktivácii β -adrenergických receptorov týchto buniek (Elghozi a Julien, 2007).

Uvedené presynaptické a postsynaptické interakcie medzi sympatikovými nervami a nervus vagus naznačujú prítomnosť recipročných inhibičných účinkov. Takéto účinky však nedokážu vysvetliť uvedené pozorovania iba na základe jednoduchých interakcií medzi neurotransmitermi, nakoľko ide o komplexné procesy. Príkladom je stimulácia sympatika, ktorá vedie k zvýšeniu účinku súbežne stimulovaného nervus vagus na činnosť srdca, pričom tento fenomén sa označuje ako „zvýraznený antagonizmus“ (accentuated antagonism). Účinok sympatikovej a parasympatikovej stimulácie na činnosť srdca je komplexný a nemôže byť

vysvetlený iba jednoduchým sčítaním jednotlivých účinkov sympatikového a parasympatikového oddielu autonómneho nervového systému na aktivitu efektorových buniek (Elghozi a Julien, 2007). S využitím farmák bol tento fenomén preukázaný aj u ľudí (Thayer, 2006).

Parakrinné účinky

Aktivita autonómnych nervov môže byť modulovaná aj parakrínne. Napríklad, natriuretické peptidy uvoľnené z myokardu môžu ovplyvňovať aktivitu autonómnych nervov, inervujúcich srdce. Predpokladá sa, že atriálne natriuretické peptidy môžu zvýšiť bradykardiu, ku ktorej dochádza *in vivo* v reakcii na stimuláciu eferentných vagových nervov prostredníctvom adrenergicko-cholinergických interakcií cez $\alpha 1$ -adrenergické receptory v parasympatikových gangliách (Herring a Paterson, 2009).

Príklady periférnych interakcií

Medzi najvýznamnejšie príklady periférnych interakcií medzi sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom patria interakcie, ku ktorým dochádza v sympatikových prevertebrálnych gangliách (pozri vyššie), v intrakardiálnom nervovom systéme, v dreni nadobličiek a v truncus vagalis.

Intrakardiálny nervový systém

Vnútný nervový systém srdca, ktorý je tvorený navzájom prepojenými gangliami, zohráva významnú úlohu v regulácii činnosti srdca (Kukanova a Mravec, 2006). Gangliá srdca obsahujú heterogénne populácie sympatikových, parasympatikových a aferentných neurónov, ktoré navzájom vytvárajú synaptické spojenia. Interakcie medzi sympatikovými a parasympatikovými neurónmi v srdcových gangliách sa podieľajú na modulácii srdcovej frekvencie a kontraktility (Randall a spol., 2003).

Dreň nadobličky

Nervus vagus môže priamo ovplyvňovať činnosť drene nadobličiek. Pri experimentálnych štúdiách na potkanoch a morčatách sa zistilo, že po aplikácii retrográdne značiacich látok do drene nadobličiek dochádza

k označeniu senzitívnych vagových ganglií a tiel neurónov, nachádzajúcich sa v nucleus dorsalis motorius nervi vagi (Coupland a spol., 1989). Bolo tiež preukázané, že vagotómia vyvolala atrofiu chromafinných buniek drene nadobličiek u cicavcov aj vtákov (Pilo a spol., 1984). Okrem toho stimulácia nervus vagus zvýšila aktivitu nervových vlákien inervujúcich bunky drene nadobličiek (Nijima, 1992), čo môže byť dôsledok prepojenia vagových pregangliových vlákien na sympatikové postgangliové vlákna v sympatikových prevertebrálnych gangliách (pozri vyššie).

Okrem toho, adrenalín uvoľnený z drene nadobličiek môže zvýšiť aktivitu aferentných dráh nervus vagus (Miyashita a Williams, 2006) a tieto vlákna môžu následne ovplyvniť činnosť sympatikových nervov, a tým modulovať ďalšie uvoľňovanie adrenalínu (Mravec a Hulin, 2006). Tento modulačný účinok efektorového hormónu adrenomedulárneho systému na aktivitu aferentných dráh nervus vagus naznačuje vysokú komplexnosť periférnych interakcií medzi sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom.

Truncus vagalis

Prítomnosť sympatikových nervových vlákien v nervus vagus predstavuje ďalší príklad periférnych interakcií medzi dvoma základnými zložkami autonómneho nervového systému. Tieto sympatikové vlákna je potrebné odlíšiť od vagových katecholaminergických vlákien, ktoré vychádzajú z nucleus dorsalis motorius nervi vagi. Sympatikové vlákna, prebiehajúce v nervus vagus, vykazujú prevažne noradrenergický fenotyp, pričom parasympatikové katecholaminergické vlákna sú pravdepodobne dopaminergické (Yang a spol., 1999).

Prítomnosť sympatikových vlákien v nervus vagus bola popísaná u viacerých živočíšnych druhov (potkan, mačka, pes, človek). U mačiek a psov je dokonca sympatikový a parasympatikový kmeň makroskopicke spojený do jedného vagosympatikového kmeňa. Tieto fakty naznačujú, že prítomnosť sympatikových vlákien v nervus vagus je bežným fenoménom v autonómnom nervovom systéme rôznych živočíšnych druhov. Funkčný význam koexistencie sympatikových a parasympatikových vlákien v nervus vagus však ostáva nejasný. Predpokladá sa, že takéto usporiadanie umožňuje koaktiváciu neurónov sympatikovými a parasympatikovými vláknami (Kawagishi a spol., 2008).

Etiopatogenéza chorôb a nervus vagus

V súvislosti s „úlohou“ nervus vagus v regulácii funkcií organizmu za fyziologických a patologických situácií je potrebné brať do úvahy fakt, že nervus vagus nepredstavuje samostatnú, autonómne fungujúcu štruktúru. Nervus vagus predstavuje komplex aferentných a eferentných dráh. Aferentné dráhy nervus vagus prenášajú do mozgu signály o zmenách v periférnych tkanivách organizmu, čím sa podieľajú na modulácii homeostatických reakcií, ktoré zabezpečuje centrálny nervový systém. Následne, eferentné dráhy nervus vagus sprostredkujú niektoré z týchto modulačných vplyvov mozgu prostredníctvom regulácie činnosti efektorových buniek. Na nervus vagus sa teda možno pozeráť ako na komplexnú spojnicu medzi perifériou a centrálnym nervovým systémom. To je potrebné mať na zreteli aj vtedy, keď sa v texte popisuje „účasť“ nervus vagus v etiopatogenéze chorôb. Z vyššie uvedeného je zrejmé, že na etiopatogenéze chorôb sa nepodieľa priamo nervus vagus, ale alterácia aferentnej alebo eferentnej signalizácie, ktorú tento hlavový nerv zabezpečuje.

Nasledujúce kapitoly prinášajú prehľad experimentálnych a klinických štúdií, v ktorých sa sledovala aferentná a eferentná signalizácia za rôznych patologických stavov. Popisujú aj diagnostické a terapeutické možnosti, založené na poznaní úlohy vagovej signalizácie počas fyziologických a patologických situácií. Okrem toho je text doplnený o viacero našich hypotéz, popisujúcich zapojenie dráh nervus vagus v etiopatogenéze chorôb.

Význam nervus vagus pri udržiavaní allostázy v organizme počas fyziologických a patologických situácií

Neustále pribúdajú poznatky o úlohe autonómneho nervového systému v etiopatogenéze rôznych somatických a psychických chorôb. Za fyziologických okolností je aktivita sympatikového systému, ktorý zodpovedá za mobilizáciu energetických zdrojov a parasympatikového systému, ktorý zodpovedá za vegetatívne a regeneračné funkcie, v dynamickej rovnováhe. Ak sa táto rovnováha naruší a nadobudne charakter statickej nerovnováhy (napríklad pri pôsobení nepriaznivých faktorov vonkajšieho prostredia), organizmus sa stáva zvýšene vulnerabilným na vznik štrukturálnych a funkčných patologických zmien. Súčasný pohľad na fungovanie organizmu je založený na teórii komplexity, ktorá vychádza z predpokladu, že stabilita, adaptabilita a fyziologické fungovanie (zdravie) organizmu je udržiavané prostredníctvom variability v dynamických vzťahoch medzi časťami systému. Organizmus preto reaguje na stále sa meniace vplyvy vonkajšieho prostredia skôr dynamickými zmenami (allostáza) ako statickým udržiavaním hodnôt regulovaných fyziologických veličín (homeostáza). Uvedené vplyvy je možné si predstaviť napríklad v rovine regulácie výdaja energie. Organizmus sa snaží minimalizovať výdaj energie v danej situácii, pričom optimálne fungovanie orgánových systémov je docielené prostredníctvom lability a variability činnosti jeho zložiek, tak aby bola umožnená flexibilná regulácia výdaja energie. Na rozdiel od toho, rigidná regulácia orgánových sys-

témov je spojená s narušením zdravotného stavu, zvýšenou morbiditou a mortalitou. Rigidná regulácia je napríklad dôsledkom autonómnej nerovnováhy, pri ktorej prevažuje aktivita jedného oddielu autonómneho nervového systému, čo je spojené s narušením dynamickej flexibility a narušením fyziologických funkcií organizmu. Existuje viacero príkladov, kedy autonómna nerovnováha, pri ktorej je zvyčajne sympatikový systém hyperaktívny a parasympatikový systém hypoaktívny, podmieňuje vznik patologických stavov. Napríklad dlhodobý stav autonómnej nerovnováhy spojený s negatívnymi emóciami (stres) vedie k nadmerným energetickým požiadavkám na orgánové systémy a organizmus ako celok, čo sa môže premietnuť do predčasného výskytu zmien súvisiacich so starnutím a vyššej incidencie chorôb. Pri dlhodobej zvýšenej aktivite sympatikového oddielu autonómneho nervového systému sa energetické požiadavky na systém stávajú nadmernými do takej miery, že už nemôžu byť naplnené, čo môže mať za následok až smrť organizmu. Naopak, zvýšená aktivita parasympatikového nervového systému, charakterizovaná zvýšeným vagovým tonusom, pôsobí na zdravotný stav jedinca zväčša pozitívne (Thayer a Sternberg, 2006).

Neurobiológia chorôb a nervus vagus

Koncept neurobiológie chorôb, ktorý predstavuje rozšírenie psychosomatického pohľadu na etiopatogézu chorôb, vychádza z predpokladu, že pri väčšine chorôb neprebíha patologický proces izolovane. Bunky štrukturálne a funkčne narušených tkanív interagujú aj s bunkami okolitých tkanív a tiež so základnými regulačnými systémami organizmu, nervovým, endokrinným a imunitným systémom. Tieto interakcie umožňujú prenos signálov medzi bunkami postihnutými patologickým procesom a centrálnym nervovým systémom, pričom táto signalizácia umožňuje aktivovať adaptačné a kompenzačné reakcie mozgu, ktoré majú za cieľ obmedziť rozsah poškodenia organizmu (Mravec, 2008; Mravec a spol., 2009). V etiopatogenetickom procese zohrávajú kľúčovú úlohu mechanizmy prenosu signálov „zdola-nahor“ (z periférie do centrálného nervového systému) i „zhora-nadol“ (z CNS k bunkám periférnych tkanív postihnutých patologickým procesom; Taylor a spol., 2010). Tieto obojsmerné interakcie medzi mozgom a periférnymi tkanivami prebiehajú zväčša na nevedomej úrovni.

Kedže nervus vagus obsahuje veľký počet špecifických dráh zabezpečujúcich prenos signálov v oboch uvedených smeroch, nie je prekvapujúce, že zohráva jednu z kľúčových úloh v neurobiológii chorôb periférnych tkanív. Optimálne zdravie závisí od účinnej výmeny informácií medzi periferiou a centrálnym nervovým systémom a je tesne spojené práve s tonusom eferentných vagových dráh (Taylor a spol., 2010). Na význam prenosu signálov dráhami prebiehajúcimi v nervus vagus u viacerých závažných chronických chorôb zahŕňajúcich obezitu, diabetes mellitus a hypertenziu, poukazujú nálezy zníženej aktivity vagu u pacientov s týmito chorobami. Nie vždy je ale zrejmé, či je znížený vagový tonus dôsledkom patologických zmien alebo sa podieľa na ich vzniku. Niektoré štúdie však preukázali, že k zníženiu vagového tonusu dochádza u rizikových jedincov ešte pred objavením sa ochorenia (Curtis a O'Keefe, 2002; Masi a spol., 2007).

V nasledujúcich kapitolách sú uvedené príklady narušenej činnosti centrálnych a periférnych vagových štruktúr, ktoré boli zistené v animálnych modeloch chorôb, ako aj u pacientov s rôznymi chorobami periférnych tkanív.

Úloha nervus vagus v obranných reakciách

Vagové aferentné vlákna, ktoré inervujú vnútorné orgány hrudnej a brušnej dutiny, sú zapojené do nociceptívnych procesov, neuroendokrinnej regulácie nocicepcie, regulácie zápalu a do kontroly celkových somatických protektívnych reakcií, zahŕňajúcich napríklad reakciu na ochorenie. Signály z vnútorných orgánov, najmä z tráviaceho traktu, prenášané prostredníctvom vagových aferentných neurónov do centrálného nervového systému sa podieľajú na aktivácii protektívnych reakcií organizmu nielen v oblasti vnútorných orgánov (z ktorých pochádza aferentná signalizácia), ale aj na aktivácii protektívnych reakcií prebiehajúcich v povrchových a hlbokých somatických tkanivách.

Nocicepcia a obranné reakcie

Aj keď sú vagové aferentné nervy nevyhnutné pre optimálnu reguláciu činnosti vnútorných orgánov, ich význam v obranných reakciách je často prehliadaný. Príkladom je úloha nervus vagus v nociceptívnych procesoch. Všeobecne sa akceptovalo, že nervus vagus sa na prenose nociceptívnych signálov nepodieľa a je zapojený skôr do modulácie emočných aspektov bolesti, a tým napríklad nepriamo do hyperalgézie hornej časti brušnej dutiny. Boli však popísané podtypy vagových aferentných vlákien schopné detekovať potenciálne poškodzujúce podnety (vlákna, ktoré majú charakter nociceptorov). Príkladom sú neaktívne bronchopulmonálne vagové C-vlákna, ktoré sa rýchlo aktivujú poško-

dzujúcimi chemickými a zápalovými látkami. Vagové aferentné vlákna s podobnými aktivačnými vlastnosťami boli identifikované aj v ezofágu a pravdepodobne sú prítomné i v iných tkanivách vnútorných orgánov, ktoré vagus inervuje. Uvedené vagové vlákna s predpokladanými nociceptívnymi vlastnosťami často stoja na začiatku obranných reflexov, pričom môžu byť senzitizedované a majú schopnosť indukovať centrálnu senzitiváciu. To naznačuje, že majú podobné vlastnosti ako somatické nociceptívne vlákna (Kollarik a spol., 2010).

Orgány hrudnej dutiny

Senzitívne vlákna nervus vagus, obsahujúce nociceptory, inervujú srdce, pľúca a ďalšie orgány hrudnej dutiny a môžu sa podieľať na vzniku prenesenej bolesti, ktorá vzniká v dôsledku poškodenia týchto orgánov (Myers, 2008). Tieto vlákna sa podieľajú na vzniku prenesenej bolesti pri angíne pectoris a infarkte myokardu, ktorá je pociťovaná v oblastiach hlavy a krku. Jeden z prvých dôkazov účasti nervus vagus pri vzniku prenesenej bolesti priniesla štúdia Whita a Blanda z roku 1948, ktorá preukázala, že chirurgická sympatikotómia počas anginózneho záchvatu zamedzila vzniku bolesti pociťovanej na hrudníku a v hornej končatine, ale nezamedzila vzniku prenesenej bolesti pociťovanej v krčnej oblasti a v oblasti čeľuste. Rozdiely v pociťovaní prenesenej bolesti počas angíny pectoris sú dôsledkom rozdielneho prenosu bolestivých podnetov. Bolesť pociťovaná na hrudníku a v ľavej hornej končatine je prenášaná spinálnymi viscerálnymi aferentnými vláknami, ktoré prebiehajú v sympatikových nervoch a končia v zadných rohoch miechy, zatiaľ čo aferentné vlákna nervus vagus sprostredkujú bolesť pociťovanú v krčnej a čeľustnej oblasti. Neskoršie štúdie potvrdili, že elektrická stimulácia kardiálnych vetiev nervus vagus a chemická stimulácia perikardia aktivuje neuróny v spinotalamickom trakte na úrovni C1-C2, t.j. na úrovni kaudálneho konca trigeminálneho spinálneho traktu. Ďalšie animálne experimenty na potkanoch a opiciach preukázali konvergenciu vagových a trigeminálnych aferentných vlákien v kaudálnom jadre spinálneho traktu nervus trigeminus. Na základe klinických pozorovaní sa predpokladalo, že elektrická stimulácia kardiálnej vetvy ľavého nervus vagus u ľudí vyvoláva vznik prenesenej kraniofaciálnej bolesti. Iné štúdie sa zamerali na prenos bolesti z pľúc, ktorá je pociťovaná v oblasti hlavy a krku a môže byť spôsobená prenosom signálov v nervus vagus.

Okrem prenesenej bolesti pri angíne pectoris sa nervus vagus môže podieľať aj na vzniku prenesenej bolesti pri nádoroch pľúc (Myers, 2010).

Orgány brušnej dutiny

Je známe, že stimulácia vagových aferentných vlákien inervujúcich žalúdok vyvoláva protektívne reakcie, ako je napríklad vznik pocitu plnosti, nauzea a vracanie. V animálnych modeloch je možné tieto lokálne a centrálné regulované protektívne reakcie sprostredkované spinálnymi viscerálnymi, ale aj vagovými aferentnými neurónmi vyvolať aplikáciou kyseliny a iných chemických dráždivých látok na gastroduodenálnu mukózu. Aktivácia vagových aferentných dráh chemickými faktormi vedie k zvýšenej aktivite neurónov v NTS, area postrema, nucleus parabrachialis lateralis a ďalších oblastiach mozgu. Predpokladá sa, že vagové aferentné dráhy sa podieľajú na chemonocicepcii v oblasti gastroduodenálnej mukózy, pričom sprostredkujú autonómne, endokrinné a behaviorálne protektívne reakcie (Jänig, 2005).

Účasť abdominálnych vagových aferentných vlákien v obranných reakciách a v reakcii na ochorenie

Tenké črevo a pečeň predstavujú vulnerabilné vstupné brány, prostredníctvom ktorých môžu mikroorganizmy a toxické látky pôsobiť nepriaznivo na organizmus. Aj preto sa v týchto dvoch orgánoch nachádza výkonný lokálny obranný systém, ktorý slúži ako vnútorná obranná línia organizmu. Tenké črevo obsahuje veľmi účinný imunitný systém (lymfatické tkanivo tráviaceho traktu; GALT) a zároveň je inervované vagovými aferentnými vláknami, ktoré prebiehajú do čreva cez coeliacke vetvy abdominálneho úseku nervus vagus. Špecifická modulácia aktivity vagových aferentných dráh v spojení s reakciou GALT môže fungovať ako systém včasného varovania organizmu, pri ktorom vagové aferentné vlákna prenášajú do mozgu signály o pôsobení toxických látok v tenkom čreve. Na významné zapojenie abdominálnych vagových aferentných dráh do obranných funkcií gastrointestinálneho traktu a organizmu ako celku poukazuje viacero faktov:

- Vagové aferentné dráhy v coeliackej vetve nervus vagus monitorujú chemické a mechanické deje prebiehajúce v čreve za fy-

ziologických a patologických podmienok (napr. príjem potravy, prítomnosť toxických látok v potrave, zápalové procesy, obštrukciu). Sú dôležité pri detekcii prítomnosti energetických molekúl pred ich absorpciou a pri detekcii prítomnosti chemických látok v intraluminálnom obsahu (napr. toxínov), ktoré poškodzujú gastrointestinálny trakt a organizmus. Aferentné neuróny nervus vagus odpovedajú na distenziu alebo kontrakciu tenkého čreva a na intraluminálne pôsobiace chemické látky. Reakcia aferentných neurónov na maltózu, glukózu a intraluminálne osmotické podnety je sprostredkovaná enterochromafínnymi bunkami uvoľňujúcimi sérotonín a 5-HT₃ receptormi na zakončeníach týchto vagových neurónov. Reakcia vagových aferentných neurónov na lipidy s dlhými reťazcami je sprostredkovaná enteroendokrinnými bunkami uvoľňujúcimi cholecystokinín a CCK_A receptormi na zakončeníach týchto vagových neurónov. Vagové aferentné vlákna môžu komunikovať s lymfatickým tkanivom tráviaceho traktu a sú aktivované zápalovými procesmi a pôsobením toxických látok. Táto aktivácia je pravdepodobne vyvolaná enterochromafínnymi bunkami uvoľňujúcimi sérotonín, enteroendokrinnými bunkami uvoľňujúcimi cholecystokinín a mastocytní uvoľňujúcimi histamín a ďalšie látky. Okrem toho niektoré aferentné neuróny, inervujúce tenké črevo a pečeň, reagujú na cytokíny (napr. IL-1 β) a prenášajú signály súvisiace s aktivitou imunitného systému gastrointestinálneho traktu a pečene.

- Elektrická stimulácia abdominálnych vagových aferentných vlákien vyvoláva inhibíciu alebo naopak, facilitáciu prenosu nociceptívnych signálov v centrálnom nervovom systéme, konkrétne v zadných rohoch miechy a potláča nociceptívne správanie v závislosti na tom, či sú stimulované nemyelinizované alebo myelinizované vagové aferentné vlákna. Elektrická stimulácia cervikálnych vagových aferentných dráh u opíc potláčala prenos signálov v spinotalamických prepájacích neurónoch s nociceptívnymi funkciami na všetkých úrovniach miechy. Elektrická stimulácia subdiafragmatických aferentných dráh u tohto živočíšneho druhu ale takýto účinok nevykazovala. Predpokladá sa, že na uvedenom inhibičnom pôsobení sa podieľajú konkrétne kardiopulmonálne vagové aferentné dráhy. Centrálné dráhy, ktoré sprostredkujú popísaný

inhibičný účinok, sú tvorené neurónmi v komplexe jadier nucleus subcoeruleus-parabrachialis (noradrenergické neuróny) a neurónmi nuclei raphe a rostrálnej ventromediálnej predĺženej miechy (serotonergné neuróny), ktoré projikujú do miechy. Centrálné dráhy, ktoré sprostredkujú facilitačný účinok sa nachádzajú na suprapontínnej úrovni.

- Podanie látok podmieňujúcich chorobu sprevádzajúce správanie (sickness behavior), napríklad endotoxínu (lypopolysacharid, LPS), vyvoláva behaviorálnu hyperalgiu. Tento účinok je sprostredkovaný aktiváciou subdiafragmatických vagových aferentných dráh, konkrétne aferentných vlákien prebiehajúcich v hepatálnej vetve. Predpokladá sa, že LPS aktivuje hepatálne makrofágy (Kupfferove bunky), ktoré uvoľňujú IL-1 β a TNF- α . Tieto následne aktivujú vagové aferentné vlákna, ktoré inervujú pečeň. Intraperitoneálne podané prozápalové cytokíny IL-1 β a TNF- α vyvolávajú behaviorálnu hyperalgiu, ktorú je možné následne obmedziť vagotómiou. To viedlo k úvahám, že vagové aferentné neuróny inervujúce pečeň sú aktivované prozápalovými cytokínmi uvoľnenými aktivovanými makrofágmi (Kupfferovými bunkami), dendritickými bunkami a leukocyty a signalizujú tieto imunitné deje do mozgu, čo vedie k ovplyvneniu centrálnych nociceptívnych procesov. Predpokladá sa, že prozápalové cytokíny aktivujú vagové aferentné neuróny buď priamo, alebo sa viažu na špecifické glomusové bunky v abdominálnych paragangliách, ktoré sú inervované vagovými aferentnými neurónmi, pričom aktivácia týchto neurónov sprostredkúva mozgu signály o prebiehajúcich periférnych imunitných reakciách a vedie k hyperalgií.
- Prvá fáza horúčky, ktorú možno u potkanov a morčiat vyvolať intravenóznou aplikáciou endotoxínu (LPS), je sprostredkovaná vagovými aferentnými dráhami, pravdepodobne tými, ktoré inervujú pečeň. Rýchla zložka horúčky vyvolaná podaním LPS je odstránená po preťatí hepatálnej vetvy, ale nie po preťatí gastrických a/alebo coeliacých vetiev abdominálneho úseku nervus vagus. Aktivácia vagových aferentných neurónov po podaní LPS vedie k aktivácii neurónov v NTS a následne noradrenergických neurónov skupín A1 a A2 mozgového kmeňa, ktoré projikujú do hypotalamu.

- Správanie súvisiace s bolesťou, sprostredkované vagovými aferentnými vláknami, ktoré sú aktivované po intraperitoneálnom podaní LPS alebo po podaní prozápalových cytokínov, je zložkou všeobecného chorobu sprevádzajúceho správania, ktoré je charakterizované viacerými obrannými reakciami, ako sú imobilita, zníženie sociálnej interakcie, pokles príjmu potravy, vytvorenie chuťovej averzie k novým typom potravy, spomalenie trávenie, pokles telesnej hmotnosti (anorexia), horúčka, predĺženie trvania spánku a zmeny v endokrinných funkciách (aktivácia hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi). Tieto reakcie súvisia s výraznými zmenami v mozgových funkciách. Napríklad averziu k potrave a anorexiu je možné vyvolať u potkanov intraperitoneálnym podaním $\text{TNF-}\alpha$ a subkutánnym podaním Leydigových LTW(m) nádorových buniek. Subdiafragmatická vagotómia zabráňuje alebo obmedzuje vznik obidvoch uvedených reakcií. Bolo preukázané, že intraperitoneálne podanie endotoxínu, $\text{IL-1}\beta$ alebo $\text{TNF-}\alpha$ aktivuje u hlodavcov bunky ganglion nodosum a rôzne mozgové oblasti (NTS, nucleus parabrachialis, nucleus supraopticus a paraventricularis hypothalami) a vedie k indukcii génovej expresie $\text{IL-1}\beta$ v hypofýze, hypotalame a hipokampe. Tieto zmeny sa nevyskytujú alebo sú menej časté u zvierat, u ktorých sa uskutočnila vagotómia.

Vagové aferentné vlákna, prebiehajúce v hepatálnej vetve, teda vytvárajú významnú neuronálnu spojnicu medzi imunitným systémom a mozgom. Aktivácia týchto aferentných dráh signálmi z imunitného systému (prozápalové cytokíny $\text{IL-1}\beta$, $\text{TNF-}\alpha$, IL-6) spúšťa prostredníctvom rôznych mozgových oblastí v mozgovom kmeni a hypotalame reakcie sprevádzajúce ochorenie, konkrétne vznik bolesti a hyperalgézie. Vagové aferentné neuróny zapojené do komunikácie medzi imunitným systémom a mozgom slúžia ako difúzny senzitívny orgán, ktorý detekuje chemické látky súvisiace s prítomnosťou patogénnych mikroorganizmov a ich toxínov (Jänig, 2005).

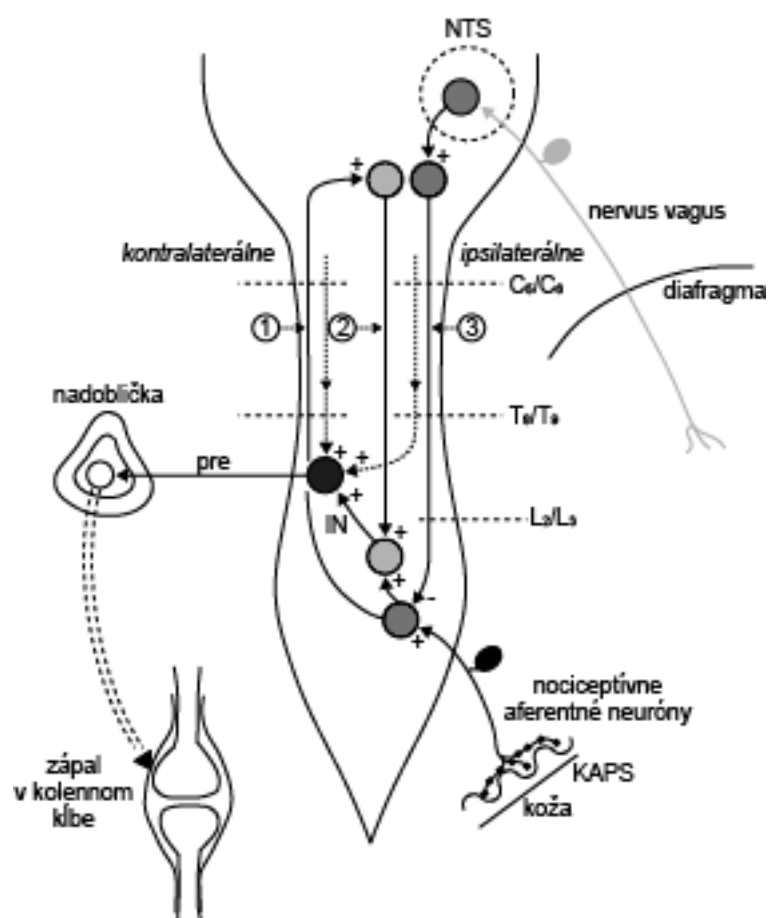
Vagové aferentné neuróny a nociceptívno-neuroendokrinná regulácia experimentálne navodeného zápalu

V kľudových podmienkach dochádza v synovii k bazálnemu prestupu plazmy z ciev. Infúzia bradykinínu do dutiny kolenného kĺbu zvyšuje u potkanov prestup plazmy do synoviálnej tekutiny. Stimulácia kožných nociceptorov zadnej končatiny (napr. aplikácia kapsaicínu) znižuje bradykinínom vyvolaný zvýšený prestup plazmy do synoviálnej tekutiny. Subdiafragmatická vagotómia výrazne prehľbuje inhibičný účinok kapsaicínu na prestup plazmy do synoviálnej tekutiny u potkanov, ktorým sa do synoviálnej dutiny aplikoval bradykinín. Z uvedeného vyplýva, že nociceptívno-neuroendokrinné reflexné dráhy sú za fyziologických okolností inhibované aktivitou aferentných vagových neurónov (obr. 7; Jänig, 2005).

Vagové aferentné neuróny a kožná mechanická hyperalgezia

Prah pre vyvolanie flekčnej (odťahovacej) reakcie pri pôsobení podnetu na zadnú končatinu potkana s lineárne sa zvyšujúcim mechanickým podnetom, pôsobiacim na dorzum laby klesá v závislosti od zvyšujúcej sa dávky intradermálne podaného bradykinínu. Po jednorazovom podaní bradykinínu pretrváva pokles mechanického prahu viac ako hodinu. Tento typ správania, súvisiaceho s mechanickou hyperalgeziou, je sprostredkovaný B₂ bradykinínovými receptormi a nedá sa vyvolať, keď je bradykinín podaný subkutánne. Bradykinínom vyvolanej hyperalgie je možné zabrániť podaním inhibítorov cyklooxygenázy, čo poukazuje na reakciu sprostredkovanú prostaglandínmi, ktoré senzitivizujú nociceptory pre mechanické podnety.

Predpokladá sa, že aktivita aferentných vagových neurónov pôsobí nepretržite (tonicky) inhibične na centrálné nociceptívne dráhy. Ak je tento predpoklad správny, potom by mala subdiafragmatická vagotómia, nezávisle od senzitivizácie aferentných nociceptívnych dráh, zvyšovať mechanickú hyperalgeziu vyvolanú napríklad intradermálnym podaním bradykinínu. V experimentoch sa potvrdilo výrazné prehĺbenie bradykinínom vyvolanej hyperalgie u zvierat po prerušení vagových coeliackých vetiev, ale nie pri prerušení gastrických a hepatálnych ve-



Obrázok 7. Schematické znázornenie neuronálnych okruhových, o ktorých sa predpokladá, že sú zapojené do modulácie experimentálneho zápalu v kolennom kĺbe u potkana.

Legenda k obrázku 7. Schematické znázornenie neuronálnych okruhov, o ktorých sa predpokladá, že sú zapojené do modulácie experimentálneho zápalu v kolennom kĺbe u potkana. Experimentálny zápal je vyvolaný perfúziou kolenného kĺbu roztokom obsahujúcim bradykinín. Bradykinín vyvoláva extravazáciu plazmy v oblasti venúl synovie do dutiny kolenného kĺbu. Stimulácia kožných nociceptorov kapsaicínom vedie k poklesu zápalu aktiváciou pregangliových neurónov, inervujúcich dreň nadobličky prostredníctvom spinálnych a spino-bulbo-spinálnych excitačných okruhov. Ascendentné rameno tohto reflexu prebieha cez kontralaterálny dorzolaterálny funikulus do miechy. Descendentné rameno tohto reflexného oblúka prebieha cez dorzálne kvadranty miechy. Tento okruh je inhibovaný aktivitou abdominálnych aferentných neurónov nervus vagus inervujúcich tenké črevo. KAPS – kapsaicín; IN – interneurón; NTS – nucleus tractus solitarii; pre – sympatikový pregangliový neurón (upravené podľa Miao a spol., 2001).

tiev. To naznačuje, že na uvedených hyperalgických procesoch sa podieľajú vlákna nervus vagus inervujúce tenké črevo a proximálny úsek hrubého čreva. Kľudový prah pre odťahovací reflex pri pôsobení mechanických podnetov po prerušení iba coeliacých vetiev nervus vagus neklesá. Vagotómiou vyvolané zmeny (pokles kľudového odťahovacieho reflexu u bradykinínom vyvolanej hyperalgézie) sa prejavujú s maximálnou intenzitou približne po dvoch týždňoch od uskutočnenej vagotómie a ostávajú stabilné viac ako päť týždňov. Subdiafragmatická vagotómia nemá signifikantný vplyv na kožnú mechanickú hyperalgéziu vyvolanú intradermálnym podaním prostaglandínu E₂, ktorý pravdepodobne priamo senzitivizuje nociceptory. Je možné, že účinok vagotómie nie je dôsledkom prerušenia všetkých aferentných vagových dráh a nemôže byť vysvetlený bezprostredným odstránením inhibičného pôsobenia aferentných dráh, prebiehajúcich v nervus vagus, na centrálné nociceptívne okruhy (Jänig, 2005).

Obranné reakcie organizmu a nervus vagus: zhrnutie

Vagové aferentné neuróny, inervujúce vnútorné orgány, sa podieľajú na vzniku a modulácii bolesti rôznymi mechanizmami. Tento vplyv, vyvolaný aktiváciou receptorov vo vnútorných orgánoch vykazuje protekčné účinky na tkanivá organizmu počas situácií, spojených s pôsobením in-

vadujúcich mikroorganizmov, antigénov, toxínov a ďalších poškodzujúcich faktorov. Na základe vyššie uvedených faktov možno zhrnúť úlohu vagových aferentných neurónov v obranných reakciách nasledovne:

- Vagové aferentné neuróny inervujúce srdce sa s vysokou pravdepodobnosťou podieľajú na vzniku prenesenej bolesti počas ischémie myokardu (anginózna bolesť), ktorá je pociťovaná v cervikálnych dermatómoch a myotómoch.
- Vagové aferentné neuróny inervujúce žalúdok, ktoré sú aktivované kyselinami, sú zapojené do nociceptívnych obranných reakcií, ale pravdepodobne sa nepodieľajú na uvedomovanom pociťovaní bolesti.
- Prenos nociceptívnych signálov v zadných rohoch miechy je pod inhibičnou kontrolou kardiopulmonálnych a abdominálnych vagových aferentných neurónov.
- Vagové aferentné neuróny inervujúce pečeň sú zapojené do reakcie sprevádzajúcej ochorenie, ktorú možno vyvolať intraperitoneálnym podaním lipopolysacharidu alebo prozápalových cytokínov (napr. IL-1 β alebo TNF- α). Jednou zložkou tejto reakcie je aj hyperalgické správanie.
- Priebeh experimentálneho zápalu kolenného kĺbu je pod inhibičnou kontrolou nociceptívno-neuroendokrinných (spinálnych a supraspinálnych) reflexných dráh, zahŕňajúcich sympatiko-adrenálny systém a adrenalín uvoľňovaný týmto systémom. Tieto nociceptívno-neuroendokrinné reflexné dráhy sú modulované aktivitou abdominálnych vagových aferentných neurónov, inervujúcich tenké črevo. Inhibičná modulácia sa uskutočňuje na úrovni miechy.
- Mechanická hyperalgézia (bradykinínom vyvolaný pokles prahu pre odtiahnutie končatiny pri pôsobení mechanického podnetu) je akcentovaná aktiváciou sympatiko-adrenálneho systému a adrenalínom. Aktivácia sympatiko-adrenálneho systému je potencovaná po prerušení vagových aferentných dráh, prechádzajúcich cez coeliacke vetvy nervus vagus, ktoré inervujú tenké črevo. Zdá sa, že nociceptory môžu byť senzitivované adrenalínom, uvoľneným zo

sympatiko-adrenálneho systému a že táto senzitivizácia je modulovaná vnútornými orgánmi prostredníctvom vagových aferentných dráh.

- Fyziologické charakteristiky vagových aferentných vlákien a neurónov, zapojených do reflexnej modulácie nocicepcie, hyperalgie, zápalovej reakcie a správania sprevádzajúceho ochorenie, nie sú známe. Pravdepodobne sa na týchto reakciách nepodieľa iba jeden funkčne špecifický typ vagových aferentných neurónov, ale viacero rozličných typov (Jänig, 2005).
- Experimentálne práce z posledných rokov charakterizovali relatívne podrobne aferentné (aj eferentné) dráhy nervus vagus, podieľajúce sa na zápalovej reakcii (pozri nasledujúcu kapitolu).

Imunitný systém

Centrálne štruktúry, ktoré regulujú činnosť autonómneho nervového systému, monitorujú všetky vitálne deje, prebiehajúce v organizme a následne modulujú srdcovú frekvenciu, krvný tlak, motilitu tráviaceho traktu, telesnú teplotu a ďalšie esenciálne nevôľové procesy. Napriek tomu, že všetky vitálne procesy sú monitorované a modulované centrálnym nervovým systémom, reakcia vrodených zložiek imunity sa dlho pokladala za autonómne fungujúci systém, ktorého činnosť je regulovaná vzájomnými interakciami medzi imunitnými bunkami a interakciami medzi imunitnými bunkami a patogénmi. Posledné desaťročie prinieslo nové poznatky o monitorovaní a modulovaní aktivity imunitného systému neuronálnymi okruhmi, ktoré vykazujú charakter reflexu. Bol popísaný tzv. zápalový reflex, ktorého objav viedol nielen k zásadnej zmene v porozumení regulácie imunitnej reakcie, ale zároveň vytvoril podklad pre zavedenie nových terapeutických postupov v liečbe viacerých zápalových chorôb (van Westerloo, 2010).

Kľúčovou neuronálnou štruktúrou zápalového reflexu sú aferentné a eferentné vlákna nervus vagus. Aferentnú zložku zápalového reflexu tvoria vagové viscerosenzitívne vlákna aktivované prozápalovými cytokínmi, ktoré prenášajú signály o zápalových procesoch prebiehajúcich na periférii do mozgu. Eferentná zložka zápalového reflexu, vagové motorické vlákna, sa označuje ako tzv. cholinergická protizápalová dráha, ktorá pôsobí inhibične na syntézu a uvoľňovanie prozápalových cytokínov z imunitných buniek periférnych tkanív.

Neuroimunitné interakcie a nervus vagus

Neuroimunitné interakcie zabezpečujú na jednej strane prenos signálov o imunitných procesoch do mozgu, na druhej strane umožňujú mozgu modulovať činnosť imunitných buniek. Prvotné štúdie sa zaoberali mechanizmami, v ktorých imunitné bunky prostredníctvom ovplyvnenia činnosti mozgu vyvolávali horúčku, aktiváciu HPA osi a chorobu sprevádzajúce správanie (sickness behavior). V týchto štúdiách sa zdôrazňoval význam mozgových štruktúr s fenestrovanými kapilármi, cirkumventrikulárnych orgánov, ktoré umožňujú cytokínom nachádzajúcim sa v cirkulácii ovplyvňovať mozgové funkcie. Až experimentálne práce z polovice 90. rokov 20. storočia, ktoré preukázali, že subdiafragmatické prerušenie nervus vagus znižuje účinok systémových cytokínov na činnosť mozgu, spoločne s dôkazom indukovateľnej syntézy cytokínov v určitých kompartmentoch mozgu, viedli k presmerovaniu pozornosti z cirkumventrikulárnych orgánov na neuronálne dráhy. Bola dokázaná prítomnosť rýchlych dráh, zabezpečujúcich prenos signálov z imunitného systému do mozgu prostredníctvom nervus vagus. Tieto neurálne dráhy dopĺňajú humorálne dráhy, ktoré prenášajú imunitné signály z periférie prostredníctvom systémovej cirkulácie a následne prostredníctvom indukcie tvorby cytokínov na úrovni plexus chorioideus a na úrovni cirkumventrikulárnych orgánov, čím podmieňujú druhú vlnu tvorby cytokínov v tkanive mozgu (Dantzer a spol., 2000).

Ako bolo vyššie uvedené, komunikáciu medzi imunitným systémom a mozgom zabezpečujú humorálne a neuronálne dráhy. Prenos imunitných signálov do mozgu teda prebieha prostredníctvom viacerých mechanizmov:

- prestupom cytokínov cez oblasti cievneho riečiska mozgu, ktoré nemajú vytvorenú hematoencefalickú bariéru (senzitívne cirkumventrikulárne orgány),
- väzbou cytokínov na receptory v lumene ciev mozgu, čo vedie k indukcii syntézy prostaglandínov a cytokínov v endotelových bunkách, pričom takto vytvorené sekundárne signálne molekuly následne prechádzajú do tkaniva mozgu,
- prenosom cytokínov z cirkulácie do tkaniva mozgu saturovateľnými transportnými systémami,

- priamym presunom imunitných buniek z periférie do mozgu,
- aktiváciou senzitivných zakončení nervus vagus a iných aferentných nervov periférne syntetizovanými cytokínmi (obr. 8; Banks a Erickson, 2010).

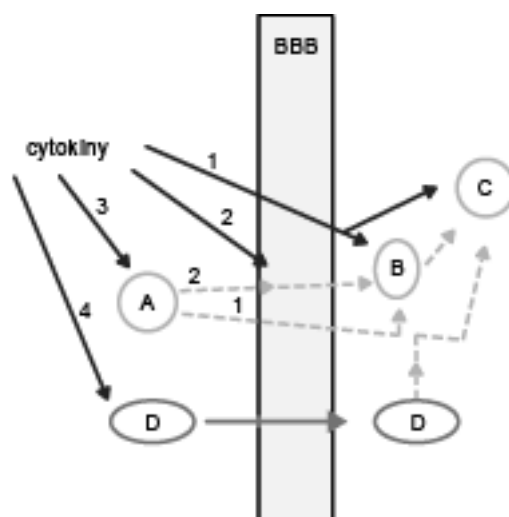
Bohaté vetvenie nervus vagus v tkanivách, ktoré sú často vstupnou bránou pre prechod patogénov do organizmu (respiračný a tráviaci trakt), vytvára jednak efektívny systém prvého varovania pre detekciu patogénov, ale aj významnú zložku negatívnej spätnej väzby, ktorá inhibuje činnosť vrodených zložiek imunity, nakoľko pretrvávajúce zápalové reakcie po odstránení patogénov by bolo pre organizmus maladaptívne. Významná časť vlákien nervus vagus je senzitivných a podieľa sa na zabezpečovaní účinnej detekcie invadujúcich patogénnych organizmov. Receptory, ktoré sa nachádzajú na zakončeniach aferentných vlákien nervus vagus sú aktivované IL-1 β a následne sú signály o prítomnosti tohto cytokínu prenášané do CNS, konkrétne do NTS. NTS predstavuje hlavnú prepájaciu stanicu neuroimunitnej signalizácie, v ktorej končia aferentné zakončenia nervus vagus usporiadané somatotopicky, čo umožňuje vysoký stupeň lokalizácie a špecificity neuroimunitných reakcií. Prostredníctvom NTS, ktoré je priamo i nepriamo spojené s veľkým množstvom neuronálnych štruktúr mozgu, môže vagus ovplyvňovať celý rad procesov. Príkladom je prepojenie NTS s neurónmi motorických jadier, nucleus dorsalis motorius nervi vagi a nucleus ambiguus, ktoré inervujú mnoho orgánov spojených s činnosťou imunitného systému, ako sú srdce, pečeň a gastrointestinálny trakt. Acetylcholín, uvoľnený zo zakončení motorických dráh nervus vagus, moduluje imunitné reakcie inhibíciou syntézy a uvoľňovania prozápalových cytokínov, čo tvorí podstatu účinku tzv. cholinergickej protizápalovej dráhy. Okrem regulácie zápalových procesov vo vnútorných orgánoch, ktoré nervus vagus inervuje, inhibuje vagus zápal v tkanivách, ktoré nie sú ním bezprostredne inervované. Predpokladá sa, že vagové eferentné dráhy ovplyvňujú aktivitu imunitných buniek sleziny, čím modulujú zápalovú reakciu vo vagon neinervovaných tkanivách. Ako príklad možno uviesť inhibičné pôsobenie acetylcholínu na zápalové procesy pri reumatoidnej artritíde. Protizápalové pôsobenie nervus vagus na postihnuté kĺby, ktoré nie sú vagon inervované, je sprostredkované nepriamo, pravdepodobne inhibíciou činnosti imunitných buniek sleziny. Viaceré *ex vivo*

štúdie preukázali, že nervus vagus reguluje imunitné reakcie aj u ľudí (Straub a spol. 2010).

Uvažuje sa, že podrobnejšie poznanie neuroimunitných interakcií umožní charakterizovať tzv. imunitného homuncula. Analogicky ku klasickým mapám somatotopického usporiadania kôrových oblastí mozgu, ktoré špecificky regulujú alebo monitorujú perifériu, by imunologický homunculus znázorňoval spojenia medzi jednotlivými mozgovými štruktúrami a špecifickými imunitnými funkciami. Aj keď charakterizovanie imunitného homuncula bude vyžadovať mnoho experimentálnych štúdií, už dnes je zrejmé, že jednu zo základných spojnic medzi mozgom a imunitným systémom predstavuje nervus vagus (Thayer a Sternberg, 2009).

Cholinergická protizápalová dráha

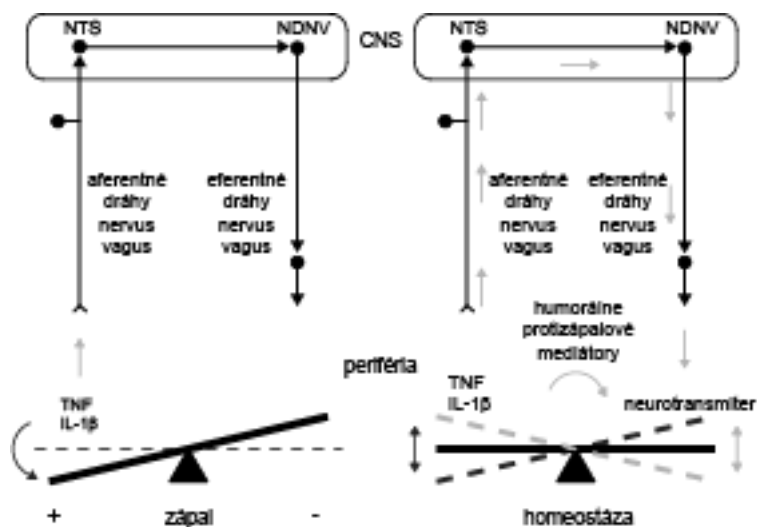
Základnou súčasťou vrodenej imunitnej reakcie je syntéza a uvoľňovanie cytokínov. Neprimeraná až nadmerná tvorba cytokínov však vedie ku všeobecnej systémovej zápalovej reakcii, ktorá má za následok poškodenie tkanív a orgánov. V súčasnosti možno konštatovať, že tvorba cytokínov je významnou mierou regulovaná dráhami nervus vagus. Vagové aferentné a eferentné dráhy sú súčasťou tzv. zápalového reflexu. Senzitívne rameno tohto reflexu tvoria ascendentné dráhy nervus vagus, ktoré prenášajú zápalové signály do mozgu. Motorické rameno reflexu tvoria eferentné axóny prebiehajúce v nervus vagus, ktoré po uvoľnení acetylcholínu z postgangliových nervových zakončení obmedzujú tvorbu cytokínov v tkanivových makrofágoch. To vedie k obmedzeniu alebo prevencii poškodzujúcich účinkov spôsobených cytokínmi. Táto eferentná dráha protizápalového reflexu, označovaná ako cholinergická protizápalová dráha (obr. 9), predstavuje veľmi účinný mechanizmus kontrolujúci syntézu a uvoľňovanie cytokínov (Tracey, 2002; Anderson, 2005). Podieľa sa na neuroimunitných interakciách a umožňuje organizmu rýchlo a špecificky kontrolovať činnosť imunitného systému a zabráňovať vzniku nadmernej zápalovej reakcie (Johnston a Webster, 2009). Aj keď sa stále vynárajú otázky, týkajúce sa anatomických a funkčných aspektov protizápalovej dráhy nervus vagus (Nance a Sanders, 2007), platným faktom zostáva, že acetylcholín uvoľnený z postgangliových neurónov nervus vagus vyvoláva výraznú inhibíciu syntézy



Obrázok 8. Schematické znázornenie mechanizmov prenosu imunitných signálov do mozgu. Na prenose imunitných signálov z cirkulácie do CNS sa podieľa viacero mechanizmov. A, B a D predstavujú bunky schopné uvoľňovať cytokíny: A a B uvoľňujú cytokíny v reakcii na stimuláciu imunitného systému, C predstavuje cieľové bunky v CNS a D predstavuje imunitné bunky, ktoré v reakcii na imunitnú stimuláciu prechádzajú cez hematoencefalickú bariéru (BBB) do mozgu. Dráha 1 – prestup cytokínov cez BBB, pričom tieto cytokíny účinkujú priamo na cieľové štruktúry v CNS (bunka C), alebo na bunky v CNS, ktoré následne syntetizujú cytokíny (bunka B). Dráha 2 – cytokíny vyvolávajú následnú syntézu cytokínov z buniek tvoriacich BBB. Dráha 3 – uvoľňovanie cytokínov z buniek na periférii. Dráha 4 – cytokíny vyvolávajú prestup cirkulujúcich imunitných buniek cez BBB do CNS, kde tieto bunky uvoľňujú cytokíny. Účast cirkumventrikulárnych orgánov a nervových dráh nie je znázornená (upravené podľa Banks a Erickson, 2010).

a uvoľňovania prozápalových cytokínov z makrofágov (obr. 9; Tracey, 2007).

Dôkazom toho sú experimentálne štúdie, v ktorých sa zistilo, že farmakologická alebo elektrická stimulácia nervus vagus signifikantne inhibuje uvoľňovanie $\text{TNF-}\alpha$ u zvierat, ktorým bola podaná letálna dávka



Obrázok 9. Schematické znázornenie zápalového reflexu. Patogény a poškodenie tkanív spôsobujú uvoľnenie cytokínov, ktoré slúžia na obmedzenie infekcie a na podporu obnovy tkanív. Rozsah zápalovej reakcie regulujú humorálne a neurálne dráhy. Cytokíny, uvoľnené v mieste zápalu, aktivujú aferentné vlákna nervus vagus. Táto signalizácia sa prenáša do nucleus tractus solitarii (NTS), čím je mozog informovaný o prebiehajúcom zápale. Kompenzačné regulačné signály sú z nucleus dorsalis motorius nervi vagi (NDNV) vedené eferentnými vláknami nervus vagus, ktoré na periférii inhibujú priamo, alebo prostredníctvom sleziny činnosť imunitných buniek, čím obmedzujú rozsah zápalovej reakcie (upravené podľa Rosas-Ballina a Tracey, 2009).

endotoxínu a výrazne zlepšuje priebeh ochorení v experimentálnych modeloch sepsy, ischemicko-reperfúzneho poškodenia tkanív, ischemie myokardu, hemoragického šoku, šoku navodeného oklúziou splanchnickej artérie, ilea, experimentálnej artritídy a pankreatitídy (podrobnejšie pozri nižšie; Altavilla a spol., 2006; Giebelen a spol., 2007; Sadis a spol., 2007; Tracey, 2007).

Systém	Cholinergická protizápalová dráha	Hypotalamo-hypofýzo- -adrenokortikálna os
Prenos	neuronálny (eferentné dráhy nervus vagus)	humorálny
Mediátory	acetylcholín	glukokortikoidy
Receptory	$\alpha 7$ homopentamér nAChR	glukokortikoidné a mineralo- kortikoidné receptory
Špecificita pôsobenia	lokálna	globálna
Nástup účinku	rýchly	pomalý
Trvanie účinku	krátkodobé	dlhodobé

Tabuľka 5. Porovnanie mechanizmov regulácie imunitných funkcií mozgom prostredníctvom neuronálnych (nervus vagus) a humorálnych (HPA os) dráh (upravené podľa Tracey, 2002).

Bunkový molekulárny mechanizmus, ktorý sa podieľa na inhibícii syntézy cytokínov prostredníctvom cholinergickej protizápalovej dráhy sa dáva do súvislosti s cholinergickou transmisíou sprostredkovanou acetylcholínom, hlavným neurotransmitterom eferentných, postgangliových neurónov nervus vagus. Makrofágy a ďalšie bunky syntetizujúce cytokíny exprimujú cholinergické receptory, ktoré sa podieľajú na transdukcii signálu, výsledkom ktorého je inhibícia syntézy cytokínov. Z cholinergických receptorov inhibujúcich tvorbu cytokínov je najvýznamnejší receptor tvorený $\alpha 7$ -podjednotkami nikotínových receptorov ($\alpha 7$ nAChR). Obsadenie tohto podtypu nikotínových receptorov inhibuje nukleárnu aktivitu NF- κ B (tab. 5; Gallowitsch-Puerta a Tracey, 2005; Gallowitsch-Puerta a Pavlov, 2007).

Ak sú myši s defektnou $\alpha 7$ -podjednotkou nikotínových receptorov alebo prerušenou činnosťou nervus vagus (v dôsledku vagotómie) vystavené pôsobeniu endotoxínu alebo iného imunitného podnetu, dochádza u nich k nadmernému vzostupu plazmatických a tkanivových hladín prozápalových cytokínov TNF- α , IL-1 β a IL-6. Stimulácia nervus vagus u myši s vyradenou $\alpha 7$ nAChR podjednotkou nevedie k potlačeniu syn-

tézy cytokínov, zatiaľ čo u myši bez vyradenej $\alpha 7$ nAChR podjednotky vedie stimulácia nervus vagus k signifikantnej inhibícii uvoľňovania cytokínov (Wang a spol., 2003; Fujii a spol., 2007). To znamená, že cholinergická protizápalová dráha nervus vagus zabezpečuje tonickú alebo nepretržitú neuronálnu moduláciu syntézy cytokínov a môže fungovať ako regulátor, ktorý ohraničuje rozsah imunitnej reakcie v periférnych tkanivách (Tracey, 2007).

Stimulácia nervus vagus alebo aplikácia agonistov $\alpha 7$ -nikotínových receptorov neinhibuje iba syntézu TNF- α , ale aj syntézu IL-1 β , IL-6, IL-8 a HMGB1. Transdukcia signálu $\alpha 7$ -nikotínovými receptormi je v neurónoch modulovaná prostredníctvom aktivácie ionotropných kanálov. Zatiaľ nie je jasné, či rovnaký mechanizmus slúži aj na kontrolu uvoľňovania cytokínov z imunitných buniek. Interakcia medzi ligandom a receptorom na bunkách exprimujúcich cytokíny vedie k poklesu nukleárnej translokácie NF- κ B a k aktivácii transkripčného faktora STAT3 v dôsledku jeho fosforylácie, ktorú uskutočňuje JAK2 (Gallowitsch-Puerta a Pavlov, 2007).

Protizápalové pôsobenie eferentných dráh nervus vagus je vo väčšine animálnych štúdií pripisované jeho inhibičnému pôsobeniu na činnosť makrofágov. Vychádza otázka, či cholinergická protizápalová dráha ovplyvňuje aj iné typy imunitných buniek. Možnou odpoveďou je prítomnosť $\alpha 7$ nAChR aj u ďalších imunologicky kompetentných buniek, ako sú lymfocyty a mikroglia. Nie je preto vylúčené, že ich činnosť je regulovaná cholinergickou protizápalovou dráhou. Dôkazom nepretržitej inhibície činnosti T-lymfocytov prostredníctvom nikotínových receptorov vagových dráh je experiment, v ktorom sa uskutočnila subdiafragmatická vagotómia u myši, následkom ktorej CD4⁺ T bunky, izolované zo sleziny, vykazovali vyššiu mieru proliferácie a produkovali viac prozápalových cytokínov (napr. TNF- α a IFN- γ) počas *in vitro* stimulácie. Po podaní nikotínu došlo k obnoveniu reaktivity týchto buniek na kontrolné hodnoty. Na druhej strane, podanie antagonistov nikotínových receptorov malo podobné účinky ako vagotómia. Zapojenie nervus vagus v regulácii imunitných reakcií je teda rozsiahlejšie ako sa pôvodne predpokladalo (Karimi a spol., 2010).

Prehľad štúdií, skúmajúcich cholinergickú protizápalovú dráhu

Účinky cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus sa študujú v rôznych animálnych modeloch chorôb, pričom sa využíva elektrická, chemická a mechanická stimulácia nervus vagus, metódy vagotómie a podanie farmák, ktoré ovplyvňujú cholinergickú neurotransmisiu (tab.6).

Nervus vagus a horúčka

Jednou zo základných reakcií, ktoré vyvoláva imunitný systém, je horúčka. Dlhú dobu sa predpokladalo, že signály, ktoré sa podieľajú na vzniku horúčky v dôsledku infekcie sú prenášané výhradne humorálnymi dráhami, konkrétne systémovou cirkuláciou. Až experimenty, v ktorých sa sledoval vplyv subdiafragmatickej vagotómie na vznik horúčky, preukázali významné postavenie aferentných dráh nervus vagus v aktivácii procesov vedúcich k vzniku horúčky.

Viaceré experimentálne práce preukázali významné zapojenie nervus vagus v procesoch spojených s horúčkou. Príkladom je intravenózna aplikácia bakteriálneho lipopolysacharidu, ktorá vedie k rýchlemu vzostupu PGE_2 v hypotalamických termoregulačných štruktúrach ešte pred tým, ako cytokíny, ktoré tento vzostup tiež indukujú, dosiahnu v krvi detekovateľné hodnoty (Blatteis a spol., 2000). Predpokladá sa, že práve aferentné dráhy nervus vagus prenášajú signály, zodpovedné za vznik horúčky. Tieto úvahy podporujú nasledujúce fakty:

- infúzia $\text{IL-1}\beta$ do portálnej hepatálnej vény vedie k zvýšeniu aktivity v aferentných dráhach nervus vagus u potkanov,
- subdiafragmatická vagotómia blokuje zvýšenie teploty, vyvolanej intravenóznym podaním malého množstva lipopolysacharidu a vzostup hladín PGE_2 v preoptickej hypotalamickej oblasti,
- subdiafragmatická vagotómia blokuje vzostup teploty po intraperitoneálnom podaní $\text{IL-1}\beta$,
- paragangliá hepatálnych vetiev nervus vagus obsahujú receptory pre $\text{IL-1}\beta$ a LPS,

Patologický stav/model choroby	Typ intervencie (pokusné zviera)	Pozorované zmeny	Referencie
Zápalové ochorenie čriev	Vagotómia a podanie nikotínu (myši)	Zhoršenie indexu aktivity choroby, makroskopického a histologického skóre, aktivity myeloperoxidázy a tkanivovej koncentrácie IL-1 β , IL-6 a TNF- α u vagotomovaných zvierat, opačný efekt po podaní nikotínu.	(Ghia a spol., 2006)
Intoxikácia ricínom	Podanie nikotínu (myši)	Oneskorenie a redukcia ricínom spôsobenej mortality.	(Mabley a spol., 2009)
Endotoxémia a polymikrobiálna sepsa	Transkutánná VNS (myši)	Zlepšenie prežívania, inhibícia plazmatických hladín TNF- α a HMGB1.	(Huston a spol., 2007)
Endotoxémia	VNS (potkany)	Inhibícia prokoagulačných reakcií.	(van Westerloo a spol., 2006b)
Endotoxémia a závažná sepsa	Podanie GTS-21 (myši)	Zlepšenie prežívania, inhibícia uvoľňovania TNF- α a HMGB1.	(Pavlov a spol., 2007)
Pankreatitída	Unilaterálna cervikálna vagotómia, podanie GTS-21 a mekamilamínu (myši)	Vagotómia a mekamilamín zhoršili priebeh pankreatitídy, GTS-21 jej priebeh zlepšil (sledované parametre: histologický obraz, edém, plazmatické hydroxylázy, IL-6).	(van Westerloo a spol., 2006b)
Septická peritonitída	Unilaterálna cervikálna vagotómia a podanie nikotínu (myši)	Zvýšenie uvoľňovania cytokínov v dôsledku vagotómie, inhibícia po podaní nikotínu.	(van Westerloo a spol., 2005)
Reumatoidná artritída	Podanie acetylcholínu (<i>in vitro</i>)	Inhibícia exprese cytokínov ľudskými fibroblastom podobnými synoviocyty po aktivácii $\alpha 7nAChR$.	(Waldburger a spol., 2008b)
Kolagénom indukovaná artritída	Vagotómia a podanie nikotínu (myši)	Exacerbácia artritídy u zvierat s vagotómiou, inhibičný vplyv nikotínu na priebeh artritídy.	(van Maanen a spol., 2009a)

Tabuľka 6. Prehľad štúdií, skúmajúcich pôsobenie cholinergickej protizápalovej dráhy v rôznych modeloch chorôb u experimentálnych zvierat. ACTH – adrenokortikotropný hormón; GTS-21 – agonista α -7 nikotínových receptorov; HMGB1 – high-mobility group box 1; VNS – elektrická stimulácia nervus vagus; $\alpha 7nAChR$ – α 7-podjednotka nikotínových receptorov.

pokračovanie tabuľky 6

Patologický stav/model choroby	Typ intervencie (pokusné zviera)	Pozorované zmeny	Referencie
Hemorágia	Podanie ACTH (1-24) a vagotómia (potkany)	Zníženie mortality po podaní ACTH (1-24), tento účinok bol eliminovaný vagotómiou.	(Guarini a spol., 2004)
Pooperačný ileus	VNS (myši)	Miernejší priebeh ilea.	(de Jonge a spol., 2006)
Kolitída	Podanie inhibítorov acetylcholínerázy (potkany)	Zníženie makroskopického skóre poškodenia hrubého čreva.	(Miceli a Jacobson, 2003)
Ischemicko-reperfúzne poškodenie myokardu	ACTH (potkany)	Protektívny vplyv na poškodenie myokardu.	(Mioni a spol., 2005)
Ischemicko-reperfúzne poškodenie (suprarenálny aortálny klamp)	VNS (potkany)	Zníženie syntézy TNF, zabránenie rozvoja šoku.	(Bernik a spol., 2002)

- IL-1 β a PGE₂ indukujú expresiu c-Fos, IL-1RI a receptorov PGE (EP₃) v ganglion nodosum (Blatteis a spol., 1998).

Existuje štúdia, ktorá nepotvrdila úlohu nervus vagus v indukcii horúčky po podaní LPS. Uvedené nejednoznačnosti môžu byť dôsledkom rozdielov v dávke a spôsobe aplikácie LPS, dĺžke časového intervalu, ktorý ubehol od vagotómie a iných faktorov (Hansen a spol., 2000).

Septický šok

Sprievodným znakom septického šoku je nadmerná aktivácia imunitných buniek. V experimentoch bol preukázaný prospešný vplyv aktivácie descendntných dráh nervus vagus na priebeh septického šoku u laboratórnych zvierat. Elektrická stimulácia descendntných dráh nervus vagus signifikantne obmedzila rozvoj hypotenzie u potkanov, u ktorých bol septický šok indukovaný ligáciou céka a jeho následnou punkciou (model polymikrobiálnej sepsy), zmiernila tiež poškodenie tkaniva pečene a znížila plazmatické hladiny TNF- α . Podobný efekt bol

docielený aj podaním inhibítora acetylcholinesterázy (tetrahydroaminoakridínu). Naopak, podanie antagonistu nikotínových receptorov (α -bungarotoxínu) signifikantne obmedzilo inhibičný vplyv elektrickej stimulácie nervus vagus na priebeh zápalovej reakcie počas septického šoku (Song a spol., 2008).

Počas sepsy dochádza k narušeniu bariérových funkcií v tráviacom trakte, čo má za následok bakteriálnu translokáciu a zvýšenie permeability mukózy pre hydrofilné molekuly. Pokles bariérových funkcií je následne spojený so zvýšením systémového zápalu a dysfunkciou orgánov. Preto sa v animálnom experimente sledoval účinok intravenózne aplikácie ghrelínu potkanom po ligácii a punkcii céka. Zistilo sa, že podanie ghrelínu znížilo sérové hladiny HMGB1 a zmiernilo dysfunkciu bariéry tráviaceho traktu počas sepsy prostredníctvom aktivácie nervus vagus na centrálnej úrovni (Wu a spol., 2009).

Na prospešnom účinku zvýšenej cholinergickej transmisie počas šoku sa môžu podieľať aj deje prebiehajúce na úrovni mikrocirkulácie, kde dochádza k endotelovej dysfunkcii. Poškodenie endotelu je charakterizované štrukturálnymi a funkčnými zmenami, ktoré prispievajú k vzniku edému. V experimentoch sa sledoval vplyv podania fyzostigmínu (inhibítora cholinesterázy) na mikrocirkuláciu počas experimentálnej endotoxémie u potkanov. Ako markery endotelovej dysfunkcie sa sledovali mikrovaskulárne hemodynamické zmeny, eflux makromolekúl a interakcie medzi leukocytmi a endotelom v mezenterických postkapilárnych venulách s použitím intravitálnej mikroskopie. Podanie fyzostigmínu pred alebo po vyvolaní endotoxémie lipopolysacharidom výrazne znížilo eflux makromolekúl, obmedzilo interakcie medzi leukocytmi a endotelom, a pôsobilo tak protektívne na poškodenie endotelu malých ciev počas endotoxémie. Uvedené nálezy poukazujú na význam cholinergickej transmisie počas septického šoku a naznačujú možné klinické využitie fyzostigmínu v liečbe tohto závažného stavu (Peter a spol., 2010).

Bakteriálna peritonitída

Zapojenie mechanizmov protizápalového pôsobenia nervus vagus nemusí byť v každej situácii prospešné. Dokumentuje to experiment, v ktorom sa sledoval vplyv vyradenia $\alpha 7$ podjednotky nikotínových receptorov na účinnosť imunitných protibakteriálnych reakcií u myší, ktorým boli intraperitoneálne aplikované baktérie *Escherichia coli*. Dvadsať ho-

dín po aplikácii baktérií neboli prakticky u žiadnej z myší s vyradenou podjednotkou $\alpha 7nAChR$ v peritoneu detekovateľné *E. coli* a ich krvné kultúry boli tiež negatívne. Naopak, u kontrolných myší boli v mieste aplikácie prítomné podané baktérie vo veľkom množstve a bola u nich preukázaná bakteriémia. Množstvo baktérií v pečeni, slezine, obličkách a pľúcach bolo navyše výrazne nižšie u myší s vyradenou podjednotkou $\alpha 7nAChR$ a tieto zvieratá vykazovali zníženú zápalovú reakciu, čo odrážal pokles počtu infiltrujúcich neutrofilov v tekutine získanej lavážou peritoneálnej dutiny a nižšie hladiny cirkulujúcich cytokínov. Dve hodiny po aplikácii baktérií, keď bolo množstvo baktérií stále rovnaké u oboch skupín myší, vykazovali myši s vyradenou $\alpha 7$ podjednotkou nikotínových receptorov výraznejší influx neutrofilov do peritoneálnej dutiny. Uvedené nálezy preukázali, že vyradenie $\alpha 7$ podjednotky nikotínových receptorov je spojené s intenzívnejším odstraňovaním baktérií *E. coli*, aplikovaných intraperitoneálne, v dôsledku rýchlejšieho vstupu neutrofilov do miesta infekcie. Aktivácia $\alpha 7$ podjednotky nikotínových receptorov môže mať teda za určitých situácií nepriaznivý vplyv na obranu organizmu proti invadujúcim baktériám (Giebelen a spol., 2008).

V ďalšom experimente sa porovnával účinok VNS a intraperitoneálneho podania nikotínu na poškodenie pľúc a mortalitu potkanov, u ktorých sa indukovala peritonitída punkciou ligovaného céka. Zatiaľ čo VNS predĺžila prežívanie, podanie nikotínu zvýšilo infiltráciu tkaniva pľúc polymorfonukleárnymi leukocytmi a znížilo prežívanie potkanov. Predpokladá sa, že podanie nikotínu vedie k narušeniu odstraňovania baktérií a okrem toho nikotín pôsobí systémovo, čo sa môže podieľať na znížení imunitnej reaktivity (Boland a spol., 2010). Keďže VNS vykazovala prospešný účinok, je pravdepodobné, že v porovnaní s intraperitoneálnym podaním nikotínu ovplyvňujú eferentné dráhy nervus vagus aktivitu imunitných buniek selektívnejšie.

Hemoragický šok

Aj napriek pokrokom, ktoré dosiahla urgentná medicína, predstavuje ťažký stupeň hemorágie častú príčinu úmrtí pacientov. Na liečbu sa používajú konvenčné resuscitačné roztoky, ktoré sú pripravené tak, že obnovujú tkanivovú perfúziu, avšak nedokážu zabrániť zápalovej reakcii vznikajúcej počas resuscitácie (Cai a spol., 2009).

V animálnom modeli hemoragického šoku u potkanov bolo preukázané, že aktivácia eferentných dráh nervus vagus po podaní ACTH pozitívne ovplyvnila priebeh šoku pravdepodobne tým, že obmedzila od NF- κ B závislú systémovú zápalovú odpoveď prostredníctvom aktivácie cholinergickej protizápalovej dráhy (Guarini a spol., 2003; Guarini a spol., 2004). Prežívanie laboratórnych zvierat počas hemoragického šoku zlepšila aj aplikácia agonistu α 7-podjednotky nikotínových receptorov (GTS-21). GTS-21 znížila tvorbu zápalových mediátorov TNF- α a HMGB1, ktoré pôsobia okrem iného aj kardioinhibične. Uvedené nálezy naznačujú, že špecifickí agonisti α 7-podjednotky nikotínových receptorov, prípadne látky aktivujúce cholinergickú protizápalovú dráhu (napr. ACTH), predstavujú účinné protizápalové látky, ktoré môžu zlepšiť prežívanie pacientov s hemoragickým šokom (Cai a spol., 2009; Giuliani a spol., 2010).

Ischemicko-reperfúzne poškodenie tkanív

Zápalové procesy zohrávajú významnú úlohu v mechanizmoch ischemicko-reperfúzneho poškodenia tkanív a orgánov. Počas ischémie a následnej reperfúzie dochádza k zvýšenej produkcii voľných radikálov, aktivácii transkripčných faktorov (napr. NF- κ B), produkcii prozápalových mediátorov (napr. TNF- α) a indukciu sekundárnych zápalových mediátorov (napr. chemokíny a adhezívne molekuly), ktoré sa podieľajú na tkanivovom poškodení (Husted a Lentsch, 2005). Aktivácia protizápalovej dráhy nervus vagus významnou mierou ovplyvňuje dopad ischemicko-reperfúzneho poškodenia na činnosť organizmu, a to na lokálnej úrovni, aj na úrovni organizmu ako celku. Elektrická a chemická stimulácia eferentných cholinergických dráh nervus vagus obmedzuje vzostup voľných radikálov v krvi (Mioni a spol., 2005) a má protektívny vplyv na ischemicko-reperfúzne poškodenie srdca a pečene (Bazzani a spol., 2002; Bernik a spol., 2002). Podanie agonistov nikotínových receptorov potkanom pred indukciou ischemicko-reperfúzneho poškodenia oboch obličiek viedlo k signifikantnému zníženiu renálnej dysfunkcie a tubulárnej nekrózy. Došlo tiež k signifikantnému poklesu expresie TNF- α a leukocytárnej infiltrácie tkaniva obličiek (Yeboah a spol., 2008). V inej štúdii sa u potkanov sledoval vplyv ischemicko-reperfúzneho poškodenia obličiek na expresiu podjednotky α 7nAChR a aktivitu STAT3 dráhy. Po ischemicko-reperfúznom intervale došlo

k vzostupu v expresii $\alpha 7nAChR$, pričom podanie nikotínu pred ischémiou ich množstvo redukovalo. Ischemicko-reperfúzne poškodenie obličiek viedlo k aktivácii STAT3 dráhy, pričom podanie nikotínu pred ischémiou jej aktivitu znížilo (Yeboah a spol., 2008b). Uvedené nálezy poukazujú na zmeny v cholinergickej transmisii v obličkách, ku ktorým dochádza v dôsledku pôsobenia ischémie. Je možné, že ide o kompenzačnú reakciu, ktorá môže predstavovať nový terapeutický cieľ, zameraný na obmedzenie negatívnych dôsledkov ischémie tkaniva obličiek.

Protizápalové pôsobenie nervus vagus môže zohrávať úlohu aj pri ischemicko-reperfúznom poškodení myokardu (Xiong a spol., 2009b). V animálnom experimente sa sledoval účinok podania analógu melanokortínu ($[Nle4, D-Phe7]\alpha$ -37 melanocyty stimulujúci hormón; NDP- α -MSH) a prerušenia vagových dráh na zápalové a apoptotické markery a rozsah infarktu v modeli predĺženej ischémie/reperfúzie myokardu. Intravenózne podanie NDP- α -MSH malo za následok zníženie TNF- α a aktivity c-jun N-terminálnej kinázy a kaspázy 3 a výraznú aktiváciu antiapoptoticky extracelulárne signálom regulovaných kináz 1/2 a následnú redukciiu rozsahu infarktu. Bilaterálna cervikálna vagotómia obmedzila pozitívny účinok NDP- α -MSH. Uvedené nálezy poukazujú na to, že melanokortíny modulujú zápalovú a apoptotickú kaskádu, spustenú dlhšie trvajúcou ischémiou/reperfúziou a redukujú veľkosť infarktu prostredníctvom aktivácie cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus (Ottani a spol., 2010).

Dysfunkcia orgánov a imunitná reakcia v dôsledku termálneho poškodenia tkanív

Termálne poškodenie tkanív vyvoláva tvorbu cytokínov. Preto sa u potkanov sledoval vplyv elektrickej stimulácie nervus vagus na termálne poškodenie, v ktorom sa dosahuje 30 % popálenia povrchu tela prostredníctvom 40-sekundovej expozície kože chrbta vode s teplotou 60°C. Popálenie vyvolalo signifikantné zvýšenie TNF- α , IL-1 β a IL-6 v plazme a tkanive pečene a srdca. Elektrická stimulácia cervikálneho úseku nervus vagus tento vzostup prozápalových cytokínov v plazme a orgánoch výrazne znížila (Niederbichler a spol., 2009).

V ďalšom animálnom experimente sa sledoval vplyv vagotómie, VNS a podania antagonistu muskarínových a nikotínových receptorov na hemodynamické parametre, morfológické zmeny v pľúcach, krvné plyny,

kyselinu mliečnu a cytokíny u potkanov exponovaných termálnemu poškodeniu na 40 % povrchu tela. VNS signifikantne zvýšila hodnoty stredného krvného tlaku a srdcovej frekvencie, znížila infiltráciu interstícia pľúc a alveolárnych priestorov zápalovými bunkami a obmedzila vzostup plazmatických hladín TNF- α a IL-6. Zatiaľ čo podanie antagonistu nikotínových receptorov pred VNS výrazne obmedzilo prospešný účinok VNS, podanie antagonistov muskarínových receptorov pred zahájením VNS takýto účinok nemalo (Song a spol., 2010).

Stimulácia nervus vagus môže predstavovať nový terapeutický postup, zameraný na obmedzenie orgánovej dysfunkcie a imunitnej reakcie u pacientov s popáleninami, pričom na prospešnom účinku VNS sa podieľa aktivácia nikotínových receptorov.

Úloha sleziny v cholinergickej protizápalovej dráhe

Slezina má kľúčové postavenie v mechanizmoch, ktoré sa podieľajú na obmedzení syntézy cytokínov po aktivácii eferentných dráh nervus vagus. Z hľadiska úlohy sleziny v zápalových reakciách je významným fakt, že endotoxín sa viaže na makrofágy predovšetkým v slezine a pečeni, čím vyvoláva okamžitú cytokínovú reakciu. Slezina je počas endotoxémie hlavným zdrojom hepatálneho a systémového TNF- α . Novosyntetizovaný TNF- α sa uvoľňuje do splenických vén, ktoré odvádzajú krv do pečene a odtiaľ sa dostáva do systémovej cirkulácie. Stimulácia nervus vagus u myši inhibuje syntézu TNF- α v slezine, pečeni a znižuje aj plazmatické hladiny tohto cytokínu. Táto inhibícia sa nevyskytuje u myši s vyradeným génom pre $\alpha 7$ nAChR. Splenektómia signifikantne redukuje hladiny TNF- α v pečeni a plazme, stimulácia nervus vagus u týchto zvierat však už ďalšiu redukciu hladín TNF- α nevyvoláva. Predpokladá sa preto, že lymfoidné kompartmenty sleziny predstavujú miesto, prostredníctvom ktorého eferentné dráhy nervus vagus uplatňujú cholinergický protizápalový účinok (Huston a spol., 2006). Nezodpovedanou otázkou zostáva mechanizmus účinku nervus vagus na činnosť sleziny, nakoľko vagová inervácia sleziny nie je stále jednoznačne akceptovaná. Jednou z možností je, že nervus vagus ovplyvňuje aktivitu sleziny nepriamo, prostredníctvom modulácie činnosti sympatikového nervového systému. Ako bolo uvedené vyššie, nervus vagus inervuje niektoré abdominálne sympatikové gangliá, čo môže vytvárať podklad pre nepriamu

moduláciu aktivity imunitných buniek sleziny vagon prostredníctvom modulácie aktivity sympatikových nervov, inervujúcich tkanivo sleziny.

Nedávno publikované štúdie preukázali, že cholinergické signály potláčajú expresiu adhezívnych molekúl a tvorbu chemokínov endotelovými bunkami a obmedzujú migráciu leukocytov počas zápalu. Otázne je, akým mechanizmom nervus vagus reguluje tieto procesy, keď neinervuje endotelové bunky. Experiment, v ktorom sa skúmala migrácia leukocytov preukázal, že slezina, ktorá predstavuje kľúčovú zložku cholinergickej modulácie tvorby cytokínov, je nevyhnutná pre vagon sprostredkovanú reguláciu aktivity a migrácie neutrofilov. Podanie nikotínu, agonistu cholinergickej protizápalovej dráhy, signifikantne obmedzilo množstvo CD11b a β_2 -integrínu, zapojeného do bunkovej adhézie a leukocytovej chemotaxie, na povrchu neutrofilov. Tento účinok si vyžaduje prítomnosť sleziny. Podobne, stimulácia nervus vagus signifikantne obmedzila množstvo CD11b na povrchu neutrofilov iba v prítomnosti intaktnej a inervovanej sleziny. Tieto štúdie preukázali, že moduláciu migrácie leukocytov prostredníctvom cholinergickej signalizácie v slezine zabezpečuje centralizovaná neuronálna dráha, ktorá umožňuje obmedziť nadmernú akumuláciu neutrofilov v mieste zápalu. Aktivácia tohto mechanizmu môže mať významný terapeutický potenciál v prevencii poškodenia tkanív počas zápalu (Huston a spol., 2009).

Možnosti aktivácie protizápalovej dráhy nervus vagus

Mechanizmy podieľajúce sa na protizápalovom pôsobení nervus vagus možno aktivovať dvoma spôsobmi: aktiváciou neuronálnych štruktúr súvisiacich s protizápalovou dráhou nervus vagus, alebo priamym ovplyvnením cholinergickej transmisie prostredníctvom aktivácie $\alpha 7$ -nikotínových receptorov imunitných buniek.

Cholinergickú protizápalovú dráhu nervus vagus možno aktivovať elektrickou, chemickou alebo mechanickou stimuláciou descendných dráh nervus vagus.

- Elektrická stimulácia predstavuje invazívny zásah. Uvažuje sa, že aj pri elektrostimulačnej liečbe epilepsie prostredníctvom implantovaných stimulátorov nervus vagus dochádza okrem aktivácie ascendentných dráh nervus vagus aj k aktivácii cholinergickej protizápalovej dráhy (podrobnejšie pozri kapitolu 15).

- Chemicky možno protizápalovú dráhu nervus vagus aktivovať intracerebroventrikulárnym podaním ACTH a látkou označovanou ako CNI-1493.
- Mechanickou transkutánnou masážou je možné indukovať protizápalové pôsobenie nervus vagus (Bauhofer a Torossian, 2007). Zdá sa, že protizápalové dráhy nervus vagus vykazujú nízky aktivačný prah v porovnaní s ďalšími dráhami prechádzajúcimi v nervus vagus. Mechanická stimulácia nervus vagus nízkej intenzity aktivuje protizápalový mechanizmus bez toho, aby sa výraznejšie zmenil tonus dráh inervujúcich srdce a ďalšie orgány (Huston a spol., 2007). Experimentálne bolo preukázané, že protizápalové pôsobenie vagu je možné indukovať aj natiahnutím vagu v krčnej oblasti (Zhang a spol., 2008).

Na druhej strane, pôsobenie cholinergickej protizápalovej dráhy môžu inhibovať zvýšené plazmatické hladiny adrenalínu. Zvýšená sekrecia katecholamínov sprevádza dokonca mierne poškodenie tkanív a infekciu. Adrenalin uvoľnený počas týchto situácií pôsobí protizápalovo, čo preukázali pozorovania zníženej tvorby prozápalových mediátorov počas systémovej zápalovej reakcie, indukovanej podaním lipopolysacharidu. Je však potrebné brať do úvahy fakt, že zatiaľ čo akútne podanie adrenalínu má protektívny účinok proti zápalovým podnetom, pretrvávajúce zvýšené hladiny adrenalínu môžu, naopak, viesť k zvýšenej imunitnej reakcii na následné imunitné podnety pravdepodobne v dôsledku inhibície protizápalového pôsobenia nervus vagus (Jan a spol., 2009).

Aktivácia na centrálnej úrovni

Vzťahy medzi aferentnými a eferentnými vláknami nervus vagus, ktoré sa podieľajú na jeho protizápalovom účinku, nie sú podrobnejšie popísané. Predpokladá sa, že štruktúry CNS zapojené do regulácie homeostázy a neuroendokrinnej modulácie (napr. mozgový kmeň, hypotalamus) môžu regulovať eferentné protizápalové pôsobenie nervus vagus v nadväznosti na aferentný prenos signálov o periférnom zápale. Aktivita cholinergickej protizápalovej dráhy je regulovaná viacerými štruktúrami mozgu. Experimentálne štúdie preukázali, že tieto štruktúry sú aktivované muskarínovými agonistami a ACTH (Andersson, 2005; Wu

a spol., 2008). Cholinergickú protizápalovú dráhu je možné aktivovať stimuláciou muskarínových receptorov v mozgu, aj prostredníctvom podania centrálne účinkujúcich inhibítorov acetylcholinesterázy. Uvažuje sa, že ich podanie je možné využiť na inhibíciu nadmernej zápalovej reakcie (Pavlov a spol., 2009). Ďalšou látkou, ktorá aktivuje protizápalové pôsobenie nervus vagus, je ghrelín. Či už periférne alebo centrálne podaný ghrelín znižuje plazmatické hladiny HMGB1 počas septického šoku u potkanov a podieľa sa na obnove bariérových funkcií čreva. Trunkálna vagotómia zabraňuje uvedeným účinkom ghrelínu (Fink, 2009; Wu a spol., 2009).

V animálnom experimente bolo preukázané, že cholinergickú protizápalovú dráhu je možné centrálne aktivovať intratekálnym podaním inhibítora p38 MAP kinázy. Intratekálne podanie tohto inhibítora zvyšuje variabilitu srdcovej frekvencie (HRV), marker aktivity eferentných dráh nervus vagus (Waldburger a spol., 2008a). Uvedený postup sa javí vhodnejším pre klinické využitie aktivácie cholinergickej protizápalovej dráhy ako intracerebrálna aplikácia látok stimulujúcich túto dráhu.

Aktivácia na periférnej úrovni

Protizápalové pôsobenie vagu možno napodobniť zvýšením cholinergickej signalizácie, konkrétne podaním neselektívnych (napr. nikotín), alebo selektívnych agonistov $\alpha 7$ -nikotínových receptorov (napr. látka GTS-21, označovaná aj ako DMXB alebo DMXB-A; Johnston a Webster, 2009). Okrem toho je možné dosiahnuť zvýšenú aktiváciu $\alpha 7$ -nikotínových receptorov aj podaním inhibítorov acetylcholinesterázy (Nizri a spol., 2007). Podávanie nikotínu predstavuje rozšírený spôsob štúdia protizápalového pôsobenia nervus vagus. Bolo dokázané, že nikotín u experimentálnych zvierat inhibuje zápalové procesy spojené so sepsou, endotoxínom indukovanou uveitídou a ďalšími zápalovými stavmi (Chi a spol., 2007).

Protizápalovú dráhu nervus vagus možno aktivovať aj sprostredkovanne, perorálnym podaním vyšších nenasýtených kyselín. Takáto forma aktivácie má významné dôsledky za fyziologických, ale aj patologických podmienok (Tracey, 2005). V minulosti sa predpokladalo, že prospešný účinok nenasýtených mastných kyselín je prevažne výsledkom ich interakcie s lipidmi bunkových membrán a zásahu do biosyntézy eikozanoidov (Calder a Grimble, 2002; Calder, 2003, 2006). Zistilo sa, že

chronický príjem nenasýtených mastných kyselín ovplyvňuje aj ďalšie procesy a vedie k modulácii choroby sprevádzajúceho správania (sickness behavior), ovplyvňuje lokomočnú aktivitu a plazmatické hladiny ACTH u zvierat exponovaných IL-1 β (Miguelé a spol., 2006). Okrem toho bolo dokázané, že príjem mastných kyselín vedie k aktivácii protizápalového pôsobenia nervus vagus u experimentálnych zvierat (Das, 2000; Luyer a spol., 2005). Štúdia, ktorú uskutočnil Luyer s kolektívom (Luyer a spol., 2005) preukázala, že príjem mastných kyselín viedol k redukcii plazmatických hladín TNF- α a IL-6 u potkanov vystavených hemorágií. Na objasnenie protizápalového pôsobenia mastných kyselín uskutočnil Luyer niekoľko experimentálnych zásahov. Zistil, že vagotómia signifikantne znížila inhibičný efekt vysokotukovej stravy na hemorágiou indukovaný vzostup plazmatických hladín TNF- α a IL-6. Tieto údaje poukazujú na to, že mastné kyseliny znižujú vzostup plazmatických hladín prozápalových cytokínov prostredníctvom aktivácie nervus vagus. Na objasnenie procesov, zodpovedných za aktiváciu nervus vagus prijatými mastnými kyselinami uskutočnil experiment, v ktorom podal potkanom antagonistu cholecystokinínových (CCK) receptorov. Aplikácia antagonistov CCK receptorov potkanom, kŕmeným vysokotukovou potravou, zabránila mastnými kyselinami indukovanej supresii TNF- α a IL-6 počas hemoragického šoku. Dokázal tiež, že protektívny vplyv vysokotukovej enterálnej diéty na zápalom indukovanú zmenu črevnej permeability bol obmedzený nielen vagotómiou a aplikáciou antagonistov CCK receptorov, ale aj podaním antagonistov nikotínových receptorov. To znamená, že mastné kyseliny aktivujú protizápalovú dráhu nervus vagus. Zásadnú úlohu v aktivácii týchto dráh mastnými kyselinami zohráva CCK (Luyer a spol., 2005). Aj ďalšie experimenty preukázali, že CCK, uvoľňovaný po prijímaní mastných kyselín vedie k stimulácii senzitivných zakončení nervus vagus (Simasko a Ritter, 2003; Covasa, 2006; Peters a spol., 2006). Na význam CCK ako transdukčného signálu medzi prijatými mastnými kyselinami a cholinergickou protizápalovou dráhou poukazuje aj fakt, že aplikácia CCK vyvoláva protizápalové pôsobenie v experimentálnom modeli kolitídy indukovanej podávaním kyseliny salicylovej. Perivagálna aplikácia kapsaicínu tento preventívny účinok CCK významne obmedzila (Bozkurt a spol., 2003).

Na fakt, že príjem nenasýtených mastných kyselín môže indukovať protizápalové zmeny prostredníctvom cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus aj u človeka, poukazujú nálezy zmien variability srd-

covej frekvencie u ľudí, ktorí prijímali potravu s vyšším obsahom ω -3 nenasýtených kyselín. Zmenená variabilita srdcovej frekvencie u týchto jedincov naznačuje zvýšenú aktivitu nervus vagus (Mozaffarian a spol., 2008).

Aktivácia protizápalového pôsobenia nervus vagus príjmom nenasýtených mastných kyselín môže predstavovať účinný a nenáročný terapeutický postup, použiteľný pri liečbe chorôb so zápalovou zložkou v etiopatogenéze.

Posttraumatická imunosupresia ako dôsledok aktivácie protizápalových dráh nervus vagus ?

U pacientov s traumatickým poranením mozgu dochádza k zníženiu imunitnej reaktivity, čo má za následok zvýšenú náchylnosť na infekcie. Imunosupresia v dôsledku poškodenia CNS má za cieľ obmedziť prípadnú reakciu imunitného systému počas situácií, kedy sú epitopy tkanív CNS vystavené bunkám imunitného systému (Dirnagl a Schwab, 2009).

Traumatické poškodenie mozgu je sprevádzané zvýšenou aktivitou nervus vagus. Predpokladá sa, že práve zvýšená aktivita nervus vagus u pacientov s traumatickým poranením mozgu je faktorom, ktorý sa môže podieľať na „paralýze“ imunitných funkcií prostredníctvom nadmernej aktivácie cholinergickej protizápalovej dráhy. Táto dráha môže znižovať prozápalové pôsobenie látok označených ako alarmíny, ktoré sa endogénne uvoľňujú práve v dôsledku pôsobenia mechanickej traumy. Zatiaľ čo krátkodobá aktivácia cholinergickej protizápalovej dráhy môže mať ochranný účinok, jej dlhodobá aktivácia môže významne narušiť schopnosť organizmu reagovať na infekciu. Je možné predpokladať, že farmakologické ovplyvnenie cholinergickej protizápalovej signalizácie môže predstavovať cieľ terapie, zameranej na prevenciu infekčných komplikácií u pacientov s traumatickým poranením mozgu (Kox a spol., 2008).

Na rozdiel od vyššie uvedených údajov poukazuje iná štúdia na pozitívny vplyv stimulácie nervus vagus v experimentálnom modeli traumatického poškodenia mozgu. Traumatické poškodenie mozgu je sprevádzané gastrointestinálnou dysfunkciou a zvýšením črevnej permeability. Elektrická stimulácia vagu u myši, u ktorých sa vyvolalo traumatické poškodenie mozgu, obmedzila vzostup črevnej permeability u týchto

zvierat a zvýšila aktivitu enterických gliových buniek (Bansal a spol., 2010).

Vplyv traumatického poranenia mozgu môže prostredníctvom signalizácie, vedenej vláknami nervus vagus rozdielne ovplyvňovať reakcie, súvisiace s aktivitou imunitných buniek a činnosťou gastrointestinálneho traktu.

Tvorba protilátok proti $\alpha 7$ -nikotínovým receptorom a účinnosť protizápalového mechanizmu nervus vagus

Myastenia gravis je choroba, pri ktorej sa tvoria protilátky proti nikotínovým receptorom na neuromuskulárnych spojeniach. Pri niektorých chorobných stavoch bola preukázaná tvorba protilátok viažucich sa na $\alpha 7$ -nikotínový podtyp receptorov (Watson a spol., 2005). Nie je však zrejmé, či u týchto pacientov dochádza k narušeniu protizápalového pôsobenia nervus vagus alebo dochádza ku kompenzačným zmenám. Na úlohu nervového systému v etiopatogenéze tejto choroby poukazuje fakt, že chirurgická denervácia sleziny viedla k signifikantnému poklesu závažnosti klinických prejavov choroby, poklesu množstva IgG a buniek uvoľňujúcich IFN- γ a k poklesu exprese mRNA pre cytokíny (Bakhiet a spol., 2006).

Význam cholinergickej protizápalovej dráhy v humánnej medicíne

Je potrebné brať do úvahy, že väčšina údajov o prospešnom účinku stimulácie descendentných dráh nervus vagus bola získaná z animálnych štúdií. Ďalším nevyhnutným krokom je preskúmanie protizápalového pôsobenia nervus vagus u ľudí.

Aj keď sa uvažuje o používaní nikotínu pri liečbe sepsy (Matthay a Ware, 2004), klinické údaje, ktoré by odôvodnili využitie tejto látky v humánnej medicíne, sú nedostatočné. V poslednom období bolo uverejnených niekoľko klinických štúdií, ktoré využívajú *ex vivo* metódy. Problematikou sa zaoberal Goldstein so spolupracovníkmi, ktorí došli k záverom, že cholinergický agonista inhibuje *ex vivo* lipopolysacharidom indukované uvoľňovanie TNF- α vo vzorkách krvi, získaných od pacientov so závažnou sepsou (Goldstein, 2007). Do pozornosti treba zobrať i prácu Lee a Afessa, ktorí preukázali zvýšenú mortalitu u kriticky chorých pacientov po podaní nikotínovej substitučnej liečby (Lee

a Afessa, 2007). Predpokladá sa, že výrazná aktivácia cholinergickej protizápalovej signalizácie (napr. v dôsledku podania nikotínu) počas patologických situácií spojených so zápalovou reakciou vedie k nadmernej inhibícii imunitných funkcií, čo má v konečnom dôsledku negatívny dopad na zdravotný stav pacienta (Kox a spol., 2007). Okrem toho má podaný nikotín viacero systémových účinkov, ktoré môžu mať nepriaznivý dopad na organizmus počas zápalu. Využitie cholinergickej protizápalovej dráhy v liečbe zápalových chorôb si bude vyžadovať vývoj takých metód, ktoré budú špecificky aktivovať protizápalovú dráhu, prípadne budú selektívne pôsobiť na $\alpha 7$ -nikotínové receptory.

Ďalším príkladom *ex vivo* štúdie je práca, v ktorej sa sledoval vplyv modulácie cholinergickej transmisie na reaktivitu imunitných buniek aktivovaných endotoxínom u pacientov s reumatoidnou artritídou. Podanie agonistov nikotínových receptorov (nikotínu alebo GTS-21) k stimulovaným krvným kultúram signifikantne znížilo tvorbu cytokínov u pacientov s reumatoidnou artritídou a u kontrolných jedincov, a to v podobnom rozsahu. Tento nález naznačuje, že u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí majú zníženú aktivitu nervus vagus, je možné farmakologicky ovplyvniť uvoľňovanie cytokínov prostredníctvom priamej farmakologickej aktivácie $\alpha 7$ -podjednotky nikotínových receptorov (Bruchfeld a spol., 2010). V ďalšom experimente sa dobrovoľníkom podával nikotín pred aktiváciou imunitného systému lipopolysacharidom. Bolo zistené, že po transkutánnom podaní nikotínu dochádza k zníženej teplotnej reakcii a k zvýšeniu hladín cirkulujúceho IL-10 a kortizolu v porovnaní s reakciou jedincov, ktorým bol podaný iba lipopolysacharid (Wittebole a spol., 2007).

Teória protizápalového pôsobenia nervus vagus ponúka humánnej medicíne novú interpretáciu výsledkov zvýšených plazmatických hladín CRP, IL-6 a TNF- α pri inzulínovej rezistencii, diabete 2. typu, hypertenzii, hyperlipidémiách, metabolickom syndróme a Alzheimerovej chorobe. Jedná sa o ochorenia charakterizované miernym systémovým zápalom, pri ktorých bola pozorovaná zvýšená aktivita plazmatických a tkanivových enzýmov butyrylcholinesterázy a acetylcholinesterázy, čo má za následok zníženie hladín acetylcholínu v plazme a tkanivách. Keďže acetylcholín predstavuje kľúčovú signálnu molekulu v mechanizme protizápalového pôsobenia nervus vagus, zvýšená aktivita enzýmov, ktoré inaktivujú molekuly acetylcholínu, môže mať za následok zvýšenú prozápalovú aktivitu imunitného systému (Das, 2007a).

Pri odhadoch účinku protizápalovej dráhy nervus vagus na činnosť organizmu, obzvlášť počas patologických stavov, je potrebné brať do úvahy dva dôsledky jej aktivácie:

- obmedzenie rozsahu zápalových procesov, čo má prospešný vplyv na priebeh septického a hemoragického šoku, ischemicko-reperfúzneho poškodenia tkanív a ďalších stavov, kedy nadmerná aktivácia imunitných buniek pôsobí poškodzujúco,
- inhibíciu imunitných funkcií, čo môže mať negatívny vplyv na obranu organizmu proti invadujúcim patogénom, napríklad v prvých štádiách bakteriálnej peritonitídy, alebo v období po prekonaní iktu.

Ďalším významným faktorom je kompartmentalizácia zápalovej reakcie počas sepsy. Protizápalové mediátory napríklad prevažujú v krvnom riečisku, čím obmedzujú vznik nových zápalových ložísk, ich prítomnosť v tkanivách však nie je vždy dostatočná na zabránenie vzniku poškodzujúcej zápalovej reakcie v rôznych kompartmentoch (Cavillon a Annane, 2006). Prospešnosť stimulácie protizápalového pôsobenia nervus vagus závisí od konkrétnejologickej situácie a je časovo podmienená. Kým v prvých štádiách zápalovej reakcie môže aktivácia cholinergickej protizápalovej dráhy pôsobiť negatívne, v neskorších štádiách môže naopak pôsobiť prospešne. Uvedené predpoklady podporuje štúdia, v ktorej sa sledovala aktivita parasymphatika u dobrovoľníkov, ktorým bola podaná očkovacia látka proti vírusu chrípky. Zistilo sa, že počas 48 hodín po stimulácii imunitného systému vakcináciou, t.j. po aktivácii zápalovej reakcie, bola aktivita parasymphatika znížená (Jae a spol., 2010). V kontexte pôsobenia protizápalovej dráhy nervus vagus možno teda predpokladať, že v prvých štádiách infekcie je aktivita cholinergickej protizápalovej dráhy inhibovaná do takej miery, aby mohlo dôjsť k adekvátnej zápalovej reakcii zameranej na odstránenie patogénnych mikroorganizmov. Následná aktivácia protizápalového pôsobenia nervus vagus zabráni pretrvávaniu zápalu, ktorý by v neskoršom období mohol spôsobovať poškodenie tkanív.

Aj na základe uvedených pozorovaní si bude overenie účinnosti mechanickej stimulácie nervus vagus, aktivácie cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus nenasýtenými vyššími masnými kyselinami, ako aj účinok podania agonistov $\alpha 7$ -podjednotiek nikotínových receptorov

na priebeh zápalových chorôb u ľudí vyžadovať ďalšie experimentálne a klinické štúdie.

Protizápalové pôsobenie iných cholinergických nervov

Acetylcholín je ako neurotransmitter uvoľňovaný v periférnych tkanivách okrem vagových postgangliových neurónov aj postgangliovými neurónmi ďalších kraniálnych parasymptatikových nervov (nervus oculo-motorius, nervus facialis a nervus glossopharyngeus) a postgangliovými neurónmi sakrálneho oddielu parasymptatika. Keďže väzba acetylcholínu na $\alpha 7$ -podjednotku nikotínových receptorov makrofágov vedie k inhibícii syntézy a uvoľňovania prozápalových cytokínov z týchto buniek, je možné, že aj vyššie uvedené parasymptatikové nervy modulujú zápalové procesy v tkanivách, ktoré inervujú. Kraniálne parasymptatikové nervy môžu ovplyvňovať zápal v tkanivách hlavy, zatiaľ čo sakrálne parasymptatikové nervy môžu modulovať priebeh zápalu v hrubom čreve a orgánoch panvy. Rozšírilo by sa tým spektrum tkanív, v ktorých by neuronálny acetylcholín pôsobil modulačne na činnosť imunitných buniek. Protizápalové pôsobenie iných zložiek parasymptatika ako je nervus vagus však zatiaľ nie je v literatúre popísané.

Rozporuplné nálezy, týkajúce sa pôsobenia cholinergickej protizápalovej dráhy

Nie všetky práce, zaoberajúce sa štúdiom cholinergickej protizápalovej dráhy, prinášajú dôkazy o jej prospešnom pôsobení. Príkladom je štúdia, zaoberajúca sa pôsobením selektívnych agonistov $\alpha 7$ nikotínových receptorov na priebeh experimentálnej kolitídy. Samiciam C57BL/6 myší, u ktorých sa indukovala kolitída podaním dextrán sodium sulfátu v pitnej vode alebo intrarektálnym podaním kyseliny 2,4,6-trinitrobenzén sírovej, sa podával denne intraperitoneálne nikotín alebo selektívny agonista $\alpha 7$ nikotínových receptorov (AR-R17779 alebo GSK1345038A) v rôznych množstvách. Po 7 (kolitída indukovaná dextrán sodium sulfátom) alebo 5 dňoch (kolitída indukovaná kyselinou 2,4,6-trinitrobenzén sírovou) sa určili klinické parametre a zápalové skóre hrubého čreva. Nikotín znížil tvorbu cytokínov v hrubom čreve u myší, ktorým sa podával dextrán natrium sulfát, ale neovplyvnil sledo-

vané parametre charakteristické pre kolitídu. Podanie AR-R17779 alebo GSK1345038A zhoršilo priebeh choroby a viedlo k zvýšeným hladinám zápalových cytokínov v hrubom čreve. Najvyššie dávky AR-R17779 alebo GSK1345038A síce zlepšili klinické parametre, ale neovplyvnili zápal v hrubom čreve (Snoek a spol., 2010). Je možné, že pri kolitíde nemusia látky ovplyvňujúce α -7 nikotínové receptory pôsobiť prospešne, aj keď sa pôvodne predpokladalo, že niektoré formy kolitíd sú spôsobené nedostatočným inhibičným pôsobením cholinergickej protizápalovej dráhy na zápalové procesy, prebiehajúce v hrubom čreve. Pozitívny vplyv nikotinizmu u pacientov s ulceróznou kolitídou sa tiež pripisoval protizápalovému pôsobeniu nikotínu v tráviacom trakte (Tracey, 2005; Ghia a spol., 2006; 2007). Je ale možné, že pozorovaný účinok bol dôsledkom neselektívnej stimulácie nikotínových receptorov ďalších tkanív a nebol závislý na imunomodulačnom pôsobení, čo mohlo interferovať so sledovanými parametrami (Snoek a spol., 2010).

Aktivitu cholinergickej protizápalovej dráhy je možné posúdiť nepriamo, určením variability srdcovej frekvencie, ktorá odráža aktivitu eferentných parasympatíkových dráh inervujúcich srdce. V klinickej štúdii sa sledoval vzťah medzi variabilitou srdcovej frekvencie a hladinami TNF- α u dobrovoľníkov, ktorým sa podal endotoxín. Štúdia preukázala signifikantnú koreláciu medzi viacerými parametrami variability srdcovej frekvencie a hladinami TNF- α . Tieto nálezy sú v rozpore s predchádzajúcimi štúdiami, ktoré preukázali, že čím je aktivita vagu vyššia, tým je zápalová reakcia nižšia (Jan a spol., 2010).

Autoimunitné choroby

Viaceré autoimunitné choroby sú sprevádzané alteráciou činnosti autonómneho nervového systému. V klinickej štúdii, ktorej sa zúčastnilo 125 pacientov s autoimunitnými chorobami (systémový lupus erythematosus, reumatoidná artritída, Sjögrenov syndróm, reumatická polymyalgia a sklerodermia) a 35 zdravých jedincov, sa určovala činnosť autonómneho nervového systému pomocou testov kardiovaskulárnych reflexov. Vagová dysfunkcia sa určovala Valsalvovým manévrom, testom hlbokého dýchania a odpovede srdcovej frekvencie na prechod do vzpriamenej polohy. U pacientov s autoimunitnými chorobami bola preukázaná dysfunkcia v činnosti parasympatického aj sympatického nervového systému (Milovanovic a spol., 2010). Na základe týchto nálezov je možné predpokladať, že narušenie autonómnej regulácie u pacientov s autoimunitnými chorobami môže viesť k alterácii činnosti cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus, čo by mohlo predstavovať jeden z faktorov, podieľajúcich sa na etiopatogenéze týchto chorôb. Otázne však ostáva, či je pozorovaná dysfunkcia príčinou, alebo dôsledkom autoimunitných procesov (Mravec, 2007).

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus a ďalšie chronické zápalové choroby sú spojené s autonómnou dysfunkciou a zníženou aktivitou nervus vagus. Dysfunkcia cholinergickej protizápalovej dráhy sa preto experimentálne študuje ako jeden z možných etiopatogenetických faktorov týchto chorôb (je však potrebné uviesť, že nie

všetky štúdie preukázali pokles parasimpatikovej aktivity u pacientov s reumatoidnou artritídou; napr. Milovanovic a spol., 2010).

V animálnom modeli kolagénom indukovanej artritídy u myši došlo po vagotómii k exacerbácii artritídy, a naopak, po podaní cholinergických agonistov k jej úprave. Aj na základe týchto nálezov sa uvažuje, že stimulácia cholinergickej protizápalovej dráhy môže predstavovať účinný terapeutický postup. Teoreticky je však možné, že chronické narušenie činnosti tejto dráhy bude mať za následok neúčinnosť takýchto postupov. V klinickej štúdii sa preto sledovalo, či je u pacientov s reumatoidnou artritídou možné znížiť tvorbu prozápalových cytokínov imunitnými bunkami priamym pôsobením na makrofágy, efektorové bunky cholinergickej protizápalovej dráhy. V *ex vivo* experimente sa po stimulácii krvnej kultúry endotoxínom pridal nikotín, alebo selektívny agonista $\alpha 7$ -podjednotiek nikotínových receptorov (látka GTS-21). Aktivácia nikotínových receptorov viedla k podobnému rozsahu inhibície tvorby prozápalových cytokínov v krvných kultúrach získaných od pacientov s reumatoidnou artritídou a u kontrolných jedincov. Tieto nálezy naznačujú, že prostredníctvom farmák je možné u pacientov s reumatoidnou artritídou regulovať uvoľňovanie cytokínov, pričom tento postup možno použiť aj vtedy, ak je aktivita eferentných dráh vagu znížená a nie je možné ju zvýšiť. Nakoľko agonisti $\alpha 7$ -podjednotiek nikotínových receptorov upravujú u laboratórnych zvierat klinický priebeh kolagénom indukovanej artritídy, je možné očakávať, že v budúcnosti sa výskum zameria na syntézu takých chemických látok, ktoré budú zlepšovať priebeh reumatoidnej artritídy u pacientov práve prostredníctvom stimulácie $\alpha 7$ -podjednotiek nikotínových receptorov (Bruchfeld a spol. 2010; van Maanen a spol., 2009b).

Keďže nervus vagus neinervuje kĺby, t.j. tkanivá, v ktorých u pacientov s reumatoidnou artritídou prebieha zápalový proces, musí stimulácia cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus pôsobiť na zápal v tkanivách kĺbov nepriamo. Predpokladá sa, že priaznivý účinok aktivácie cholinergickej protizápalovej dráhy pri reumatoidnej artritíde je sprostredkovaný inhibíciou aktivity imunitných buniek sleziny, nakoľko ich činnosť je pod vplyvom eferentných dráh nervus vagus (van Maanen a spol., 2009b).

Astma

Pri astme boli popísané zmeny v štruktúrach periférneho aj centrálného nervového systému. V modeli astmy u primátov bola detekovaná zvýšená excitabilita neurónov NTS. Predpokladá sa, že tieto a ďalšie zmeny sa môžu podieľať na zvýšenej respiračnej reakcii po expozícii alergénom (Chen a spol., 2001).

Úloha cholinergickej protizápalovej dráhy v etiopatogenéze astmy vykazuje určité špecifikum, ktoré je dané tým, že zvýšené uvoľňovanie acetylcholínu zo zakončení nervus vagus pôsobí u pacientov s astmou negatívne, vzhľadom na jeho bronchokonstrikčný účinok. Na druhej strane by sa dalo očakávať, že nadmerné uvoľnenie acetylcholínu by malo u tohto ochorenia s výraznou zápalovou zložkou pôsobiť protizápalovo, a tým prospešne. Je možné, že uvedený rozpor je daný práve „dvojakým“ pôsobením acetylcholínu na dýchacie cesty, pričom pri astme prevažuje jeho bronchokonstrikčný, negatívny účinok. Ďalším faktorom, zodpovedným za negatívny účinok zvýšenej vagotónie môže byť uvoľňovanie kotransmiterov z cholinergických zakončení nervus vagus. Ich prozápalový účinok prevažuje nad protizápalovým pôsobením acetylcholínu na imunitné bunky dýchacích ciest.

Variabilita srdcovej frekvencie ako prediktor účinnosti terapie autoimunitných chorôb

V 52 týždňov trvajúcej dvojito slepej klinickej štúdii, ktorej sa zúčastnilo 25 pacientov s reumatoidnou artritídou a 8 pacientov so psoriatickou artritídou, sa sledovala odpoveď na liečbu protilátkami proti TNF- α a variabilita srdcovej frekvencie. Nedostatočná anti-TNF reakcia bola spojená s nízkou parasimpatikovou a vysokou sympatikovou aktivitou, určenou na základe HRV. Uvedená štúdia naznačuje, že HRV môže slúžiť ako nový prediktor reakcie na anti-TNF liečbu u pacientov so zápalovými artritídami a zdôrazňuje význam vplyvu autonómneho nervového systému, konkrétne nervus vagus, pri autoimunitných chorobách (Holman a Ng, 2008).

Nádorové choroby

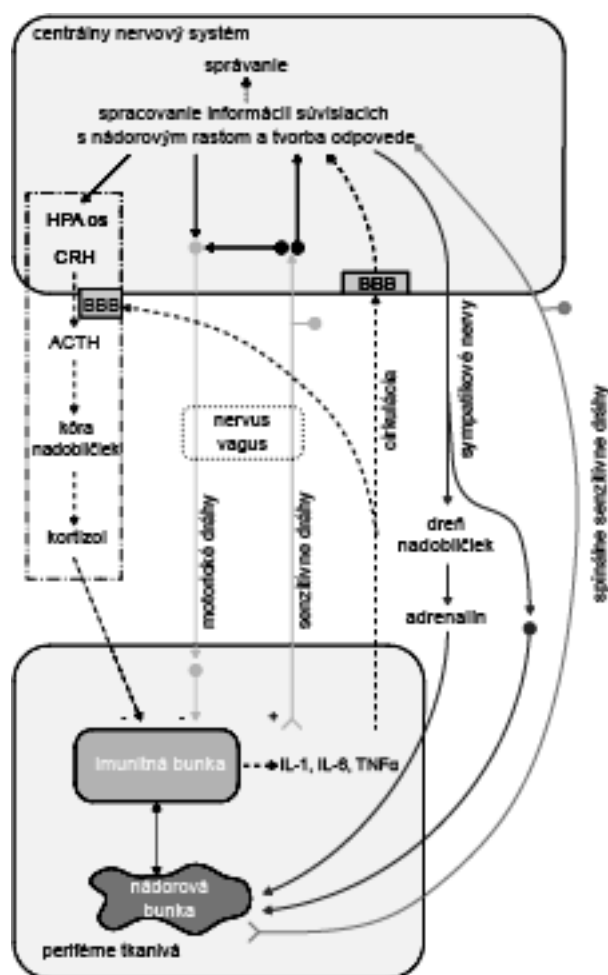
Aj napriek tomu, že sympatiková a parasympatiková regulácia orgánových funkcií je intenzívne študovaná, možnej úlohe autonómneho nervového systému pri vzniku nádorov bola v minulosti venovaná iba obmedzená pozornosť. Štúdie z posledných rokov však preukázali, že:

- rôzne typy ľudských nádorov sú inervované,
- nádorové bunky exprimujú receptory pre neurotransmitery,
- neurotransmitery ovplyvňujú jednotlivé kroky karcinogenézy a tvorby metastáz,
- narušenie inervácie ovplyvňuje nádorovú proliferáciu.

Uvedené fakty vytvárajú podklad pre neurobiologický pohľad na etiopatogenézu nádorových chorôb (Mravec a spol., 2008; Ondicova a Mravec, 2010). Z tohto pohľadu sa významným javí pôsobenie acetylcholínu, neurotransmitera eferentných dráh nervus vagus (obr. 10).

Vplyv acetylcholínu na nádorový rast

Väzba acetylcholínu, ako aj nikotínu na $\alpha 7$ -podjednotku nikotínových receptorov aktivuje mitogénne, signálne transdukčné dráhy v zdravých, ale aj neoplastických pľúcnych neuroendokrinných a pankreatických bunkách. Na druhej strane, β -adrenergické receptory predstavujú významné regulátory proliferácie bunkových línií odvodených z adenokarcinómu pľúc, pankreasu a mliečnej žľazy. Receptory viažuce neurotransmitery parasympatika a sympatika teda regulujú bunkové funkcie



Obrázok 10. Schematické znázornenie dráh, ktoré sa podieľajú na prenose signálov o prítomnosti nádorového tkaniva do mozgu a dráh, ktoré umožňujú centrálnemu nervovému systému modulovať nádorový rast. ACTH – adreno-kortikotropný hormón; BBB – hematoencefalická bariéra; CRH – kortikoliberín; HPA os – hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os (upravené podľa Ondicova a Mravec, 2010b).

nevyhnutné pre vývin a prežívanie viacerých ľudských nádorových línii (Chowdhury a Udupa, 2006; Schuller, 2007).

Význam acetylcholínu v regulácii proliferácie nádorových buniek naznačuje experiment, v ktorom sa sledoval účinok nikotínu na rast buniek duktálneho adenokarcinómu pankreasu. Nikotín stimuloval rast buniek duktálneho adenokarcinómu u myší prostredníctvom zvýšenia plazmatických hladín stresových neurotransmiterov (adrenalinu a noradrenalinu) a znížením množstva GABA v tkanive nádoru. Podanie GABA obmedzilo účinok nikotínu a pôsobilo inhibične na rast nádorových buniek aj u myší, ktorým sa nikotín nepodal. Vývoj a progresia duktálneho adenokarcinómu pankreasu sú významne modulované stresovými neurotransmitermi a inhibičným neurotransmiterom GABA (Al-Wadei a spol., 2009).

Aktivita nervus vagus u pacientov s nádormi

Aktivita nervus vagus a jej vzťah k činnosti HPA osi a k poruchám spánku sa sledovala u 99 žien s nádorom prsníka s metastázami. Poruchy spánku sa hodnotili dotazníkovou metódou, hladiny slinného kortizolu sa určovali počas dvoch dní a aktivita vagu sa posudzovala na základe vyhodnotenia respiračnej sinusovej arytmie (RSA) počas sociálneho stresového testu. Narušenie spánkového rytmu bolo spojené so znížením sklonu diurnálnych zmien kortizolu a s poklesom RSA. Vyššie bazálne hodnoty RSA korelovali s vyššou efektívnosťou spánku a nižším počtom prerušení spánku. Uvedené nálezy poukazujú na súvislosť medzi narušeným spánkom a poklesom RSA na nasledujúci deň a na spojenie medzi prerušovaným spánkom a zníženou rytmicitou kortizolu u žien s nádormi prsníka. Tlmivý účinok spánku na stresovú reakciu môže byť dôsledkom úpravy parasimpatikového tonusu a normalizácie cirkadiánnych zmien v sekrécii kortizolu (Palesh a spol., 2008). Poruchy spánku sa môžu prostredníctvom zníženej aktivity nervus vagus podieľať na prehĺbení allostatického preťaženia so všetkými negatívnymi dôsledkami na zdravotný stav pacientov s nádormi.

Význam zápalových zmien pri vzniku nádorov a úloha nervus vagus

Progresia viacerých typov nádorov je primárne determinovaná mierou zápalovej reakcie, ktorá môže byť regulovaná prostredníctvom dráh NF- κ B (Houghton a spol., 2007), čo zohráva významnú úlohu v spojení chronického zápalu a nádorových ochorení (Li a spol., 2005). Narušenie dráhy NF- κ B vedie k výraznej redukcii tvorby nádorov v modeli kolorektálneho a hepatocelulárneho nádoru (Maeda a spol., 2005).

Na základe vyššie uvedených údajov predpokladáme, že aktivácia cholinergickej protizápalovej dráhy môže inhibovať chronický zápal a modulovať priebeh nádorového rastu. Prostredníctvom cholinergickej protizápalovej dráhy dochádza aj k modulácii signálnych ciest, sprostredkovaných molekulami JAK2-STAT3 (Wang a spol., 2004; de Jonge a spol., 2005; Yu a spol., 2007). V súčasnosti sa študuje efekt chronickej aktivácie α 7nAChR na nádorovú progresiu u potkanov (chronickou elektrickou stimuláciou nervus vagus alebo podávaním nikotínu).

Bolo preukázané, že guanylylhydrazón CNI-1493 vykazuje protizápalový účinok, ktorý sa môže uplatňovať prostredníctvom cholinergickej protizápalovej dráhy (Borovikova a spol., 2000). CNI-1493 už bol študovaný v I. fáze klinického skúšania u pacientov s melanómom a nádorom obličiek, pričom bolo zistené, že inhibuje tvorbu TNF- α (Atkins a spol., 2001). V prípade melanómu je potrebné interpretovať tieto nálezy v súvislosti s potenciálnou úlohou nervus vagus v neurobiológii nádorových ochorení s opatrnosťou, nakoľko nervus vagus neinervuje kožu. Hoci CNI-1493 aktivuje eferentné vlákna nervus vagus, je možné, že prostredníctvom účinku nervus vagus na HPA os dôjde k systémovej supresii cirkulujúcich cytokínov, čo by mohlo zodpovedať za pozitívny vplyv pri liečbe melanómu. Protizápalová dráha nervus vagus môže byť aktivovaná tiež obsadením centrálnych melanokortínových receptorov (napr. prostredníctvom ACTH, α -MSH; Ichijama a spol., 2000; Guarini a spol., 2003; 2004).

Výsledky experimentálnych štúdií naznačujú, že nesteroidné protizápalové látky (NSAIDs), najmä kyselina acetylsalicylová, pôsobia pri vývoji nádorov preventívne (Shiff a spol., 2003). Z tohto hľadiska je zaujímavé pozorovanie, že NSAIDs modulujú periférny zápal nielen pôsobením na mechanizmus zápalu, ale aj ovplyvnením činnosti CNS (Cattania a spol., 1991). Preto je možné, že preventívny účinok NSAIDs na

vývoj nádorov je sprostredkovaný ich účinkom na CNS. Nie je známe, či sa na tomto predpokladanom mechanizme podieľa aj nervus vagus.

Narušené protizápalové pôsobenie nervus vagus a vznik nádorov

Czura a Tracey predpokladajú, že autonómna dysfunkcia cholinergickej protizápalovej dráhy môže byť u niektorých jedincov predispozičným faktorom excesívnych zápalových reakcií (Czura a Tracey, 2005). Keďže u viacerých typov nádorov existuje preukázaný vzťah medzi chronickým zápalom a vznikom nádorov, je možné, že nedostatočné protizápalové pôsobenie nervus vagus predstavuje rizikový faktor pre vznik nádorov. Existujú však aj nádory, kde je situácia opačná, t.j. zápal ich incidenciu znižuje. Aj preto v súčasnosti nie je jasné, či dysfunkcia neuroendokrinných a imunitných interakcií (napr. cholinergickej protizápalovej dráhy) predisponuje k vzniku nádorových chorôb a ovplyvňuje progresiu nádorového rastu.

V prípade, že nervus vagus ovplyvňuje progresiu určitých nádorov (obzvlášť tých, ktoré sa nachádzajú v oblastiach, ktoré nervus vagus inervuje), potom narušenie jeho činnosti môže ovplyvniť ich rast a tvorbu metastáz. K ovplyvneniu činnosti nervus vagus u pacientov s nádormi môže dôjsť aj v dôsledku aplikácie chemoterapeutík. Príkladom je účinok vinkristínu, cytotoxickéj látky, ktorá narúša orientáciu mikrotubulov a spôsobuje axonálnu neuropatiu periférnych senzitívnych a motorických nervov. U pacientov liečených vinkristínom dochádza k narušeniu činnosti autonómneho nervového systému, čo sa prejavuje poklesom HRV. V animálnom experimente, v ktorom sa vinkristín podával potkanom denne počas 5 dní cez katéter implantovaný do vena jugularis sa sledoval účinok tohto chemoterapeutika na aktivitu autonómneho nervového systému, určovanú HRV. Vinkristín spôsoboval dávkovo závislú vagovú neuropatiu, pričom nedochádzalo k poškodeniu sympatikových nervových vlákien (Weissman-Fogel a spol., 2008).

Mechanizmy vzniku vyčerpania u onkologických pacientov

Vyčerpanie súvisiace s nádorovou chorobou je jedným z najčastejšie sa vyskytujúcich symptómov u onkologických pacientov počas liečby aj po

jej ukončení. Tento symptóm výrazne ovplyvňuje kvalitu života onkologických pacientov. Mechanizmy, podieľajúce sa na vzniku vyčerpania u pacientov s nádormi, sú známe iba čiastočne.

Pri vzniku vyčerpania u onkologických pacientov sa uvažuje o účasti aferentných dráh nervus vagus. Predpokladá sa, že nádorový proces a liečba vedie na periférii k uvoľneniu neuroaktívnych látok, ktoré aktivujú aferentné dráhy nervus vagus, čo má za následok pokles aktivity kostrového svalstva a indukciu choroby sprevádzajúceho správania.

Viacero animálnych experimentov preukázalo existenciu tzv. vago-somatického inhibičného reflexu. Elektrická stimulácia centrálného úseku prerušeného nervus vagus u mačiek bola spojená s inhibíciou patelárneho reflexu; aktivácia vagových aferentných dráh inervujúcich pľúca alebo orgány brušnej dutiny viedla k reflexnej inhibícii somatomotorickej aktivity, napr. reflexnej aktivácii kostrových svalov a cvičením vyvolanej elektromyografickej aktivite. Význam inhibície kostrových svalov abdominálnymi vagovými aferentami nie je známy, ale na základe pozorovaní sa predpokladá, že aferentné vlákna nervus vagus, ktoré inervujú pľúca, reflexne obmedzujú fyzický výkon v prípade, že dochádza ku kongescii v pľúcach (Ryan a spol., 2007).

Prozápalové procesy sa podieľajú na zvýšení metabolizmu a strate telesnej hmotnosti, spojenej s nádorovou kachexiou. Prítomnosť systémového zápalu sa navyše spája s nepriaznivou prognózou u onkologických pacientov, pričom toto spojenie nie je možné úplne vysvetliť súbežnou stratou telesnej hmotnosti. Preto sa predpokladá, že systémový zápal zostáva významným terapeutickým cieľom pri postupoch zameraných na zmiernenie kachexie (Deans a Wigmore, 2005).

Kardiovaskulárny systém

Vagové visceromotorické vlákna znižujú srdcovú frekvenciu a kontraktilitu srdca. Ovpływujú aj kontraktilitu koronárnych artérií, avšak to, či spôsobujú vazodilatáciu alebo vazokonstrikciu nie je jednoznačne z výsledkov experimentov zrejmé. Vagové viscerosenzitívne vlákna, ktoré inervujú srdce sú súčasťou dráh baroreflexu, ktorý sa podieľa na krátkodobej regulácii krvného tlaku. Predpokladá sa, že viscerosenzitívne vlákna vagu sa podieľajú na prenose nociceptívnych signálov počas ischémie myokardu.

Parasympatiková inervácia srdca

Srdce je bohato inervované sympatikovými a parasympatikovými nervami, ktoré obsahujú motorické aj senzitívne vlákna (Kawashima, 2005). Autonómna inervácia je početnejšia v predsieňach ako v komorách. Rozdiely v inervácii boli pozorované aj medzi jednotlivými vrstvami stien srdca. Zatiaľ čo v predsieňach je početnejšia parasympatiková inervácia, komory sú intenzívnejšie inervované sympatikovými nervami. Diferencovanosť inervácie jednotlivých oblastí srdca je pravdepodobne zodpovedná za rozdielnu moduláciu činnosti srdca zložkami autonómneho nervového systému (ANS; Kawano a spol., 2003).

Na parasympatikovej inervácii srdca sa podieľa nervus vagus (Berthoud a Neuhuber, 2000; Kawashima, 2005). Parasympatiková motorická inervácia srdca vychádza z pregangliových neurónov lokalizovaných predovšetkým v nucleus ambiguus, v oveľa menšej miere v nucleus dorsalis nervi vagi a z neurónov lokalizovaných v priestore medzi týmito dvoma jad-

rami (Barr a Kiernan, 1993; Cheng a spol., 1997; Taylor a spol., 1999). Parasympatikové pregangliové neuróny inervujú postgangliové neuróny, ktoré sa nachádzajú v srdcových gangliách (obr. 11). Je pozorovaná lateralizácia sympatikovej a parasympatikovej eferentnej inervácie srdca. Pravostranné sympatikové a parasympatikové nervy intenzívnejšie inervujú sinoatriálny uzol, zatiaľ čo atrioventrikulárny prevodový systém a kontraktilita myokardu sú intenzívnejšie regulované ľavostrannými autonómnymi nervami. Predpokladá sa, že aj mozgová kôra sa podieľa na regulácii činnosti srdca diferencovane. Pravá hemisféra moduluje činnosť srdca intenzívnejšie prostredníctvom sympatikovej inervácie a ľavá hemisféra prostredníctvom inervácie parasympatikovej (Wittling a spol., 1998). Predpokladá sa, že aj srdcová frekvencia, kontraktilita a rýchlosť vedenia vzruchov v atrioventrikulárnom uzle sú regulované nezávisle od seba. Bolo uskutočnených niekoľko experimentov na potvrdenie daného predpokladu. Zistilo sa, že u anestetizovaných mačiek s denerváciou baroreceptorov a po podaní β -blokátorov vedie stimulácia nucleus dorsalis motorius nervi vagi k zníženiu kontraktility bez zmien srdcovej frekvencie. Naproti tomu stimulácia nucleus ambiguus vyvolala pokles srdcovej frekvencie. Jasne vidno funkčné rozdiely pregangliových neurónov vagu, kedy neuróny nucleus ambiguus regulujú srdcovú frekvenciu a neuróny nucleus dorsalis motorius nervi vagi kontraktilitu kardiomyocytov (Salo a spol., 2006).

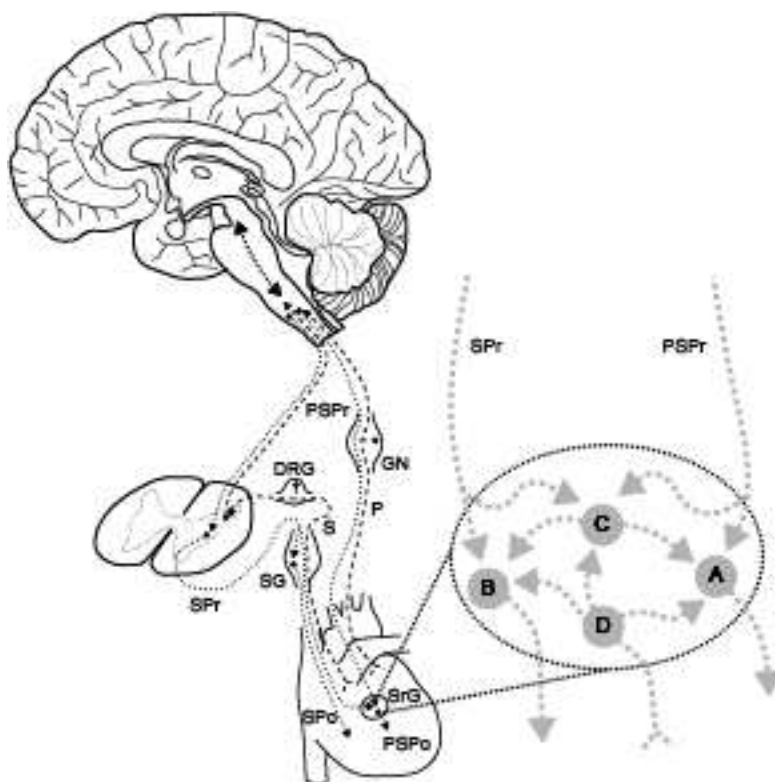
Parasympatikovú senzitivnú inerváciu srdca zabezpečujú senzitivné zakončenia neurónov, ktoré sú lokalizované v ganglion nodosum. U potkanov boli detekované senzitivné zakončenia svalových vlákien myokardu v endokarde, ako aj v okolí „small intensely fluorescent“ (SIF) buniek, nie však v okolí hlavných buniek srdcových ganglií (Cheng a spol., 1997). Morfologické štúdie zistili, že vagové senzitivné vlákna inervujú tie isté oblasti srdca ako spinálne (sympatikové) senzitivné vlákna, pričom tieto dva typy aferentných vlákien a ich senzitivné zakončenia sa často nachádzajú vedľa seba. Tieto nálezy sú v súlade s elektrofyziologickými pozorovaniami, ktoré preukázali, že senzitivné zakončenia vagových a sympatikových senzitivných vlákien sú spoločne distribuované vo všetkých častiach srdca (Manzella a Paolisso, 2005). Senzitivné nervové vlákna nervus vagus prenášajú signály z mechanoreceptorov a chemoreceptorov. Ako sa nervus vagus zúčastňuje na prenose nociceptívnych signálov počas ischemie myokardu nie je úplne zrejmé (podrobnejšie pozri kapitolu 6), no prítomnosť chemoreceptorov v sen-

zitívnych zakončeníach nervus to nevyklučuje (Thompson a spol., 2000). Aktivácia mechanosenzitívnych a chemosenzitívnych zakončení nervus vagus v srdci okrem iného ovplyvňuje aktivitu sympatiko-adrenálneho systému. Stimulácia chemosenzitívnych vagových zakončení intraperikardiálnym podaním fenyldiguanidu potkanom vyvolala pokles renálnej sympatikovej nervovej aktivity, arteriálneho tlaku a srdcovej frekvencie, ale zvýšila adrenálnu sympatickú nervovú aktivitu, pričom tieto zmeny boli zablokované vagotómiou. Stimulácia mechanosenzitívnych aferentných vlákien zvýšením objemu v dôsledku intravenózneho podania 6 %-ho roztoku dextránu viedla k zníženiu aktivity renálnych, ale aj adrenálnych sympatikových nervov. Uvedené nálezy naznačujú, že chemosenzitívne a mechanosenzitívne vagové aferentné vlákna inervujúce srdce sa podieľajú na rozdielnych reflexných reakciách (Higuchi a spol., 1988).

Senzitívne signály vedené axónmi nervus vagus sú prenášané do nucleus tractus solitarii v mozgovom kmeni a po synaptickom prepojení sú presmerované do rozličných oblastí centrálného nervového systému (obr. 2; Xie a spol., 1999). Viaceré z týchto oblastí sa podieľajú na krátkodobej reflexnej regulácii činnosti sympatiko-adrenálneho systému. Význam hypotalamu a ďalších štruktúr predného mozgu v regulácii činnosti kardiovaskulárneho systému je známy už dlhé obdobie, ale existuje iba málo poznatkov o funkčnej organizácii mechanizmov predného mozgu, ktoré sa podieľajú na krátkodobej a dlhodobej regulácii kardiovaskulárneho systému. V súčasnosti sa pozornosť sústreďuje na podrobnejšie poznanie týchto mechanizmov. Je pritom zrejmé, že tieto centrálné mechanizmy môžu byť zvýšene alebo znížené aktivované v reakcii na dlhodobú fyziologickú alebo patologickú stimuláciu (fyzický tréning, zmeny teploty vonkajšieho prostredia, zlyhanie srdca, hypertenzia a diabetes; Manzella a Paolisso, 2005).

Vagové kardiovaskulárne reflexy

Účasť vagových aferentných vlákien pri kardiovaskulárnych reflexoch je významná v regulácii srdcovej frekvencie a krvného tlaku. Chemosenzitívne a mechanosenzitívne kardiálne vagové aferentné vlákna sa podieľajú na odlišných reflexných reakciách. Kým stimulácia kardiálnych chemosenzitívnych aferentných vlákien znižuje renálnu sympatickú ak-



Obrázok 11. Schéma motorickej a senzitivnej inervácie srdca sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom (ľavá časť schémy) a detail nervových okruhov v srdcových gangliách (pravá časť schémy). Senzitívne neuróny (D) vysielajú svoje axóny aj do zadných rohov miechy (Verrier a Antzelevitch, 2004), pre prehľadnosť neznázornené. A – parasympatikový postgangliový neurón; B – sympatikový „postgangliový“ neurón; C – interneurón; D – senzitivný neurón; DRG – ganglion zadných koreňov miechy; GN – ganglion nodosum; PSPr – axón parasympatikového pregangliového neurónu; PSPo – axón parasympatikového postgangliového neurónu; SG – sympatikové ganglion; SPr – axón sympatikového pregangliového neurónu; SPo – axón sympatikového postgangliového neurónu; SrG – srdcové ganglion; P – viscerosenzitívne dráhy prebiehajúce v nervus vagus; S – viscerosenzitívne dráhy prebiehajúce v sympatikových nervoch (upravené podľa Nozdrachev a spol., 2003; Randall a spol., 2003).

tivitu a zároveň zvyšuje adrenálnu sympatickú aktivitu, aktivácia kardiálnych mechanosenzitívnych aferentných vlákien znižuje renálnu i adrenálnu sympatickú aktivitu (Higuchi a spol., 1988).

Najpodrobnejšie popísaným vagovým kardiálnym reflexom je baroreflex. Zvýšenie krvného tlaku je zaznamenané tlakovými receptormi vo veľkých cievach, najmä v aorte a v srdci. Stimulácia týchto vagových aferentných vlákien vedie k spomaleniu srdcovej frekvencie a kontraktility prostredníctvom inhibície sympatického tonusu a zvýšenia vagového tonusu. Niektoré z kardiálnych vagových aferentných vlákien sú nemyelinizované a reagujú na zvýšenie objemu cirkulujúcich tekutín. Aktivácia týchto aferentných vlákien ovplyvňuje reguláciu krvného tlaku prostredníctvom inhibície tvorby renínu a uvoľňovania vazopresínu. U psov je tonický inhibičný účinok vagových aferentných vlákien na aktivitu sympatika sprostredkovaný hlavne prostredníctvom pravého kmeňa nervus vagus (Rutecki, 1990).

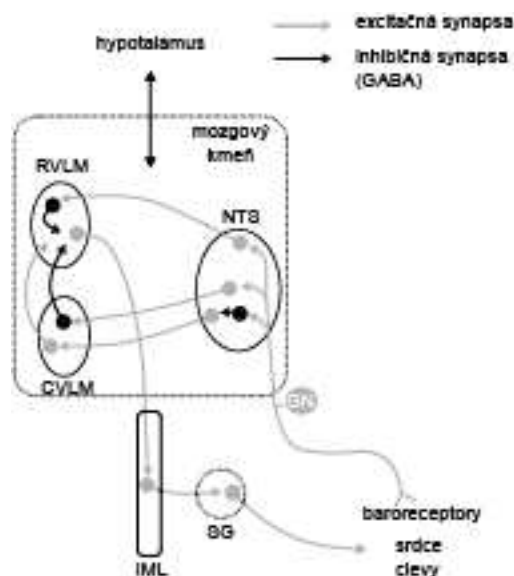
Baroreflex

Autonómny nervový systém monitoruje a reguluje arteriálny krvný tlak prostredníctvom baroreflexu, ktorý zabezpečuje promptné, veľmi rýchle prispôsobenie krvného tlaku aktuálnym požiadavkám organizmu. Táto regulácia sa uskutočňuje prostredníctvom skupiny receptorov, ktoré monitorujú krvný tlak (baroreceptory). Signály z týchto receptorov sú prenášané aferentnými nervovými vláknami do mozgu k štruktúram, ktoré sa podieľajú na centrálnej kontrole činnosti kardiovaskulárneho systému, srdcového výdaja a cievnej rezistencie (obr. 12). Baroreflex pozostáva z aferentných dráh, centrálnych integračných štruktúr a eferentných dráh:

- **Aferentné dráhy:** vysokotlakové receptory sa nachádzajú v arteria carotis interna a v oblúku aorty, t.j. v oblastiach krvného riečiska, kde detekujú maximálny tlak vytvorený srdcovou kontrakciou. Karotické baroreceptory sa nachádzajú v sinus caroticus, v rozšírení arteria carotis interna v oblasti, kde sa spája s arteria carotis externa. Lamelózne receptory sa nachádzajú v adventícii krvných ciev, pričom sú usporiadané paralelne s dlhou osou ciev. Signály z týchto receptorov prenáša nervus glossopharyngeus do NTS. Receptory v oblúku aorty sú senzitívnymi zakončeniami aferent-

ných vlákien nervus vagus a signály, ktoré vznikajú ich aktiváciou sú tiež prenášané do NTS. Tvorba akčných potenciálov sa v uvedených baroreceptoroch zvyšuje so zvyšujúcim sa krvným tlakom a naopak znižuje, keď krvný tlak klesá. Individuálne vlákna sa vzájomne líšia, ale priemerný prah, kedy dochádza k tvorbe vzruchov je približne 50 mmHg. Maximálna vzruchová aktivita sa dosahuje pri krvnom tlaku 170 mmHg. Karotické a aortálne baroreceptory sú rovnako senzitívne na pulzový tlak, ale karotické baroreceptory sú senzitívnejšie na zmeny arteriálneho tlaku nepulzačného charakteru. Nízkotlakové receptory sa nachádzajú vo venóznom riečisku v oblasti kríženia sa venae cavae a venae pulmonales s predsieňami a tiež v pľúcach, srdcových predsieňach a komorách.

- **Centrálné integračné štruktúry:** signály, prenášané aferentnými vláknami z baroreceptorov a chemoreceptorov, sú integrované na úrovni predĺženej miechy a sú modulované na viacerých úrovniach mozgu. Signály z baroreceptorov sú prenášané do dorzomediálnej časti NTS. Aktivované neuróny NTS následne znižujú aktivitu sympatikových a zvyšujú aktivitu parasympatikových pregangliových neurónov. NTS znižuje aktivitu sympatikových pregangliových neurónov nepriamo, prostredníctvom aktivácie neurónov v CVLM, ktoré inhibujú aktivitu sympatikových premotorických neurónov RVLM. Neuróny RVLM projikujú k sympatikovým pregangliovým neurónom.
- **Eferentné dráhy:** po integrácii signálov z baroreceptorov a chemoreceptorov je činnosť kardiovaskulárneho systému regulovaná sympatikovými a parasympatikovými (vagovými) vláknami, ktoré ovplyvňujú silu a frekvenciu kontrakcií myokardu. Parasympatikový tonus prevláda za pokojových podmienok, pričom spomaľuje depolarizáciu buniek sinoatriálneho a atrioventrikulárneho uzla, čím znižuje srdcovú frekvenciu. Sympatikové vlákna, ktoré inervujú srdce, zvyšujú srdcovú frekvenciu a silu kontrakcií. Krvné cievy sú inervované prevažne sympatikovým systémom, ktorý reguluje periférnu cievnu rezistenciu. Pri poklese krvného tlaku dochádza k zvýšeniu sympatikovej a poklesu vagovej kardiálnej aktivity. Zvýšenie krvného tlaku má na autonómne nervy, ktoré inervujú srdce, opačný vplyv (Ashton, 2007).

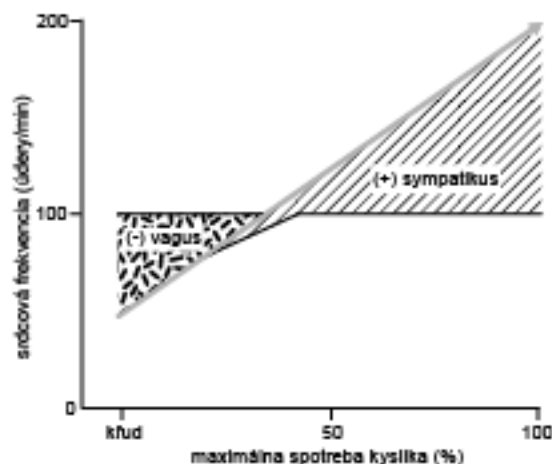


Obrázok 12. Schematické znázornenie dráh baroreflexu. RVLM – rostrálna ventrolaterálna predĺžená miecha; CVLM – kaudálna ventrolaterálna predĺžená miecha; NTS – nucleus tractus solitarii; IML – intermediolaterálny stĺpec miechy (obsahuje sympatikové pregangliové neuróny); SG – sympatikové ganglion; GN – ganglion nodosum (upravené podľa Dampney a spol., 2003).

Baroreflex je modulovaný viacerými faktormi, pričom významnú úlohu zohráva angiotenzín II. Cirkulujúci angiotenzín II moduluje baroreflexnú reguláciu srdcovej frekvencie čiastočne, prostredníctvom väzby na AT1 receptory pre angiotenzín neurónov v area postrema a v NTS (Tan a spol., 2007).

Regulácia srdcovej frekvencie

Na regulácii srdcovej frekvencie sa podieľajú oba oddiely autonómneho nervového systému. Blokáda parasimpatikovej regulácie srdcovej frek-



Obrázok 13. Účasť parasympatiku a sympatiku v regulácii srdcovej frekvencie počas fyzickej záťaže. Zvýšenie srdcovej frekvencie do 100 úderov/min je podmienené znížením vagového tonusu. Zvýšenie frekvencie nad 100 úderov/min je podmienené zvýšenou aktivitou sympatikových nervov, ktoré inervujú srdce (upravené podľa Goldsmith a spol., 2000).

vencie atropínom odhalila, že za počiatočné zvýšenie srdcovej frekvencie do 100 úderov/min pri fyzickej záťaži zodpovedá zníženie vagovej aktivity (obr. 13). Toto zníženie vyvoláva rýchlu zmenu v srdcovej frekvencii a srdcovom výdaji (Goldsmith a spol., 2000).

Aktivita nervus vagus a kardiovaskulárne choroby

S využitím širokého spektra indikátorov vagovej činnosti, medzi ktoré patria pokojová srdcová frekvencia, obnovenie srdcovej frekvencie, variabilita srdcovej frekvencie a senzitivita baroreflexu, sa zistilo, že pokles vagovej aktivity je spojený so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Tieto nepriaznivé účinky sú nezávislé od tradičných rizikových faktorov. Okrem toho je preukázané, že pokles vagovej aktivity je spojený s tradičnými a novoidentifikovanými rizikovými fak-

tormi, ako aj ovplyvniteľnými a neovplyvniteľnými rizikovými faktormi. Obzvlášť významným je fakt, že pokles vagovej aktivity predchádza vývinu viacerých rizikových faktorov a že modifikácia rizikového profilu v smere zníženia rizika je spojená so zvýšením vagovej aktivity (Thayer a Lane, 2007).

Nervus vagus, zápal a kardiovaskulárne choroby

Protizápalové účinky nervus vagus môžu významne ovplyvňovať priebeh viacerých kardiovaskulárnych chorôb, v etiopatogenéze ktorých sa uplatňuje zápal. Zväčša ide o nepriame pozorovania, ktoré sa opierajú o neinvazívne sledovania aktivity nervus vagus s určovaním HRV. Objavujú sa práce, v ktorých sa sleduje vplyv stimulácie nervus vagus.

Ateroskleróza

Okrem sympatikového nervového systému (Zukowska, 2005) sa na etiopatogenéze aterosklerózy môže podieľať aj dysfunkcia činnosti parasympatikového nervového systému (Gidron a spol., 2007). Predpokladá sa, že nervový systém monitoruje a moduluje priebeh aterosklerotických zmien prostredníctvom dráh prebiehajúcich v nervus vagus. Vychádza sa zo zistení o prenose signálov o periférne prebiehajúcich zápalových zmenách prostredníctvom vagu do mozgu (Ek a spol., 1998) a o protizápalovom účinku stimulácie descendntných dráh nervus vagus, ktorá znižuje aj koncentráciu prozápalových cytokínov v srdci (Bernik a spol., 2002). Práve prozápalové cytokíny sa významnou mierou podieľajú na patogenéze koronárnej choroby srdca (Ross, 1999).

Úloha cholinergickej signalizácie v etiopatogenéze aterosklerózy sa študovala u myši s deficientnou $\alpha 7$ -podjednotkou nikotínových receptorov s normálnym genetickým pozadím a u myši predisponovaných ku vzniku aterosklerózy (apolipoproteín E deficientné myši). Vyradenie uvedenej podjednotky nikotínových receptorov má všeobecne za následok narušenie pôsobenia cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus, čo následne vedie k zvýšeniu zápalovej aktivity v periférnych tkanivách. U myši s vyradenou $\alpha 7$ -podjednotkou nikotínových receptorov neboli pozorované signifikantné zmeny v sérových hladinách cholesterolu ani v sérových markeroch oxidačného stresu, došlo však k signifikantnému vzostupu sérových hladín CRP a IL-6. Vy-

radenie $\alpha 7$ nAChR viedlo k 25 %-mu vzostupu množstva cholesterolu v makrofágoch u normálnych a aterosklerotických myší. To bolo sprevádzané podmieneným zvýšením vychytávania oxidovaných foriem LDL a zvýšením celkového množstva peroxidu v makrofágoch. Navyše boli u $\alpha 7$ -deficientných myší zistené zmeny, ktoré naznačujú redukciu antioxidačnej kapacity makrofágov. Uvedené nálezy naznačujú antiaterogénnu úlohu $\alpha 7$ -podjednotiek nikotínových receptorov makrofágov prostredníctvom mechanizmov, ktoré zahŕňajú zmierňovanie oxidačného stresu v makrofágoch a zníženia vychytávania oxidovaných LDL (Wilund a spol., 2009).

Zvýšené plazmatické hladiny fibrinogénu ako ukazovateľa systémovej zápalovej reakcie sa považujú za jeden z rizikových faktorov vzniku aterosklerózy. V klinickej štúdii, ktorej sa zúčastnilo 559 jedincov, sa skúmal vzťah medzi aktivitou eferentných dráh vagu, určených pomocou HRV, a plazmatickými hladinami fibrinogénu. Bola preukázaná negatívna korelácia medzi vagovým tonusom a plazmatickými hladinami fibrinogénu, pričom tento vzťah je výraznejší u žien ako u mužov. Poukazuje to na účasť nervus vagus v aterosklerotických procesoch a ich trombotických komplikáciách (von Kanel a spol., 2009).

Myokarditída

Aj keď sa na vzniku myokarditídy podieľa viacero faktorov, zápal zohráva pri jej vzniku základnú úlohu. V súčasnosti neexistujú špecifické metódy liečby myokarditídy, okrem symptomatických terapeutických zásahov. Stimulácia nervus vagus vedie k zníženiu srdcovej frekvencie a obnoveniu normálneho srdcového rytmu, čo môže zmierniť symptómy myokarditídy. Okrem toho acetylcholín, uvoľnený pri stimulácii nervus vagus, pôsobí inhibične na zápalové procesy v inervovaných tkanivách. Na základe uvedených účinkov stimulácie nervus vagus sa uvažuje, že by tento postup mohol predstavovať účinnú metódu liečby myokarditídy (Li a Yang, 2009).

Hypertenzia

U viac ako 80 % pacientov s diabetes mellitus II. typu sa vyvinie hypertenzia a približne u 20 % pacientov sa k hypertenzii neskôr pridruží diabetes. Aj keď u pacientov s hypertenziou a diabetom je etiopatogenéza hypertenzie multifaktoriálne podmienená, netreba zabúdať na význam

chronického subklinického zápalového procesu. Za spustenie zápalového procesu v cievach je z veľkej časti zodpovedný angiotenzín II, ktorý vyvoláva oxidačný stres vedúci k zvýšenej génovej expresii prozápalových transkripčných faktorov, akými je napríklad NF- κ B. Tieto transkripčné faktory indukujú tvorbu zápalových mediátorov, ktoré podmieňujú endotelovú dysfunkciu a poškodenie ciev. Zápalové markery (napr. C-reaktívny proteín, chemokíny, adhezívne molekuly) sú zvýšené u pacientov s hypertenziou a metabolickými chorobami a sú prediktívnymi faktormi vývoja kardiovaskulárnych chorôb (Savoia a Schiffrin, 2007).

Zápalové zmeny pozorované pri hypertenzii sa netýkajú iba periférnych ciev, ale aj ciev mozgu. U spontánne hypertenzných potkanov bola preukázaná zvýšená expresia prozápalových molekúl (JAM-1) v endotelových bunkách ciev, zásobujúcich nucleus tractus solitarii, jednu z kľúčových štruktúr regulujúcich krvný tlak. Zvýšenie expresie JAM-1 v NTS po aplikácii adenovírusového vektora, nesúceho gén pre uvedený proteín, viedlo k vývinu hypertenzie a zvýšeniu leukocytovej adherencie v mikrovaskulatúre NTS u kontrolných potkanov kmeňa Wistar Kyoto. Zápal ciev v mozgovom kmeni môže zvýšiť ich cievnu rezistenciu a spolu so zápalovými procesmi, ktoré ju vyvolávajú, následne dochádza k uvoľňovaniu parakrinných signálnych molekúl, ktoré ovplyvňujú centrálnu neurálne okruhy regulujúce činnosť kardiovaskulárneho systému, čo vedie k neurogénej hypertenzii (Waki a spol., 2008; Paton a Waki, 2009). Iná hypotéza predpokladá, že abnormálna génová expresia niektorých molekúl ako je JAM-1 a akumulácia leukocytov v cievach NTS vedie následne ku kompenzačnému zníženiu génovej expresie špecifických cytokínov/chemokínov, čím sa zabráni nadmernej zápalovej reakcii v NTS. Dôsledkom potom môže byť alterácia neuronálnej aktivity, ktorá vedie k dysregulácii kardiovaskulárneho systému a k vzniku hypertenzie (Waki a spol., 2009).

Akú úlohu zohráva vo vyššie uvedených procesoch nervus vagus? Na základe protizápalového pôsobenia eferentných dráh nervus vagus možno predpokladať, že nedostatočná inhibícia periférneho zápalu prispieva k zápalovým zmenám v cievach, ktoré zásobujú štruktúry mozgového kmeňa, a tým prispieva k vzniku neurogénej hypertenzie. Ak je tento predpoklad správny, potom by terapeutické postupy, ktoré zvyšujú aktivitu eferentných dráh nervus vagus mali u pacientov s neurogennou hypertenziou pôsobiť prospešne. Príkladom by mohol byť prospešný vplyv pravidelnej fyzickej aktivity, ktorá okrem iných účinkov

znižuje aj hladiny CRP, markera periférneho zápalu (Edwards a spol., 2007; Heffernan a spol., 2009).

Hypertrofia srdca

V súvislosti s cholinergickým protizápalovým pôsobením nervus vagus a účinkom inhibítorov cholinesteráz (podrobnejšie pozri kapitolu 15, časť Neurodegeneratívne choroby) sa javia ako významné pozorovania u potkanov s indukovanou hypertrofiou srdca. Zistilo sa, že podávanie inhibítorov cholinesterázy (indukujú predĺžené a intenzívnejšie pôsobenie acetylcholínu) vedie k redukcii hypertrofie srdca, zníženiu hladín TNF, zvýšeniu hladiny IL-10 v tkanive srdca a k zlepšeniu komorových funkcií u potkanov s transversálnou kontrakciou aorty (Freeling a spol., 2008).

Chronické zlyhanie srdca

Na progresii zlyhania srdca sa podieľa autonómna dysfunkcia, charakterizovaná zvýšenou aktivitou sympatika a zníženou vagovou aktivitou. Zatiaľ čo mechanizmy aktivácie sympatikového nervového systému u pacientov so zlyhávajúcim srdcom sú relatívne dobre popísané, patofyziologický význam alterovanej parasimpatikovej inervácie u tohto patologického stavu nie je podrobne charakterizovaný. Podobne je to aj s podrobným popisom terapeutických postupov prospešného účinku β -blokátorov u pacientov so zlyhaním srdca, zatiaľ čo možnému prospešnému účinku zvýšenia tonusu eferentných dráh nervus vagus sa začína venovať zvýšená pozornosť až v poslednom období (Zhang a spol., 2009).

Pri srdcovom zlyhaní dochádza k poklesu parasimpatikovej aktivity a jej fyziologických účinkov. K zmenám vo vagovej regulácii činnosti srdca dochádza už vo veľmi skorých štádiách ľavokomorovej dysfunkcie, čo môže predstavovať významný prognostický ukazovateľ u pacientov s rizikom vývoja progresívnej myokardiálnej dysfunkcie. Pri zlyhaní srdca je vagová transmisia v gangliách znížená, postupne dochádza k zníženiu denzity muskarínových receptorov a k zníženiu aktivity acetylcholinesterázy. V experimentálnom srdcovom zlyhaní má blokáda muskarínových receptorov oveľa menší účinok na srdcovú frekvenciu v porovnaní s kontrolnými podmienkami. Táto blokáda zvyšuje za fyziologických podmienok uvoľňovanie noradrenalínu, zatiaľ čo pri srd-

covom zlyhaní dochádza k obmedzeniu parasympatikového inhibičného vplyvu na sympatickú aktivitu. Znížená vagová aktivita je pravdepodobne dôsledkom zmien presynaptických (gangliových) funkcií. Dochádza tiež k narušeniu vagom sprostredkovanej reflexnej bradykardie, nakoľko vagové neuróny vykazujú počas normálnych hodnôt systolického tlaku nižšiu pokojovú aktivitu. Na základe nálezov zníženej vagovej aktivity možno predpokladať prospešný účinok priamej alebo nepriamej stimulácie nervus vagus na remodeláciu a progresiu srdcového zlyhania, čo sa intenzívne študuje v animálnych modeloch srdcového zlyhania, ako aj u pacientov so zlyhávajúcím srdcom (Olshansky a spol., 2008).

Konkrétnym príkladom je chronická elektrická stimulácia nervus vagus u psov so srdcovým zlyhaním, ktorá signifikantne spomalila vývoj srdcového zlyhania, pričom pozorovaný prospešný účinok bol spojený s protizápalovým účinkom VNS (Zhang a spol., 2009). To znamená, že v liečbe srdcového zlyhania je možné využiť aj protizápalové pôsobenie nervus vagus. Srdcové zlyhanie je sprevádzané aktiváciou imunitného systému a zvýšením plazmatických hladín prozápalových cytokínov. Uvažuje sa o existencii niekoľkých zdrojov zvýšenej zápalovej aktivity v zlyhávajúcom srdci, ktorými môže byť:

- edém steny tráviaceho traktu, ktorý podmieňuje translokáciu baktérií a následné uvoľňovanie endotoxínu,
- samotné zlyhávajúce srdce,
- systémová hypoxia ako potentný stimulátor imunitného systému (Mari a spol., 2002).

Pre zlyhávajúce srdca je charakteristická nevyvážená aktivita ANS s prevahou sympatika a zníženou aktivitou vagu. Cieľom liečby môže byť úprava alebo zvýšenie parasympatikového tonusu pre nastolenie rovnováhy v aktivite ANS a pre inhibíciu zápalových procesov, ktoré sa podieľajú na progresii chronického srdcového zlyhania (Jankowska a spol., 2006; Piepoli, 2007).

Prospešný účinok priamej elektrickej stimulácie nervus vagus pri srdcovom zlyhaní bol preukázaný aj v prvej humánnej štúdii. Bolo do nej zahrnutých 8 pacientov s pokročilým stupňom srdcového zlyhania, ktorým boli implantované neurostimulátory, stimulujúce nízkou intenzitou prúdu pravý vagus. Stimulačné pulzy boli aplikované synchronne so srdcovými kontrakciami. Stimulácia vagu bola aktivovaná 2–4 týždne

po implantácii VNS, pričom intenzita stimulácie sa postupne zvyšovala. VNS bola u pacientov so zlyhávajúcim srdcom dobre tolerovaná, len s miernymi vedľajšími účinkami (kašeľ a pociťovanie elektrickej stimulácie). U pacientov došlo k signifikantnému zlepšeniu stavu (pri hodnotení podľa NYHA klasifikácie, Minnesotskej škály kvality života), k zníženiu ľavokomorového koncovo-systolického objemu a k priaznivému trendu v redukcii koncovo-diaastolického objemu. Chronická stimulácia nervus vagus u pacientov s chronickým zlyhaním srdca predstavuje realizovateľnú a bezpečnú metódu, ktorá vykazuje prospešné účinky (Schwartz a spol., 2008; Schwartz a De Ferrari, 2009).

Fyzický tréning, nervus vagus a kardiovaskulárne choroby

Pravidelné cvičenie sa podieľa na znížení mortality pri kardiovaskulárnych chorobách a diabetes mellitus typu 2. Fyzická aktivita pozitívne ovplyvňuje činnosť mozgu, zlepšuje učenie a pamäť. Okrem toho má cvičenie preventívny, resp. oddaľujúci vplyv na vekom podmienený pokles kognitívnych funkcií pri neurodegeneratívnych chorobách (Pedersen, 2006; Cotman a spol., 2007; van Praag, 2009).

Nepopierateľne prospešný účinok fyzickej aktivity (cvičenia) je odrazom jeho pozitívneho vplyvu na krvný tlak, lipidový profil, koaguláciu, kontraktilné proteíny myocytov, denzitu kapilár v myokarde a kostrových svaloch, zápalové procesy a činnosť autonómneho nervového systému. Práve ovplyvnenie činnosti ANS, najmä zvýšenie tonusu nervus vagus, predstavuje jeden z hlavných mechanizmov, prostredníctvom ktorého fyzická záťaž pôsobí prospešne na priebeh celého spektra chorôb (Pedersen a Hoffman-Goetz, 2000; Woods a spol., 2006).

Charakteristickou zmenou, ktorú spôsobuje zvýšený vagotonus ako výsledok vytrvalostného cvičenia, je pokles pokojovej srdcovej frekvencie. Mechanizmus, zodpovedný za túto bradykardiu je pravdepodobne kombináciou troch faktorov:

- poklesu frekvencie aktivity srdcového pacemakera,
- zvýšeného parasimpatikového tonusu,
- zníženého sympatikového tonusu.

Pokožová bradykardia u atlétov sa prisudzuje zvýšenému vagovému tonusu. Tento predpoklad vychádza ako z animálnych experimentov, tak z klinických štúdií. Vagotómia u vysoko pohyblivých („atletických“) zvierat, akými sú napríklad zajace, spôsobuje väčšie zvýšenie srdcovej frekvencie ako vagotómia u menej pohyblivých („neatletických“) zvierat, akými je napríklad králik. Meranie HRV preukázalo, že aktivita parasympatikového nervového systému je vyššia u vytrvalostných atlétov ako u jedincov so sedavým zamestnaním. Tieto výsledky boli potvrdené u mužov stredného a vyššieho veku a u fyzicky aktívnych postmenopauzálnych žien. Zdá sa, že pokles parasympatikového tonusu, často pozorovaného so zvyšujúcim sa vekom, môže byť spôsobený práve poklesom fyzickej zdatnosti. Dlhodobé štúdie využívajúce záznam HRV preukázali, že vytrvalostný tréning zvyšuje aktivitu parasympatikového systému. Okrem poklesu pokožovej srdcovej frekvencie vedie vytrvalostný tréning k poklesu srdcovej frekvencie pri submaximálnej záťaži. Možno konštatovať, že vytrvalostný tréning vedie k posunu autonómnej rovnováhy smerom k prevahe parasympatika počas kludu i počas fyzickej záťaže (Goldsmith a spol., 2000).

Zvýšený vagotonus znižuje pracovnú námaľu myokardu znížením srdcovej frekvencie a kontraktility. Kombinácia zníženej kontraktility a zníženej srdcovej frekvencie vedie k výraznému poklesu srdcovej práce a požiadaviek myokardu na prísun kyslíka, čo je výhodou pri koronárnej chorobe srdca a ľavokomorovej dysfunkcii. Okrem priameho účinku na sinoatriálny uzol a myokard môže zvýšený vagotonus inhibovať činnosť sympatikového nervového systému, a to prostredníctvom periférnych presynaptických a postsynaptických interakcií (podrobnejšie v kapitole 4). Asi jedným z najlepšie zdokumentovaných účinkov vagovej aktivity na činnosť srdca je zníženie vulnerability srdca k potenciálne letálnym komorovým arytmiám (Buch a spol., 2002).

Vzťah medzi autonómnou dysfunkciou a kardiovaskulárnymi chorobami viedol k vzniku hypotézy o cvičení ako terapeutickom prostriedku, ktorý upravuje činnosť autonómneho nervového systému a zlepšuje prognózu ochorenia. Napriek mnohým štúdiám o účinnosti vytrvalostného tréningu na zvýšenie vagovej aktivity a úpravu autonómnych funkcií u pacientov s kardiovaskulárnymi chorobami nemožno, z dôvodu dĺžky trvania štúdií, jednoznačne konštatovať zlepšené prežívanie ako dôsledok pravidelnej fyzickej aktivity. Nádejnou sa javí animálna štúdia, pri ktorej fyzický tréning znižoval riziko vzniku malígnych ko-

morových arytmii u psov, u ktorých sa počas fyzickej záťaže indukovala ischémia myokardu. To by znamenalo, že vyšší vagový tonus má nielen potenciálny terapeutický účinok po infarkte myokardu, ale môže pôsobiť kardioprotektívne pred vznikom infarktu myokardu a znižovať riziko náhlejšej smrti v dôsledku komorovej arytmie (Goldsmith a spol., 2000).

Respiračný systém

Vagové viscerosenzitívne vlákna, ktoré inervujú pľúca, majú kľúčovú úlohu v regulácii respiračnej aktivity. Pľúcny napínací reflex patrí medzi jeden z najpodrobnejšie popísaných respiračných reflexov a je významnou mierou zapojený do regulácie činnosti kardiovaskulárneho systému. Vo viacerých ohľadoch je analogický napínaciemu reflexu kostrového svalstva. Je integrovaný na úrovni neurónov NTS prostredníctvom monosynaptických excitačných vstupov. Tieto aferentné vstupy sú významné v načasovaní dychového rytmu, nakoľko sa podieľajú na ukončení inšpiria. Okrem toho pľúcny napínací reflex ovplyvňuje rozsah centrálnej inšpiračnej aktivity. Aferentné dráhy nervus vagus sú súčasťou aj ďalších reflexov, ktorých aferentné ramená začínajú v dýchacích cestách. Jedná sa o obranné reflexy a reflexy regulujúce respiračnú aktivitu (Spyer, 2009). Vagové motorické vlákna vyvolávajú bronchokonstrikciu a zvýšenú sekréciu v dýchacích cestách.

Senzitívna a motorická inervácia trachey

S použitím β -podjednotky choleratoxínu, ktorý slúži ako transganglionárna a retrográdne značiaca látka, sa skúmala vagová senzitívna a motorická inervácia trachey u psov, fretiek a potkanov. Podobne ako senzorická, tak aj motorická inervácia vykazuje u všetkých troch skúmaných živočíšnych druhov podobné usporiadanie. Senzorické vlákna končia v troch podoblastiach nucleus tractus solitarii s najhustejšou koncentráciou v ohraničených oblastiach mediálnej časti rostrálnej oblasti NTS. Menej početné projekcie boli preukázané vo ventrolaterálnej

oblasti NTS a málo početné značenia boli pozorované v komisurálnej časti NTS. V area postrema neboli preukázané značené štruktúry. Retrográdne boli označené hlavne dve oblasti, najrostrálnejšia časť nucleus dorsalis motorius nervi vagi a rostrálna časť nucleus ambiguus. V NA boli značené bunky lokalizované hlavne vo ventrálnej časti jadra, niekoľko značených neurónov bolo prítomných aj v kompaktnej časti NA (Haxhiu a Loewy, 1996).

Na základe experimentálnych pozorovaní sa predpokladá, že senzitivné zakončenia nervus vagus v dýchacích cestách sa podieľajú na prenose signálov, súvisiacich s pôsobením negatívne nabitých častíc nachádzajúcich sa vo vzduchu. Tieto častice ovplyvňujú aktivitu neurónov nucleus paraventricularis a locus coeruleus a modulujú fyzické a psychické funkcie organizmu pravdepodobne aktiváciou receptorov aferentných dráh nervus vagus, ktoré inervujú tracheu (Suzuki a spol., 2008).

Vagové respiračné reflexy

Pľúčne vagové aferentné vlákna obsahujú prevažne receptory natiahnutia, ktoré sprostredkujú Herring-Breuerov a J-receptormi sprostredkovaný reflex. Tieto reflexy vedú k zvýšenému respiračnému úsiliu, ktoré je spojené s výdychom. Niektoré pulmonálne aferentné vlákna pravdepodobne sprostredkujú zvýšenie srdcovej frekvencie a pokles periférnej cievnej rezistencie počas nádychu. J-receptory sú aktivované vzostupom pľúcneho kapilárneho tlaku. Aferentné vlákna, ktorých senzitivné zakončenia obsahujú J-receptory, sú nemyelinizované a stimulácia J-receptorov spôsobuje apnoe, bradykardiu, hypotenziu a pokles monosynaptických reflexov na zadných končatinách u mačiek (Rutecki, 1990).

Kašľový reflex

Kašľový reflex je aktivovaný stimuláciou senzitivných zakončení nervus vagus. Predpokladá sa, že existujú minimálne dva typy vagových nervov, zodpovedných za aktiváciu kašľového reflexu. Prvý typ nervov, jedná sa o A- δ vlákna, je charakterizovaný rýchlo sa adaptujúcou reakciou na mechanické podnety alebo acidifikáciou epitelu veľkých dýchacích ciest. Stimulácia tohto typu nervov môže vyvolať kašeľ u experimentálnych zvierat a človeka v bezvedomí. Keďže aktivujú bezpro-

stredný kašeľ vyvolaný aspiráciou, zabezpečujú základnú obrannú reakciu dýchacích ciest. Druhým typom primárnych aferentných nervov, zapojených v kašľovom reflexe, sú vagové C-vlákná. Inhalácia látok stimulačne pôsobiace selektívne na C-vlákná vedie ku kašľu iba u bdelých zvierat. V klinických štúdiách viedla inhalácia malých koncentrácií látok stimulujúcich C-vlákná k podráždeniu a k pocitom „svrbivého“ nútenia na kašeľ, ktorý sa podobal pocitom nútenia na kašeľ pri infekcii respiračného traktu, refluxnej chorobe tráviaceho traktu a pri zápalových chorobách dýchacích ciest (Undem a Carr, 2010).

Astma

Imunologické pozadie etiopatogenézy astmy je relatívne dobre popísané. Samozrejme nemožno vylúčiť ani účasť periférnych a centrálnych neurálnych mechanizmov a vago-vagálneho axonálneho reflexu v etiopatogenéze astmy. Uvažuje sa, že látky vylučované eozinofilmi spôsobujú antidrómnú stimuláciu aferentných C-vlákién, čo má za následok nadmerné uvoľňovanie substancie P, neurokinínu A a kalcitonínu génovu príbuzného peptidu z kolaterál nervus vagus (Szekely a Pataki, 2009).

Okrem uvedeného mechanizmu možno pri astme uvažovať aj o účasti protizápalového pôsobenia nervus vagus. V tomto prípade však nie je jednoduché určiť úlohu protizápalového pôsobenia nervus vagus. Na jednej strane je astma ochorením so zápalovou zložkou, preto by aktivácia cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus mala potláčať zápal, a tým pôsobiť pri astme prospešne. Avšak aktivácia eferentných dráh vagu pôsobí pri astme opačne, čiže nepriaznivo. Je to dané tým, že acetylcholín, uvoľnený v svalstve dýchacích ciest z motorických zakončení nervus vagus, vyvoláva bronchokonstrikciu. Možno si teda predstaviť dva oproti sebe stojace opačne pôsobiace mechanizmy sprostredkované tým istým mediátorom, acetylcholínom. Acetylcholín, uvoľnený zo zakončení nervus vagus pôsobí na rôzne typy cholinergických receptorov, ktoré sú lokalizované na rôznych bunkách. Jedná sa o muskarínové receptory, lokalizované na bunkách hladkých svalov a o nikotínové receptory na makrofágoch (Gosens a spol., 2006). Na jednej strane teda pôsobí acetylcholín protizápalovo (aktivácia nikotínových receptorov makrofágov), na druhej strane bronchokonstrikčne (aktivácia muskarínových receptorov buniek hladkých svalov). Zdá sa, že okrem pô-

sobenia acetylcholínu v prípade astmy zohráva významnú úlohu NO, uvoľňovaný ne-adrenergickými/ne-cholinergickými vláknami nervus vagus (Goyal a spol., 2010). Nepriaznivé účinky nadmerne uvoľňovaného NO by mohli čiastočne vysvetliť, prečo v prípade astmy nervus vagus nepôsobí, resp. pôsobí nedostatočne protizápalovo.

Gastrointestinálny systém

Vagové viscerosenzitívne vlákna, ktoré inervujú tráviaci trakt, informujú mozog o príjme lipidov, sacharidov a proteínov, o interakciách medzi tkanivom tráviaceho traktu a baktériami v jeho lumene a o zápalových procesoch. Vagové motorické vlákna ovplyvňujú kontrakciu dolného zvierača ezofágu, zvyšujú kontrakcie a sekréciu v žalúdku, zvyšujú peristaltickú aktivitu a sekréčne procesy v tenkom čreve, zvyšujú sekréciu z pankreasu a žľzníka a ovplyvňujú činnosť imunitných buniek v tráviacom trakte.

Enterický nervový systém

Činnosť gastrointestinálneho traktu je regulovaná tzv. vonkajšími a vnútornými neurónmi. Ako vonkajšie (extrinsické) neuróny sa označujú neuróny, ktorých bunkové telá sú lokalizované mimo steny tráviacej trubice. Tieto neuróny inervujú gastrointestinálny trakt a sú súčasťou autonómneho nervového systému (obr. 14). Parasympatikovú inerváciu zabezpečujú vlákna nervus vagus a pelvické nervy. Nervus vagus inervuje ezofagus, žalúdok, žľzník, pankreas, tenké črevo a proximálnu časť hrubého čreva. Pelvické nervy inervujú distálnu časť hrubého čreva a rektum. Pregangliové parasympatikové vlákna sa väčšinou synapticky prepájajú na úrovni enterického nervového systému na postgangliové parasympatikové neuróny, ktoré sú súčasťou enterických plexov. Sympatikovú inerváciu zabezpečujú sympatikové pregangliové neuróny, ktorých bunkové telá sa nachádzajú v intermediolaterálnom stĺpci torakálnej a hornej časti lumbálnej miechy. Ich axóny prechá-

dzajú paravertebrálnymi gangliami truncus sympathicus väčšinou bez prepojenia, pričom sa synapticky prepájajú na postgangliový neurón až v prevertebrálnych gangliách (ggl. coeliacum, ggl. aorticorenale, ggl. mesentericum superius et inferius). Sympatkové postgangliové neuróny inervujú všetky časti gastrointestinálneho traktu a nervové zakončenia ich axónov vytvárajú spoje s neurónmi enterického nervového systému, menej často priamo s bunkami cieľového tkaniva. Sympatkový nervový systém teda pôsobí na rozdiel od parasympatika na činnosť gastrointestinálneho traktu prevažne nepriamo, prostredníctvom ovplyvňovania aktivity neurónov enterického nervového systému.

Vnútorné (intrinsické) neuróny tvoria enterický nervový systém (ENS), ktorý obsahuje telá neurónov, nachádzajúcich sa v stene gastrointestinálneho traktu v submukóznom a myenterickom plexe. Enterický nervový systém je najväčším zoskupením neurónov mimo CNS, u ľudí obsahuje približne 500 miliónov neurónov, ktoré sa rozdeľujú do približne 20 funkčných skupín. Na základe svojich rozmerov, komplexnosti a viacerých štrukturálnych podobností sa ENS označuje ako druhý, resp. enterický mozog. ENS obsahuje zložky reflexných dráh (aferentné neuróny, interneuróny, eferentné neuróny), ktoré mu umožňujú fungovať bez regulačného účinku CNS. Hoci ENS môže fungovať nezávisle od centrálného nervového systému, komunikuje s ním prostredníctvom aferentných a eferentných dráh parasympatického a sympatického systému (Furness, 2006).

CNS a ENS vykazujú viacero spoločných znakov: ich neuróny vznikajú z neuronálnej lišty; podobne ako centrálny, aj enterický nervový systém obsahuje množstvo interneurónov, hemato-myenterickú bariéru (analógia hematoencefalickej bariéry) a bunky glie (podobne ako Schwannove bunky periférnych nervov), vykazuje adaptačnú neuronálnu plasticitu a obsahuje podobné typy neurotransmiterov a neuropeptidov (Lydiard, 2001).

Enterický nervový systém dutých orgánov gastrointestinálneho traktu (ezofagus, žalúdok, tenké a hrubé črevo) obsahuje množstvo vzájomne prepojených sietí alebo pletencov, ktoré pozostávajú z neurónov a ich axónov a enterických gliových buniek. V tenkom a hrubom čreve sa početné neuróny koncentrujú v dvoch základných zoskupeniach enterických ganglií, v gangliách myenterického pletenca (Auerbachov plexus) a v gangliách submukózneho pletenca (Meissnerov plexus). Myenterický plexus leží medzi longitudinálnou a cirkulárnou vrstvou gastrointesti-

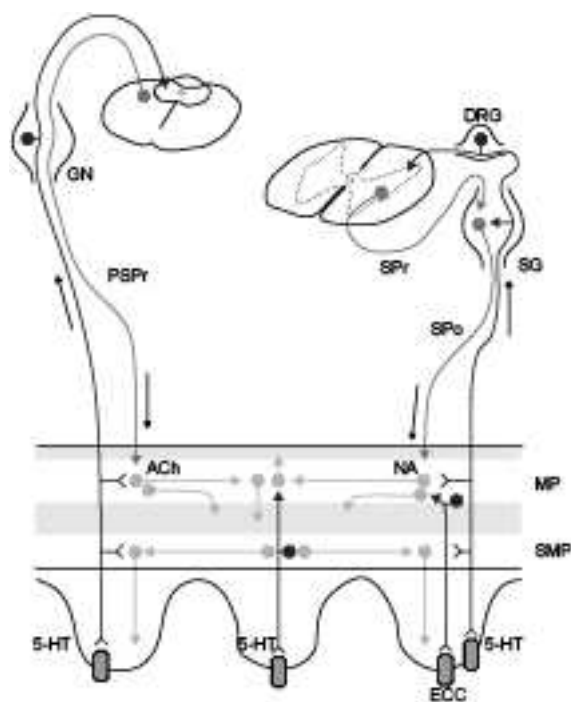
nálneho hladkého svalstva, submukózny plexus sa nachádza v submukóznej oblasti. Axóny neurónov submukózneho pletenca inervujú ďalšie gangliá a tkanivá gastrointestinálneho traktu, ako sú napríklad svalové vrstvy a mukóza. Enterické gangliá, ktoré vytvárajú enterický nervový systém, spracúvajú periférne a centrálné integrované informácie, čím koordinujú aktivitu jednotlivých častí gastrointestinálneho traktu v závislosti od požiadaviek organizmu. Na rozdiel od autonómnych ganglií, enterické gangliá neobsahujú krvné cievy alebo bunky spojivových tkanív. Živiny sa dostávajú do ganglií difúziou z okolitej intestinálnej tekutiny. Podobným mechanizmom pôsobia na enterické gangliá hormóny a farmaká.

Neuróny ENS možno charakterizovať podľa ich funkcie a tiež podľa neurotransmiterov, ktoré uvoľňujú. Neuróny ENS syntetizujú viacero hormónov gastrointestinálneho traktu, pričom tieto chemické látky môžu pôsobiť ako neurotransmitery. Tieto hormóny sú syntetizované aj neurónmi vo viacerých oblastiach CNS, ktoré sa zúčastňujú na regulácii činnosti autonómneho nervového systému. Vonkajšie a vnútorné neuróny, inervujúce gastrointestinálny trakt a uvedené gastrointestinálne hormóny vytvárajú tzv. os mozog-črevo („brain-gut axis“).

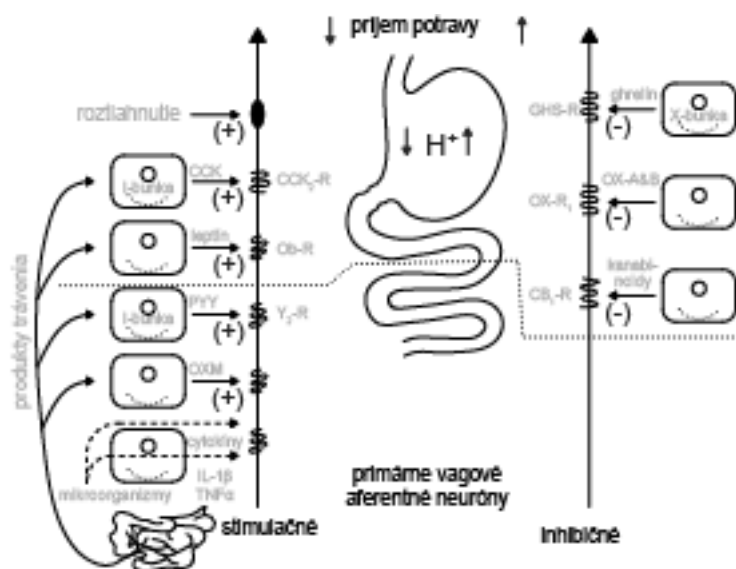
Okrem regulácie motility, sekrécie, transportu tekutín, absorpcie živín, exokrinnej a endokrinnej aktivity a mikrocirkulácie je ENS zapojený do regulácie imunitných a zápalových procesov a podieľa sa na udržiavaní bariérových funkcií gastrointestinálneho traktu, ochrane organizmu pred škodlivými látkami, čím je významne zapojený do udržiavania homeostázy organizmu (Furness, 2006).

Nervus vagus ako spojnica medzi CNS a enterickým nervovým systémom

Anatomické usporiadanie umožňuje ENS fungovať aj bez regulačného účinku centrálného nervového systému. Aby činnosť gastrointestinálneho systému zodpovedala aktuálnym požiadavkám organizmu a bola zabezpečená koordinácia aktivity gastrointestinálneho traktu s činnosťou ostatných orgánových systémov, je aktivita ENS modulovaná parasimpatikovým a sympatikovým nervovým systémom, ktoré zabezpečujú prepojenie medzi enterickým a centrálnym nervovým systémom (obr. 14).



Obrázok 14. Schematické znázornenie vonkajších a vnútorných okruhov enterického nervového systému. ACh – acetylcholín; DRG – ganglion zadných koreňov miechy; ECC – enterochromafinné bunky; GN – ganglion nodosum; MP – myenterický plexus; PSPr – parasympatikový pregangliový neurón; SG – sympatikové ganglion; SMP – submukózny plexus; SPo – sympatikový postgangliový neurón; SPPr – sympatikový pregangliový neurón; 5-HT – sérotonín (upravené podľa Holzer a spol., 2001).



Obrázok 15. Mechanizmy, podieľajúce sa na prenose signálov o absorbovaných živinách a zmenách v činnosti tráviaceho traktu prostredníctvom nervus vagus. CCK – cholecystokinín; OX-A&B – orexín A&B; OXM – oxyntomodulín; PYY – peptid YY (upravené podľa Konturek a spol., 2004).

Rozsiahla inervácia tráviaceho traktu senzitívnymi a motorickými vláknami nervus vagus zabezpečuje obojsmerné prepojenie medzi mozgom a tráviacim traktom. Centrálny nervový systém prostredníctvom nervus vagus reguluje:

- fyziologické reakcie tráviaceho traktu (napr. príjem potravy),
- základné gastrointestinálne funkcie (napr. sekrécia a motilita),
- patologické vnemy (napr. nauzea a pocit skorého nasýtenia),
- gastrointestinálne reflexy (prispôsobenie sa objemu žalúdka množstvu prijatej potravy, vomitus).

Nervus vagus predstavuje jednu zo základných neuronálnych štruktúr, ktoré sa podieľajú na regulácii činnosti tráviaceho traktu za fyziologických a patologických situácií (Andrews a Sanger, 2002). Motorické vlákna nervus vagus regulujú sekréciu žalúdočnej kyseliny a pepsínu, motilitu, adaptačnú relaxáciu a sekréciu peptidov v hornej časti tráviacej trubice, najmä inzulínu a sekretínov. Uvedené procesy sa začínajú už počas cefalickej fázy trávenia. Reakcie cefalickej fázy, ktoré sú iniciované aferentnou signalizáciou, ovplyvňujú množstvo prijatej potravy, procesy súvisiace s motiváciou k príjmu potravy a sú obmedzené abdominálnou vagotómiou. Aferentné vlákna nervus vagus prenášajú široké spektrum signálov, ktoré súvisia s hladom a sýtosťou (orexigénne a anorexigénne signály). Chemoreceptory a osmoreceptory prenášajú homeostatické signály o hydratácii tkanív a energetických zásobách, zatiaľ čo mechanoreceptory sprostredkujú vnímanie naplnenia žalúdka (Kral a spol., 2009). Okrem toho, senzitívna vagová inervácia tráviaceho traktu prenáša signály, súvisiace s procesmi príjmu potravy a jej trávením. Senzitívne nervové zakončenia nervus vagus neinteragujú priamo s luminálnym obsahom tráviaceho traktu. Signály o zmenách v zložení lumenu, ako aj o pôsobení rôznych podnetov sprostredkujú zakončeniam nervus vagus endokrinné bunky, ktoré sa nachádzajú v stene tráviacej rúry (obr. 15). Aj keď množstvo endokrinných buniek je vzhľadom na celkovú populáciu epitelových buniek tráviaceho traktu veľmi malé, zohrávajú tieto bunky zásadnú úlohu v procesoch trávenia, a tým aj homeostázy celého organizmu. Bolo identifikovaných viac ako 20 rôznych typov enteroendokrinných buniek v čreve, pričom každý typ syntetizuje a uvoľňuje jeden alebo viac regulačných peptidov alebo iných bioaktívnych molekúl, pričom rôzne enteroendokrinné bunky využívajú viaceré chemosenzitívne mechanizmy. Najlepšie je popísaná úloha enteroendokrinných buniek v detekcii luminálnych živín (karbohydráty, triacylglyceroly, proteíny), čo vedie k uvoľneniu ich obsahu a k začatiu širokého spektra reakcií, ako je inhibícia vyprázdňovania žalúdka a sekrécia žalúdočnej kyseliny, stimulácia žalúdočnej, pankreatickej exokrinnej a endokrinnej sekrécie, sekrécia tekutín v čreve a inhibícia príjmu potravy. Aj keď niektoré z týchto reakcií sú sprostredkované humorálnymi dráhami, väčšina je výsledkom aktivácie vnútorných a vonkajších nervových dráh tráviaceho traktu. Je to dané tým, že vnútorné a vonkajšie (napr. vagové) senzitívne neuróny obsahujú špecifické receptory pre niekoľko hormónov tráviaceho traktu a viaceré z nervových dráh

potom sprostredkujú účinky týchto hormónov. Senzitívne zakončenia nervus vagus v črevnej mukóze obsahujú receptory, ktoré detekujú rôzne peptidy a neurotransmitery, napríklad tie, ktoré sú uvoľnené po vstrebaní glukózy (GLP-1, GLP-2, sérotonín), ale aj CCK, peptid YY, ghrelín, leptín a orexín. Rozlišujú sa najmenej dva základné mechanizmy, prostredníctvom ktorých prijaté proteíny a aminokyseliny aktivujú aferentné neuróny nervus vagus. Hlavný mechanizmus zabezpečuje proteínmi vyvolané uvoľnenie cholecystokinínu, ktorý následne aktivuje receptory senzitívnych zakončení nervus vagus. Súčasťou druhého mechanizmu je hepatoportálny systém, ktorý obsahuje senzory pre aminokyseliny a glukózu, pričom signály súvisiace s ich príjmom sú vedené hepatálnou vetvou nervus vagus. Vysokoproteínová potrava indukuje intestinálnu glukoneogénu a zvýšené hladiny glukózy následne aktivujú glukoreceptory na senzitívnych zakončeniach nervus vagus, ktoré inervujú vena portae (Berthoud a Morrison, 2008; Tome a spol., 2009). Vagové zakončenia obsahujú aj TLR4, čo poukazuje na možnosť, že tieto zakončenia sú aktivované látkami, ktoré produkujú intestinálne baktérie (napr. LPS; Raybould, 2010). Aferentná signalizácia, ktorá prebieha v hepatálnej vetve nervus vagus inhibuje príjem tuku, reguluje plazmatické hladiny metabolitov a ukladania tukových zásob (Warne a spol., 2007).

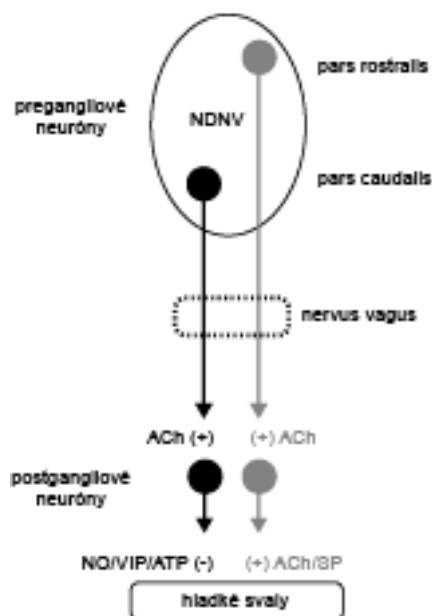
Senzitívne vagové vlákna zabezpečujú viaceré významné protekčné reakcie. Príkladom je reflexná hyperémia, ktorá vykazuje gastroprotektívne pôsobenie. Reflexná hyperémia sa začína aktiváciou abdominálnych vagových senzitívnych zakončení prostredníctvom cholecystokinínu, ktorý je uvoľnený z enteroendokrinných buniek. Predpokladá sa, že na centrálnej úrovni aktivované vagové aferentné vlákna pôsobia inhibične na sympatické premotorické neuróny v rostrálnej ventrolaterálnej predĺženej mieche, čo vedie k zníženiu tonusu ciev v tráviacom trakte, a tým k hyperemickej reakcii (Sartor a Verberne, 2008).

Parasympatické motorické dráhy nervus vagus kontrolujú motorické a sekretomotorické funkcie hornej časti gastrointestinálneho traktu (pažeráka, žalúdka, tenkého čreva, céka, ascendentnej a transverzálnej časti hrubého čreva). Parasympatické pregangliové neuróny sú cholinergické a na enterických neurónoch vyvolávajú excitačné účinky prostredníctvom nikotínových, v niektorých oblastiach aj muskarínových receptorov. Vagus reguluje činnosť svaloviny v mieste spojenia žalúdka s ezofágom (dolný zvierač ezofágu), pričom acetylcholín uvoľnený

z vagových zakončení vyvoláva kontrakciu tohto zvierača. Uvoľnenie NO, VIP a ATP z interneurónov, ktoré sú inervované inými vagovými vláknami, vyvoláva relaxáciu dolného zvierača ezofágu (obr. 16; Chang a spol., 2003).

Vagové pregangliové neuróny vytvárajú veľké množstvo spojov s myenterickými neurónmi horného úseku gastrointestinálneho traktu a distálnej časti hrubého čreva a anorektálnej oblasti. V tenkom čreve však pregangliové neuróny nervus vagus inervujú iba malý počet vybraných myenterických neurónov, ktoré pravdepodobne slúžia ako radiace neuróny alebo generátory vzorcov aktivity. Tieto rozdiely v intenzite inervácie vláknami parasympatických pregangliových neurónov odrážajú skutočnosť, že centrálny nervový systém uplatňuje výraznejšiu priamu kontrolu v najproximálnejších (t.j. pažerák a žalúdok) a najdistálnejších (t.j. rektosigmoidálny úsek) častiach gastrointestinálneho traktu. Menej priamu kontrolu funkcií uplatňuje centrálny nervový systém pri riadení činnosti tenkého čreva a proximálnej časti hrubého čreva (Ganong, 2005; Furness, 2006).

Neuroimunitné interakcie, na ktorých sa podieľa nervus vagus, zahŕňajú aj vplyv TNF- α na činnosť neuronálnych okruhov nervus vagus, regulujúcich činnosť tráviaceho traktu. Senzorické zložky týchto okruhov (napr. NTS a area postrema) aktivuje TNF- α , čo vedie k ovplyvneniu činnosti eferentných zložiek (napr. nucleus dorsalis motorius nervi vagi) a vyvoláva napríklad inhibíciu činnosti žalúdka. Uvedené procesy sú vyvolané presynaptickou moduláciou uvoľňovania glutamátu z primárnych vagových aferentných vlákien v NTS v dôsledku pôsobenia TNF- α . Tento cytokín môže tiež zvyšovať reaktivitu vagových aferentných dráh senzitivizáciou mechanizmov, zodpovedných za presynaptické intracelulárne uvoľňovanie vápnika. Konštitutívna prítomnosť receptorov pre TNF- α na aferentných vláknach nervus vagus a ich schopnosť zosilňovať aferentnú signalizáciu môže vysvetľovať, ako TNF- α ovplyvňuje autonómnú reguláciu činnosti tráviaceho traktu (Hermann a Rogers, 2008).



Obrázok 16. Schematické znázornenie paralelnej excitačnej a inhibičnej vagovej inervácie svaloviny ezofágu. Vagové pregangliové vlákna, inervujúce tráviaci trakt, vytvárajú dve dráhy: 1) excitačné dráhy tvorené axónmi, ktorých telá pregangliových neurónov sa nachádzajú v rostrálnej časti nucleus dorsalis motorius nervi vagi (NDNV) a cholinergickými postgangliovými neurónmi v enterických gangliách; 2) inhibičné dráhy tvorené pregangliovými neurónmi, ktoré sa nachádzajú v kaudálnej časti nucleus dorsalis motorius nervi vagi a nitrinergickými postgangliovými neurónmi v enterických gangliách. Tonus hladkého svalstva závisí od rovnováhy medzi týmito dvoma dráhami. ACh – acetylcholín; ATP – adenosíntrifosfát; NO – oxid dusnatý; SP – substancia P; VIP – vazodilátor in-
testinálny peptid (upravené podľa Chang a spol., 2003).

Cholinergická protizápalová dráha a enterický nervový systém

Nervus vagus môže byť okrem klasických funkcií, akými sú regulácia srdcovej frekvencie, hormonálnej sekrécie, gastrointestinálnej peristal-

tiky a trávenia, zapojený do regulácie imunitných reakcií na zložky potravy a na baktérie tráviaceho traktu. Anatomické usporiadanie cholinergických nervových vlákien a makrofágov tráviaceho traktu umožňuje acetylcholínu fungovať ako signálna molekula v neuroimunitných interakciách tráviaceho traktu (de Jonge a Ulloa, 2007; Van Der Zanden a spol., 2009). V akej miere a či acetylcholín, uvoľnený zo zakončení nervus vagus, skutočne pôsobí na imunitné bunky, je potrebné určiť. Uvoľnený acetylcholín má krátky biologický polčas, a preto si cholinergická modulácia činnosti imunitných buniek vyžaduje tesný kontakt s efektorovými bunkami. Aj keď boli v tenkom čreve potkana nájdené makrofágy v tesnej blízkosti cholinergických vlákien, v súčasnosti neexistuje dôkaz o inervácii makrofágov prostredníctvom parasymptotických neurónov. Nervus vagus vytvára synaptické kontakty hlavne s neurónmi enterického nervového systému a je veľmi pravdepodobné, že cholinergické zakončenia, nachádzajúce sa v blízkosti makrofágov, patria skôr k enterickým ako k vagovým nervovým vláknam (Van Der Zanden a spol., 2009).

Pri štúdiu úlohy nervus vagus v regulácii imunitných reakcií v tráviacom trakte sa zistilo, že aktiváciou $\alpha 4/\beta 2$ -podjednotiek nikotínových receptorov makrofágov izolovaných z čreva a peritonea sa zvyšuje endocytóza a fagocytóza. Keďže cholinergická protizápalová dráha inhibuje zápalové procesy prostredníctvom $\alpha 7$ -podjednotiek nikotínových receptorov, je možné, že regulácia imunitných funkcií organizmu prostredníctvom nervus vagus je komplexná, t.j. acetylcholín uvoľnený zo zakončení nervus vagus určité aspekty imunitných reakcií inhibuje a iné potencuje (van der Zanden a spol., 2009b).

Nervus vagus a gastrointestinálna flóra

V poslednom období sa venuje zvýšená pozornosť úlohe črevnej flóry pri regulácii činnosti tráviaceho traktu v interakciách medzi mozgom a črevom. Črevná flóra obsahuje komenzálne, ale aj patogénne mikroorganizmy, pričom mozog môže ovplyvňovať komenzálne organizmy nepriamo, prostredníctvom zmien motility a sekrécie tráviaceho traktu a intestinálnej permeability alebo priamo, prostredníctvom signálnych molekúl uvoľňovaných do lumenu čreva z buniek lamina propria (enterochromaffínové bunky, neuróny, imunitné bunky). Na uvoľnený ad-

renalín a noradrenalín reagujú baktérie zmenou génovej expresie génov, ktoré súvisia s ich metabolizmom a virulenciou, čím dochádza aj k zmene ich fenotypu (Hughes a Sperandio, 2008). Na druhej strane, signály produkované črevnou flórou môžu ovplyvňovať činnosť organizmu prostredníctvom viacerých mechanizmov. Patrí sem priama receptormi sprostredkovaná signalizácia a v prípade zvýšenej intestinálnej permeability priama stimulácia buniek v lamina propria. V uvedených interakciách zohrávajú kľúčovú úlohu enterochromafinné bunky, ktoré regulujú prenos signálov medzi lumenom tráviaceho traktu a nervovým systémom. Vagová aferentná inervácia enterochromafinných buniek tvorí priamu dráhu pre prenos signálov medzi gastrointestinálnou flórou a mozgom. Táto signalizácia následne ovplyvňuje celé spektrum neuronálnych procesov, ako sú nocicepcia, neuronálna regulácia imunitných reakcií, emočné reakcie a ďalšie homeostatické funkcie. Narušenie obojsmernej komunikácie medzi enterickými baktériami a nervovým systémom sa môže podieľať na vzniku akútnych a chronických gastrointestinálnych chorôb (Rhee a spol., 2009).

Probiotiká sú živé organizmy, ktoré určitým spôsobom ovplyvňujú signálne dráhy osi mozog-črevo. Jednotlivé experimentálne štúdie sledovali, ako prostredníctvom tejto osi modulujú zápalové procesy. U myší sa sledoval protektívny vplyv *Lactobacillus reuteri* a *Bifidobacterium infantis* na akútny zápal hrubého čreva, vyvolaný podaním dextránsulfátu a na chronický zápal, vyvolaný prenosom CD4⁺ CD62⁺ T-lymfocytov. V modeli dextránsulfátovej kolitídy bolo klinické skóre hladiny myeloperoxidázy a hladiny *in vivo* a *in vitro* uvoľňovaných prozápalových cytokínov výrazne vyššie u myší, u ktorých sa uskutočnila vagotómia v porovnaní so sham operovanými zvieratami. Pri chronickej kolitíde nemala vagotómia taký nepriaznivý vplyv na zápal. *Lactobacillus reuteri* a *Bifidobacterium infantis* pôsobili protizápalovo aj u vagotomovaných myší. Na základe uvedených nálezov možno zhrnúť, že intaktný nervus vagus má protektívny vplyv na akútnu dextránsulfátom indukovanú kolitídu u myší, ale nie na chronický T-bunkami sprostredkovaný model kolitídy. Okrem toho sa preukázalo, že *Lactobacillus reuteri* a *Bifidobacterium infantis* pravdepodobne neuplatňujú svoj protektívny účinnok prostredníctvom cholinergickej protizápalovej dráhy (van der Kleij a spol., 2008).

Nervus vagus a črevná bariéra

Črevná mukóza je neustále vystavená pôsobeniu veľkého množstva antigénnych molekúl prijatej potravy, reziduálnych a invadujúcich mikroorganizmov. Reguláciu prechodu látok cez mukózu a ochranu pred jej narušením poškodzujúcimi látkami, ktoré sa nachádzajú v lumene čreva, zabezpečujú takzvané črevné bariérové funkcie. Za normálnych okolností umožňuje črevná bariéra prechod malého množstva antigénov cez mukózu. Tieto antigény následne interagujú s vrodenými a získanými zložkami imunitného systému. V prípade, že dôjde k narušeniu bariérových funkcií, môže to mať za následok zvýšený prechod antigénov a baktérií, čo vedie k poškodeniu mukózy. Predpokladá sa, že narušenie integrity mukózy sa podieľa na vzniku viacerých chorôb, ako sú zápalové ochorenie čriev, celiakia, intestinálna ischemia, intolerancia potravy, malnutricia, reumatoidná artritída a diabetes mellitus typu 1. Aktuálne štúdie, ktoré sa zaoberajú patogenetickými mechanizmami, preukázali významnú úlohu neuroimunitných interakcií s epiteliálnymi bunkami v regulácii bariérových funkcií. Bariérové funkcie môžu byť modulované aj neuronálnymi signálmi, ktoré sú prenášané vagovými vláknami. Cholinergické dráhy ovplyvňujú uvoľňovanie širokého spektra mediátorov z mastocytov mukózy, ktoré následne ovplyvňujú transcelulárnu a paracelulárnu permeabilitu (Keita a Soderholm, 2010).

Nervus vagus a regulácia proliferácie buniek orgánov tráviaceho traktu

Pri regenerácii orgánov tráviaceho traktu sa preukázal význam autonómnej inervácie. V jednotlivých experimentoch sa sledovala účasť nervus vagus pri regenerácii pečene a pri proliferácii buniek v pankrease u zvierat.

Mechanizmus pôsobenia nervus vagus na regeneračné procesy v pečeni sa študoval u myší, u ktorých sa uskutočnila chirurgická hepatálna vagotómia a následne parciálna hepatektómia. Zistilo sa, že vagotómia narušila priebeh regenerácie tkaniva pečene. Sledovanie vplyvu vagotómie a podania acetylcholínu na aktivitu STAT3 a uvoľňovanie IL-6 Kupfferovými bunkami preukázalo, že nervus vagus sa podieľa na regenerácii po hepatektómii prostredníctvom aktivácie STAT3 v hepato-

cytoch a následnej stimulácie uvoľňovania IL-6 Kupfferovými bunkami (Ikeda a spol., 2009).

Lézia ventromediálneho hypotalamu zvyšovala proliferáciu buniek v pankrease u potkanov. Proliferácia bola pozorovaná hlavne u β -buniek a acinárných buniek ostrovčekov pankreasu so začiatkom 1. deň po lézii, s maximom na tretí deň. Pozorovaný účinok lézie hypotalamu bol kompletne inhibovaný vagotómiou alebo podaním atropínu, ale nie podaním protilátok proti inzulínu. Uvedený experiment preukázal, že zvýšená aktivita nervus vagus, vyvolaná léziou ventromediálneho hypotalamu, stimuluje proliferáciu buniek pankreasu u potkana prostredníctvom cholinergických receptorov (Kiba a spol., 1996). V ďalšom experimente sa sledovalo, k akým zmenám génovej expresie dochádza po lézii ventromediálneho hypotalamu. Táto lézia viedla k zmenenej regulácii génov, ktoré sú zapojené do regulácie procesov bunkového rastu a proliferácie a neuronálneho vývoja v pankrease u potkana (Kiba a spol., 2010).

Podobne ako pri pankrease, lézia ventrolaterálneho hypotalamu, ktorá zvyšuje aktivitu nervus vagus, zvyšovala hepatálnu regeneráciu po parciálnej hepatektómii, pričom tento zákrok viedol k zmenám v génovej expresii génov, ktoré sú zapojené v rôznych metabolických procesoch a proliferácii buniek (Kiba, 2002; Kiba a spol., 2009). V ďalšom experimente sa u myší sledoval vplyv podania neselektívneho antagonistu muskarínových receptorov, skopolamínu, a vplyv špecifického vyradenia génu pre muskarínový receptor M_3 na poškodenie pečene vyvolané podaním azoxymetánu. U myší, ktoré boli exponované azoxymetánu viedlo podanie skopolamínu, ako aj vyradenie génu pre muskarínový receptor, k zníženiu proliferácie hepatocytov a zvýšeniu tvorby nodulov, apoptózy a fibrózy v pečeni. U zvierat, ktorým sa podal iba skopolamín, alebo ktoré mali iba vyradený gén pre M_3 receptor a nedostali azoxymetán, nebolo pozorované hepatálne poškodenie. Z experimentov vidno zásadný význam M_3 podtypu muskarínového receptora v regulácii reakcie tkaniva poškodenej pečene, ktorý je sprostredkovaný moduláciou proliferácie a apoptózy hepatocytov (Khurana a spol., 2010).

Nervus vagus a centrálna aktivácia gastroprotektívnych mechanizmov

Mechanizmy, ktoré zabezpečujú ochranu mukózy žalúdka, je možné aktivovať centrálnym podaním viacerých neuropeptidov, ako sú tyreoliberín, amylin, adrenomedulín, enkefalin, β -endorfin, nociceptín, nocistatín, ghrelín alebo orexín. Tieto neuropeptidy podané centrálnym spôsobom vyvolávajú gastroprotektívne reakcie, v ktorých zásadnú úlohu zohráva dorzálny vagový komplex a nervus vagus. Rovnako bol experimentálne dokázaný mechanizmus centrálného gastroprotektívneho pôsobenia kanabinoidov, sprostredkovaný aktiváciou mozgových štruktúr (Shujaa a spol., 2009).

Nervus vagus a gastrointestinálne choroby

Rozoznávame tri základné typy dysfunkcií tráviaceho traktu, v ktorých zohrávajú významnú úlohu aferentné dráhy nervus vagus:

- Pocity, vznikajúce v tráviacom trakte: medzi pocity, ktoré sú spojené s patologickými procesmi a sú prenášané aferentnými dráhami nervus vagus, patria nauzea, skorý pocit sýtosti, pocit preplnenia a dyskomfort v epigastriu. Aj keď elektrická stimulácia abdominálnych aferentných dráh nervus vagus nevyvoláva bolesť, vagové aferentné vlákna môžu nocicepciu modulovať.
- Fyziologicky neprimeraná aktivácia reflexov abdominálnymi vagovými aferentnými vláknami: abdominálne aferentné dráhy nervus vagus môžu spúšťať viacero neprimeraných reflexov, napríklad napínanie na vracanie a vracanie vyvolané inými podnetmi ako otravou; dlhodobá a nadmerná relaxácia dolného sfinktera ezofágu, nadmerná relaxácia krížových vlákien bránice a eruktácie; neprimeraná a nadmerná relaxácia proximálnej časti žalúdka, vedúca k narušenému vyprázdňovaniu a narušeniu vnímania, ktoré je spojené so skorým pocitom sýtosti, nauzeou a dyskomfortom. Každá z uvedených patologických reakcií môže vychádzať z narušenej aferentnej vagovej signalizácie alebo centrálného spracovania aferentných signálov, ktoré zahŕňa aj narušenie descendentnej inhibície.

- Choroby orgánov mimo tráviaceho traktu: abdominálne vagové aferentné vlákna môžu modulovať febrilné alebo termoregulačné reakcie, somatomotorické reflexy, exploračné správanie, bdelosť, vnímanie chutí, uvoľňovanie neurohypofýzových hormónov (napr. antidiuretického hormónu) a kardio-respiračné funkcie. Abdominálne a iné vagové aferentné vlákna sa môžu podieľať aj na vzniku vyčerpania, ktoré súvisí s nádorovou chorobou a jej liečbou (Andrews a Sanger, 2002).

Nauzea a vomitus

Najpodrobnejšie preštudovanou úlohou nervus vagus v regulácii činnosti gastrointestinálneho traktu počas patologických situácií je reflex zvracania. Selektívny anti-emetický účinok antagonistov 5-HT₃ receptorov umožnil zavedenie klinicky efektívnych liekov, ktoré účinkujú aj prostredníctvom ovplyvnenia činnosti abdominálnych vagových aferentných dráh. Ďalej sa intenzívne študuje zapojenie nervus vagus pri vzniku zvracania počas protinádorovej terapie, pri otravách jedlom, pri pooperačnej nauzei a vomite, funkčných chorobách čriev a pri vedľajších účinkoch niektorých liekov. Problémom pri štúdiu reflexu zvracania je chýbanie emetického reflexu u najčastejšie študovaných laboratórnych druhov (potkan a myš), čo vedie k otázke vhodnosti využitia týchto druhov pri štúdiu účasti osi mozgový kmeň-vagus-žalúdok počas patofyziologických stavov (Andrews a Sanger, 2002).

Syndróm dráždivého čreva

Viacere mozgové štruktúry, ktoré modulujú činnosť tráviaceho traktu, koordinujú zároveň emočné, fyziologické a strachom podmienené reakcie na pociťované nebezpečenstvo ako zložky vrodenných „okruhov strachu“. Dysregulácia homeostatických vzťahov medzi limbickými a paralimbickými jadrami pravdepodobne zohráva úlohu v etiopatogenéze úzkostných stavov. Medzi významné jadrá, ktoré sú zapojené do reakcie na podnety vyvolávajúce strach, patria locus coeruleus, amygdala, nucleus parabrachialis, nucleus tractus solitarii, periaquaduktálna šedá hmota, nucleus paraventricularis hypothalami a nucleus dorsalis motorius nervi vagi. Viaceré z jadier, zapojených do „okruhov strachu“ prijímajú signály z tráviaceho traktu. Jednu z najlepšie charakterizovaných dráh, ktorá spája tráviaci trakt a mozog, tvoria aferentné vlákna

nervus vagus. Tieto vlákna prenášajú signály do NTS a následne do locus coeruleus, kde sú spracované. Experimentálne vyvolaná distenzia hrubého čreva zvyšuje vzruchovú aktivitu neurónov LC, čo následne vedie k zvýšenej činnosti sympatikového nervového systému a reaktivity CNS. Model syndrómu dráždivého čreva zahŕňa okruh medzi mozgom a tráviacim traktom. Model vychádza z predpokladu, že jedinci so zvýšenou reaktivitou CNS pociťujú gastrointestinálny distres a zvýšenú gastrointestinálnu motilitu v dôsledku zvýšenej aktivity sympatika. Aferentné vstupy z ENS do LC môžu vytvárať nekontrolovateľnú pozitívnu spätnú väzbu medzi gastrointestinálnym distresom a reaktivitou CNS, vyjadrenou nadmerným uvedomelým pociťovaním signálov z tráviaceho traktu. Normalizácia hyperreaktivity LC, amygdaly a ďalších mozgových štruktúr na aferentné vstupy z tráviaceho traktu je jedným z predpokladaných mechanizmov účinku anxiolytík a antidepresív u pacientov so syndrómom dráždivého čreva (Lydiard, 2001).

Na vzťah medzi nervus vagus a syndrómom dráždivého čreva poukazuje aj fakt, že kortikoliberín (CRH) na centrálnej úrovni znižuje aktivitu vagových eferentných dráh. Ako bolo uvedené, cholinergická protizápalová dráha nervus vagus je aktivovaná v reakcii na periférny zápal, ktorého obdobou je aj subklinický zápal, pozorovaný u postinfekčnej formy syndrómu dráždivého čreva. Preto centrálna uvoľnenie CRH prostredníctvom inhibície aktivity cholinergickej protizápalovej dráhy, ktorá reguluje imunitné reakcie v tráviacom trakte, môže priamo podporovať lokálne zápalové procesy (Kiank a spol., 2010).

Funkčná abdominálna bolesť

Funkčná abdominálna bolesť sa vyskytuje u 10–15 % detí. Napriek tomu, že jej etiológia je neznáma, existuje predpoklad, že na jej vzniku sa podieľa autonómna dysfunkcia. Z tohto dôvodu sa v istej klinickej štúdii sledovala variabilita srdcovej frekvencie (ukazovateľ autonómnej aktivity) a vplyv normalizácie činnosti autonómneho nervového systému pomocou nácviku biologickej spätnej väzby (HRV biofeedback) u detí s funkčnou abdominálnou bolesťou a u kontrolných jedincov. Deti s funkčnou abdominálnou bolesťou vykazovali významnú autonómnú dysreguláciu v porovnaní s deťmi z kontrolnej skupiny. Po absolvovaní nácviku biologickej spätnej väzby došlo u detí s funkčnou abdominálnou bolesťou k poklesu výskytu symptómov, ktorý vykazoval koreláciu so

zlepšením autonómnej rovnováhy. Uvedená štúdia ponúka pomerne jednoduché riešenie pri liečbe funkčnej abdominálnej bolesti u detí, a síce úpravu zníženej vagovej aktivity, čo má prospešný vplyv na symptomatológiu tohto ochorenia (Sowder a spol., 2010).

Gastroezofageálny reflux

Boli publikované údaje, ktoré uvádzajú protektívny účinok infekcie *Helicobacter pylori* na gastroezofageálnu refluxnú chorobu a pri vzniku jej komplikácií, pri výskyte Barretovho ezofágu a ezofageálneho adenokarcinómu. Protektívny účinok infekcie *Helicobacter pylori* spočíva v stimulácii cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus, ktorá obmedzuje rozsah zápalovej reakcie v ezofágu, a tým znižuje poškodenie ezofágu spôsobené refluxom a dysfunkciou dolného ezofágového sfinktera (Shahabi a spol., 2008). Uvedený mechanizmus môže predstavovať určitú analógiu so stavom, ktorý vzniká pri astme. Tam však zápalom zvýšený tonus nervus vagus prispieva k nepriaznivým klinickým zmenám (napr. bronkonstrikcia).

Pooperačný ileus

Pooperačný ileus so sebou prináša komplikácie vo forme reflexnej inhibície intestinálnej motility, ktorá vzniká do niekoľkých hodín po chirurgickom zákroku a vo forme intestinálnej zápalovej reakcie, ktorá sa vyvíja a pretrváva dlhšie (v rozmedzí 24 hodín). Rozsah vzniknutej zápalovej reakcie môžu modulovať eferentné dráhy nervus vagus prostredníctvom acetylcholínu, ktorý pôsobí inhibične na intestinálne makrofágy.

Úloha nervus vagus v modulácii intestinálnej motility počas prvých hodín po chirurgickom zásahu sa sledovala u C57BL6 myši s pooperačným ileom. U myši sa uskutočnila subdiafragmatická vagotómia (3–4 dni pred indukciou ilea) alebo sa im podal inhibítor $\alpha 7$ -podjednotky nikotínových receptorov (α -bungarotoxín). Tri hodiny po chirurgickom zásahu sa exstirpoval 2 cm dlhý úsek jejúna s mezentériom, v ktorom sa zaznamenával intraluminálny tlak a aferentná nervová aktivita po aplikácii bradykinínu alebo serotonínu. Zistilo sa, že zatiaľ čo senzitivita na nízkoprahovú distenziu a sérotonín je počas pooperačného ilea sprostredkovaná vagovými aferentnými vláknami, senzitivita na vysokoprahovú distenziu a podanie bradykinínu je na aferentnej vagovej inervácii nezávislá. Zdá sa teda, že včasná inhibícia intestinálnej motility počas

3 hodín po vzniku pooperačného ilea je nezávislá od vagovej inervácie, keďže vagus ovplyvňuje prevažne zápalové zmeny sprevádzajúce ileus, ktoré vznikajú až v neskoršom období (Gao a spol., 2010). Nakoľko uvedená štúdia študovala zmeny v exstirpovanom úseku tenkého čreva, jej výsledky nemusia odrážať komplexnosť úlohy nervus vagus pri vzniku ilea.

Autori nedávno publikovaného prehľadového článku, v ktorom sa venujú úlohe nervus vagus pri vzniku ilea, diskutujú možné využitie aktivácie cholinergickej protizápalovej dráhy ako preventívneho liečebného postupu, ktorý zamedzí rozvoju ilea. Cholinergická protizápalová dráha by mala byť u pacientov aktivovaná stravou, bohatou na vyššie nenasýtené mastné kyseliny. Autori článku navrhujú perioperačné enterálne podanie nenasýtených kyselín ako terapeutický postup, vedúci k obmedzeniu zápalových zmien v čreve, čím by sa dosiahla rýchlejšia úprava črevnej peristaltiky. Podanie nenasýtených mastných kyselín sa javí ako jednoduchý a bezpečný postup, zameraný na redukciu postoperačného ilea (Lubbers a spol., 2010).

Pankreatitída

Úloha cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus sa študovala aj v animálnom modeli pankreatitídy, ktorá bola vyvolaná u myši intraperitoneálnym podaním ceruleínu. Pred indukciou pankreatitídy sa uskutočnila unilaterálna vagotómia na úrovni ľavého cervikálneho vagu alebo sa podal antagonista nikotínových receptorov mekamilamín, prípadne sa aplikoval selektívny agonista $\alpha 7$ -nikotínových receptorov (GTS-21). Na základe histologického vyšetrenia, stanovenia rozsahu edému, plazmatických hladín hydroláz a IL-6 sa zistilo, že vagotómia alebo podanie mekamilamínu viedli k zvýšeniu závažnosti pankreatitídy. Navyše, počet neutrofilov, ktoré migrovali do tkaniva pankreasu, bol u týchto zvierat zvýšený. Na druhej strane, podanie GTS-21 výrazne znížilo závažnosť pankreatitídy. Zápal v pľúcach u zvierat s pankreatitídou nebol ovplyvnený prerušením vagu, ani podaním látok viažucich sa na nikotínové receptory. Uvedená štúdia poukazuje na terapeutický potenciál cholinergickej protizápalovej dráhy v inhibícii zápalu a tkanivového poškodenia, ktoré sprevádza pankreatitídu (van Westerloo a spol., 2006).

Mechanizmus účinku zvýšenej cholinergickej transmisie pri pankreatitíde môže byť komplexnejší, ďalším faktorom môže byť vagová (cholinergická) regulácia Oddiho sfinktera (Ballal a Sanford, 2000).

Anorexia a nervus vagus

Predpokladá sa, že cytokíny, ktoré uvoľňujú imunitné bunky ako odpoveď na nádorový rast, sa môžu podieľať na vzniku anorexie, ktorá sprevádza nádorové ochorenia. Uvoľnené cytokíny aktivujú receptory na senzitívnych zakončeníach nervus vagus a na bunkách cirkumventrikulárnych orgánov (Illman a spol., 2005), čo by znamenalo účasť vagu pri vzniku nádorom indukovanej anorexie. Už v staršej práci Bernsteina bola pozorovaná znížená miera anorexie u potkanov s nádorovým rastom po vykonaní subdiafragmatickej alebo chemickej vagotómie (Bernstein, 1996). Anorexigénna signalizácia je vedená vagom priamo do nucleus tractus solitarii. NTS predstavuje jednu z kľúčových štruktúr, ktorá sa podieľa na vzniku anorexie a to tým, že:

- zohráva významnú úlohu v regulácii sýtosti a averzívnych reakcií a slúži ako viscerosenzitívna prepájacia stanica pre gastrointestinálne signály, vedené hlavne v nervus vagus;
- integruje neurálne a humorálne signály, čo z tejto štruktúry robí jednu z najdôležitejších oblastí pre sprostredkovanie zápalom podmienenej anorexie. To znamená, že vagus nepredstavuje jedinou dráhu, ktorá prenáša signály podieľajúce sa na vzniku anorexie. Anorexigénny účinok LPS a IL-1 β je pozorovaný aj u vagotomovaných zvierat, pričom podanie oboch uvedených látok vyvoláva vzostup imunoreaktivity c-Fos v NTS. Anorexigénne signály sa dostávajú k mozgovým štruktúram aj priamo cez cirkumventrikulárne orgány, napríklad cez area postrema, ktorá je súčasťou dorzálného vagového komplexu.
- neuróny NTS, aktivované imunitnými podnetmi, projikujú do laterálneho parabrachiálneho jadra, nucleus interstitialis striae terminalis, centrálnej amygdaly a nucleus paraventricularis hypothalami. Uvedené mozgové štruktúry prijímajú viscerálne signály, signály z chuťových receptorov a sú zapojené v hypofagickom správaní, akým je napríklad stresom vyvolaná anorexia, sý-

tosť/averzia, vyhýbanie sa určitej potrave alebo naopak preferencia určitej potravy (Gautron a Layé, 2010).

Bulimia nervosa a nervus vagus

Bulimia nervosa je charakterizovaná fázou konzumácie veľkého množstva potravy, po ktorej nastupuje kompenzačné správanie zamerané na odstránenie prijatých kalórií, najčastejšie vracaním. Niektoré literárne údaje uvádzajú bulímiu v spojení s narušením vago-vagálnych okruhov:

- laboratórne vyšetrenia preukázali poruchy spojené s množstvom prijatej potravy, ukončením príjmu potravy a vznikom sýtosti, pričom na regulácii množstva prijatej potravy a vzniku pocitov sýtosti sa podieľa aj nervus vagus;
- dosiahnutie sýtosti a zahájenie zvracania zahŕňa spoločné neurálne substráty;
- abnormálne vagové a vago-vagové reflexné funkcie sú rozšírené na aktivačné podnety, ktoré priamo nesúvisia s príjmom potravy;
- modulácia vagovej aktivity má signifikantný účinok na frekvenciu nárazového príjmu potravy a zvracania, pričom môže viesť k úprave mechanizmov vzniku sýtosti.

Na základe uvedených faktov sa predpokladá, že pri vzniku bulimia nervosa zohráva svoju úlohu destabilizácia pozitívnych vago-vagálnych spätnoväzobných okruhov (Faris a spol., 2000; 2008).

Nervus vagus a liečba gastrointestinálnych chorôb

Niektoré z terapeutických postupov pri liečbe syndrómu dráždivého čreva sú zamerané na ovplyvnenie aktivity aferentných dráh nervus vagus. Príkladom sú agonisti receptorov pre cholecystokinín (CCK_A). U zdravých dobrovoľníkov tieto látky zrýchľujú vyprázdňovanie žalúdka, rýchlosť pasáže potravy v hrubom čreve a inhibujú kontrakcie žľníka. Predpokladá sa, že CCK_A receptory na vagových senzitivných zakončeníach sa podieľajú na vzniku pocitu sýtosti, preto môžu byť agonisti CCK_A receptorov vhodní na obmedzenie symptómov skorej sýtosti u pacientov s funkčnou dyspepsiou (Mayer a spol., 2006).

Protizápalová dráha nervus vagus môže ovplyvňovať aj zápalové komplikácie operačného výkonu a traumy, ktoré vznikajú v dôsledku straty integrity steny gastrointestinálneho traktu. Prevencia týchto zmien v tráviacom trakte predstavuje potenciálny cieľ terapeutických zásahov. Perorálny príjem potravy, bohatej na nenasýtené mastné kyseliny, obmedzuje systémový zápal v animálnom modeli šoku a pôsobí preventívne na poškodenie orgánov prostredníctvom vagových dráh aktivovaných cholecystokinínom. V inej štúdii sa zistilo, že enterický príjem vysokotukovej potravy u potkanov pôsobí preventívne na skorú stratu bariérových funkcií tráviaceho traktu, obmedzuje poškodenie enterocytov a lokálny intestinálny zápal práve prostredníctvom aktivácie cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus (de Haan a spol., 2010).

Regulácia príjmu vody, potravy a metabolizmu

Vagové viscerosenzitívne vlákna prenášajú signály, ktoré súvisia s príjmom vody, potravy a jej trávením a vstrebávaním. Vagové motorické vlákna regulujú ukladanie energetických zdrojov.

Nervus vagus a príjem vody

Na zapojenie nervus vagus do regulácie príjmu vody poukazuje viacero nálezov:

- Unilaterálna cervikálna vagotómia vyvoláva zvýšený príjem vody po podaní hypertonických roztokov, subdiafragmatická vagotómia takýto vplyv nevykazuje.
- Podanie dusitanu sodného potkanom, u ktorých sa uskutočnila cervikálna vagotómia, vyvoláva dávkovo závislý príjem vody. Táto procedúra tiež znižuje rozsah, v ktorom je príjem vody po nočnej deprivácii príjmu tekutín inhibovaný expanziou objemu plazmy.

Predpokladá sa, že vagové nervy, inervujúce supradiafragmatické oblasti, modulujú príjem vody na základe zmien cievnej náplne (Moore-Gillon, 1980).

Elektrofyziologicalká štúdia preukázala, že relatívne veľká časť mediálnych preoptických neurónov, senzitivných na angiotenzín II a/alebo zmeny osmolality, prijíma aj vagové vstupy. Aj keď konkrétne senzitivné modalities prenášané vagovými aferentnými dráhami k mediálnym

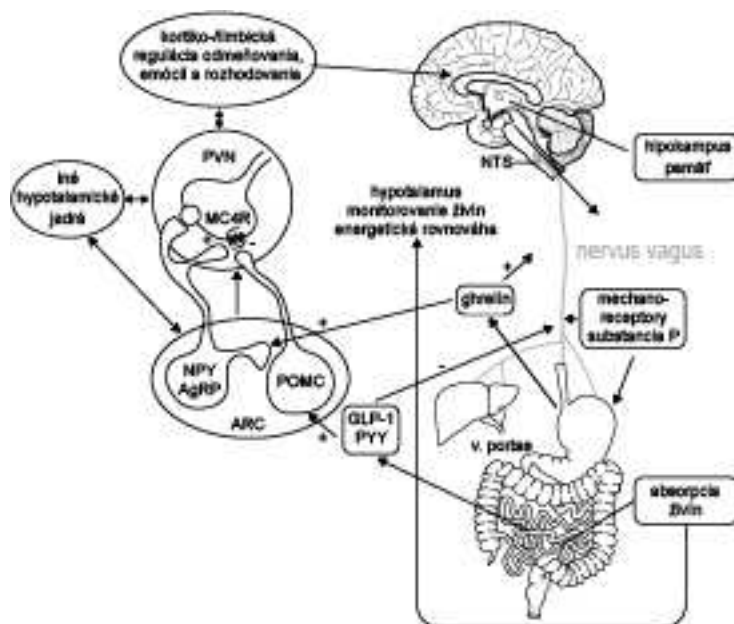
preoptickým neurónom nie sú známe, prítomnosť inhibičných a stimulačných reakcií týchto neurónov na stimuláciu aferentných dráh nervus vagus naznačuje, že sa nervus vagus podieľa na regulácii homeostázy telesných tekutín prenosom signálov, ktoré súvisia s činnosťou vnútorných orgánov (Stocker a Toney, 2007).

Nervus vagus a príjem potravy

Neurálna regulácia príjmu energie nie je iba záležitosťou príjmu a spracovania signálov neurónmi nucleus arcuatus hypothalami, ako sa často uvádzalo v odbornej literatúre. Príjem potravy a energetická rovnováha je regulovaná viacerými mozgovými štruktúrami, medzi ktoré patria aj štruktúry predĺženej miechy (obr. 17). Tieto štruktúry, medzi ktorými má významné postavenie nucleus tractus solitarii, integrujú orálne a gastrointestinálne signály súvisiace s príjmom potravy. Signály, ktoré vznikajú v ústnej dutine a v tráviacom trakte stimuláciou mechanoreceptorov a chemoreceptorov, informujú o objeme prijatej potravy. Následne sú do mozgu prenášané kraniálnymi nervami, medzi ktorými má významné postavenie nervus vagus. Prepájacou stanicou chuťových a gastrointestinálnych signálov je NTS, ktorého neuróny vysielajú axóny k ďalším štruktúram, zahŕňajúcim aj hypotalamické jadrá, kde dochádza k následnému spracovaniu signálov (Grill, 2006).

Štúdie s použitím anterográdných a retrográdných značkovacích látok odhalili viaceré dôležitých organizačných princípov aferentných projekcií medzi tráviacim traktom a mozgom. Aferentné dráhy z tráviaceho traktu viscerotopicky projekujú do NTS. Boli identifikované a charakterizované vagové aferentné dráhy, ktoré sú aktivované príjmom potravy. Tieto dráhy prenášajú signály z hornej časti tráviaceho traktu, pričom sa podieľajú na negatívnej spätnej väzbe kontrole príjmu potravy. Aferentné vlákna nervus vagus, ktoré inervujú gastrointestinálny trakt, sú aktivované mechanickou distenziou lumenu tráviaceho traktu alebo kontrakciou jeho svaloviny, chemickými zložkami luminálneho obsahu, peptidmi a neurotransmitermi, ktoré sa uvoľňujú z tkanív tráviaceho traktu v dôsledku prítomnosti potravy v duodéne (obr. 15; Schwartz, 2000).

Úloha nervus vagus v regulácii príjmu potravy sa sledovala u potkanov, u ktorých sa uskutočnila bilaterálna subdiafragmatická vago-



Obrázok 17. Schematické znázornenie zapojenia nervus vagus do mechanizmov regulácie príjmu potravy. AgRP – agouti príbuzný peptid; ARC – nucleus arcuatus; GLP-1 – glukagónu podobný peptid 1; MC4R – podtyp 4 receptoru pre melanokortín; NPY – neuropeptid Y; NTS – nucleus tractus solitarius; POMC – proopiomelanokortín; PVN – nucleus paraventricularis hypothalami; PYY – peptid YY (upravené podľa Kral a spol., 2009).

tómia, splanchnektómia a kombinácia týchto dvoch zásahov. Zvieratá, u ktorých sa uskutočnila vagotómia alebo vagotómia kombinovaná so splanchnektómiou vykazovali pokles telesnej hmotnosti, ako aj pokles denného príjmu potravy v porovnaní s kontrolnými zvieratami a zvieratami, u ktorých sa uskutočnila iba bilaterálna splanchnektómia. Sérové hladiny leptínu a množstvo bieleho tukového tkaniva vykazovali po 4 týždňoch po vagotómii okolo 20 % v porovnaní s hodnotami u sham operovaných zvierat. Predpokladá sa, že pozorovaný účinok vagotómie bol dôsledkom zabránenia prenosu signálov sýtosti vagovými aferent-

nými neurónmi alebo zmenenej humorálnej signalizácie (napr. zvýšenou tvorbou hormónov, ktoré vyvolávajú pocit sýtosti; Furness a spol., 2001).

V animálnom experimente sa sledoval vplyv 15-dňového príjmu vysokotukovej potravy na citlivosť vagových zakončení na periférne anorexigénne faktory a makronutrienty a expresiu receptorov v telách aferentných neurónov nervus vagus. V porovnaní so štandardnou potravou viedla vysokotuková potrava k zníženej aktivácii vagových aferentných dráh po podaní cholecystokinínu-8 a tiež k zmene expresie génov pre receptory v senzitivných neurónoch nervus vagus. Diétne zásahy môžu teda viesť k zmenám v receptorovom profile aferentných neurónov nervus vagus (Nefti a spol., 2009).

Na význam nervus vagus v regulácii príjmu potravy poukazujú aj animálne experimenty, využívajúce VNS. Sto dní trvajúca VNS (10 ms, 200 mV, 0,05 Hz) u potkanov, kŕmených vysokokalorickou potravou, viedla k signifikantnému poklesu hmotnosti epididymálneho tukového tkaniva, množstva prijatej potravy a k poklesu prírastku hmotnosti. Okrem toho VNS signifikantne zvýšila množstvo mastocytov v tráviacom trakte. Na základe uvedených nálezov sa predpokladá, že VNS zvyšuje aferentnú signalizáciu sýtosti, čo má za následok pokles príjmu potravy a znížený prírastok telesnej hmotnosti, pričom v týchto procesoch zohrávajú dôležitú úlohu pravdepodobne mastocyty (Gil a spol., 2009).

Určité alterácie v procesoch regulácie príjmu potravy sú pozorované u pacientov s depresiou, u ktorých je často prítomná obezita. Ako môžu spolu súvisieť regulácia príjmu potravy, nervus vagus a depresia? U pacientov s depresiou bola pozorovaná znížená diurnálna variácia v hladinách orexínu. Znížená orexigenická signalizácia síce nevyvoláva celé spektrum symptómov, ktoré sú prítomné u depresívnych pacientov, ale sa podieľa na antidepresívnom účinku kalorickej restriktcie. Uvažuje sa, že agonisti orexigenických receptorov by mohli vykazovať antidepresívne účinky (Borgland a Labouebe, 2010). Nucleus tractus solitarii, ktorý prijíma signály z tráviaceho traktu vedené vagom, môže prostredníctvom neurónov nucleus arcuatus ovplyvňovať orexigenickú signalizáciu v mozgu (Valassi a spol., 2008). Obmedzením kalorického príjmu dôjde k zmenám v aktivite aferentných dráh nervus vagus, ktoré následne prostredníctvom orexigenickej signalizácie ovplyvnia symptomatológiu depresie. Je však potrebné brať do úvahy aj humorálnu sig-

nalizáciu z tráviaceho traktu, endokrinných žliaz a tukového tkaniva, ktorá môže významne ovplyvňovať afektívne procesy.

Inervácia tukového tkaniva

Napriek tomu, že duálna (sympatiková a parasympatiková) inervácia bola preukázaná u veľkého počtu orgánov a tkanív, vyzerá to tak, že biele tukové tkanivo je inervované iba sympatikovým oddielom ANS. I keď existujú štúdie, ktoré popisujú parasympatikovú inerváciu bieleho tukového tkaniva, kontroverzie, týkajúce sa tejto inervácie stále pretrvávajú. Podrobná štúdia, ktorá sledovala parasympatikovú inerváciu u myši a potkanov vo viacerých typoch tukového tkaniva s využitím troch základných markerov parasympatikovej inervácie tkanív (vezikulárny transportér acetylcholínu, vazomotorický intestinálny peptid a neuronálna NO syntáza) nepreukázala, že by sa nervus vagus alebo iná štruktúra parasympatického nervového systému podieľali na inervácii bieleho tukového tkaniva (Bartness a Song, 2007b). Medzi ďalšie nekonzistentné nálezy, ktoré naznačujú neprítomnosť parasympatikovej inervácie bieleho tukového tkaniva patrí pozorovanie, že jednostranná aplikácia vírusu pseudobesnoty do tukového tkaniva, ktorého sympatiková inervácia bola prerušená, viedla okrem iných oblastí aj k výraznej obojstrannej infekcii nucleus dorsalis motorius nervi vagi aj napriek tomu, že vagové eferentné dráhy inervujú periférne tkanivá a orgány u potkanov zväčša unilaterálne (Bartness a Song, 2007a).

Regulácia glykémie

Nervus vagus sa podieľa na regulácii glykémie prostredníctvom inervácie pečene, pankreasu a tenkého čreva, t.j. orgánov, ktoré sa zásadným spôsobom podieľajú na zabezpečovaní glukózovej homeostázy. Keďže nervus vagus neinervuje tukové tkanivo, jeho vplyv na metabolizmus je sprostredkovaný reguláciou metabolizmu glukózy v pečeni (Straub a spol., 2010). Na úrovni pečene vagová aktivácia inhibuje enzýmy zapojené v glukoneogenéze a aktivuje enzýmy, ktoré zahajujú syntézu glykogénu. Samotné podanie atropínu (antagonista muskarínových receptorov) alebo vagotómia vedú k zvýšenej tvorbe glukózy v pečeni. Nedávno bolo dokázané, že aktivácia ATP-senzitívnych K^+ kanálov

v hypotalame potkanov znižuje tvorbu glukózy v pečeni, pričom tento účinok je sprostredkovaný eferentnými vláknami nervus vagus. U ľudí vedie podanie betanecholu, agonistu muskarínových receptorov, k poklesu tvorby glukózy v pečeni.

Nervus vagus zohráva významnú úlohu v regulácii akútnej reakcie inzulínu na príjem potravy a kompenzačnej inzulínovej reakcii počas dlhodobej stimulácie B-buniek pankreasu. V reakcii na príjem potravy sa vagová aktivácia podieľa na regulácii skorého uvoľňovania inzulínu, zvyšuje vrchol v reakcii inzulínu a podieľa sa na regulácii rýchlosti, akou sa hladiny inzulínu vracajú na kľudové hodnoty prostredníctvom hepatálnej degradácie inzulínu. Skorá, resp. cefalická fáza uvoľňovania inzulínu má význam v optimalizácii glukózovej tolerancie v experimentálnych podmienkach, v ktorých uvoľňovanie inzulínu počas tejto fázy nevedie postprandiálne k zvýšeným hladinám glukózy. Naopak, zvýšenie inzulínu v rámci preabsorpčnej fázy počas prvých 10 minút po prijíme potravy u obéznych jedincov oslabuje cefalickú fázu uvoľňovania inzulínu v porovnaní s jeho zvýšenými bazálnymi hladinami, redukujúc postprandiálne hladiny glukózy až o 30 %.

Okrem regulácie uvoľňovania inzulínu v jednotlivých fázach príjmu potravy, čo je proces zameraný na úpravu glukózovej tolerancie, predstavuje vagová aktivita aj jeden z kompenzačných mechanizmov, ktorý sa podieľa na zachovávaní euglykémie počas situácií, kedy sú B-bunky chronicky aktivované, napríklad v dôsledku nadmerného príjmu potravy. Predpokladá sa, že nepretržité zvýšené hladiny glukózy a/alebo inzulínu sú detekované mozgom, čo následne vedie k zvýšeniu aktivity eferentných vlákien vagu, ktoré inervujú pankreas. U štíhlych, zdravých jedincov je zvýšené uvoľňovanie inzulínu, odrážajúce sa vo zvýšených hladinách C-peptidu počas glukózového tolerančného testu, čiastočne sprostredkované práve vagovou aktivitou. Schopnosť jedinca uvoľňovať inzulín v reakcii na hyperglykémiu teda výrazne koreluje s vagovým podielom na regulácii uvoľňovania inzulínu (Teff, 2008).

Na význam nervus vagus v regulácii glykémie poukazuje aj nález zmenenej časovej závislosti medzi expresiou proteínu pre Na^+ /glukóza kotransportér v tenkom čreve a diurnálnym vzorcom príjmu potravy po vagotómii. Nervus vagus sa pravdepodobne podieľa na posttranskripčnej regulácii Na^+ /glukóza kotransportéra. Predpokladá sa, že vagové aferentné vlákna detekujú množstvo prijatých živín prostredníctvom aktivácie Na^+ /glukóza kotransportéra typu 1 alebo 3, intestinálneho re-

ceptora pre sladkú chuť (T1R3) alebo portálnych/hepatálnych glukoreceptorov. Uvažuje sa, že u obéznych pacientov, u ktorých sa uskutočnil gastrický bypass, dochádza k rýchlej úprave diabetu v dôsledku narušenia vagovej aferentnej signalizácie z duodéna a proximálnej časti jejúna operáciou. Narušenie vagovej aferentnej signalizácie môže podmieňovať následný pokles aktivity Na^+ /glukóza kotransportéra, čo vedie k obmedzeniu vzostupu hladín glukózy vo vena portae, a tým k normalizácii inzulínového profilu (Stearns a spol., 2008).

Na vzťah medzi prenosom signálov dráhami nervus vagus, glykémiou a metabolickým syndrómom poukazujú zvýšené hladiny inzulínu nalačno a index inzulínovej rezistencie, ktoré sú v pozitívnom vzťahu k pomeru nízkej a vysokej frekvencie HRV (ukazovateľ sympato-vagovej rovnováhy na úrovni srdca), sú nezávislé od množstva telesného tuku, pričom pokles telesnej hmotnosti u pacientov s metabolickým syndrómom vedie k úprave sympato-vagálnej rovnováhy (Tentolouris a spol., 2008).

Diabetes mellitus

Nízka variabilita srdcovej frekvencie (ukazovateľ zníženého vagotonusu) je prítomná u pacientov s diabetes mellitus, pričom k poklesu HRV dochádza ešte v období pred diagnostikovaním tejto choroby pomocou štandardných klinických testov. HRV negatívne koreluje s hladinami glukózy a hemoglobínu A1c nalačno. Existuje signifikantný vzťah medzi vagovými funkciami a reguláciou energetickej rovnováhy organizmu prostredníctvom regulácie metabolizmu glukózy. Vzniká tak koncept allostatického preťaženia, kedy nedostatočná aktivita parasimpatika a nadmerná aktivita sympatika vedú k nadmerným energetickým požiadavkám na organizmus (Thayer a Sternberg, 2006).

Obezita

Obezita je multifaktoriálne podmienené ochorenie, pričom názory na príčiny jej vzniku sa často líšia. V súčasnosti ešte nie je k dispozícii všeobecne účinná a zároveň dostatočne bezpečná liečba obezity, hoci existuje množstvo teórií, „zaručených“ diét a cvičení. V nasledujúcom

odseku pojednávame o úlohe signalizácie, prenášanej dráhami v nervus vagus, pri vzniku obezity.

Ako u pacientov s diabetes mellitus, tak aj u obéznych jedincov je kardiálny vagotonus znížený (Lauer, 2009). V štúdii, ktorej sa zúčastnilo 52 zdravých obéznych žien sa zaznamenávala kardiálna vagová aktivita vždy po 6 mesiacoch od zníženia ich telesnej hmotnosti. Už po prvých 6 mesiacoch sa kardiálny vagový tonus signifikantne zvýšil a zvýšil sa aj o ďalších 6 mesiacov po poklese telesnej hmotnosti. So vzostupom telesnej hmotnosti však vagový tonus klesal. Výsledkom štúdie bolo preukázanie signifikantnej korelácie kardiálneho vagového tonusu s poklesom telesnej hmotnosti, znížením množstva tuku, obvodu pásu, sérových hladín inzulínu a srdcovej frekvencie (Rissanen a spol., 2001).

Na základe tejto štúdie si ďalšia skupina vedcov položila otázku, či je možné preukázať narušenie vagovej aktivity u zdravých neobéznych jedincov, ktorí vykazujú antropometrické predispozičné faktory pre vznik obezity. V tejto štúdii sa spomedzi 1688 jedincov vybralo 118 neobéznych ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) zdravých mužov vo veku 20 až 77 rokov, u ktorých sa okrem klinického vyšetrenia hodnotili antropometrické parametre (výška a telesná hmotnosť, hrúbka kožných rias, obvod pásu a somatotyp), 4-sekundový záťažový test na posúdenie kardiálneho vagového tonusu a test maximálnej kardiopulmonálnej záťaže na vyradenie jedincov s ischemiou myokardu. Bolo pozorované, že jedinci v najvyšších kvintilochoch s nepriaznivými antropometrickými parametrami mali znížený kardiálny vagový tonus. Skorá identifikácia tohto trendu pomocou jednoduchých neinvazívnych a bezpečných vyšetrení môže byť užitočným klinickým postupom v prevencii kardiovaskulárnych chorôb (Ramos a Araujo, 2010).

Ďalšie experimentálne a klinické štúdie sa zamerali na vplyv vagotómie na telesnú hmotnosť. Na potkanoch vykonaná abdominálna vagotómia mala preventívny alebo aspoň tlmivý vplyv na vznik hypothalamickej obezity, pričom tento účinok bol nezávislý na dysmotilite žalúdka. U pacientov, ktorí podstúpili vagotómiu ako liečbu vredovej choroby, bolo pozorované zníženie telesnej hmotnosti, ktoré sa dávalo do súvislosti s narušením trávenia a vstrebávania tuku z prijatej potravy. Keďže aferentné a eferentné dráhy nervus vagus sú zapojené v procesoch spojených so vznikom pocitu hladu a sýtosti, teoreticky je možné, že prerušenie prenosu signálov sýtosti vagotómiou povedie k zvýšenému príjmu potravy, nárastu hmotnosti a vzniku obezity. V skutočnosti kom-

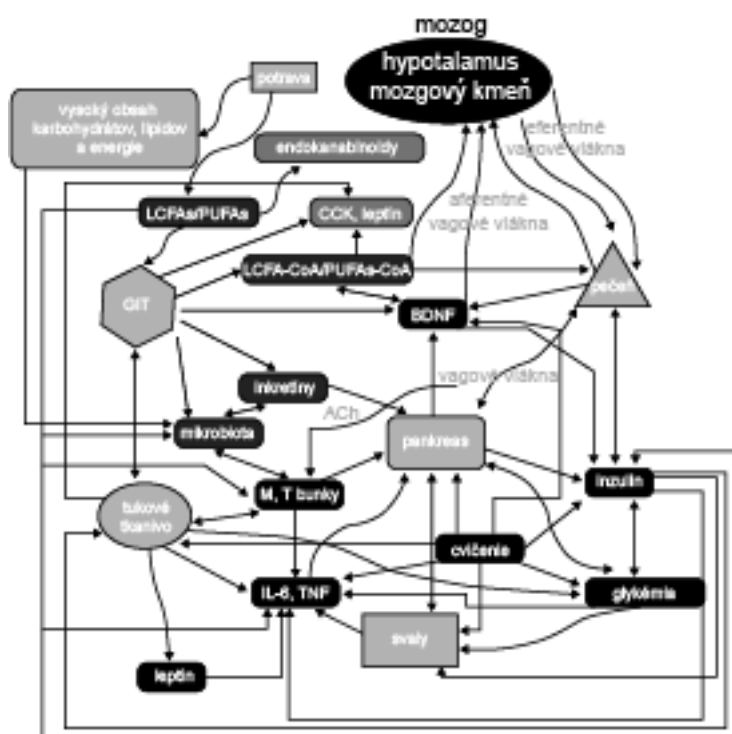
pletné prerušenie abdominálneho úseku nervus vagus vedie k zníženiu hmotnostného prírastku a poklesu hmotnosti u všetkých skúmaných živočíšnych druhov (myš, potkan, králik, pes, opica), vrátane človeka. Aj napriek tomu, že sa uvažuje nad viacerými mechanizmami, animálne experimenty neumožnili určiť, ktorý z nich je zodpovedný za pozorovaný vplyv vagotómie na energetickú rovnováhu organizmu (Kral a spol., 2009).

Nadmerný príjem potravy môže byť spojený s narušeným vývojom štruktúr nervus vagus. Jedným z faktorov, ktorý podmieňuje správny vývin vagovej inervácie tráviaceho traktu, je mozgový rastový faktor (BDNF). Otázne je, či nepriaznivé faktory pôsobiace v perinatálnom období môžu prostredníctvom alterácie expresie BDNF, prípadne ovplyvnením iných faktorov, podmieňovať narušený vývin senzitívnej vagovej inervácie tráviaceho traktu, a tým predisponovať jedinca k zvýšenému príjmu potravy a vzniku obezity, resp. iných porúch príjmu potravy (Fox a Murphy, 2008).

Narušený prenos signálov medzi pečeňou a mozgom, ktoré zabezpečuje nervus vagus, môže tiež podmieňovať vznik obezity (obr. 18). Poukazuje na to animálny experiment, v ktorom sa prostredníctvom adenovírusu zvýšila expresia jadrového receptora, aktivovaného peroxizómovým proliferátorom (PPAR- γ 2) v pečeni myši, čo viedlo k akútnej hepatálnej steatóze a výraznému poklesu množstva tukového tkaniva. To bolo sprevádzané zvýšeným výdajom energie a zlepšením inzulínovej senzitivity. Prerušenia hepatálnej vetvy nervus vagus u týchto zvierat úplne zablokovalo pokles množstva tukového tkaniva a viedlo k zvýšeniu voľných mastných kyselín v plazme, pokojovej spotreby kyslíka a expresie rozpájacieho proteínu 1 (UCP-1), čo naznačuje, že hepatálna vetva vagu, konkrétne jeho aferentné dráhy sprostredkujú vyššie popísané účinky zvýšenej hepatálnej expresie PPAR- γ 2 (Das, 2010).

Chirurgická liečba obezity a nervus vagus

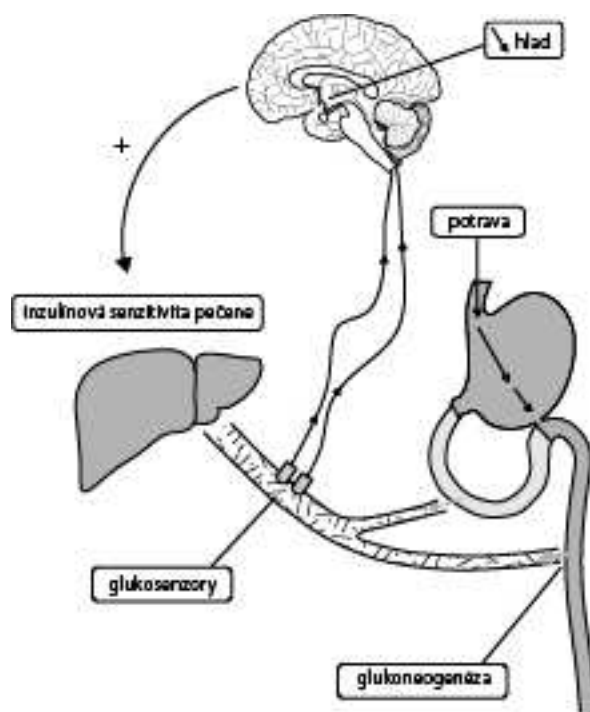
V liečbe morbidnej obezity sa využíva metóda gastrického bypassu, ktorá vedie k vyradeniu duodéna a proximálneho úseku jejúna a pre-stupu potravy zo žalúdka priamo do distálneho jejúna a ilea. Tento zákrok vedie k zníženému príjmu potravy a následnému poklesu telesnej hmotnosti, pričom významným dôsledkom operačného zákroku je aj výrazný pokles pocitu hladu. Presmerovanie potravy do distálneho



Obrázok 18. Schematické znázornenie vzťahov medzi príjmom potravy, gastrointestinálnou flórou, aferentnými a eferentnými vláknami nervus vagus, glykémiou, inzulínom a tkanivami a orgánmi, ktoré sa podieľajú na homeostáze glukózy v pankrease, kostrových svaloch, pečeni, tukovom tkanive a mozgu (upravené podľa Das, 2010).

úseku tenkého čreva vyvoláva výrazné zvýšenie expresie génov enzýmov, ktoré sa podieľajú na glukoneogenéze v tejto časti tenkého čreva, v ktorej sú tieto gény exprimované za normálnych okolností iba mierne. Táto zmena v génovej expresii vedie k zvýšenému uvoľňovaniu glukózy do portálnej vény, ktoré pretrváva počas postabsorpčnej periódy. Glukóza je detekovaná portálnymi glukosenzormi, ktoré sa nachádzajú na

Legenda k obrázku 18. Schematické znázornenie vzťahov medzi príjmom potravy, gastrointestinálnou flórou, aferentnými a eferentnými vláknami nervus vagus, glykémiou, inzulínom a tkanivami a orgánmi, ktoré sa podieľajú na homeostáze glukózy v pankrease, kostrových svaloch, pečeni, tukovom tkanive a mozgu. Potrava bohatá na karbohydráty, nasýtené mastné kyseliny vedie k vzniku obezity na základe inzulínovej rezistencie a subklinického zápalu. Zvýšený príjem nenasýtených mastných kyselín (PUFA) znižuje inzulínovú rezistenciu, inhibuje sekréciu prozápalových cytokínov, vedie k tvorbe LCFAs-CoA, zvyšuje uvoľňovanie CCK z tráviaceho traktu a zvyšuje tvorbu endokanabinoidov, ktoré účinkujú prostredníctvom aferentných dráh nervus vagus na hypotalamus, kde vyvolávajú pocit sýtosti a znižujú apetít. Potrava bohatá na PUFA môže tiež zvýšiť rast Bacteroidetes a inhibovať rast Firmicutes, čo sa môže podieľať na znížení obezity. PUFA tiež môžu zvyšovať tvorbu inkretínov v tráviacom trakte, čo vedie k zvýšenej sekrécii inzulínu v pankrease a môžu zvyšovať tvorbu BDNF, ktorý inhibuje apetít a znižuje obezitu. Existuje komunikácia medzi pečeňou a pankreasom, ktorú zabezpečujú vlákna nervus vagus. Cvičenie znižuje inzulínovú rezistenciu a zmierňuje obezitu tým, že obmedzuje tvorbu prozápalových cytokínov, zvyšuje hladiny BDNF v mozgu, zvyšuje utilizáciu glukózy a vagotonus. U obézných jedincov tvorí tukové tkanivo, infiltrované makrofágmi a lymfocytmi, zvýšené množstvo IL-6 a TNF- α , čo spôsobuje subklinický zápal a inzulínovú rezistenciu. Leptín, syntetizovaný v tukovom tkanive a žalúdku pôsobí prozápalovo. Bacteroidetes sú prevažujúcimi baktériami v tráviacom trakte neobézných zvierat, zatiaľ čo Firmicutes prevažujú v tráviacom trakte obézných zvierat. Firmicutes štiepia polysacharidy, a tým poskytujú viac energetických zdrojov pre hostiteľa, čo sa môže podieľať na vývine obezity. Predpokladá sa, že Firmicutes stimulujú lymfocyty a makrofágy v tkanive tráviaceho traktu k tvorbe prozápalových cytokínov. Aj keď expresia a genotyp (zahŕňajúci polymorfizmus jednotlivých nukleotidov) rozpájajúcich proteínov, FOXC2, adiponectínu, FTO (s obezitou spájaného génu), receptora pre melanocortín a iných súvisiacich génov sa spája s obezitou, ich expresia a funkcie môžu byť modifikované príjmom potravy, cvičením a inými faktormi, súvisiacimi so životným štýlom. ACh – acetylcholín; BDNF – mozgový rastový faktor; CCK – cholecystokinín; LCFA-CoA – mastné kyseliny s dlhým reťazcom – koenzým A; M – makrofágy; PUFA-CoA – nenasýtené mastné kyseliny – koenzým A; PUFAs – nenasýtené mastné kyseliny (Das, 2010).



Obrázok 19. Schematické znázornenie mechanizmov, podieľajúcich sa na úprave metabolizmu glukózy po bypassovej operácii žalúdka (upravené podľa Mit-hieux a spol., 2009).

senzitívnych zakončeníach nervus vagus. Signály o dlhšie pretrvávajú-
cich zvýšených portálnych plazmatických hladinách glukózy sú prená-
šané aferentnými dráhami nervus vagus do mozgu, kde vedú k pocitu
sýtosti, a tým k zníženému príjmu potravy a výraznému potlačeniu
tvorby glukózy v pečeni v dôsledku pôsobenia inzulínu (obr. 19; Mit-
hieux a spol., 2009).

Reprodukčný systém

Ovariálne funkcie

Retrográdne značiace látky umožnili charakterizovať multisynaptické neurálne dráhy, spájajúce ováriá a centrálny nervový systém. Jedna z dráh, prostredníctvom ktorej CNS vysieľa a prijíma signály z ovárií, prebieha v nervus vagus. Význam vagovej inervácie na činnosť ovárií sa študoval u prepubertálnych potkaních samíc, u ktorých sa v 24. a 28. dni veku uskutočnila vagotómia. Boli pozorované rôzne zmeny v rýchlosti ovulácie a počte uvoľnených vajíčok v závislosti od veku samíc a v plazmatických hladinách estradiolu a progesterónu, ktoré výrazne ovplyvnila unilaterálna a bilaterálna vagotómia. Vo veku 24 dní neovplyvnil ani jeden z uvedených typov vagotómie rýchlosť ovulácie a počet uvoľnených vajíčok, viedli však k poklesu plazmatických hladín estradiolu a rozdielne ovplyvnili hladiny progesterónu. Na druhej strane bilaterálna vagotómia, uskutočnená v 28. dni veku, viedla k signifikantnému zvýšeniu počtu vajíčok uvoľnených ovulujúcimi samicami. Zmeny nastali i v plazmatických hladinách estradiolu a progesterónu, kde došlo k signifikantnému poklesu v dôsledku uskutočnených vagotómií. Uskutočnené vagotómie a pozorované zmeny sú dôkazom regulácie ovariálnych funkcií prostredníctvom dráh nervus vagus (Morales-Ledesma a spol., 2004).

K presnému zisteniu štruktúr mozgu, ktoré sa podieľajú na regulácii činnosti ovárií prostredníctvom nervus vagus, bola použitá kombinácia vagotómie a aplikácie retrográdne značiaceho vírusu pseudo-

besnoty, ktorý sa využíva na transneuronálne značenie neurónov. Boli vyznačené tieto mozgové štruktúry: area postrema, NTS, NDNV, NA, A7 noradrenergická bunková skupina, nucleus Barringtoni, locus coeruleus, periaquaduktálna šedá hmota a dorzálny hypotalamus (Gerendai a spol., 2000). Značiace metódy zároveň preukázali vyšší podiel značených štruktúr z ľavého ovária v porovnaní s pravostranným ováriom, čo naznačuje prevažujúcu supraspinálnu inerváciu ľavého ovária (Toth a spol., 2007).

Uterus

Retrográdne značiaci vírus pseudobesnoty, aplikovaný do rohov maternice u samíc pred párením, ako aj u gravidných a dojčiacich potkaních samíc preukázal účasť vagových senzitivných a motorických neurónov jadier predĺženej miechy pri inervácii maternice. Neuromorfologické a fyziologické štúdie naznačili aj funkčný význam tejto inervácie. Ako príklad možno uviesť preventívny účinok transektcie vlákien nervus vagus na vznik pseudogravidity v reakcii na cervikovaginálnu stimuláciu a mechanickú vaginocervikálnu stimuláciu, ktorá vyvoláva aktiváciu neurónov v NTS aj u potkaních samíc s kompletnou transekciou miechy. Aktiváciu neurónov NTS vyvoláva aj distenzia uteru, pričom tento účinok je eliminovaný vagotómiou. Okrem toho, stimulácia aferentných vagových vlákien vyvoláva signifikantné zvýšenie plazmatických hladín oxytocínu. Navyše, u žien s poškodenou miechou môže prebiehať pôrod relatívne normálne (Wiesel a spol., 2004).

Prenos podnetov pri vagino-cervikálnej stimulácii

Kompletná transektcia miechy má za následok úplné prerušenie prenosu signálov vedených spinálnymi aferentnými neurónmi z orgánov, ktoré sú inervované senzitivnými neurónmi a ktorých centrálna zakončenia vstupujú do zadných koreňov miechy pod miestom lézie. Zväčša však ostáva neporušená viscerosenzitívna inervácia aferentnými dráhami nervus vagus. Podanie chrenovej peroxidázy do tkaniva uteru a cervixu u potkanov viedlo k označeniu buniek ganglion nodosum, ktoré obsahuje telá senzitivných neurónov nervus vagus. Na základe týchto anatomických nálezov sa začal overovať predpoklad, že nervus vagus tvorí funkčnú

genitálnu senzitívnu dráhu, ktorá okrem iného zodpovedá za analgetický účinok vaginálnej a cervikálnej autostimulácie u žien s kompletnou transekciou miechy nad úrovňou vstupu pelvických a hypogastrických nervov. Experimenty, v ktorých sa uskutočnila transekcja genitospinálneho nervu alebo transekcja miechy, signifikantne redukovali, ale úplne neodstránili reakciu na vaginocervikálnu stimuláciu. Avšak následná bilaterálna transekcja nervus vagus odstránila aj reziduálne reakcie (Komisaruk a Whipple, 1998).

Výšetrenie pacientov s kompletnou transekciou miechy umožňuje posúdiť význam vagovej senzitívnej inervácie orgánov. U dvoch žien s kompletným prerušením miechy na úrovni stredných torakálnych segmentov a u jednej ženy bez poškodenia miechy sa sledovala pomocou pozitronovej emisnej tomografie a magnetickej rezonancie reakcia na vaginálnu a cervikálnu autostimuláciu. Zatiaľ čo kontrolná stimulácia nôh u žien s transekciou miechy neviedla k aktivácii somatosenzitívnych jadier talamu, cervikálna autostimulácia zvyšovala aktivitu v oblasti nucleus tractus solitarii (Whipple a Komisaruk, 2002; Komisaruk a Sansone, 2003). Rovnaké výsledky priniesla ďalšia štúdia, v ktorej sa sledovali aktivované oblasti počas vagino-cervikálnej stimulácie u žien s transekciou miechy pomocou funkčnej magnetickej stimulácie. Stimulácia genitálu aktivovala spodnú časť NTS a 3 zo 4 vyšetovaných žien počas autostimulácie dokonca dosiahli orgazmus (Komisaruk a spol., 2004). To znamená, že nervus vagus prenáša senzitívne signály z genitálu priamo do mozgu.

Na základe vyššie uvedených zistení je možné konštatovať, že:

- ak aferentné dráhy nervus vagus prenášajú signály, ktoré súvisia so stimuláciou genitálu a tým sa podieľajú na vzniku orgazmu, potom existujú špecifické senzitívne nervové vstupy do CNS, ktoré sú zodpovedné za vznik orgazmu;
- ak nervus vagus prenáša genitosenzitívne signály v rozsahu, pri ktorom dochádza k vzniku orgazmu u ľudí, potom možno predpokladať, že existuje fylogeneticky primitívny genitálny viscerosenzitívny systém, ktorý môže byť prítomný už u primitívnych stavovcov;
- nie vždy je možné vyvolať orgazmus u žien s kompletnou transekciou miechy, čo naznačuje, že aj tento senzitívny systém môže

vytvárať ekvivalent fenoménu pozorovaného u pacientov s poškodením vizuálneho systému, označovaného ako „neuveďomované videnie u slepých“ (Komisaruk a Whipple, 1998).

Postmenopauzálné zmeny

Predpokladá sa, že autonómny nervový systém zohráva úlohu pri vzniku postmenopauzálnych návalov tepla u žien. Tieto postmenopauzálné zmeny sa dávajú do súvislosti so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom. Nakoľko existuje korelácia medzi zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom a znížením variability srdcovej frekvencie, ukazovateľa vagovej regulácie činnosti srdca, študoval sa vzťah medzi návalmi tepla u 40 až 60 ročných perimenopauzálnych a postmenopauzálnych žien a HRV. Počas návalov tepla došlo k signifikantnému poklesu HRV v porovnaní s obdobím pred a po návaloch tepla, čo poukazuje na signifikantný pokles miery vagovej regulácie činnosti srdca (Thurston a spol., 2010).

Centrálny nervový systém

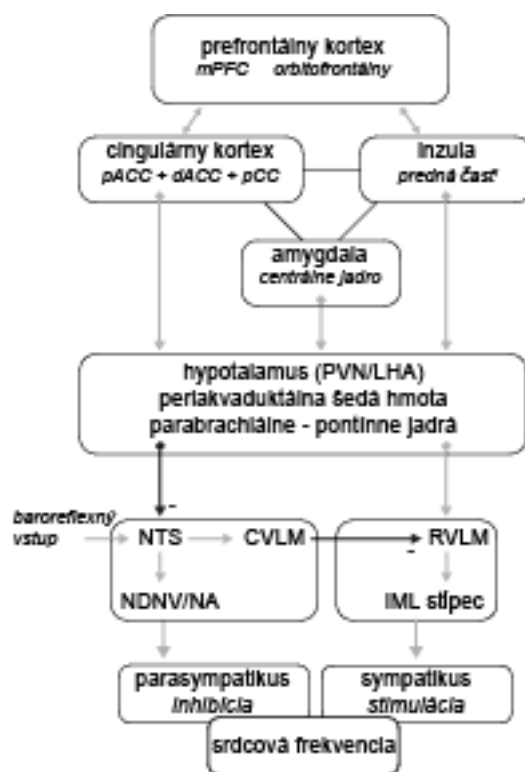
Aj keď doménou psychiatrie a neurológie je centrálny nervový systém, v poslednom období sa začína venovať zvýšená pozornosť periférnym zložkám nervového systému, konkrétne nervus vagus. V súvislosti s cytokínovou teóriou depresie napríklad začíname študovať význam protizápalového pôsobenia nervus vagus. Na úlohu nervus vagus v etiopatogenéze psychických a neurologických chorôb poukazuje aj prospešný vplyv jeho stimulácie u pacientov s depresiou a epilepsiou (Milby a spol., 2008; Yu a spol., 2008). U autistických pacientov bolo zasa preukázané zníženie aktivity parasimpatikového nervového systému (Ming a spol., 2005), čo spoločne s polyvagovou teóriou (pozri nižšie) naznačuje možnú úlohu nervus vagus v etiopatogenéze tohto ochorenia.

Neuroviscerálny integračný model a nervus vagus

Neuroviscerálny integračný model rieši vzťah medzi HRV a významnými fyziologickými, kognitívnymi a emočnými regulačnými funkciami, pričom HRV predstavuje ukazovateľ aktivity flexibilnej siete tvorenej neuronálnymi štruktúrami, ktorá je dynamicky usporiadaná v reakcii na pôsobenie vplyvov vonkajšieho prostredia (obr. 20). Fyziologické, behaviorálne, emočné a kognitívne vplyvy ovplyvňujú činnosť orgánových systémov prostredníctvom nervus vagus, na regulácii ktorého sa podieľa mozgová kôra (napr. prefrontálna) zodpovedná za uvedené funkcie. Z tohto pohľadu je významné, že pravá hemisféra, ktorá výrazne reguluje činnosť sinoatriálneho uzla, je tiež zapojená do procesu spracovania emócií (Thayer a Lane, 2009).

Srdcová frekvencia je u viacerých živočíšnych druhov, vrátane človeka, tonicky inhibovaná prostredníctvom nervus vagus. Činnosť srdca je modulovaná kortikálnymi oblasťami, ktoré sú súčasťou tzv. centrálnej autonómnej siete. Táto sieť moduluje činnosť sinoatriálneho uzla prostredníctvom nervových dráh, ktoré prebiehajú cez ganglion stellatum (sympatikus) a cez nervus vagus (parasymphatikus). Výstup z centrálnej autonómnej siete je pod tonickou inhibičnou kontrolou GABA-ergických neurónov v NTS. Predpokladá sa, že existujú priame aj nepriame dráhy, ktoré spájajú frontálnu kôru a autonómne motorické okruhy, zodpovedné za sympatikoexcitačné a parasymphatikoinhibičné účinky na srdce. Sympatikoexcitačné, kardioakceleračné podkôrové oblasti, ktoré regulujú reakciu na ohrozenie, sú pod tonickým inhibičným vplyvom prefrontálnej kôry. Počas bežných situácií je aktivita okruhov ohrozenia tonicky inhibovaná prostredníctvom prefrontálnej kôry.

Legenda k obrázku 20. Schematické znázornenie dráh, ktoré sa podieľajú na regulácii srdcovej frekvencie. Prefrontálna, cingulárna (CC) a inzulárna kôra vytvárajú prepojenú sieť, ktorá obojsmerne komunikuje s amygdalou. Prefrontálne kôrové oblasti, ktorých súčasťou je orbitofrontálny a mediálny prefrontálny kortex (mPFC), tonicky inhibujú amygdalu prostredníctvom interkalárnych GABA-ergických neurónov v amygdale. Okrem toho, aktivácia (dezinhibícia) centrálného jadra amygdaly (hlavný zdroj eferentných dráh modulujúcich kardiovaskulárne, autonómne a endokrinné reakcie) môže viesť k vzostupu srdcovej frekvencie, a tým k poklesu HRV tromi dráhami: 1) aktiváciou (dezinhibíciou) tonicky aktívnych sympatikoexcitačných neurónov rostrálnej ventrolaterálnej predĺženej miechy (RVLM) prostredníctvom zníženej inhibície z tonicky aktívnych neurónov v kaudálnej ventrolaterálnej predĺženej mieche (CVLM), čo vedie k vzostupu sympatikovej aktivity; 2) inhibíciou neurónov nucleus tractus solitarii (NTS), ktorá vedie k inhibícii tonicky aktívnych neurónov v nucleus ambiguus (NA) a nucleus dorsalis motorius nervi vagi (NDNV), čo má za následok pokles parasymphatikovej aktivity; 3) priamou aktiváciou sympatikoexcitačných neurónov rostrálnej ventrolaterálnej predĺženej miechy, čo vedie k vzostupu sympatikovej aktivity. IML – intermediolaterálny stĺpec miechy; LHA – laterálna hypotalamická oblasť; PVN – nucleus paraventricularis hypothalami (upravené podľa Thayer a Lane, 2009).



Obrázok 20. Schematické znázornenie dráh, ktoré sa podieľajú na regulácii srdcovej frekvencie.

V prípade ohrozenia sa aktivita prefrontálnych kôrových oblastí, ktoré sa podieľajú na tejto inhibícii, zníži. Hypoaktívny stav určitých prefrontálnych kôrových oblastí je spojený s dezinhibíciou sympatiko-excitačných okruhov, ktoré sú potrebné pre mobilizáciu energetických zdrojov. Ak je daný systém aktivovaný dlhú dobu, dochádza k tzv. allostatickému preťaženiu. Z hľadiska psychopatológie sú stavy ako úzkosť, depresia, posttraumatická stresová porucha a schizofrénia spojené s prefrontálnou hypoaktivitou a poklesom inhibičných procesov, čo sa odr-

kadľuje v nedostatočnej habituácii na nové neutrálne podnety, a tým dochádza k zlyhaniu rozoznávania signálov bezpečia, k zvýšenému očakávaniu pôsobenia negatívnych podnetov, k narušeniu pracovnej pamäte a výkonných funkcií a k zhoršeniu spracovania a regulácie afektívnych signálov (Thayer a Lane, 2009).

Chorobu sprevádzajúce správanie

Chorobu sprevádzajúce správanie (sickness behavior) predstavuje koordinovaný súbor behaviorálnych zmien, ktoré vznikajú u chorého jedinca ako reakcia na infekciu. Medzi zložky choroby sprevádzajúceho správania patrí horúčka, únava, apatia, zníženie apetítu, neurčitý pocit dyskomfortu, hypersenzitivita na dotyk a bolesť a zmeny v kompozícii spánku. Chorobu sprevádzajúce správanie predstavuje adaptívnu reakciu jedinca, charakterizovanú zmenou priorít počas epizódy infekcie. Tak napríklad zvýšenie telesnej teploty môže pomôcť zničeniu mikroorganizmov, zníženie apetítu môže minimalizovať ďalší príjem toxínov a pokles celkovej aktivity jedinca vedie k šetreniu zdrojov, ktoré sú k dispozícii. Uvedené zmeny sú dôsledkom účinku imunitných buniek na činnosť buniek mozgu, na ktorom sa podieľa prevažne signalizácia, sprostredkovaná prozápalovými cytokínmi (napr. IL-1 β a TNF- α ; Hermann a spol., 2005).

Pri vzniku choroby sprevádzajúceho správania zohráva úlohu prenos signálov, súvisiacich s imunitnou reakciou na infekciu, prostredníctvom nervus vagus. Úloha aferentných dráh nervus vagus pri vzniku choroby sprevádzajúceho správania po intraperitoneálnom podaní lipopolysacharidu, ktorý výrazne stimuluje tvorbu prozápalových cytokínov, bola sledovaná u laboratórnych zvierat so subdiafragmatickou vagotómiou. V týchto experimentoch bolo chorobu sprevádzajúce správanie vyjadrené ako pokles sociálnej explorácie mláďaťa rovnakého živočíšneho druhu a ako pokles operandnej reakcie na odmeňovanie potravou. Po fáze zotavenia z operačného zásahu už nebola dávka LPS, ktorá vyvolávala chorobu sprevádzajúce správanie u sham operovaných zvierat, schopná vyvolať pokles sociálnej explorácie. Podobne aj vagotómia blokovala depresívny účinok LPS na potravou motivované správanie. Rovnaké výsledky boli dosiahnuté aj v prípade, keď sa namiesto LPS podal IL-1 β . Uvedený účinok vagotómie na zmeny správania po periférnom

podaní cytokínov je však špecifický iba pre intraperitoneálne podanie cytokínov, nakoľko vagotomované zvieratá sú stále schopné reagovať na aplikáciu IL-1 β , ktorý je aplikovaný intravenózne, subkutánne, alebo do laterálnej mozgovej komory (Dantzer a spol., 1998).

Neurozápal a nervus vagus

Zápal môže významnou mierou podmieňovať vznik a priebeh neurologických a neuropsychických chorôb (iktus, depresia; Maes a spol., 2009), pričom nervus vagus môže ovplyvňovať neurozápal viacerými mechanizmami:

- Stimuláciou činnosti monoaminergických neurónov. Aktivácia vnútorných neuronálnych regulačných dráh môže ovplyvňovať procesy spojené s neurozápalom. Tento koncept je rozšírením pôvodného princípu „centrálnej neurogénej neuroprotektie“, ktorý vychádza z predpokladu, že existujú neuronálne okruhy chrániace mozog pred poškodením, ktoré vzniká v dôsledku pôsobenia excitotoxických faktorov (Galea a spol., 2003). Tieto okruhy sú tvorené aj katecholaminergickými dráhami (Feinstein a spol., 2002) a aktivácia katecholaminergických neurónov stimuláciou aferentných dráh nervus vagus môže obmedziť zápalové procesy v mozgu. Noradrenergické neuróny mozgu sú aktivované pri pôsobení rôznych nepriaznivých podnetov, napríklad pri zápale na periférii alebo pri útoku predátora. Axóny týchto neurónov sú súčasťou tzv. dráh nebezpečenstva, ktorých aktivácia môže okrem iného pôsobiť protektívne na vznik neurozápalu. V prípade periférneho zápalu hrozí, že dôjde k indukcii neurozápalu. Avšak v dôsledku periférneho zápalu dochádza k aktivácii noradrenergických neurónov mozgu a uvoľneniu noradrenalínu, ktorý pôsobí inhibične na zápalové procesy v CNS. Tento mechanizmus by mohol slúžiť ako „včasná“ protekcia pri vzniku neurozápalu.
- Obmedzením periférneho zápalu. Imunitné a zápalové reakcie v CNS ovplyvňujú klinický priebeh neurologických chorôb, akými sú iktus, trauma mozgového tkaniva, Alzheimerova a Parkinsonova choroba, epilepsia, encefalomyelitída a skleróza multiplex. Aj keď pri vyššie uvedených chorobných stavoch prebiehajú imunitné

reakcie najmä v tkanive CNS, nemožno pri niektorých vylúčiť etiopatogenetickú úlohu zápalu, ktorý prebieha na periférii. Je totiž preukázané, že periférny zápal vyvoláva za určitých podmienok zápal v mozgu (Miller a spol., 2009). Je preto potrebné objasniť úlohu nikotínových receptorov a cholinergickej signalizácie, ktorá reguluje imunitné reakcie v periférnych tkanivách organizmu (Shi a spol., 2009) a význam protizápalového pôsobenia nervus vagus v týchto procesoch. Možno predpokladať, že inhibícia periférnych zápalových procesov prostredníctvom cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus obmedzí vznik neurozápalu, ktorý je dôsledkom zápalových procesov prebiehajúcich v periférnych tkanivách.

Na úlohu protizápalového pôsobenia nervus vagus v etiopatogenéze neurologických chorôb poukazujú pozorovania u pacientov s traumatickým poškodením mozgu. U týchto pacientov často dochádza k zvýšenej náchylnosti k infekciám, čo súvisí s poklesom imunitnej reakcie, ktorá bola určená *in vitro*. Príčina tejto imunitnej paralýzy je viacmenej nejasná. Uvažuje sa, že za inhibíciu imunitných funkcií u pacientov s traumou mozgu zodpovedá aktivácia protizápalového pôsobenia nervus vagus. Keďže aktivitu tejto dráhy je možné ovplyvniť, mohlo by to predstavovať jeden z terapeutických prístupov zameraných na prevenciu infekčných komplikácií po úrazoch mozgu (Kox a spol., 2008).

Objavujú sa experimentálne práce, ktoré naznačujú prítomnosť cholinergickej protizápalovej dráhy priamo v mozgu, s vlastnosťami podobnými, aké má periférne pôsobiaca cholinergická dráha nervus vagus. Dôkazom sú bunky mikroglie, ktoré exprimujú $\alpha 7$ -podjednotku nikotínových receptorov; podanie acetylcholínu alebo nikotínu inhibujúce lipopolysacharidom indukované uvoľnenie TNF- α bunkami mikroglie, pričom tento účinok je zablokovaný $\alpha 7$ selektívnym antagonistom. Inhibičná regulácia aktivity mikroglie môže predstavovať ďalší mechanizmus, zodpovedný za neuroprotektívny účinok nikotínu (Shytle a spol., 2004).

Schizofrénia a depresia majú určitú genetickú súvislosť s $\alpha 7$ -podtypom nikotínových receptorov, pričom anomália týchto receptorov môže predstavovať predisponujúci faktor pre vznik uvedených chorôb. Významnou súčasťou etiopatogenézy sú zároveň zápalové procesy prebiehajúce v organizme (Lindstrom, 2003). Narušenie signalizácie prostredníctvom $\alpha 7$ -nikotínových receptorov by mohlo podmieňovať ne-

účinnosť hypotetickej protizápalovej cholinergickej dráhy mozgu, alebo môže predstavovať jednu zo spojníc medzi periférne zvýšenou zápalovou reakciou a etiopatogenézou týchto neuropsychiatrických chorôb.

Epilepsia

Prvotný predpoklad, že narušenie normálnej rovnováhy medzi excitáciou a inhibíciou v mozgu vedie ku vzniku záchvatov sa v súčasnosti zdá byť veľmi zjednodušený. Činnosť mozgu závisí od kooperácie medzi rôznorodými neuronálnymi sieťami a je sprostredkovaná osciláciou v týchto sieťach. Kortikálne siete vytvárajú oscilácie, v ktorých majú zásadnú úlohu inhibičné neuróny, neuronálna komunikácia (napr. synaptický prenos, vplyv glie) a vlastnosti samotných neurónov (napr. schopnosť neurónov vytvárať a udržiavať salvy výbojov). Výskyt epileptickej aktivity môže byť „vynárajúcou“ sa vlastnosťou oscilujúcich sietí. Prechod z normálnej na epileptiformnú aktivitu je pravdepodobne spôsobený zvýšením sily interneuronálnych spojení, zvýšením excitačnej transmisie, narušením inhibičných procesov a zmenami vo vlastnostiach jednotlivých neurónov. Etiopatogenéza epilepsie zahŕňa viacero činiteľov, medzi ktoré patria genetické faktory, poúrazové zmeny v tkanive mozgu, nádory a iné, ktoré sa môžu líšiť v závislosti od typu epilepsie (Duncan a spol., 2006). Na vzniku epilepsie sa do istej miery podieľajú aj zápalové zmeny v mozgu. Prozápalové cytokíny (napr. IL-1 β , TNF- α a IL-6) sú vo väčšej miere exprimované bunkami glie a v menšej miere neurónmi v tých oblastiach mozgu, kde vznikajú záchvaty. V animálnych štúdiách bolo preukázané, že cytokíny výrazne ovplyvnili záchvaty u hlodavcov, konkrétne IL-1 β vykazoval prokonvulzívnu aktivitu vo viacerých modeloch záchvatov. Popis funkčných interakcií medzi cytokínmi a klasickými neurotransmitermi (glutamát, GABA) tvorí podklad cytokínmi vyvolaných zmien v neuronálnej excitabilite, čo podporuje vznik záchvatov a s tým spojené neuropatologické procesy (Vezzani a spol., 2008).

Nervus vagus a epilepsia

Epilepsia predstavuje prvé ochorenie, v liečbe ktorého sa začala využívať metóda priamej elektrickej stimulácie nervus vagus. Od roku 1997, kedy americká FDA schválila elektrickú stimuláciu nervus vagus ako

metódu liečby farmakorezistentnej epilepsie boli prístroje, generujúce pulzy elektrickej aktivity implantované niekoľkým tisícom pacientom. O mechanizme terapeutického pôsobenia VNS u pacientov sa vedú diskusie a existuje viacero hypotéz (podrobnejšie pozri nižšie; Lulic a spol., 2009).

Iktus

Vznik a progresiu iktu ovplyvňuje široké spektrum molekulárnych procesov, ktoré sú aktivované ischemiou alebo hemorágiou. Medzi tieto molekulárne procesy patria pokles metabolických zásobných zdrojov, nadmerná intracelulárna akumulácia iónov vápnika, oxidačný stres, látky uvoľňované z trombu a zápalová reakcia (Zheng a spol., 2003; Xi a spol., 2006). Viaceré z týchto faktorov (napr. periférny zápal, neurozápal, neuroplasticita) sú ovplyvňované aktivitou aferentných a eferentných dráh nervus vagus (obr. 21). Významná autonómna nerovnováha, ktorá súvisí s iktom, zároveň zhoršuje prognózu. Napriek tomu, že elektrická stimulácia nervus vagus môže signifikantne redukovať rozsah lézie mozgového parenchýmu vzniknutej iktom (Ay a spol., 2009), presný mechanizmus prospešného pôsobenia aktivovaného vagu nie je známy. Opäť existuje niekoľko hypotéz, ktoré sú detailnejšie rozpísané nižšie.

Znížený vagový tonus a iktus

U pacientov s iktom je často pozorovaná autonómna nerovnováha, ktorá je charakterizovaná prevažujúcou sympatikovou aktivitou a zníženou parasympatikovou (vagovou) aktivitou. Medzi mechanizmy negatívneho pôsobenia autonómnej nerovnováhy u pacientov po ischemickom alebo hemoragickom ikte patria:

- zmeny krvného tlaku v cievach mozgu: fluktuácie krvného tlaku môžu významne narušiť perfúziu mozgu a zvyšovať perihematomálny edém;
- kardiovaskulárne komplikácie: zvýšený proarytmogénny potenciál, zvýšená agregabilita trombocytov, koronárna vazokonstrikcia, ventrikulárna remodelácia;

- zápal, hyperglykémia a narušenie hematoencefalickej bariéry: posun autonómnej rovnováhy smerom k prevažujúcej sympatikovej aktivite je spojený so zvýšenou tvorbou prozápalových cytokínov, hyperglykémiou a zvýšenou permeabilitou hemato-encefalickej bariéry (Sykora a spol., 2009). Znížená aktivita cholinergickej protizápalovej dráhy môže byť ďalším faktorom, ktorý podporuje prozápalové zmeny u pacientov s iktom.

Zápal a iktus

Zápal v období pred vznikom iktu. Zápal predstavuje základnú obrannú reakciu vyšších živočíchov na poranenie a infekciu, ktorá má prospešné účinky. Avšak neprimeraný (v čase, mieste a intenzite) zápal je poškodzujúcim faktorom pri viacerých chorobných stavoch, medzi ktoré patrí aj iktus. Existuje totiž výrazný vzťah medzi zápalovým stavom a náchylnosťou pre vznik iktu a jeho dôsledkami. Okrem toho, súčasne experimentálne a klinické štúdie naznačujú, že systémový zápalový proces pôsobiaci pred a počas vzniku iktu zásadne ovplyvňuje rozsah iktu v akútnom štádiu, ako aj dlhodobú prognózu pacientov po ikte (McColl a spol., 2009; Denes a spol., 2010).

Zápal vznikajúci v dôsledku iktu. Ischemické poškodenie mozgu aktivuje výraznú zápalovú reakciu. Ischémia mozgového tkaniva je intenzívnym podnetom pre génovú expresiu, ktorá vedie k tvorbe širokého spektra zápalových mediátorov v mozgu. Táto reakcia vedie k migrácii periférnych cirkulujúcich leukocytov do oblasti poškodenia, čo je nevyhnutné pre odstránenie nekrotických častí buniek a pre aktiváciu regeneračných procesov. Avšak táto zápalová reakcia môže na druhej strane zvyšovať poškodenie tkaniva mozgu a podieľať sa na sekundárnom poškodení mozgu (Zheng a spol., 2003; Brea a spol., 2009).

Ischémia mozgu vedie okrem výraznej zápalovej reakcie v centrálnom nervovom systéme aj k zápalovým zmenám v periférnom imunitnom systéme. Tento účinok mozgovej ischémie na periférnu zápalovú reakciu pravdepodobne pozostáva z dvoch fáz. V relatívne skorej fáze po oklúzii arteria cerebri media boli u myši pozorované aktivované bunky sleziny, ktoré secernovali signifikantne vyššie množstvá prozápalových faktorov (TNF- α a interferón γ). Po 22 hodinách, aktivované lymfatické uzliny a krvné mononukleárne leukocyty vo zvýšenej miere

secernovali tiež $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 a IL-2. Je zaujímavé, že táto skorá aktivácia bola nasledovaná celkovou imunosupresiou zasahujúcou slezinu, lymfatické uzliny, týmus a cirkulujúce imunitné bunky. Iktus môže vyvolávať imunosupresiu čiastočne nadmernou aktiváciou sympatikového nervového systému, ktorý rýchlo vyvolá závažnú lymfopéniu a narušenie funkcií lymfocytov a monocytov. Zmeny v činnosti periférneho imunitného systému, ku ktorým dochádza v dôsledku ischemie tkaniva mozgu, môžu byť významné z klinického hľadiska. Imunosupresia v dôsledku iktu môže podmieňovať vznik infekcie, ktorá predstavuje hlavnú príčinu úmrtí pacientov po ikte. Zároveň bola pozorovaná výrazná korelácia medzi vrcholom plazmatických hladín IL-6 určených v prvom týždni po prekonaní iktu a ischemickým poškodením mozgu, čo poukazuje na význam skoršej aktivácie periférneho imunitného systému po ischemii mozgu (Xia a spol., 2010).

Napriek dôkazom o priamom zapojení kľúčových mediátorov zápalu (napr. cytokíny, chemokíny a zápalové bunky) pri ischemickom poškodení mozgu ostáva súvislosť medzi systémovou (periférnou) zápalovou reakciou a zápalom v mozgu (centrálnym) počas jeho ischemie nejasná (Denes a spol., 2010). Je známe, že významnú úlohu v periférnej zápalovej reakcii podmienenej iktom zohráva slezina. Jedna z teoretických prác uvádza možnosť obmedziť rozsah iktu využitím splenektómie (Izci, 2010). Ide o teoretický predpoklad, ktorého klinické využitie je otáznе. Ako schodnejšia sa javí stimulácia cholinergickej protizápalovej dráhy na obmedzenie negatívnych dôsledkov ischemie a hemorágie mozgu, práve kvôli kľúčovému postaveniu vagu v modulácii imunitných funkcií v období pred, počas a po ikte.

Neuroplasticita a iktus

Iktus spôsobuje poškodenie neuronálnych sietí a následné narušenie neuronálnych procesov. Existuje časovo vymedzené obdobie nástupu neuroplastických dejov, kedy dochádza k najvýraznejšej úprave. Jedná sa o neuroplastické mechanizmy, súčasťou ktorých je na aktivite závislé znovuvytvorenie prepojení medzi neurónmi, posilnenie synáps a tvorba nových neurónov (Murphy a Corbett, 2009).

Ako je uvedené v časti, popisujúcej úlohu nervus vagus v etiopatogenéze depresie, neuroplastické procesy môže ovplyvňovať signalizácia prenášaná aferentnými dráhami nervus vagus do mozgu.

Nervus vagus a iktus: dôkazy

Dôkazy o význame nervus vagus v etiopatogenéze iktu sú zhrnuté v animálnych experimentoch, v ktorých sa sledoval vplyv elektrickej stimulácie nervus vagus alebo chemickej aktivácie cholinergickej protizápalovej dráhy.

Melanokortíny vykazujú neuroprotektívny účinok pri poškodení mozgu po ischemickom ikte. Bolo zistené, že bilaterálna vagotómia alebo podanie antagonistov nikotínových receptorov znížilo protektívny účinok melanokortínov u potkanov, u ktorých bol iktus vyvolaný podaním endotelínu-1 do striata. Na základe sledovaného sa dá povedať, že cholinergická protizápalová dráha nervus vagus môže ovplyvňovať priebeh ischemického iktu (Ottani a spol., 2009).

VNS, zahájená 30 minút po indukcii fokálnej mozgovej ischémie u potkanov, redukovala rozsah ischemickej lézie (Ay a spol., 2009). Intracerebroventrikulárne podanie muskarínu, aktivátora eferentných dráh nervus vagus, po indukcii intracerebrovaskulárneho krvácania podaním kolagenázy u potkanov obmedzilo neurologický deficit, redukovalo obsah vody v mozgu a znížilo hladiny zápalových mediátorov v mozgu a v slezine. To znamená, že VNS a farmakologická aktivácia cholinergických protizápalových dráh vykazujú protektívny účinok na hemoragický iktus. Avšak centrálna aplikácia muskarínu bola neúčinná v redukcii mozgového edému u splenektomovaných potkanov, čo naznačuje kľúčové postavenie sleziny v týchto procesoch (Ay a spol., 2009; Lee a spol., 2010b). Slezina je zároveň významným induktorom neurozápalu v mozgu, a preto môže predstavovať cieľ pre protizápalové zásahy pri ikte (Lee a spol., 2010b). Netreba ani zabúdať na úlohu sleziny pri protizápalovom pôsobení nervus vagus (Huston a spol., 2006). Z tohto pohľadu sa javí zaujímavým fakt, že počas intracerebrálneho krvácania u potkanov vyvoláva intravenózne podanie neuronálnych kmeňových buniek protizápalový účinok, ktorý podporuje neuroprotektívne deje prostredníctvom narušenia periférnej, najmä splenickej zápalovej reakcie (Lee a spol., 2008; Kleinig a Vink, 2009).

Okrem periférneho protizápalového pôsobenia môže nervus vagus ovplyvniť progresiu iktu moduláciou aktivity katecholaminergických neurónov mozgu, ktoré následne ovplyvňujú rozsah neurozápalu. Bolo preukázané, že neuróny syntetizujúce noradrenalín zohrávajú úlohu pri regenerácii viacerých experimentálnych modelov poškodenia mozgu. Po-

danie amfetamínu alebo inhibítorov spätného vychytávania noradrenalinu zlepšilo mozgové funkcie u pacientov po ikte (Roosevelt a spol., 2006).

Potenciálne klinické využitie

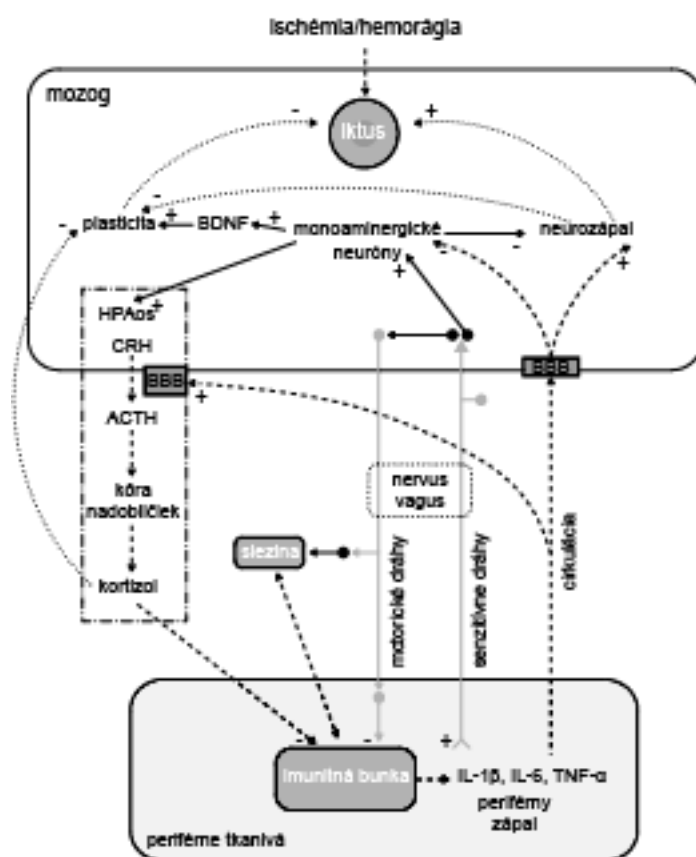
Pôsobenie nervus vagus na zápalové procesy a neuroplasticitu pri vzniku a progresii iktu môžu priniesť nové terapeutické postupy v liečbe iktu.

Na úlohu nervus vagus pri vzniku iktu je možné nazerať z dvoch uhlov:

- znížená aktivita eferentných dráh nervus vagus predstavuje predisponujúci faktor, ktorý sa podieľa na vzniku iktu a znížené protizápalové pôsobenie nervus vagus vedie k prevahe prozápalového fenotypu organizmu;
- samotný iktus zníži protizápalové pôsobenie nervus vagus, čo následne vedie k zvýšenej zápalovej reakcii na periférii a v mozgu. Z tohto dôvodu po ikte často dochádza k rozvoju príznakov syndrómu systémovej zápalovej reakcie, ktorý zhoršuje prognózu pacientov (Catania a spol., 2009).

Vznik a progresia iktu sú modulované širokým spektrom molekulárnych procesov aktivovaných ischemiou alebo hemorágiou v tkanive mozgu, pričom jednu z kľúčových úloh zohráva centrálny a periférny zápal, ktorý je prítomný v období pred vznikom iktu, alebo je jeho dôsledkom. Zápalový proces pritom významne ovplyvňuje následky iktu. Vyvíja sa veľké úsilie zaviesť liečebné postupy, ktoré by obmedzovali zápalové procesy u pacientov, u ktorých je zvýšené riziko vzniku iktu alebo u ktorých už k iktu došlo (Zheng a spol., 2003; Gutierrez a spol., 2009; Kleinig a Vink, 2009). Možno predpokladať, že aktivácia vagovej protizápalovej dráhy a následné zníženie periférneho aj centrálného zápalu môže predstavovať účinný terapeutický postup. U pacientov s iktom prichádza do úvahy aj akútna stimulácia eferentných dráh vagu podaním ACTH, ghrelínu, leptínu alebo príjmom nenasýtených mastných kyselín (Guarini a spol., 2004; Luyer a spol., 2005).

Variabilita srdcovej frekvencie čiastočne odráža aktivitu cholinergickej protizápalovej dráhy. Zvýšením variability srdcovej frekvencie podaním liekov, ktoré sa už v klinickej praxi na jej zvýšenie používajú, by



Obrázok 21. Schematické znázornenie mechanizmov, prostredníctvom ktorých môžu aferentné a eferentné dráhy nervus vagus ovplyvňovať vznik a progresiu iktu. Eferentné dráhy nervus vagus pôsobia priamo, alebo prostredníctvom modulácie činnosti sleziny inhibične na periférne prebiehajúce zápalové procesy. Inhibícia zápalu na periférii okrem iného obmedzuje aj vznik zápalu v mozgu. Aferentné dráhy pôsobia prostredníctvom monoaminergických neurónov inhibične na neurozápal a potencujú neuroplastické procesy. ACTH – adrenokortikotropný hormón; BBB – hematoencefalická bariéra; BDNF – mozgový rastový faktor; CRH – kortikoliberín; HPA os – hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os (Mravec, 2010).

bolo možné zvýšiť protizápalové pôsobenie nervus vagus. Medzi také látky patria centrálne účinkujúci agonisti $\alpha 2$ -adrenergických receptorov, sartany a statíny (Pehlivanidis a spol., 2001; Vrtovec a spol., 2005; Chern a spol., 2006; Ozdemir a spol., 2007; Szramka a spol., 2007; Ulloa a Deitch, 2009). Z pohľadu potenciálnej aktivácie cholinergickej protizápalovej dráhy a pozitívneho vplyvu na ischemické poškodenie mozgu sa zdajú významnými statíny (Rodriguez-Yanez a spol., 2008). Liečba statínmi môže upraviť parasimpatikový tonus a redukovať tak imunitnú reakciu na zápal práve prostredníctvom cholinergickej protizápalovej dráhy (Werdan a spol., 2009). Cholinergická protizápalová dráha by mohla byť u pacientov po ikte aktivovaná aj mechanickou transkutánnou masážou (Bauhofer a Torossian, 2007), čo predstavuje relatívne jednoduchú metódu stimulácie vagu.

Regeneračné terapeutické postupy, ktoré používajú bunkovú terapiu v experimentálnych modeloch iktu významne zlepšujú funkčný deficit (Burns a spol., 2009; Zhang a Chopp, 2009). Predpokladá sa, že nervus vagus môže ovplyvniť migračnú schopnosť a vitalitu terapeuticky podaných buniek ovplyvnením periférnych a centrálnych zápalových procesov, ako aj indukciou trofických procesov a zlepšiť tým prognózu pacientov s iktom. Významnú úlohu v regulácii migrácie neurónov mozgu zohráva locus coeruleus (Naqui a spol., 1999). Keďže nucleus tractus solitarii, hlavné prepájacie centrum aferentných dráh nervus vagus, inervuje locus coeruleus, je možné uvažovať o prospešnom vplyve stimulácie aferentných dráh nervus vagus na migráciu a vitalitu terapeutických buniek aj prostredníctvom modulácie činnosti noradrenergických neurónov locus coeruleus.

Neurodegeneratívne choroby

Pri neurodegeneratívnych chorobách môžeme zistiť poškodenie centrálnych mozgových štruktúr, ktoré sú zodpovedné za reguláciu činnosti nervus vagus. Je otázne, či narušenie protizápalového pôsobenia nervus vagus predstavuje predisponujúci faktor, je dôsledkom alterácie senzitívnych a motorických jadier nervus vagus v mozgovom kmeni alebo ide o kombináciu týchto procesov.

Parkinsonova choroba

Existuje hypotéza o vzniku Parkinsonovej choroby, tzv. „hypotéza dvoch úderov“, predpokladajúca, že vznik choroby spôsobuje neznámy patogén, ktorý preniká do mozgu dvoma cestami, nosom a tráviacim traktom. Uvažuje sa, že hypotetický patogén prechádza stenou žalúdka, preniká do vlákien nervus vagus a následne sa retrográdnym transportom dostáva do nucleus dorsalis motorius nervi vagi (Hawkes a spol., 2009). Hypotéza vychádza z faktu, že u pacientov s Parkinsonovou chorobou sa zjavujú Lewyho telieska v nucleus dorsalis motorius nervi vagi už v skorých štádiách ochorenia. Ide o jednu z prvých štruktúr, ktorá je pri tomto ochorení postihnutá (Braak a spol., 2003). Pritom sa dlho predpokladalo, že k narušeniu činnosti autonómneho nervového systému dochádza u pacientov s Parkinsonovou chorobou až v neskorších štádiách. Gastrointestinálne, urogenitálne, kardiovaskulárne, sudomotorické a termoregulačné symptómy, ktoré postihujú denné aktivity pacientov sú prítomné vo všetkých štádiách choroby, pričom nemusia odrážať stupeň celkového postihnutia daného jedinca. Autonómna dysfunkcia bola popísaná u niektorých pacientov s Parkinsonovou chorobou v začiatkových štádiách ochorenia, čo poukazuje na veľmi skoré postihnutie centrálnych a periférnych štruktúr autonómneho nervového systému. Napríklad gastrointestinálna dysfunkcia, hlavne narušenie motility hrubého čreva, môže byť jedným z prvých klinických príznakov, ktorý dlhú dobu predchádza typickú symptomatológiu Parkinsonovej choroby. Činnosť žalúdka a čriev je regulovaná z väčšej časti autonómnym nervovým systémom, a to jeho enterickým oddielom. Väčšina parasympatikovej inervácie gastrointestinálneho traktu je regulovaná z nucleus dorsalis motorius nervi vagi, ktorý reguluje činnosť žalúdka, tenkého čreva a proximálneho úseku hrubého čreva (Probst a spol., 2008).

Postihnutie motorických jadier nervus vagus u pacientov s Parkinsonovou chorobou môže ovplyvňovať i protizápalové pôsobenie nervus vagus, a tým spôsobiť progresiu ochorenia v dôsledku nedostatočnej inhibície periférnych a centrálnych zápalových procesov.

Alzheimerova choroba

Podobne ako u Parkinsonovej choroby, aj u Alzheimerovej choroby sú narušené centrálné štruktúry, regulujúce činnosť nervus vagus. Nucleus

dorsalis motorius nervi vagi, nucleus tractus solitarii a nucleus ambiguus sú postihnuté už v skorých štádiách ochorenia. Na základe týchto poznatkov sa v klinickej štúdii sledovali evokované vagové somatosenzitívne potenciály u pacientov s Alzheimerovou chorobou a miernym kognitívnym deficitom. U vyšetrovaných jedincov sa vagus stimuloval elektricky transkutánne v oblasti vonkajšieho zvukovodu. Zistilo sa, že u uvedených skupín boli prítomné signifikantne dlhšie latentné periódny v zázname evokovaných potenciálov v porovnaní s kontrolnými jedincami, čo naznačuje narušenie činnosti aferentných dráh nervus vagus (Polak a spol., 2007). Štúdia, v ktorej sa určovala HRV u 22 pacientov s Alzheimerovou chorobou a 24 zdravých dobrovoľníkov, preukázala hraničný pokles vagovej aktivity a vzostup sympatikovej aktivity u pacientov. U pacientov s Alzheimerovou chorobou je naznačený pokles aktivity eferentných dráh nervus vagus, ktoré inervujú srdce (de Villena Toledo a Junqueira, 2008).

Narušenie činnosti nervus vagus a jeho regulačného pôsobenia na činnosť imunitného systému sa môže podieľať na vzniku neurozápalu, ktorý sa dáva do súvisu so vznikom neurodegeneratívnych chorôb. Nedostatočné inhibičné pôsobenie eferentných dráh nervus vagus na periférny zápal môže predisponovať jedinca k neurozápalu, ktorý je indukovaný práve prebiehajúcim periférnym zápalovým procesom. Inou možnosťou je nedostatočná aktivita aferentných dráh nervus vagus alebo neurónov NTS, ktoré inervujú locus coeruleus. Neuróny LC sú hlavným zdrojom noradrenalínu v mozgu. Noradrenalín pritom inhibuje génovú expresiu prozápalových génov v neurónoch a bunkách glie. Zdá sa teda, že noradrenalín pôsobí v mozgu ako endogénny regulátor neurozápalu. Nedostatočná aktivácia noradrenergických neurónov LC v dôsledku narušenia aferentnej vagovej signalizácie u pacientov s neurodegeneratívnymi chorobami sa takto môže podieľať na progresii neurozápalu (Galea a spol., 2003).

Amyotrofická laterálna skleróza

Pri amyotrofickej laterálnej skleróze dochádza k zániku cholinergickej inervácie priečne pruhovaných svalov, ktorú zabezpečujú motoneuróny. Pre túto chorobu je charakteristický nález aktivovaných buniek mikroglie a makrofágov, ktoré sa nachádzajú v blízkosti degenerujúcich neurónov. Významnú úlohu pri vzniku amyotrofickej laterálnej sklerózy

zohráva dysfunkcia superoxiddismutázy podmieňujúca zvýšenú tvorbu reaktívnych foriem kyslíka, ktoré následne pôsobia stimulačne na tvorbu prozápalových cytokínov v bunkách mikrogliie (Henkel a spol., 2009). Bunky mikrogliie a makrofágy pritom exprimujú $\alpha 7$ -podtyp nikotínových receptorov, prostredníctvom ktorých pôsobí cholinergická protizápalová dráha nervus vagus. Uvažuje sa preto, že narušenie funkcie cholinergickej protizápalovej dráhy môže predstavovať permissívny etiopatogenetický faktor pri vzniku amyotrofickej laterálnej sklerózy (Nicolussi a spol., 2009).

Narušenie protizápalového pôsobenia nervus vagus ako etiologický faktor ?

Cholinergická protizápalová dráha, ktorá zabezpečuje neuronálnu inhibíciu zápalu, bola pôvodne popísaná v animálnom modeli endotoxémie a neskôr v celom rade iných animálnych modelov chorôb so zápalovou zložkou. Existuje predpoklad, že cholinergická protizápalová dráha zohráva úlohu aj v ľudských neurodegeneratívnych chorobách, ktoré postihujú centrálny nervový systém, akými sú amyotrofická laterálna skleróza a Alzheimerova choroba.

V animálnych experimentoch sa u myší s vyradeným génom pre $\alpha 7$ -podjednotku nikotínových receptorov sledoval vplyv cholinergickej protizápalovej dráhy na prestup T-lymfocytov do tkaniva mozgu a na neurozápal. Použili sa dva dizajny pokusu: model axotómie nervus facialis, ktorý je charakterizovaný neurodegeneratívnymi zmenami a infiltráciou tkaniva mozgu T-lymfocytmi a model experimentálnej autoimúnnej encefalopatie, ktorá je sprevádzaná zápalovými a demyelinizačnými zmenami v CNS. Cholinergická protizápalová dráha obmedzovala vstup aktivovaných T-lymfocytov do poškodeného nucleus motorius nervi facialis, ale neobmedzovala neurozápal v modeli experimentálnej autoimúnnej encefalopatie (Nicolussi a spol., 2009).

Protizápalové pôsobenie inhibítorov acetylcholinesterázy

Pri liečbe Alzheimerovej choroby sa používajú inhibítory acetylcholinesterázy. Tieto látky môžu okrem centrálného účinku ovplyvňovať cholinergickú transmisiu na periférii a indukovať protizápalové pôsobenie v periférnych tkanivách. Bolo dokázané, že inhibítory cholinesterázy

zlepšujú prežívanie počas experimentálnej sepsy, endotoxémie, reumatoidnej artritídy, ako aj neurozápalu spojeného s Alzheimerovou chorobou a myastenia gravis. Podanie centrálne účinkujúcich inhibítorov acetylcholinesterázy (galantamín) znižuje plazmatické hladiny prozápalových cytokínov a inhibuje centrálny a periférny zápal (Young a spol., 2010). Zdá sa teda, že podanie inhibítorov cholinesterázy môže predstavovať novú metódu aktivácie cholinergickej protizápalovej dráhy (Fodale a Santamaria, 2008; Hofer a spol., 2008). Je preto otázne, či časť účinku inhibítorov acetylcholinesterázy pri liečbe Alzheimerovej choroby nie je dôsledkom inhibície zápalu na periférii organizmu prostredníctvom zvýšenia signalizácie v cholinergickej protizápalovej dráhe (Reale a spol., 2004; Tabet, 2006; Nizri a spol., 2007). Aj na základe týchto predpokladov sa v súčasnosti výskum zameriava na štúdium účinku inhibítorov acetylcholinesterázy v regulácii periférnych zápalových procesov prostredníctvom aktivácie cholinergickej protizápalovej dráhy ovplyvnením cholinergickej transmisie. Študuje sa potenciácia účinku inhibítorov acetylcholinesterázy tým, že sa syntetizujú také molekuly, ktoré okrem inhibície acetylcholinesterázy vykazujú aj funkcie nesteroidných antiflogistík (Young a spol., 2010).

Z pohľadu Alzheimerovej choroby a protizápalového účinku stimulácie $\alpha 7$ -nikotínových receptorov je zaujímavým nález vysokej afinity β -amyloidu (1-42) k $\alpha 7$ -nikotínovým receptorom (Wang a spol., 2000). Uvedené interakcie medzi $\alpha 7$ -nikotínovým receptorom a β -amyloidom sú popísané v mozgu. Možnosť väzby β -amyloidu na periférne $\alpha 7$ -nikotínové receptory a následné ovplyvnenie aktivity imunitných buniek môže predstavovať námet pre budúce štúdie. Na význam $\alpha 7$ -nikotínových receptorov v etiopatogenéze Alzheimerovej choroby poukazuje aj animálny experiment, v ktorom sa zistila neuroprotektívna úloha týchto receptorov pravdepodobne pôsobením na akumuláciu a oligomerizáciu amyloidu β (Hernandez a spol., 2010). Význam $\alpha 7$ -nikotínových receptorov môže súvisieť s protizápalovým pôsobením nielen periférneho, ale aj centrálného cholinergického systému (Tyagi a spol., 2010). Pokles cholinergických funkcií u pacientov s Alzheimerovou chorobou predstavuje faktor, ktorý potencuje priebeh zápalových procesov v mozgu týchto jedincov.

Depresia

V posledných desaťročiach bolo formulovaných viacero hypotéz, ktoré popisujú mechanizmy, podieľajúce sa na vzniku depresie. V tejto súvislosti sa intenzívne študuje pokles monoaminergickej neurotransmisie v mozgu, narušenie regulácie činnosti hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej (HPA) osi, pokles neuronálnej plasticity, chronický zápal v mozgu a v periférnych tkanivách (Nestler a spol., 2002). Z experimentálnych a klinických štúdií je zrejmé, že nervus vagus môže ovplyvňovať všetky vyššie uvedené procesy.

Nervus vagus a depresia: dôkazy

Význam nervus vagus v etiopatogenéze depresie vyzdvihujú experimentálne štúdie, ktoré preukázali jeho zapojenie pri vzniku choroby sprevádzajúceho správania (sickness behavior) a klinické štúdie, ktoré preukázali prospešný účinok elektrickej stimulácie nervus vagus u pacientov s depresiou.

Chorobu sprevádzajúce správanie a nervus vagus

Infekcia a zápal ovplyvňujú behaviorálne procesy a môžu viesť k vzniku choroby sprevádzajúceho správania, ktoré je charakterizované únavou, sociálnou izoláciou, znížením apetítu a úzkosťou. Zápalové signály (napr. cytokíny) indukujú chorobu sprevádzajúce správanie prostredníctvom dvoch typov základných dráh, humorálnych a neuronálnych. Signálne molekuly, syntetizované počas zápalu imunitnými bunkami, ktoré sa nachádzajú v hrudnej a brušnej dutine (najmä v tráviacom trakte), sú prenášané do mozgu aj aferentnými dráhami nervus vagus (Goehler a spol., 2007). Zapojenie nervus vagus v prenose imunitných signálov do mozgu je podmienené prítomnosťou receptorov pre cytokíny na senzitívnych zakončeníach nervus vagus a na dendritických bunkách, nachádzajúcich sa v okolí nervus vagus (Ek a spol., 1998; Maier a spol., 1998). Vagotómia vedie k redukcii príznakov choroby sprevádzajúceho správania (Hansen a spol., 1998; Konsman a spol., 2000).

Stimulácia nervus vagus v liečbe depresie

Dlhodobá elektrická stimulácia nervus vagus (VNS) predstavuje nový prístup v liečbe neurologických a psychiatrických chorôb. Aj keď bola VNS pôvodne zavedená ako metóda liečby farmakorezistentnej epilepsie, štúdie z posledných rokov preukázali jej účinnosť aj pri liečbe farmakorezistentnej depresie. Táto metóda vykazuje dobrú dlhodobú tolerabilitu, pričom iba u relatívne malého počtu pacientov dochádza k relapsu alebo k vzniku rezistencie (George a spol., 2007). Predpokladá sa, že VNS uplatňuje svoj prospešný vplyv prostredníctvom stimulácie aferentných dráh nervus vagus a následnou indukciou neurochemických a molekulárnych zmien, ktoré zahŕňajú neurotransmisiu a tvorbu rastových faktorov (Follesa a spol., 2007). Predpokladá sa, že prospešný vplyv VNS u pacientov s depesiou je čiastočne spôsobený stimuláciou práve eferentných dráh nervus vagus a následnou indukciou protizápalových procesov v periférnych tkanivách organizmu (Das, 2007b).

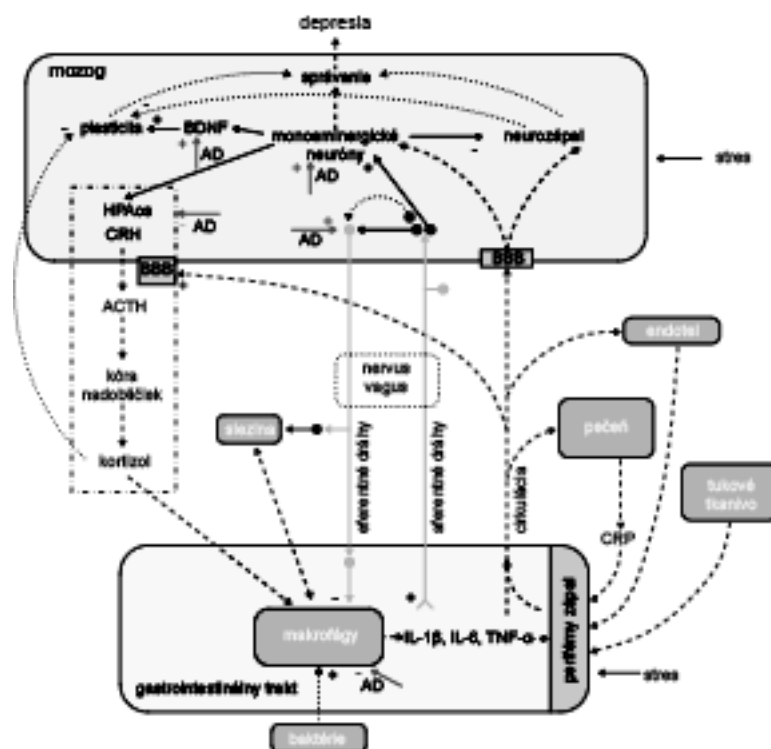
Úloha nervus vagus v modulácii procesov, ktoré sú u pacientov s depesiou narušené

Nervus vagus môže ovplyvňovať vznik a priebeh depresie prostredníctvom modulácie činnosti monoaminergických neurónov, aktivity HPA osi, ovplyvňovaním neuroplasticity a priebehu periférnych a centrálnych zápalových procesov (obr. 22).

Monoaminergický prenos signálov

Predpokladá sa, že na vzniku depresie sa podieľa deficit viacerých neurotransmitterových systémov. Na úlohu narušenej monoaminergickej neurotransmisie v etiopatogenéze depresie poukazuje klinická účinnosť celého spektra antidepresív, u ktorých je preukázaný ich modulačný vplyv na sérotoninergický, noradrenergický a dopaminergický prenos signálov v mozgu (Mann, 2005).

Viacero experimentálnych štúdií potvrdilo, že aferentné dráhy nervus vagus ovplyvňujú monoaminergický prenos v mozgu. U potkanov VNS zvyšuje tvorbu akčných potenciálov noradrenergických neurónov po jednom dni stimulácie a aktivitu sérotoninergických neurónov po dvoch týždňoch od začiatku stimulácie (Manta a spol., 2009a). Nucleus tractus solitarii, ktorý prijíma viscerosenzitívne signály prenášané afe-



Obrázok 22. Schematické znázornenie mechanizmov, prostredníctvom ktorých môžu aferentné a eferentné dráhy nervus vagus ovplyvňovať vznik a progresiu depresie. Cholinergická protizápalová dráha nervus vagus môže priamo, alebo prostredníctvom modulácie činnosti sleziny inhibovať zápal v periférnych tkanivách (napr. v tráviacom trakte, endoteli, tukovom tkanive). Inhibícia zápalu na periférii okrem iného obmedzuje aj vznik zápalu v mozgu. Aferentné dráhy pôsobia prostredníctvom monoaminergických neurónov inhibične na neurozápal, potencujú neuroplastické procesy a modulujú činnosť HPA osi. V schéme sú znázornené aj miesta, na ktoré pôsobia antidepresíva (AD). ACTH – adrenokortikotropný hormón; BBB – hematoencefalická bariéra; BDNF – mozgový rastový faktor; CRH – kortikoliberín; HPA os – hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os (Ondicova a spol., 2010).

rentnými dráhami nervus vagus, vysielajú axóny do locus coeruleus, ktorý je hlavným zdrojom noradrenalinu v mozgu, ako aj k nuclei raphe, ktoré sú hlavným zdrojom mozgového sérotonínu (Zec a Kinney, 2003). VNS zvyšuje tiež extracelulárnu koncentráciu noradrenalinu v hipokampe a v mozgovej kôre u potkanov (Roosevelt a spol., 2006). Bolo pozorované, že stimulačné parametre VNS, ktoré sa používajú u pacientov s depresiou, vyvolávajú optimálnu aktiváciu serotonergických neurónov u potkanov (Manta a spol., 2009). Pretože VNS aktivuje najprv neuróny locus coeruleus a až neskôr neuróny nuclei raphe, a nakoľko locus coeruleus pôsobí na nuclei raphe excitačne, predpokladá sa, že zvýšenie aktivity neurónov nuclei raphe po VNS je dôsledkom prvotného zvýšenia aktivity locus coeruleus. Keďže zmeny v aktivite noradrenergických a serotonergických neurónov pri VNS môžu byť dôsledkom alterácie senzitivity autoreceptorov, sledoval sa u potkanov vplyv VNS na reakciu autoreceptorov na jednorazové podanie ich agonistov. Neboli však pozorované žiadne významné rozdiely v krivkách dávkovej závislosti pre 5-HT_{1A} somatodendritické a α 2-adrenergické autoreceptory medzi dlhodobo stimulovanými potkanmi a kontrolami. Zdá sa, že prospešný vplyv VNS je založený na novom, zatiaľ nie presne známom molekulárnom mechanizme účinku (Dorr a Debonnel, 2006).

Aktivita HPA osi

Štúdie z posledných štyroch desaťročí preukázali, že hyperaktivita hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi predstavuje jednu z najkonzistentnejších neurobiologických alterácií u pacientov s depresiou (Pariante a Lightman, 2008). Liečba antidepresívami vedie aspoň k čiastočnej normalizácii hyperaktivity HPA osi u pacientov s depresiou (Schule, 2007).

Ascendentné vlákna z nucleus tractus solitarii inervujú štruktúry mozgu (napr. hypotalamické jadrá, amygdalu, locus coeruleus), ktoré regulujú aktivitu HPA osi (De Herdt a spol., 2009). Modulačný vplyv VNS na aktivitu HPA osi bol preukázaný v animálnych aj klinických štúdiách. Zatiaľ čo jednohodinová VNS zvýšila plazmatické hladiny kortikosterónu u bdelych a voľne sa pohybujúcich potkanov (De Herdt a spol., 2009), trojmesačná liečba prostredníctvom VNS u pacientov s depresiou viedla k úprave vyplavovania ACTH po podaní CRH (O'Keane a spol., 2005).

Neuroplasticita a depresia

Účinok stresu na vznik depresie, ako aj poškodzujúci vplyv stresu na hipokampus je podkladom hypotézy, ktorá predpokladá, že v etiopatogenéze depresie zohráva významnú úlohu narušenie procesov spojených s neuroplasticitou. Súčasné štúdie kombinujúce behaviorálne, molekulárne a elektrofyziologické techniky odhalili, že určité aspekty depresie sú dôsledkom maladaptívnych neuroplastických zmien v špecifických neuronálnych okruhoch v dôsledku pôsobenia stresu (Krishnan a Nestler, 2008). Táto hypotéza vychádza z predpokladu, že deficit v tvorbe neurotrofických faktorov sa podieľa na patologických zmenách hipokampu počas vzniku depresie a že upravenie tohto deficitu v dôsledku podávania antidepresív zodpovedá za potlačenie symptómov depresie (Nestler a spol., 2002).

Aj keď VNS nezvyšuje plazmatické hladiny mozgového rastového faktora (BDNF) (Lang a spol., 2006), akútna VNS zvýšila u potkanov expresiu BDNF a fibroblastového rastového faktora v hipokampe a mozgovej kôre. Okrem toho, dva dni trvajúca VNS viedla k zvýšeniu počtu progenitorových buniek v gyrus dentatus u dospelých potkanov (Revesz a spol., 2008). Uvedené štúdie preukázali, že v mozgu potkanov VNS aktivuje neurochemické a bunkové procesy, súvisiace s neurálnym trofizmom a plasticitou (Follesa a spol., 2007).

Z hľadiska neuroplastických zmien sa javí zaujímavým nález narušenej sympatikovagovej rovnováhy s relatívnym znížením parasimpatikovej aktivity, ktorý bol v humánnej štúdii spojený s Met/Met (66) polymorfizmom v gène pre BDNF. To poukazuje na úlohu BDNF polymorfizmu v modulácii kardiovaskulárnych funkcií (Yang a spol., 2010). Na základe týchto poznatkov je teda možné predpokladať, že na jednej strane nervus vagus ovplyvňuje neuroplastické procesy v mozgu prostredníctvom modulácie tvorby BDNF, pričom na druhej strane procesy, v ktorých je zapojený BDNF môžu ovplyvňovať aktivitu nervus vagus. To, či ide o určitý typ spätnoväzobného pôsobenia, nie je v súčasnosti možné zodpovedať.

Zápal

U pacientov s diagnostikovanou depresiou, ako aj v experimentálnych animálnych modeloch depresie bolo preukázané celé spektrum imunitných abnormalít. Medzi najvýznamnejšie imunitné zmeny patrí zvýšená

prozápaloá aktivita, ktorá sa prejavuje zvýšením plazmatických hladín CRP a prozápaloých cytokínov (IL-1, IL-6, TNF- α), produkovaných makrofágmi (Dinan, 2009). Na základe týchto nálezov bola navrhnutá tzv. makrofágová, resp. cytokínová teória depresie (Maes, 2008). Okrem periférne syntetizovaných cytokínov sa uvažuje aj o úlohe cytokínov syntetizovaných v mozgu. Príkladom je vplyv centrálne exprimovaných cytokínov IL-1 a TNF- α na synaptickú plasticitu (Khairova a spol., 2009).

Zatiaľ ostáva nejasné, či je zápal dôsledkom, alebo príčinou depresie (Leonard, 2001). Zvýšená incidencia depresie u pacientov so somatickými chorobami, pre ktoré je charakteristická zvýšená prozápaloá aktivita (napr. alergia na potraviny, systémový lupus erythematosus, nádorové choroby, infarkt myokardu), poukazuje na vznik depresie v príčinnej súvislosti so zvýšenou aktiváciou makrofágov a následne zvýšenou produkciou prozápaloých cytokínov (Song a Leonard, 2000).

Zvýšená prozápaloá aktivita u pacientov s depesiou môže byť dôsledkom viacerých procesov. Môže napríklad sprevádzať choroby, pre ktoré je charakteristická prítomnosť zápalu; môže byť dôsledkom zvýšenej zápalovej aktivity v gastrointestinálnom trakte (napr. v dôsledku translokácie lipopolysacharidu gramnegatívnych baktérií) alebo môže súvisieť s narušením protizápaloého pôsobenia nervového systému (Ghia a spol., 2008a; Maes, 2008). V súčasnosti je venovaná veľká pozornosť štúdiu interakcií, ktoré prebiehajú medzi nervovým a imunitným systémom, pretože sa zistilo, že nervový systém, hlavne jeho autonómne nervové zložky, významnou mierou ovplyvňuje priebeh imunitných reakcií v organizme. Sympatíkový a parasympatíkový nervový systém pôsobia väčšinou protizápalo (Sternberg, 2006). Významné je protizápaloé pôsobenie descendných vlákien nervus vagus, ktoré tvoria cholinergickú protizápaloú dráhu.

Vzťah medzi depesiou a zápalom môže byť podmienený aj rizikovými faktormi, ktoré sú prítomné u depresívnych jedincov. V klinickej štúdi sa na reprezentatívnej vzorke mužov a žien sledoval vzťah medzi depresívnou symptomatológiou, markermi zápalu (CRP) a koaguláciou (fibrinogén) a vplyv regulácie telesnej hmotnosti a rizikových faktorov (fajčenie, príjem alkoholu, znížená fyzická aktivita) na tento vzťah. Na základe získaných údajov možno vzťah medzi depresívnymi symptómami a subklinickým zápalom čiastočne vysvetliť ako dôsledok pôsobenia rizikových faktorov (Hamer a spol., 2009).

Zápal, nervus vagus a depresia

Úlohu cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus v etiopatogénnej depresii mapujú tieto nálezy:

- Zvýšená incidencia depresie u pacientov zo zápalovými chorobami (napr. zápalové choroby čriev). Liečba týchto pacientov protizápalovými liekmi znižuje incidencia depresie. Avšak príčinná súvislosť medzi zápalom a depresiou ostáva nejasná (Kurina a spol., 2001). Prevažujú nálezy, v ktorých depresia vyvoláva chronický zápal prostredníctvom modulácie aktivity sympatiko-adrenálneho systému a HPA osi a zároveň vedie k viacerým behaviorálnym zmenám, ktoré potencujú zápalové procesy (Rohleder, 2009). Existuje veľké množstvo biobehaviorálnych faktorov, ako sú zvýšený príjem potravy spôsobujúci obezitu, nedostatok fyzickej aktivity, nikotinizmus, vyšší príjem alkoholu a narušený spánok, ktoré sa podieľajú na zmenách v zápalovom statuse organizmu (O'Connor a spol., 2009).
- Depresia je často asociovaná s polymorfizmami, ktoré vedú k zvýšenej tvorbe prozápalových cytokínov (Rook, 2009). Prozápalový fenotyp súčasného človeka je dôsledkom selekčných tlakov, ktoré v minulosti pôsobili vo forme infekčných chorôb (mor, cholera a iné). V dôsledku pôsobenia týchto vplyvov došlo k selekcii jedincov, ktorí promptne reagovali na infekcie imunitnou reakciou, preto boli zvýhodnení jedinci s prozápalovým fenotypom. V súčasnosti má tento prozápalový fenotyp v prostredí, kde už infekčné choroby nepôsobia tak devastujúco ako v minulosti, protektívny vplyv v detstve, ale v dospelosti vedie skôr k maladaptácijným reakciám a chorobám podmieneným chronickým subklinickým zápalom (Ferencik a spol., 2007).
- Nesteroidné antiflogistiká (NSAIDs) obmedzujú vznik behaviorálnych (napr. anhedónia) a neuroendokrinných účinkov po podaní endotoxínu laboratórnym zvieratám, vznik neuroimunitných účinkov však významnejšie neovplyvňujú. Tieto účinky sú sprostredkované ovplyvnením HPA osi na úrovni hypofýzy, resp. na vyššej úrovni (De La Garza a spol., 2004; 2005).

- NSAIDs urýchľujú nástup účinku antidepresív a ich účinnosť v animálnych modeloch depresie (Brunello a spol., 2006) a u pacientov s depresiou (Mendlewicz a spol., 2006; Akhondzadeh a spol., 2009).
- Podanie cytokínov pacientom s hepatitídou C alebo melanómom vyvoláva depresiú, pričom podanie antidepresív symptomatológiu depresie obmedzuje (Asnis a De La Garza, 2006).
- Vyradenie génov pre cytokíny alebo pre receptory cytokínov znižuje symptomatológiu depresie v animálnych modeloch depresie (Bluthe a spol., 2000; Simen a spol., 2006).
- Antidepresíva vykazujú aj protizápalové pôsobenie (O'Brien a spol., 2004; Roumestan a spol., 2007).
- Antidepresíva ovplyvňujú rovnováhu aktivity autonómneho nervového systému. U pacientov s depresiou je tonus nervus vagus navyše ukazovateľom reakcie na liečbu (Chambers a Allen, 2002).
- Nervus vagus vykazuje významné protizápalové pôsobenie na periférne prebiehajúci zápal (Tracey, 2002).
- Antidepresíva môžu uplatňovať svoj prospešný účinok aj inhibíciou periférneho zápalu prostredníctvom stimulácie cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus.

Antidepresíva a zápal

Z hľadiska zápalu, nervu vagu a etiopatogenézy depresie sa javí významným fakt, že viaceré antidepresíva ovplyvňujú činnosť imunitných buniek. Mechanizmus účinku antidepresív je teda oveľa komplexnejší ako predpokladala monoamínová teória depresie (Castanon a spol., 2002). Jedným z mechanizmov účinku antidepresív je ich protizápalové pôsobenie. Predpokladá sa, že antidepresíva inhibujú zápalové procesy na periférii organizmu priamym účinkom na imunitné bunky, napríklad prostredníctvom sérotoninergických receptorov, ktoré tieto bunky exprimujú (Kenis a Maes, 2002). Iným mechanizmom pôsobenia antidepresív je ich modulačný vplyv na činnosť autonómneho nervového systému, aj keď výsledky štúdií nie sú úplne konzistentné. Alterácie

v činnosti ANS (napríklad zvýšený pomer aktivity sympatika voči parasympatiku) sú prítomné u pacientov s depresiou, pričom niektoré antidepressíva tieto alterácie v činnosti ANS upravujú (Agelink a spol., 2004; Carney a spol., 2005). Na základe vyššie uvedených nálezov a pozorovaní uvažujeme, že protizápalové pôsobenie antidepressív je založené aj na modulácii aktivity ANS, konkrétne na aktivácii protizápalovej dráhy nervus vagus. V klinickej praxi sa v liečbe depresie začína používať metóda dlhodobej elektrickej stimulácie nervus vagus (Hotujac a Kuzman, 2008). Predpokladáme, že prospešný účinok tejto metódy môže súvisieť práve s aktiváciou protizápalového pôsobenia nervus vagus.

Niektoré antidepressívne pôsobiace látky môžu účinkovať priamym ovplyvnením cholinergickej neurotransmisie, konkrétne prostredníctvom ich antagonistického pôsobenia na muskarínových receptoroch. Animálne štúdie totiž preukázali, že blokádou muskarínových receptorov je možné indukovať protizápalový účinok. Predpokladá sa, že blokáda muskarínových receptorov vedie k „presmerovaniu“ uvoľneného acetylcholínu na nikotínové receptory, čo má za následok zvýšenú aktiváciu nikotínových receptorov imunitných buniek a následnú inhibíciu syntézy prozápalových cytokínov v týchto bunkách (Liu a spol., 2009; van Westerloo, 2009).

Vplyv gastrointestinálnej mikrobiálnej flóry na činnosť mozgu: nervus vagus ako spojnica

Význam prenosu signálov z vnútorného prostredia organizmu do mozgu prostredníctvom nervus vagus umocňuje fakt, že z dvoch základných typov viscerálnych aferentných neurónov (spinálne a vagové) prevažujú aferentné dráhy prebiehajúce v nervus vagus nad spinálnymi dráhami približne dvojnásobne. Z hľadiska ovplyvňovania behaviorálnych prejavov je významná senzitivná inervácia gastrointestinálneho traktu prostredníctvom nervus vagus. Vznik choroby sprevádzajúceho správania (sickness behavior) je podmienený práve aktiváciou vagových senzitivných zakončení aferentných vlákien v gastrointestinálnom trakte (Jänig, 2006).

Syndróm choroby sprevádzajúceho správania, pozorovaného u zvierat je určitou analógiou chrípke podobnému syndrómu („flu-like“ syndrome) u ľudí. Oba syndrómy sú podmienené pôsobením endotoxínu a prozápalových cytokínov na činnosť mozgu, čo spôsobuje vznik an-

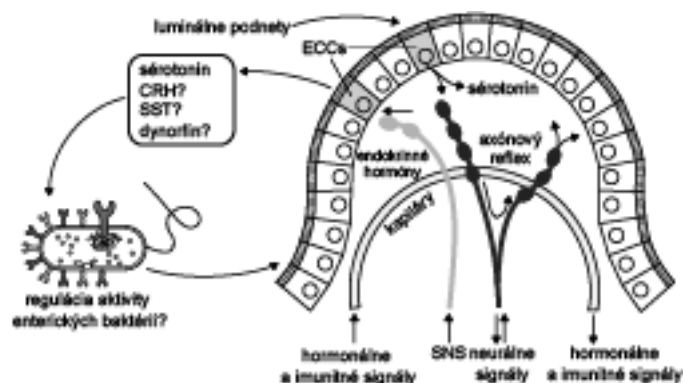
hedónie, anorexie, horúčky, vyčerpania, zníženia prahu bolesti, porúch spánku a konfúzneho správania (De La Garza, 2005). Prozápalové cytokíny vykazujú svoj vplyv na činnosť mozgu okrem humorálnych ciest aj prostredníctvom stimulácie senzitívnych zakončení nervus vagus. Uvedené zápalové procesy, ktoré sú zdrojom endotoxínu a prozápalových cytokínov, môžu prebiehať v gastrointestinálnom trakte.

Jednou zo zásadných, ale stále nezodpovedaných imunologických a fyziologických otázok je, prečo tak enormné množstvo baktérií a nimi produkovaných endotoxínov a enterotoxínov nevyvoláva za normálnych okolností zápalovú cytokínovú reakciu. Imunitný systém gastrointestinálneho traktu je pritom schopný spustiť cytokínovú reakciu už po intravenóznom podaní endotoxínu dobrovoľníkom. Je to v ostrom kontraste s neprítomnosťou tvorby cytokínov alebo zápalovej reakcie v črevnej stene, ktorá je v neustálom kontakte s lumenom tráviaceho traktu, v ktorom sa nachádza relatívne veľké množstvo baktérií a endotoxínu. Intaktné proteíny z potravy, látky tvorené baktériami a iné antigény môžu prechádzať epitelom prostredníctvom striedavo vznikajúcich otvorov v tesných spojeniach epitelových buniek a následne interagovať s makrofágmi a inými bunkami, ktoré syntetizujú cytokíny v lamina propria a s intraepiteliálnymi lymfocytmi a T- a B-bunkami v Payerových plakoch. Za normálnych okolností však tieto interakcie nevyvolávajú zápalovú reakciu. Prečo je tomu tak, nie je jasné. Jedna z teórií, ktorá sa pokúša tento rozpor vysvetliť predpokladá, že imunitné bunky v tráviacom trakte nereagujú na gastrointestinálnu mikrobiálnu flóru a jej produkty preto, že ich aktivita je tonicky inhibovaná cholinergickou protizápalovou dráhou nervus vagus. Lokalizované uvoľňovanie acetylcholínu z enterického nervového systému môže potláčať tvorbu prozápalových cytokínov makrofágmi a dendritickými bunkami v reakcii na komenzálne baktérie. Dysfunkcia tejto dráhy by potom mohla zapríčiniť vznik zápalových chorôb čriev (napr. ulcerózna kolitída, Crohnova choroba) alebo iných zápalových procesov v tráviacom trakte (syndróm dráždivého čreva). Tento predpoklad je podporený údajmi, ktoré preukázali, že nikotín je terapeuticky účinný pri liečbe niektorých pacientov s ulceróznou kolitídou. Jeho účinok je pravdepodobne dôsledkom väzby na receptory imunitných buniek v tráviacom trakte, čo predstavuje určitú analógiu účinku acetylcholínu, uvoľneného po aktivácii cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus (Tracey, 2005).

Depresia ako rozšírený fenotyp mikrobiálnej flóry v tráviacom trakte

Koncept sebeckého génu priniesol do evolučnej biológie významný aspekt, nakoľko niekoľko storočí sa zoologický výskum zameriaval hlavne na telá organizmov. Keď sa však začne uvažovať o génoch ako o významných jednotkách selekcie, je potrebné brať do úvahy ich potenciálny účinok pôsobiaci mimo vlastného organizmu, t.j. na vonkajšie prostredie. Rozšírený fenotyp zahŕňa „všetky účinky génov na vonkajšie prostredie“. Podobne parazitmi vyvolané zmeny fenotypu hostiteľa predstavujú súčasť rozšíreného fenotypu daného parazitického organizmu (Dawkins, 1999; Schaedelin a Taborsky, 2009).

Je možné uvažovať, že depresia predstavuje formu rozšíreného fenotypu baktérií mikrobiálnej flóry na činnosť jedinca, pričom nervus vagus tu zohráva úlohu jedného zo sprostredkovateľov tohto pôsobenia. Etiopatogenetické vysvetlenie vzniku depresie určite nebude takéto jednoduché. Možno predpokladať, že existuje niekoľko „typov“ depresí, ktoré sa navzájom líšia mechanizmami, ktoré sa podieľajú na ich vzniku. Niektoré podtypy depresie môžu viac súvisieť s narušením reaktivity hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi, iné s poruchou mozgovej plasticity a ďalšie so zápalovými procesmi, prípadne môže ísť o kombináciu uvedených porúch. To by mohlo vysvetliť aj interindividuálne rozdiely pacientov s depresiou na terapiu antidepresívami. Je tu predpoklad, že niektorý „typ“ depresie je podmienený viac, iný menej práve zápalovými procesmi, ktorých primárnym zdrojom je tráviaci trakt. Ako je to v medicíne a biologických vedách časté, niekedy je ťažké rozlíšiť príčinu a následok. Podieľa sa zápal v tráviacom trakte na vzniku depresie, alebo depresia podmieňuje vznik zápalu v tráviacom trakte? Určité vodítko nám môžu poskytnúť animálne modely, aj keď je potrebné mať na mysli, že každý animálny model psychických porúch je len aproximáciou stavu u ľudí. V animálnom modeli depresie u myši bolo pozorované, že experimentálne podmienky, ktoré u nich vyvolávali depresiu podobné správanie viedli k zvýšenej náchylnosti na vznik intestinálneho zápalu prostredníctvom interferencie s tonickou vagovou inhibíciou prozápalového pôsobenia makrofágov. Podanie tricyklických antidepresív v uvedenom experimente malo navyše za následok úpravu činnosti nervus vagus a pokles intestinálneho zápalu (Ghia a spol., 2008). Tieto nálezy poukazujú na dysfunkciu cholinergickej protizápalovej dráhy v etiopa-



Obrázok 23. Enterochromafinné bunky (ECCs) môžu predstavovať obojsmerný transdukčný systém, ktorý sa podieľa na prenose signálov medzi organizmom a baktériami tráviaceho traktu. CRH – kortikoliberín; SNS – sympatizujúci nervový systém; SST – somatostatín (upravené podľa Rhee a spol., 2009).

togenéze depresie. Či je to skutočne tak, je jedným z predmetov našich experimentálnych aktivít.

Aj keď sú baktérie len jednobunkové organizmy, využívajú na vzájomnú komunikáciu celé spektrum mechanizmov, označovaných ako „quorum sensing“ (QS) systém, ktorý umožňuje fungovať danej populácii baktérií ako celku. QS systém ovplyvňuje génovú expresiu baktérií vtedy, keď ich populácia dosiahla takú veľkosť, že na zabezpečenie medzibunkovej komunikácie sú potrebné molekuly malých chemických látok, ktoré difundujú z baktérie do baktérie. QS sa podieľa na adaptácii baktérií na vonkajšie prostredie. Okrem toho QS za určitých situácií prekonáva hranice medzi prokaryotickými a eukaryotickými bunkami, čo vedie k tomu, že QS signálne molekuly ovplyvňujú činnosť eukaryotického organizmu, v ktorom sa daná populácia baktérií nachádza (obr. 23). QS signálne molekuly tak napomáhajú prežitiu baktérií (Williams, 2007).

Bol preukázaný signifikantný vplyv baktérií na fyziologické funkcie hostiteľského organizmu. Perorálne podanie *Lactobacillus johnsonii* La1 v pitnej vode počas 2 týždňov viedlo k inhibícii hyperglyké-

mie, ktorá bola vyvolaná intrakraniálnym podaním 2-deoxy-D-glukózy u potkanov. Intraduodenálne podanie *L. johnsonii* znížilo renálnu sympatickú aktivitu a zvýšilo vagovú gastrickú nervovú aktivitu, čo naznačuje, že uvedené baktérie môžu ovplyvňovať metabolizmus glukózy prostredníctvom modulácie činnosti autonómnych nervov (Yamano a spol., 2006). Intraduodenálne podanie *L. johnsonii* tiež znížilo hodnoty krvného tlaku u anestetizovaných potkanov. Na základe experimentov, v ktorých sa sledoval vplyv podania antagonistov histamínových H_3 receptorov a bilaterálneho vyradenia nucleus suprachiasmaticus sa predpokladá, že *L. johnsonii* alebo jeho metabolity znižujú krvný tlak ovplyvnením autonómnej neurotransmisie prostredníctvom centrálného histaminergického systému a prostredníctvom nucleus suprachiasmaticus (Tanida a spol., 2005).

Význam baktérií tráviaceho traktu v etiopatogenéze depresie, ale aj iných psychických porúch môžeme zhrnúť nasledovne:

- stres môže zvýšiť rast patogénnych sérotypov *Escherichia coli* O157:H7 prostredníctvom adrenalínu a noradrenalínu, ktoré môžu stimulovať príslušné adrenergické receptory uvedených baktérií. Takáto signalizácia aktivuje transkripciu génov virulencie v baktériách a môže byť zablokovaná podaním adrenergických antagonistov;
- u „germ free“ myši v porovnaní so SPF (specific pathogen free) zvieratami sú pozorované signifikantne nižšie hladiny BDNF, noradrenalínu a sérotonínu v mozgovej kôre a hipokampe;
- orálne podanie baktérií druhu *Lactobacillus* výrazne znižuje pseudoafektívnu reakciu srdca na rozťahnutie hrubého čreva. Naznačuje to inhibičné pôsobenie určitých druhov baktérií tráviaceho traktu na vnímanie viscerálnej bolesti;
- orálne podanie *Campylobacter jejuni* v subklinických dávkach dostatočne nízkych na to, aby nedošlo k imunitnej aktivácii, vyvoláva anxiété podobné správanie u myši (Forsythe a spol., 2010).

Je možné uvažovať, že pri vzniku depresie, ktorá je častejšie pozorovaná u pacientov so zlyhávajúcim srdcom, opäť zohráva významnú úlohu zápalový proces v tráviacom trakte. Zlyhávanie srdca môže viesť k edematóznym zmenám v stene tráviaceho traktu, ktoré podmieňujú

zvýšenú translokáciu baktérií a následné uvoľnenie endotoxínu a aktiváciu imunitného systému (Mari a spol., 2002; Candia a spol., 2007). Pre zlyhávanie srdca je charakteristická zvýšená aktivita sympatika a znížená aktivita parasympatika, čo môže podmieňovať zvýšenú zápalovú aktivitu v organizme. Normalizácia, resp. zvýšenie aktivity parasympatika by mohlo byť ďalším liečebným postupom pri srdcovom zlyhávaní (Piepoli, 2007). V súvislosti s protizápalovým pôsobením nervus vagus sa predpokladá, že zvýšená zápalová aktivita pri srdcovom zlyhávaní je dôsledkom nedostatočného inhibičného pôsobenia cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus na činnosť imunitných buniek.

Úvahu o „rozšírenom fenotype“ mikrobiálnej flóry tráviaceho traktu pri vzniku depresie je možné testovať na vybraných animálnych modeloch. Jeden z nich je „germ-free“ potkaní model (Tlaskalova-Hogenova a spol., 2004), ktorý by mohol priniesť odpoveď na otázku, aká je vulnérabilita „germ-free“ potkanov na faktory podmieňujúce vznik správania, ktoré je aspoň v určitých aspektoch priblížením symptomatológie depresie u ľudí. Inú možnosť predstavuje štúdium vplyvu prerušenia vagovej inervácie gastrointestinálneho traktu na behaviorálne prejavy u laboratórnych zvierat, ktorým sa perorálne podávajú baktérie. Niektoré experimenty mapujúce zmeny v mozgových oblastiach po perorálnom podaní baktérií už boli uskutočnené (Goehler a spol., 2007; 2008). Aj na ich základe je teda možné urobiť ďalší krok k podrobnejšiemu poznaniu etiopatogenézy depresie.

Okrem depresie môže byť jej ďalším „rozšíreným fenotypickým“ prejavom vznik obezity. Ochorenie je sprevádzané chronickým, subklinickým zápalom (Ley a spol., 2006). Obezita, ktorá vzniká v dôsledku pozitívnej energetickej bilancie, je spojená s poklesom mikrobiálnej rozmanitosti v tráviacom trakte a s poklesom množstva gramnegatívnych baktérií kmeňa *Bacteroidetes* (Das, 2010). To, či sa zmeny v mikrobiálnej flóre podieľajú na vzniku obezity, alebo sú jej dôsledkom, nie je známe. Aj pri hľadaní odpovede na túto otázku môže poslúžiť „germ-free“ animálny model (Backhed, 2009).

Nedávne štúdie s použitím „germ-free“ myší preukázali, že pomer medzi prozápalovými a protizápalovými cytokínmi reguluje aj nocicepciu, a že depresia je často sprevádzaná zvýšenou vnímavosťou na bolesť. Uvažuje sa, že niektoré psychiatrické choroby v rozvojových krajinách sú zapríčinené zlyhaním imunoregulačných okruhov potrebných pre ukončenie prebiehajúcej zápalovej reakcie, čo má za následok dlho

pretrvávajúce chorobu sprevádzajúce správanie a zmeny nálady. Uvedený predpoklad podporujú zistenia o nízkej génovej expresii protizápalových cytokínov TGF- β a IL-10 v porovnaní s expresiou prozápalových cytokínov pri depresii, pričom samotné antidepresíva zvyšujú sekréciu IL-10 (Rook, 2009).

Keďže nervus vagus reguluje aktivitu imunitných buniek v tráviacom trakte, ako aj ďalšie gastrointestinálne funkcie, prichádza do úvahy možnosť, že sa podieľa na regulácii zloženia črevnej mikrobiálnej flóry. Vystáva preto otázka, či by sa v liečbe obezity, depresie a možno aj iných chorôb nedala využiť modulácia činnosti nervus vagus, ktorá by mala za cieľ kvalitatívne a kvantitatívne ovplyvniť bakteriálnu flóru tráviaceho traktu. Podobná otázka sa môže týkať liečby syndrómu dráždivého čreva, ktorý je tiež charakterizovaný narušenou bakteriálnou ekológiou v hrubom čreve (Camilleri, 2009). Pri týchto úvahách je možné vychádzať z pozorovaní, že motorické nervy (a pravdepodobne aj senzitivné nervy) a vzorce elektrických aktivít, ktoré prenášajú, môžu významne podmieňovať fenotypové charakteristiky inervovaných efektorových (a senzitivne inervovaných) štruktúr. Tieto poznatky boli získané najmä pri štúdiu vplyvu skríženej reinervácie priečne pruhovaných svalov, ako aj prostredníctvom generovania špecifických vzorcov aktivít prenášaných motorickými nervami k nim inervovaným priečne pruhovaným svalom. Zistilo sa, že motorický nerv a ním prenášaný vzorec aktivít určuje fenotypové vlastnosti inervovaného svalu (Gordon a spol., 1986; Schiaffino a spol., 1999; Pette, 2001). Je možné, že rovnako aj nervus vagus podstatne determinuje fenotypové prejavy inervovaných buniek, resp. tkanív. Poukazuje na to fakt, že nervus vagus reguluje proliferáciu buniek viscerálnych orgánov, ktoré inervuje (Kiba a spol., 1996; Fujimoto a spol., 2001; Kintaka a spol., 2009). Je možné, že nervus vagus prostredníctvom regulácie činnosti buniek tráviaceho traktu ovplyvňuje fenotypové prejavy komenzálnej flóry, ktorá sa nachádza v gastrointestinálnom trakte. Tieto úvahy však zatiaľ zostávajú v rovine hypotéz.

„Vagová“ hypotéza depresie

Napriek tomu, že etiopatogenéza depresie predstavuje vysoko komplexný fenomén, aj hypotézy môžu pomôcť v štúdiu a pochopení mechanizmov, ktoré sa podieľajú na vzniku a progresii depresie.

Stresové udalosti vedú k narušeniu aktivity autonómneho nervového systému, čo sa prejaví zvýšením sympatikového tonusu, poklesom tonusu parasympatika (nervus vagus) a narušením činnosti imunitného systému. Metaanalýza preukázala, že v dôsledku pôsobenia akútneho stresu dochádza k výraznému zvýšeniu hladín cirkulujúcich interleukínov IL-6 a IL-1 β a k miernemu vzostupu hladín CRP (Steptoe a spol., 2007). Práve znížený vagový tonus (relatívne alebo absolútne) môže viesť k prevahe prozápalového fenotypu jedinca. Dlhodobu nedostatočnú aktivitu cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus sa môže podieľať na vzniku chronického subklinického zápalu na periférii (napr. v tráviacom trakte, tukovom tkanive) a na aktivácii HPA osi. Zvýšená tvorba cytokínov v tkanivách, v ktorých prebieha zápal, aktivuje vagové senzitivné zakončenia, čo vedie k alterácii nálady a správania. Okrem toho, periférny zápal môže vyvolávať aj neurozápal s jeho poškodzujúcim vplyvom na monoaminergickú neurotransmisiu a neuroplasticitu. Uvedené procesy napokon môžu viesť ku klinickej manifestácii depresie.

Na určitú mieru opodstatnenosti uvedenej teórie poukazujú aj nálezy, týkajúce sa sérotoninergického systému. Genetické analýzy preukázali, že prítomnosť krátkej formy alely polymorfizmu v promotórovej oblasti génu transportéra pre sérotonín predisponuje k vzniku depresie v nadväznosti na pôsobenie stresových životných udalostí v porovnaní s jedincami, ktorí sú nositeľmi dlhej formy alely (Caspi a spol., 2003). Nasledujúce štúdie sa snažili zistiť, akým mechanizmom sa uvedený genotyp fenotypovo prejavuje. Jedna zo štúdií zistila, že ženy s krátkou formou alely génu transportéra pre sérotonín majú zvýšený prozápalový status, vyjadrený ako pomer medzi IL-6 a IL-10 za bazálnych okolností a po expozícii testu sociálneho stresu (Fredericks a spol., 2010). To znamená, že jedinci s krátkou formou alely génu transportéra pre sérotonín môžu vykazovať „zápalovú labilitu“, ktorá ich robí vnímavejšími ku vzniku chorôb so zápalovou zložkou v ich etiopatogenéze (Pace, 2009).

Potenciálny klinický význam

Na základe uvedených faktov možno vyvodiť niekoľko záverov.

- **Neurobiológia depresie.** Nervus vagus predstavuje významnú štruktúru, ktorá ovplyvňuje monoaminergickú neurotransmisiu, aktivitu HPA osi, neurotrofné procesy v mozgu, periférny a centrálny zápal. Znížená vagova aktivita detegovaná u pacientov

s depresiou môže byť zodpovedná za narušenie týchto procesov, čím sa môže podieľať na vzniku a progresii depresie.

- **Mechanizmy účinku antidepresív.** Niektoré antidepresíva môžu vykazovať svoj prospešný účinok čiastočne prostredníctvom aktivácie cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus. Potvrdenie tohto predpokladu môže vytvoriť podklad pre syntézu nových antidepresív, ktoré by výraznejšie aktivovali eferentné dráhy nervus vagus a následne inhibovali periférny zápal (Nishida a spol., 2009).
- **Mechanizmy účinku elektrokonvulzívnej liečby.** Pri elektrokonvulzívnej liečbe sa zistili zvýšené plazmatické hladiny pankreatického polypeptidu, ktorý je neurochemickým markerom vagovej aktivity. Okrem toho, zvýšenie plazmatických hladín pankreatického polypeptidu u týchto pacientov vykazovalo koreláciu s klinickým zlepšením depresie (Bar a spol., 2010b).
- **Mechanizmus účinku VNS.** Okrem aktivácie aferentných dráh môže VNS stimulovať aj eferentné dráhy nervus vagus, a tým aj cholinergickú protizápalovú dráhu. Ak je tento predpoklad správny, potom modifikácia metódy VNS a stimulačných parametrov môže zvýšiť účinnosť liečby depresie touto stimulačnou metódou. Predpokladá sa, že cholinergická protizápalová dráha vykazuje nízky prah pre aktiváciu v porovnaní s inými eferentnými dráhami prebiehajúcimi v nervus vagus (Huston a spol., 2007). Modifikácia stimulačných parametrov pri VNS by zvýšila mieru stimulácie cholinergickej protizápalovej dráhy bez nežiaduceho ovplyvnenia vagových dráh, regulujúcich činnosť srdca a ďalších vnútorných orgánov, ktoré sú inervované motorickými vláknami nervus vagus.
- **Mechanizmy účinkovania alternatívnych terapeutických postupov.** Protizápalová dráha nervus vagus môže byť aktivovaná príjmom nenasýtených mastných kyselín, fyzickou aktivitou, meditáciou, technikami dýchania a akupunktúrou (Servan-Schreiber, 2004). Inhibícia zápalu v dôsledku aktivácie eferentných dráh nervus vagus môže aspoň čiastočne vysvetliť prospešné pôsobenie týchto postupov u pacientov s depresiou.

- **Diagnosticke postupy.** Sledovanie markerov aktivity nervus vagus môže odrážať jeho protizápalové pôsobenie, a tým aj rozsah periférnych zápalových procesov a účinnosť terapie (Chambers a Allen, 2002).

Schizofrénia

Význam autonómnej dysfunkcie pri schizofrénii je stále otázný. Zvýšená kardiálna mortalita u pacientov so schizofróniou však pravdepodobne súvisí s autonómnou dysfunkciou. Predpokladá sa, že pokles inhibičnej kontroly, súvisiaci s činnosťou amygdaly a autonómneho nervového systému, má za následok autonómnú nerovnováhu vedúcu k zvýšenej sympatikovej stimulácii, ktorá môže spôsobovať život ohrozujúce arytmie a kardiálnu smrť. Znížená aktivita nervus vagus sa okrem toho môže podieľať na vzniku metabolických porúch u pacientov so schizofróniou (Bar a spol., 2005; Peupelmann a spol., 2009).

Na základe uvedených faktov sa v klinickej štúdii zaznamenávali elektrokardiogramy a respiračná aktivita u 25 nemedikovaných pacientov so schizofróniou a u kontrolných jedincov. Spojenie medzi respiráciou a srdcovou činnosťou bolo u pacientov so schizofróniou znížené, čo naznačuje pokles vagovej modulácie na úrovni mozgového kmeňa (Peupelmann a spol., 2009).

V inej štúdii sa u 30 nemedikovaných pacientov so schizofróniou a u 30 kontrolných jedincov určovala HRV ako marker autonómnej kardiálnej aktivity. Pacienti so schizofróniou vykazovali pokles parasympatikovej aktivity, čo reflektuje zníženú adaptabilitu kardiovaskulárneho systému na pôsobenie vnútorných a vonkajších faktorov (Chang a spol., 2009). Podobne ďalšia klinická štúdia preukázala, na základe vyhodnotenia HRV, signifikantný pokles parasympatikovej aktivity u schizofrenikov. Pokles parasympatikovej aktivity pritom vykazoval koreláciu so závažnosťou ochorenia (Fujibayashi a spol., 2009).

Zníženú vagovú aktivitu môžeme pozorovať nielen u pacientov so schizofróniou, ale aj u ich prvostupňových príbuzných. Jedná sa o zmenenú aktivitu kmeňových štruktúr u schizofrenických pacientov a ich príbuzných, ktorá môže byť dôsledkom spoločného genetického pozadia (Bar a spol., 2010a; Berger a spol., 2010).

Elektrická stimulácia nervus vagus v liečbe neurologických a psychických porúch

Medzi metódy, ktoré umožňujú minimálne invazívnu moduláciu činnosti mozgu, sa v poslednom období zaradila aj elektrická stimulácia nervus vagus (Groves a Brown, 2005). Postupy, používajúce stimuláciu nervus vagus môžu mať dva ciele – stimuláciu ascendentných alebo descendentných dráh, prebiehajúcich v nervus vagus. Zatiaľ čo stimulácia ascendentných dráh sa využíva najmä pri liečbe epilepsie, stimulácia descendentných dráh vykazuje významné protizápalové účinky. Cieľená aktivácia descendentných dráh nervus vagus sa zatiaľ študovala iba v animálnych experimentoch. Nervus vagus je možné stimulovať elektricky, aplikáciou prúdu do oblasti vonkajšieho zvukovodu (Kraus a spol., 2007).

V súčasnosti sa elektrická stimulácia nervus vagus (VNS; obr. 24) využíva prevažne v liečbe epilepsie u niekoľkých desiatok tisíc pacientov. VNS vykazuje pozitívny terapeutický efekt aj u pacientov s depresiou, anxiitou, Alzheimerovou chorobou a pretrvávajúcim čkaním (Groves a Brown, 2005; Payne a spol., 2005).

Aj napriek tomu, že prvý popis využitia externej VNS pochádza už z roku 1883, podrobnejší výskum zaoberajúci sa účinkami VNS na činnosť organizmu prebieha až v poslednom období, hlavne v súvislosti s liečbou farmakorezistentnej epilepsie. Štruktúrou mozgu, zodpovednou za antikonvulzívny účinok VNS je locus coeruleus. Či je locus coeruleus kritickou štruktúrou, zodpovednou aj za ďalšie pozorované účinky VNS, nie je známe (Groves a Brown, 2005).

Existuje značné množstvo údajov, ktoré naznačujú, že VNS ovplyvňuje mozgové funkcie priamym pôsobením prostredníctvom aferentných dráh nervus vagus a nie nepriamo stimuláciou jeho eferentných dráh (Groves a Brown, 2005). Predpokladáme, že niektoré z účinkov VNS sú výsledkom stimulácie eferentných dráh nervus vagus, ktoré pôsobia protizápalovo. Z tohto hľadiska sa ako významným javí fakt, že práve protizápalová dráha nervus vagus má veľmi nízky prah aktivácie elektrickou stimuláciou.

Dráhy centrálného nervového systému, prostredníctvom ktorých VNS uplatňuje svoje rôznorodé účinky, nie sú detailnejšie známe. Na základe stále väčšieho počtu sledovaní sa uvažuje o úlohe modulácie aktivity neurónov, ktoré syntetizujú noradrenalín. VNS vedie k dlhodo-

bému (viac ako 80 minút) zvýšeniu uvoľňovania noradrenalínu z axónov neurónov locus coeruleus v bazolaterálnej amygdale. Neuróny locus coeruleus, ktoré predstavujú najväčšie nahromadenie noradrenalinergických neurónov v CNS, sú inervované neurónmi nucleus tractus solitarii, ktoré spracúvajú signály vedené aferentnými dráhami nervus vagus. Nakoľko určitá časť neurónov nucleus tractus solitarii (A2 bunková skupina) syntetizuje noradrenalín, je možné, že na zvýšenom uvoľňovaní noradrenalínu v amygdale sa podieľajú axóny neurónov nucleus tractus solitarii (Groves a Brown, 2005).

Kľúčovú úlohu neurónov locus coeruleus v inhibičnom pôsobení VNS pri tvorbe epileptických záchvatov naznačujú tieto pozorovania: a) lézia locus coeruleus obmedzuje schopnosť VNS inhibovať vznik záchvatov; b) priama elektrická stimulácia locus coeruleus inhibuje vývin „vzplanutia“ (kindling), vyvolaného elektrickou stimuláciou amygdaly. Uvedené pozorovania sú v súlade s predpokladom, že locus coeruleus sprostredkúva niektoré z účinkov VNS, ktoré súvisia s potláčaním vzniku záchvatov (Groves a Brown, 2005).

Iný mechanizmus pôsobenia VNS môže byť sprostredkovaný ovplyvnením funkčných a morfológických charakteristík hipokampu. U pacientov s depresiou boli preukázané zmeny v objeme hipokampu, ako aj zmeny v iných aspektoch hipokampálnych funkcií. Chronická liečba antidepresívami a elektrokonvulzívna terapia spôsobuje vzostup BDNF v hipokampe. Tieto pozorovania viedli k úvahám o neurotrofickom modeli, ktorý sa snaží vysvetliť klinickú účinnosť antidepresív a elektrokonvulzívnej terapie. Predpokladá sa, že hipokampálny BDNF podporuje prežívanie a rast neurónov u pacientov s depresiou, u ktorých sú plastické procesy v hipokampe narušené (Groves a Brown, 2005). Z tohto hľadiska sa ako významný jav nález zvýšenia množstva dostupných progenitorových buniek v gyrus dentatus u dospelých potkanov s VNS (Revesz a spol., 2008).

Okrem vyššie uvedeného, účinkov elektrokonvulzívnej terapie na syntézu BDNF indukuje vyrastanie machových vlákien v hipokampe potkanov, na rozdiel od chronického podávania fluoxetínu a desipramínu. Nie je známe, či VNS indukuje vyrastanie machových vlákien v hipokampe, ale na rozdiel od elektrokonvulzívnej terapie nevyvoláva záchvaty. Subkonvulzívna elektrokonvulzívna terapia a farmakologická liečba depresie nevedú k indukcii vyrastania machových vlákien, čo naznačuje, že vyrastanie môže byť dôsledkom záchvatov. Nemožno preto očakávať, že

by VNS indukovala tieto morfológické zmeny v hipokampe. Na druhej strane je subkonvulzívna elektrokonvulzívna terapia klinicky neúčinná v liečbe depresie. Ak teda vyrastanie machových vlákien súvisí s klinickou účinnosťou elektrickej stimulácie, dalo by sa očakávať, že VNS by ju malo indukovať (Groves a Brown, 2005).

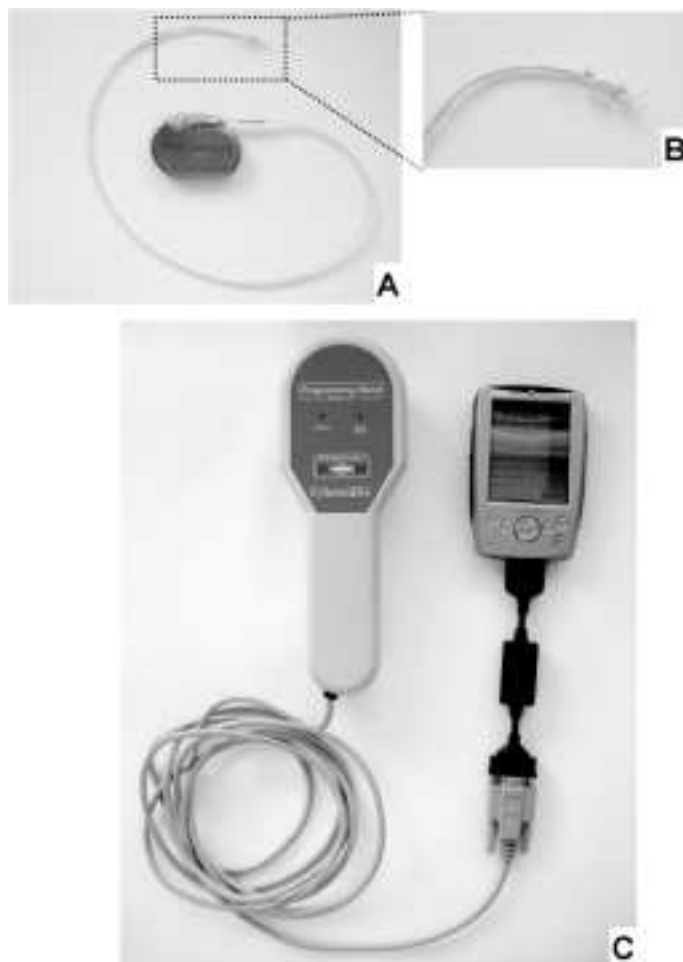
Antikonvulzívny účinok VNS bol spočiatku pripisovaný zvýšenej extracelulárnej koncentrácii noradrenalínu (v zhode s noradrenalínovou hypotézou epilepsie), čo však nemusí byť jediným mechanizmom. VNS zvyšuje hladiny voľnej GABA v cerebrospinálnej tekutine. U epileptických pacientov s VNS trvajúcou jeden rok došlo k signifikantnému nárastu denzity GABA_A receptorov v hipokampe u odpovedajúcich pacientov v porovnaní s pacientmi, ktorí na VNS neodpovedali. Tieto nálezy naznačujú, že denzita GABA_A receptorov predstavuje jeden z faktorov, ktoré sa podieľajú na inhibičnom pôsobení VNS pri výskyte záchvatov (Groves a Brown, 2005).

História biologickej psychiatrie a neurológie ukazuje, že terapeutický prínos viacerých neurologických intervencií je objasnený náhodne a využívaný ako liečebný postup bez úplného (alebo niekedy bez žiadneho) porozumenia mechanizmov účinku. Vedecko-výskumné aktivity umožňujú postupne odhaliť a pochopiť mechanizmy týchto terapeutických intervencií. Rýchla expanzia výskumu účinku VNS môže poskytnúť ďalšie vodítko pri skúmaní a porozumení etiopatogenézy depresie a ďalších chorôb, u ktorých sa odhaľuje terapeutický potenciál VNS (Groves a Brown, 2005).

Pri vývoji nových protizápalovo pôsobiacich farmák sa začína brať do úvahy protizápalové pôsobenie cholinergickej dráhy. Jedným z takýchto farmák je látka, ktorá kombinuje vlastnosti nesteroidnej protizápalovej látky (ibuprofénu) a inhibítora cholinesterázy (pyridostigminu). Bolo dokázané, že táto látka s kombinovaným protizápalovým účinkom vykazuje výraznejší protizápalový efekt (Nizri a spol., 2005).

Epilepsia

Elektrická stimulácia nervus vagus ovplyvňuje aktivitu viacerých mozgových oblastí, čo viedlo k uplatneniu novej formy terapie epilepsie prostredníctvom elektrickej VNS (George a spol., 2000). Predpokladá sa, že prospešný vplyv VNS u pacientov s epilepsiou je sprostredkovaný ovplyvnením metabolickej aktivity špecifických oblastí mozgu (Murphy



Obrázok 24. Prístroj používaný na elektrickú stimuláciu nervus vagus u pacientov s epilepsiou a depresiou (Cyberonics, model 103). A – stimulátor s elektródou; B – detail elektródy; C – príslušenstvo umožňujúce naprogramovanie a kontrolu činnosti stimulátora.

Parameter	Nastaviteľné hodnoty
Výstupný prúd (mA)	0,00; 0,25; 0,50; 0,75; 1,00; 1,25; 1,50; 1,75; 2,00; 2,25; 2,50; 2,75; 3,00; 3,25; 3,50
Frekvencia signálu (Hz)	1; 2; 5; 10; 15; 20; 25; 30
Dĺžka jedného impulzu (μ sec)	130; 250; 500; 750; 1000
Trvanie jednej periódy stimulácie (sec)	7; 14; 21; 30; 60
Pasívny interval medzi periódami stimulácie (min)	0,2; 0,3; 0,5; 0,8; 1,1; 1,8; 3,0; 5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 25,0; 30,0; 35,0; 40,0; 45,0; 50,0; 55,0; 60,0; 90,0; 120,0; 150,0; 180,0

Tabuľka 7. Rozsah nastaviteľných stimulačných parametrov (Cyberonics, model 103).

a Patil, 2003) a desynchronizáciou EEG, ktorá vedie k zvýšeniu rezistencie k epileptickým záchvatom (Jaseja, 2010). VNS signifikantne zvyšuje prah, potrebný pre vyvolanie motorických záchvatov u potkanov elektrickou stimuláciou mozgovej kôry. Zdá sa teda, že prospešný účinok VNS u pacientov s depresiou je dôsledkom modulácie kôrovej excitability (De Herdt a spol., 2010).

Akútny účinok VNS sa prejavuje ukončením epileptického záchvatu. Uvažuje sa aj o existencii chronického účinku, ktorý vedie k zvýšenej inhibícii záchvatovej aktivity, čím znižuje pravdepodobnosť vzniku záchvatov. Tento predpoklad podporuje aj nález s časom sa zvyšujúcej účinnosti VNS (Groves a Brown, 2005).

Bol pozorovaný i poškodzujúci vplyv imunitných reakcií, ktoré prebiehajú na periférii, na činnosť hematoencefalickej bariéry a vznik epilepsie (Ransohoff, 2009). Je teda možné, že imunomodulačné zmeny, ktoré sú vyvolané VNS, ovplyvňujú imunitné reakcie v CNS, a tým modifikujú neuropatologické procesy v mozgu (De Herdt a spol., 2010).

Depresia

VNS vykazuje antidepresívny účinok u dospelých pacientov s chronickou alebo rekurentnou depresiou (Nahas a spol., 2005). Signifikantné

zlepšenie nálady u epileptikov liečených VNS, ktoré bolo nezávislé od záchvatovej aktivity, podnietilo výskum možného terapeutického využitia VNS v liečbe depresie.

Mechanizmus prospešného pôsobenia VNS u pacientov s depresiou nie je podrobne známy. Vyšetrenie pacientov s depresiou, liečených VNS, funkčnou magnetickou rezonanciou preukázalo deaktiváciu ventro-mediálnej prefrontálnej kôry. Tieto nálezy naznačujú, že podobne ako pri iných metódach liečby depresie, deaktivácia ventro-mediálnej prefrontálnej kôry koreluje s antidepresívnou odpoveďou na VNS (Nahas a spol., 2007).

Uvažuje sa, že jednou z možností pôsobenia VNS je stimulácia protizápalového pôsobenia nervus vagus. Tento predpoklad vychádza z hypotézy, že mechanizmus prospešného pôsobenia chronickej VNS pri srdcovom zlyhaní u potkanov je okrem iných faktorov dôsledkom aktivácie protizápalového pôsobenia nervus vagus (Springer a spol., 2004). Je pravdepodobné, že výsledný prospešný účinok VNS pri liečbe depresie je kombináciou aktivácie aferentných vagových dráh, ktoré pôsobia modulačne na činnosť mozgu a aktivácie eferentných dráh nervus vagus, ktoré pôsobia na periférne tkanivá. Možný význam aktivácie protizápalového pôsobenia nervus vagus VNS pri depresii naznačuje aj pozorovanie, že cholinergická protizápalová dráha prebiehajúca v nervus vagus vykazuje nízky prah dráždivosti, čo znamená, že je aktivovaná aj pri nízkych intenzitách elektrickej stimulácie nervus vagus (Huston a spol., 2007).

Jedna z novších teórií popisujúcich mechanizmus pôsobenia anti-depresív predpokladá, že antidepresíva a VNS nespôsobujú zlepšenie nálady priamo, ale menia relatívnu rovnováhu medzi pozitívnym a negatívnym emočným spracovaním, čo vytvára podklad pre následnú kognitívnu a psychologickú konsolidáciu (Harmer a spol., 2009). Klinická štúdia u pacienta s VNS preukázala, že si vo zvýšenej miere vybavoval negatívny materiál, ktorému bol vystavený počas cyklov, keď prístroj negeneroval impulzy, zatiaľ čo následné vybavovanie si negatívnych slov počas aktívnej periódy VNS bolo oslabené. Tieto nálezy preukázali, že VNS môže interferovať s pamäťovými procesmi súvisiacimi s negatívnymi informáciami, čo sa môže podieľať na antidepresívnom účinku tejto metódy (Critchley a spol., 2007).

Anxieta

O účasti nervus vagus v modulácii emócií sa uvažovalo už dlhšiu dobu. Teória emočných stavov, ktorú predložili William James a Carl Lange, predpokladá, že prežívanie emócií závisí na percepcii autonómnych signálov, špecifických pre konkrétne emócie. Moderný pohľad, založený hlavne na prácach Schackera a Singera, zdôrazňuje význam kognitívnej interpretácie založenej na kontexte, ale nezamieta význam percepcie aktivity autonómneho nervstva. Signalizácia súvisiaca s autonómnou aktivitou je prenášaná prostredníctvom nervus vagus do mozgu, kde je zvýšenej aktivite autonómneho nervového systému priradená emočná zložka. Pacienti s epilepsiou, ktorí reagovali na VNS viac ako 50 %-ným poklesom frekvencie záchvatov, vykazovali tiež signifikantné zníženie anxiety (Groves a Brown, 2005).

Kognitívny deficit a Alzheimerova choroba

Myšlienka, že VNS môže predstavovať účinnú liečebnú metódu pri Alzheimerovej chorobe vychádza z predpokladu, že VNS má aktivujúci vplyv na kognitívne funkcie. U pacientov s epilepsiou, liečených VNS, bolo preukázané zvýšenie verbálnej rozpoznávacej pamäte, pričom toto zlepšenie bolo závislé od intenzity stimulácie nervus vagus. Optimálna bola stimulácia od 0,5 mA, čo je hodnota najnižšej intenzity, ktorá je ešte klinicky účinná pri redukcii výskytu epileptických záchvatov (Groves a Brown, 2005).

Uvažuje sa aj o využití VNS pri ovplyvnení pooperačnej kognitívnej dysfunkcie. Keďže na vzniku tejto dysfunkcie sa podieľajú mediátory zápalu, predpokladá sa, že transkutánna elektrická stimulácia nervus vagus by mohla predstavovať jednoduchú a bezpečnú metódu, umožňujúcu obmedziť rozsah pooperačnej kognitívnej dysfunkcie (Xiong a spol., 2009a).

Mechanizmus prospešného účinku VNS v liečbe Alzheimerovej choroby môže zahŕňať aj inhibíciu zápalových procesov na periférii i v mozgu. Nielen periférny, ale aj centrálny cholinergický systém pôsobí protizápalovo, pričom v tomto pôsobení zohráva významnú úlohu $\alpha 7$ -podjednotka nikotínových receptorov, podobne ako je tomu pri periférnom protizápalovom pôsobení nikotínu (Tyagi a spol., 2010). Tieto nálezy naznačujú, že za prospešným účinkom inhibítorov cholinesterázy,

využívaných v liečbe Alzheimerovej choroby, môže byť aj ich centrálné protizápalové pôsobenie.

Migréna

Hypotéza, že VNS môže byť prospešná v liečbe migrény, je založená prevažne na pozorovaní, že VNS zvyšuje u laboratórnych zvierat prah pre bolesť, vyvolanú pôsobením tepla. Niektorí pacienti s depresiou, liečenou VNS, skutočne vykazovali znížený výskyt migrény po implantácii stimulátorov nervus vagus. Počet týchto pacientov je však relatívne nízky na to, aby bolo možné vyvodiť relevantné závery (Groves a Brown, 2005).

Nocicepcia

Viacere štúdie preukázali, že elektrická VNS vyvoláva antinociceptívny efekt ako u experimentálnych zvierat, tak aj u človeka (Borckardt a spol., 2005; Mauskop, 2005; Multon a Schoenen, 2005). VNS aktivuje viacero mozgových oblastí, ktoré sa podieľajú na prenose a/alebo modulácii procesov spojených s nocicepciou. Je preto vysoko pravdepodobné, že antinociceptívny účinok je dôsledkom aktivácie aferentných dráh nervus vagus (Bohotin a spol., 2003a; 2003b).

Endokrinný systém

Nervus vagus reguluje činnosť endokrinného systému na dvoch úrovniach. Moduláciou činnosti hypotalamo-hypofyzárneho systému ovplyvňuje endokrinné žľazy na centrálnej úrovni a prostredníctvom inervácie endokrinných buniek v periférnych tkanivách reguluje činnosť endokrinného systému na periférnej úrovni.

Hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os

Výšetrenie dospelých mužov, ktorý konzumovali viac ako 20 g alkoholu za deň ukázalo, že množstvo kortizolu v ich moči bolo signifikantne zvýšené a variabilita srdcovej frekvencie bola signifikantne znížená v porovnaní s jedincami, ktorí konzumovali menej ako 20 g alkoholu za deň. Pozorovaný vzťah medzi kortizolom a HRV naznačuje, že regulácia HPA osi je čiastočne závislá od autonómneho nervového systému, konkrétne od vplyvu nervus vagus. Uvoľňovanie kortizolu, modulované autonómnym nervovým systémom, môže byť dôsledkom vzájomnej interakcie HPA osi a ANS, nakoľko ide o súčasť regulačného systému stresovej odpovede. Tento systém je regulovaný súborom neuronálnych štruktúr, ktoré sa označujú ako centrálna autonómna sieť (CAN). Funkčne je táto sieť tvorená zložkami, ktoré vytvárajú vnútorný regulačný systém, prostredníctvom ktorého mozog reguluje visceromotorické, neuroendokrinné a behaviorálne reakcie, ktoré sú nevyhnutné pre správanie zamerané na dosiahnutie daných cieľov a na adaptáciu. Štrukturálne CAN zahŕňa anteriórnu cingulárnu kôru, inzulárnu kôru a ventromediálnu prefrontálnu kôru, nucleus centralis amygdalae, nucleus paraventricularis hypothalami a s ním súvisiace jadrá, periaquaduktálnu šedú hmotu, nucleus parabrachialis, NTS, nucleus ambiguus, ventrolaterálnu a ventromediálnu predĺženú miechu a tegmentálnu oblasť predĺženej miechy.

Tieto štruktúry sú navzájom prepojené, pričom signály sú prenášané ako zdola nahor, tak aj v opačnom smere. Primárny výstup CAN je sprostredkovaný cez parasympatikové a sympatikové pregangliové neuróny (Thayer, 2006). Pritom CAN sa prekrýva so sieťou, o ktorej sa predpokladá, že je zapojená do inhibičnej regulácie činnosti HPA osi. Ak sa berie do úvahy, že periférne ukazovatele aktivity HPA osi a CAN (kortizol a HRV) súvisia s aktivitou amygdaly a prefrontálnej kôry, potom pozorovaný vzťah medzi kortizolom a HRV môže odrážať inhibičný vplyv prefrontálnej kôry na amygdalu, čo aj preukázali animálne a klinické štúdie. Amygdala predstavuje cieľovú štruktúru, ktorá reguluje činnosť HPA osi a pravdepodobne preto sa v jednej z jej podoblastí nachádza vysoká koncentrácia CRH neurónov. Pritom amygdala prijíma veľké množstvo vstupov z nervus vagus, ktoré môžu regulovať CRH neuróny, a tým sa podieľať na modulácii HPA osi. Keďže prefrontálna kôra sa podieľa na inhibičnej kontrole amygdaly, jej narušené fungovanie sa môže prejavíť v širokom spektre chorôb, ako je epilepsia, depresia a abúzus alkoholu. Táto inhibičná modulácia je čiastočne sprostredkovaná vagom, ako aj výsledkom spoločných okruhov CNS, a preto je v súlade s neuroviscerálnym integračným modelom, ktorý zdôrazňuje význam parasympatikového nervového systému v negatívnej spätnej väzbe regulácii sympatikoexcitačnej stresovej reakcie (Thayer a Sternberg, 2006).

Inervácia nadobličiek

Približne 14 % aferentnej inervácie nadobličiek zabezpečujú vagové vlákna; eferentné vagové vlákna inervujúce nadobličky sú tvorené axónmi neurónov NDNV. Niektoré vagové zakončenia sú prítomné v ganglion coeliacum a ganglia suprarenales, čo poukazuje na prítomnosť viacerých morfológických modifikácií vagovej inervácie nadobličiek (Toth a spol., 1997). Transneuronálne značiace metódy preukázali vyšší podiel značených štruktúr z ľavej nadobličky v porovnaní s pravostrannou nadobličkou. Prevažuje supraspinálna inervácia ľavej nadobličky, pričom každá nadoblička je inervovaná stranovo špecifickými neurónmi a neurónmi, ktoré projikujú do oboch nadobličiek (Toth a spol., 2008b). Zaujímavá je prítomnosť neurónov v mozgu, ktoré sa podieľajú na inervácii nadobličiek a súčasne ovárií. Jedná sa o prítomnosť nového typu interakcií, ktoré sa podieľajú na regulácii procesov integrujúcich funkčnú aktivitu dvoch orgánov (Toth a spol., 2008a).

Emócie, stresová reakcia a nervus vagus

V poslednom období sa čoraz častejšie venuje pozornosť vagovej kontrole srdca ako psychofyziologickému markeru „sebaregulácie“, schopnosti jedinca modulovať vlastné myslenie, emócie alebo správanie súvisiace s určovaním a dosahovaním cieľov. Pokles vagotonusu sa dáva do súvislosti s viacerými psychopatologickými stavmi, ktoré odrážajú dysreguláciu negatívnych emócií, akými sú panická úzkosť, generalizovaná úzkostná porucha, posttraumatická stresová choroba a depresia. Podobné vzťahy boli pozorované u zdravých detí a dospelých. U detí sa napríklad vyšší vagotonus spája s nižším výskytom psychiatrickej symptomatológie, nižším distresom pri kontakte s neznámymi osobami a lepšími sociálnymi zručnosťami. V prítomnosti plačúcich detí sa škôlkari a 7–8 ročné deti s vyššou HRV snažili svojim správaním tieto deti utíšiť. Podobne 8–9 roční chlapci s vyššou HRV vykazovali výraznejšie mimické prejavy znepokojenia (marker sympatie) k druhým osobám, ktoré sa nachádzali v nepriaznivých situáciách (Pu a spol., 2010).

Nervus vagus, polyvagová teória a socio-emočné funkcie

Polyvagová teória, ktorú vypracoval Porges, predstavuje nový pohľad na autonómne funkcie a správanie. Označenie „polyvagová“ má zdôrazniť, že nervus vagus nepredstavuje homogénny systém, ale že jeho eferentné dráhy vychádzajú z dvoch odlišných jadier mozgového kmeňa

a že v kmeni nervus vagus prevažujú aferentné vlákna. Medzi základné fakty tejto teórie patria:

- vagový systém nepredstavuje uniformnú štruktúru;
- je možné rozlíšiť dva motorické systémy nervus vagus;
- u cicavcov má koncept vagového tonusu ako jednoduchého alebo sumačného systému iba obmedzenú fyziologickú alebo heuristickú platnosť;
- z nucleus ambiguus vychádzajú vagové eferentné dráhy, ktoré zabezpečujú funkčný výstup k srdcu, ktorý je možné monitorovať záznamom respiračnej sínusovej arytmie;
- rozsah neurogénne podmienenej bradykardie je sprostredkovaný neurónmi v nucleus dorsalis nervi vagi;
- existuje spoločný kardiopulmonálny oscilátor;
- základné emócie súvisia s autonómnymi funkciami.

Neskôr bola polyvagová teória rozšírená o ďalšie fakty, týkajúce sa: fylogenetického vývinu neurálnej regulácie činnosti srdca; funkčných a štrukturálnych rozdielov medzi vagovými eferentnými dráhami, ktoré vychádzajú z NA a NDNV; identifikácie a adaptačnej funkcie troch fylogeneticky usporiadaných neuronálnych okruhov regulujúcich činnosť srdca; aplikácie Jacksonovho princípu „rozpadu“ pre vysvetlenie poradia v hierarchii reakcií; navrhnutého neuronálneho procesu, neurocepce, ktorý hodnotí riziko a moduluje vagový výstup prostredníctvom vyšších mozgových štruktúr; neuroanatomického a neurofyziologického spojenia medzi vagovou reguláciou činnosti srdca a neuronálnou reguláciou činnosti priečne pruhovaných svalov tváre a hlavy; významu úlohy, ktorú uplatňuje aktuálny fyziologický stav organizmu prostredníctvom spätnoväzobných aferentných dráh k mozgovým štruktúram na reaktivitu na podnety vonkajšieho prostredia (Porges, 2007).

Polyvagová teória umožňuje porozumieť adaptačnej podstate fyziologických stavov. Táto teória zdôrazňuje, že fyziologické stavy sú podkladom rôznych typov správania. Napríklad fyziologický stav charakterizovaný inhibíciou aktivity vagu podporuje mobilizačné správanie úteku alebo útoku. Na druhej strane, fyziologický stav charakterizovaný

zvýšeným vplyvom vagu (dráh vychádzajúcich z nucleus ambiguus) na srdcovú činnosť môže podporovať spontánne sociálne interakcie. Teória prikladá význam funkčným a štrukturálnym spojeniam medzi neuronálnou kontrolou priečne pruhovaného svalstva tváre a hladkého svalstva vnútorných orgánov. Aktivácia dráh, ktoré vychádzajú z NDNV vedie k reakcii stuhnutia (freezing). Jej extrémna aktivácia môže vyvolať zástavu činnosti srdca (Alboni a spol., 2008). Polyvagová teória popisuje mechanizmus označený ako neurocepcia, ktorý spúšťa alebo inhibuje obranné stratégie. Proces neurocepcie určuje, či špecifické črty vonkajšieho prostredia vyvolajú špecifické fyziologické odpovede, ktoré podporia buď reakciu útok/útek alebo správanie spojené so sociálnymi interakciami. Neurocepcia môže zahŕňať oblasti temporálneho kortexu, ktoré sa podieľajú na dekodovaní biologických pohybov a detekcii zámerov sociálnych interakcií (Porges, 2007).

Efektívna regulácia emócií je nevyhnutná pre normálny vývoj detí. Polyvagová teória umožňuje pochopiť, ako sa parasympatiková regulácia činnosti srdca podieľa na adaptívnych a maladaptívnych reakciách u detí. Udržiavanie respiračnej sínusovej arytmie počas sociálnych interakcií podporuje emočné reakcie a správanie vhodné v danej situácii. Efektívna parasympatiková regulácia u detí je pritom závislá na primeraných sociálnych interakciách rodičov (Hastings a spol., 2008). Polyvagová teória teda prisudzuje nervus vagus významnú úlohu v regulácii socio-emočných procesov. Táto teória je podporovaná aj pozorovaniami asociačných vzťahov medzi vagovou aktivitou a vývinom novorodenca a jeho socio-emočným vývinom. Pri socio-emočnom vývine zohrávajú úlohu interakcie medzi novorodencom a jeho matkou. Aktivácia tlakových receptorov vedie k vzostupu aktivity nervus vagus a následne vedie k stimulácii motility žalúdka, čo umožňuje nárast hmotnosti novorodenca. Bolo dokázané, že aktivita nervus vagus sa zvyšuje aj počas priamych interakcií medzi matkou a dieťaťom (Field a Diego, 2008). Polyvagová teória umožňuje porozumieť etiológii emočnej dysregulácie, ktorá predstavuje charakteristický znak psychopatológie. Detekcia činnosti autonómneho nervového systému v kontexte polyvagovej teórie umožňuje posúdiť psychologický vývin jedinca (Beauchaine a spol., 2007).

Vplyv kvality vzťahov medzi matkou a dieťaťom na fyziologické regulácie, súčasťou ktorých je aj činnosť nervus vagus, sa sledoval u 447 detí vo veku 2 a 5 rokov. Matky a deti boli pozorované počas viacerých

návštev laboratória. Kvalita vzťahov sa hodnotila na základe laboratórnych meraní hostility, pozitívneho vedenia a stresu súvisiaceho s kvalitou vzťahov podľa popisu matiek. Kardiálna vagová aktivita u detí sa hodnotila počas situácií, v ktorých matky spolupracovali s deťmi a keď deti vykonávali činnosti samostatne. Táto štúdia preukázala, že deti s horšou kvalitou vzťahov vykazovali signifikantne horšiu vagovú reguláciu a nižšiu akceleráciu srdcovej frekvencie (Calkins a spol., 2008).

Z hľadiska vývinu dieťaťa sa vagový systém v jeho neskoršom veku významne podieľa na formovaní vlastností, akými sú schopnosť zvládať stres, orientácia, pozornosť a flexibilita adaptácie na vonkajšie prostredie. Fetálna HRV, ktorá sa objavuje v 32.–34. týždni gestačného veku, je najskorším vyjadrením parasympatikovej regulácie a zohráva úlohu vo vývine inhibičných štruktúr. Neuronálny oscilátor podieľajúci sa na HRV dozrieva v treťom trimestri gravidity, t.j. v kritickej perióde, počas ktorej sa vyvíjajú fyziologické regulačné systémy. Neprekvapuje preto, že neonatálny vagový tonus predikuje výsledky regulačných procesov, ktoré zahŕňajú koreguláciu rodič-dieťa, kognitívny vývin, reguláciu negatívnych emócií a niektoré problémy v správaní, pozorované vo veku od 6 rokov (Feldman, 2009).

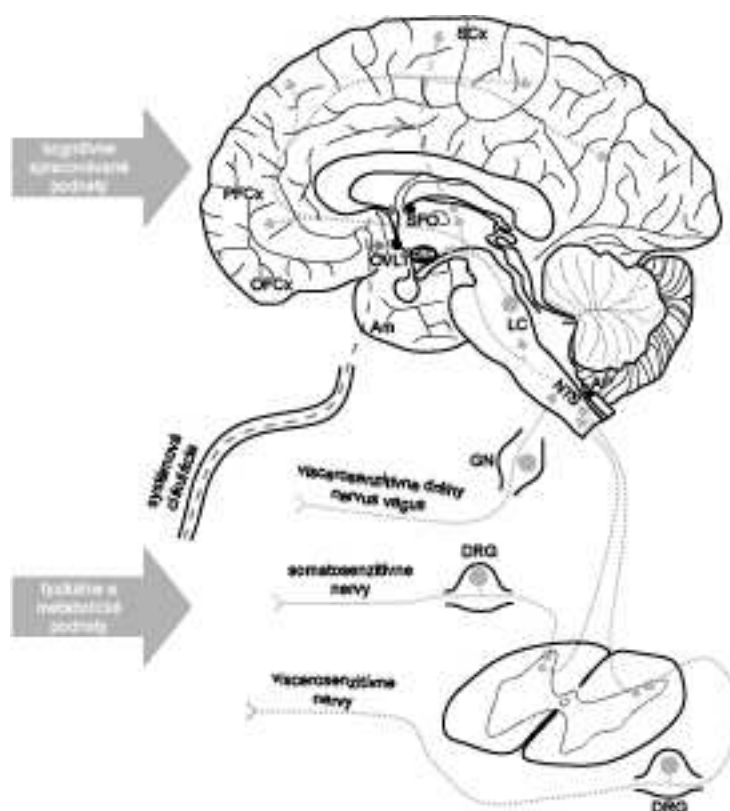
Stresová reakcia a nervus vagus

Organizmy musia udržiavať komplexnú dynamickú rovnováhu, homeostázu, ktorá je vystavená neustálemu pôsobeniu vnútorných a vonkajších nepriaznivých síl, označovaných ako stresory. Na udržiavanie homeostázy sa podieľajú viaceré fyziologické a behaviorálne adaptívne reakcie. Reakcia na pôsobenie stresoru je sprostredkovaná stresovými systémami, sympatiko-adrenálnym systémom a hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnou osou. Aktivita týchto štruktúr je modulovaná prenosom senzitívnych a senzorických signálov (obr. 25). Zatiaľ čo sympatiková zložka ANS je počas stresu aktivovaná, činnosť nervus vagus je inhibovaná. Príkladom je neurálna regulácia aktivity gastrointestinálneho traktu počas pôsobenia stresora, kedy dochádza k inhibícii činnosti žalúdka prostredníctvom nervus vagus (Chrousos, 2009). Dlhodobá inhibícia aktivity eferentných dráh nervus vagus v dôsledku chronického pôsobenia stresorov môže viesť k pretrvávajúcemu nedostatočnému pô-

sobeniu cholinergickej protizápalovej dráhy, a podieľať sa tým na aktivácii zápalových zmien v organizme.

Nervus vagus sa môže podieľať na regulácii allostatických systémov súvisiacich s reguláciou metabolizmu glukózy, činnosťou HPA osi a zápalovými procesmi. Znížený vagotonus a znížená HRV sú spojené so zvýšenými hladinami glukózy a hemoglobínu A1c nalačno, zvýšenými nočnými hladinami kortizolu v moči a zvýšenými plazmatickými hladinami prozápalových cytokínov a proteínov akútnej fázy. Všetky tieto faktory súvisia so zvýšeným allostatickým zaťažením organizmu a zhoršeným zdravotným stavom. Zdá sa teda, že aktivita nervus vagus má inhibičnú funkciu v regulácii allostatických systémov. Na regulácii allostatických systémoch prostredníctvom nervus vagus sa podieľa prefrontálny kortex a amygdala. Psychosociálne faktory môžu ovplyvnením činnosti prefrontálnej kôry a amygdaly ovplyvňovať zdravotný stav jedinca reguláciou činnosti orgánových systémov práve prostredníctvom nervus vagus (Thayer a Sternberg, 2006).

Význam nervus vagus v stresovej reakcii, resp. v úprave činnosti orgánových systémov po pôsobení stresu preukázal experiment, v ktorom sa sledoval vzťah medzi vagotonusom a kardiovaskulárnou, endokrinnou a imunitnou reakciou po pôsobení stresového podnetu. U 44 zdravých mužov vystavených štandardizovanému mentálnemu stresovému testu sa zaznamenávala HRV, systolický a diastolický krvný tlak a sérové hladiny kortizolu, TNF- α , IL-6 pred expozíciou stresoru a 20 a 60 minút po ukončení pôsobenia stresora. Účastníci testu boli na základe HRV rozdelení do dvoch skupín, na jedincov s nízkou a vysokou bazálnou HRV. U jedincov s nízkou HRV bolo preukázané narušenie návratu diastolického krvného tlaku a plazmatických hladín kortizolu a TNF- α po pôsobení stresu na východiskové hodnoty. Tieto nálezy preukázali, že nízky tonus eferentných dráh nervus vagus je u zdravých mužov spojený s narušeným návratom kardiovaskulárnych, endokrinných a imunitných markerov na bazálne hodnoty po pôsobení mentálneho stresora. Uvedené údaje naznačujú inhibičnú úlohu nervus vagus v regulácii allostatických systémov, tak ako to predpokladá neuroviscerálny integračný model. Tieto nálezy podporujú predpoklad, že znížená kľudová HRV predstavuje rizikový marker pre vznik kardiovaskulárnych a iných chorôb, súvisiacich s pôsobením stresorov (Weber a spol., 2010).



Obrázok 25. Schéma prenosu signálov o pôsobení stresorov. Kognitívne spracované podnety (anticipačné stresory) pôsobia prostredníctvom zrakových, sluchových, chuťových, čuchových alebo statokinetických receptorov. Sú spracované napr. v senzorických (SCx), prefrontálnych (PFCx), orbitofrontálnych (OFCx) oblastiach mozgovej kôry a v amygdale (Am). Fyzikálne a metabolické podnety pôsobia prostredníctvom somatických a viscerálnych nervových zakončení. Zápal vyvoláva syntézu cytokínov v imunitných bunkách. Uvoľnené cytokíny môžu aktivovať aferentné dráhy nervus vagus. Signály z nervových zakončení sú vedené do oblastí mozgového kmeňa (napr. nucleus tractus solitarii, NTS; locus coeruleus, LC) a následne do vyšších centier (napr. hypothalamus, talamus a mozgová kôra). Senzorické cirkumventrikulárne orgány (OVLT – organum vasculosum laminae terminalis; SFO – organum subfornicale; AP – area postrema) umožňujú monitorovať zmeny v chemickom zložení plazmy. GN – ganglion nodosum, DRG – ganglion zadných koreňov miechy.

Vplyv katecholamínov na aktivitu nervus vagus

Precízna regulácia činnosti orgánových systémov si vyžaduje zapojenie mechanizmov negatívnej spätnej väzby do regulácie ich činnosti. Výnimkou nie sú ani systémy, podieľajúce sa na stresovej reakcii. Efektorový chemický signál tu pôsobí aj ako signál spätoväzobný. Inhibičné spätoväzobné pôsobenie glukokortikoidov na štruktúry mozgu, ktoré regulujú aktivitu HPA osi je podrobne popísané. Pri sympatiko-adrenálnom systéme je však mechanizmus inhibičného pôsobenia katecholamínov stále otázný. Uvoľňovanie katecholamínov odzrkadľuje aktivitu sympatikoadrenálneho systému. Katecholamíny však neprechádzajú mozgovou-cievnu bariérou, preto nemôžu slúžiť ako signálne molekuly, ktoré by priamo „informovali“ centrálny nervový systém o zmenách ich koncentrácie v plazme. Predpokladá sa, že na prenose signálov o aktuálnych plazmatických hladinách katecholamínov do CNS sa podieľa nervus vagus (Mravec a Hulin, 2006).

Na možnosť monitorovania plazmatických hladín katecholamínov senzitívnymi zložkami nervus vagus poukazujú viaceré experimentálne pozorovania:

- senzitívne neuróny nervus vagus obsahujú receptory pre katecholamíny (Lawrence a spol., 1995; Watkins a spol., 1996);
- subdiafragmatická vagotómia vyvoláva dlhšie pretrvávajúci vzostup plazmatických hladín adrenalínu (Khasar a spol., 2003);
- elektrická stimulácia nervus vagus u potkanov s infarktom myokardu znížila plazmatické hladiny noradrenalínu (Li a spol., 2004).

Anatomické údaje navyše preukázali, že dreň nadobličiek, hlavný zdroj adrenalínu, je inervovaná senzitívnymi neurónmi nervus vagus (podrobnejšie pozri Mravec, 2005). Hepatálna vagotómia u potkanov však výraznejšie neovplyvňuje plazmatické hladiny katecholamínov v kľude, ani počas fyzickej záťaže (Latour a spol., 1995). Je preto možné, že na monitorovaní plazmatických hladín katecholamínov sa významnejšou mierou podieľajú iné vetvy nervus vagus (napr. vetvy inervujúce nadobličky).

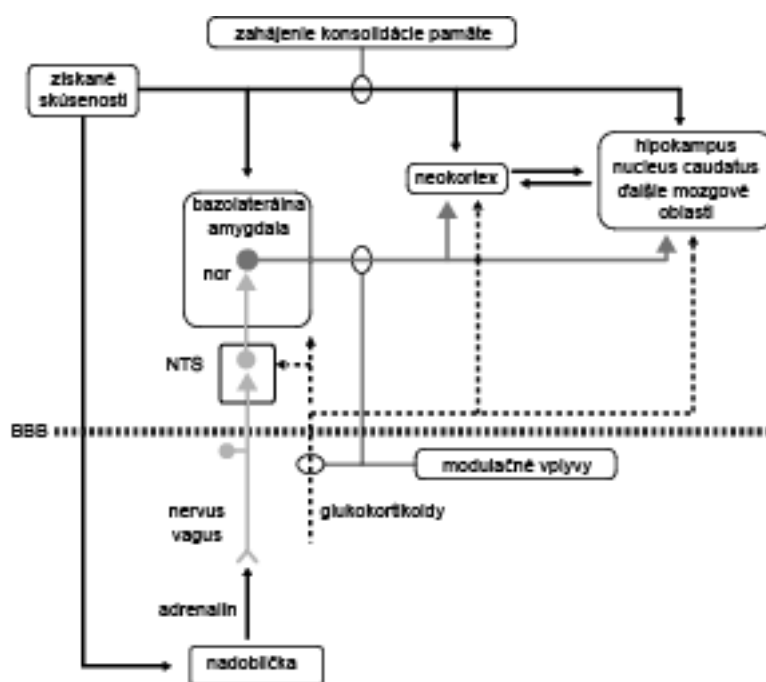
Predpokladáme, že potenciálne monitorovanie plazmatických hladín katecholamínov, ako aj aktivity drene nadobličiek prostredníctvom nervus vagus sa môže podieľať na precíznej kooperácii medzi parasympatikovým a sympatikovým nervovým systémom pri modulácii rôznych

funkcií. Nervus vagus môže pôsobiť ako „brzda“ aktivity sympatiko-adrenálneho systému počas situácií spojených so zvýšenou aktivitou sympatikových nervov a drene nadobličiek. Stimulom pre nervus vagus, ktorý by mohol viesť k inhibícii činnosti sympatikoadrenálneho systému, môže byť obsadenie adrenergických receptorov nachádzajúcich sa na aferentných nervových zakončeníach nervus vagus. Inou možnosťou by mohol byť fakt, že nervus vagus môže monitorovať iné parametre, ktoré zvýšená aktivita sympatikoadrenálneho systému ovplyvňuje (zmena činnosti viscerálnych orgánov, metabolické zmeny). Môže to byť napríklad zvýšená aktivita srdca, ktorá môže prostredníctvom mechanoreceptorov nervus vagus inhibovať činnosť sympatikoadrenálneho systému.

Nervus vagus a konsolidácia pamäte na zážitky spojené s výrazným emočným doprovodom

Jedinec vie relatívne dobre určiť, kde bol a čo robil, keď sa ocitol napríklad v oblasti zemetrasenia alebo bol svedkom nehody. Podobne potkany si pamätajú konkrétne miesto v prístroji, kde im bol aplikovaný elektrický šok do oblasti chodidiel alebo lokalizáciu únikovej plošinky vo vodou naplnenom bazéne. Kľúčové postavenie v regulácii účinku stresu na pamäťové procesy zohráva amygdala. Táto nervová štruktúra je inervovaná aj neurónmi NTS, ktoré spracúvajú signály vedené aferentnými dráhami nervus vagus. Senzitívne zakončenia nervus vagus obsahujú receptory pre adrenalín a jeho podanie zvyšuje elektrickú aktivitu nervus vagus. Na základe týchto faktov sa uvažuje o tom, že vznik pamäťových stôp na stresové situácie (ktoré sú sprevádzané zvýšeným vyplavovaním adrenalínu z drene nadobličiek) je ovplyvňovaný cirkulujúcim adrenalínom, ktorý stimuluje aferentné dráhy nervus vagus a nimi vedené signály sa po prepojení v NTS prenášajú priamo alebo prostredníctvom ďalších vmedzerých štruktúr do amygdaly (obr. 26; Roozendaal a spol., 2009).

Sledovala sa aj úloha aferentných dráh nervus vagus v pamäťových procesoch na odmeňujúce podnety. Oleyletanolamid je endogénny lipidový mediátor, ktorý sa uvoľňuje pri vstupe lipidov z konzumovanej potravy do tenkého čreva. Oleyletanolamid sprostredkúva sýtosť vyvolanú príjmom tukov väzbou na α podtyp peroxizomálny proliferátor aktivovaný receptor v tráviacom trakte a aktiváciou aferentných vlákien nervus vagus. Aplikácia oleyletanolamidu v posttréningovom období



Obrázok 26. Úloha nervus vagus pri tvorbe pamäťových stôp na pôsobenie podnetov s emočným doprovodom. Zážitky zahajujú tvorbu pamäťových stôp v rôznych oblastiach mozgu. Emočne podfarbené zážitky vedú tiež k vyplavovaniu adrenalínu a glukokortikoidov z nadobličiek a vyvolávajú uvoľnenie noradrenalinu (nor) v bazolaterálnom komplexe amygdaly. Adrenalin, ktorý neprechádza hematoencefalickou bariérou, vyvoláva uvoľnenie noradrenalinu v bazolaterálnej amygdale aktiváciou aferentných dráh nervus vagus, ktoré prenášajú signály do nucleus tractus solitarii (NTS). Noradrenergické neuróny NTS projikujú priamo aj nepriamo do amygdaly. BBB – hematoencefalická bariéra (upravené podľa Roozendaal a spol., 2009).

u potkanov zlepšila retenciu v behaviorálnych testoch (test v Morrisovom vodnom bludisku, test inhibičného vyhýbania sa). Aplikácia lidokaínu do NTS alebo propranololu do bazolaterálneho komplexu amygdaly uvedené účinky zablokovala. Uvedené nálezy naznačujú, že posilňujúci

vplyv oleoyletanolamidu na pamäťové procesy je sprostredkovaný aktiváciou aferentných dráh nervus vagus a stimuláciou noradrenergickej transmisie v bazolaterálnej amygdale (Campolongo a spol., 2009).

Nervus vagus ako spojnica medzi periférnym a centrálnym generátorom emócií

Schopnosť pamätať si kontext spojený s pôsobením podnetov, ktoré vyvolávajú averzívne alebo naopak príjemné emócie, poskytuje danému organizmu jasnú adaptívnu výhodu. Mechanizmy vzniku emócií sú však stále nedostatočne objasnené. Prvotné „periférne“ teórie emócií predpokladali, že viscerálne a somatické zmeny nastávajúce v organizme tvoria základ pocitov, ktoré sprevádzajú emócie a poskytujú vnemom emočné zafarbenie. Zjednodušene možno povedať, že pri kontakte s pavúkom je za spustenie emócie strachu zodpovedné pociťovanie zmien v srdcovej frekvencii. Predpokladá sa, že inzulárny kortex sa podieľa na mapovaní činnosti vnútorných orgánov, ktorá je spojená s pocitmi sprevádzajúcimi emócie a umožňuje „vedomé pociťovanie“ (Singer a spol., 2009). Na prenose signálov o činnosti vnútorných orgánov sa významnou mierou podieľa práve nervus vagus. Nervus vagus môže predstavovať spojnicu medzi periférnymi a centrálnymi štruktúrami, ktoré sa podieľajú na vzniku a modulácii emočných reakcií. Stresovú reakciu a tvorbu pamäťových stôp na pôsobenie stresorov môže nervus vagus ovplyvňovať predovšetkým prostredníctvom aferentných dráh, inervujúcich srdce. Počas stresových situácií dochádza k aktivácii sympatiko-adrenálneho systému, ktorý zvyšuje srdcovú frekvenciu a kontraktilitu myokardu. Zvýšená stimulácia mechanosenzitívnych zakončení nervus vagus v myokarde má za následok prenos signálov do NTS vo zvýšenej frekvencii, čo následne zvyšuje vyplavovanie noradrenalínu v amygdale a môže sa tým podieľať nielen na konsolidácii pamäťovej stopy spojennej s pôsobením stresora, ale aj na ďalšom zvýšení reaktivity sympatiko-adrenálneho systému a HPA osi na pôsobenie stresora. Keďže k výraznejšiemu zvýšeniu srdcovej frekvencie dochádza zväčša počas stresových situácií, signály o zvýšení srdcovej frekvencie a kontraktility prenášané aferentnými dráhami nervus vagus môžu predstavovať „periférny“ podnet pre aktiváciu systémov stresovej reakcie. Je možné, že tento mechanizmus sa podieľa na vzniku emócií v dôsledku zmien v aktivite periférnych orgánov, v tomto prípade srdca.

Starnutie a funkcie nervus vagus

Starnutie organizmu je sprevádzané celým spektrom zmien, pričom niektoré z nich predstavujú adaptačné a iné maladaptatívne reakcie. Vyšší výskyt chorôb u starších jedincov môže byť okrem iných faktorov aj dôsledkom zníženej aktivity nervus vagus (Masi a spol., 2007).

Zápalové zmeny a nervus vagus

Zvýšená prozápalová aktivita starnúceho organizmu patrí k reakciám, ktoré vykazujú maladaptatívny charakter (z evolučného hľadiska však mohlo ísť o adaptáciu, ktorá je v súčasnom období neadekvátne). U jedincov v pokročilom veku sú častým nálezom znaky subklinického systémového zápalu, ako sú zvýšené plazmatické koncentrácie CRP a IL-6, narušenie mechanizmov, ktoré zabezpečujú obranné reakcie voči invadujúcim mikróboch. Predpokladá sa, že je to dôsledok neustálych celoživotných reakcií imunitného systému na cudzorodé antigény (antigénny stres). Starnutie je sprevádzané aj zmenami v činnosti kardiovaskulárneho systému. Zníženie variability srdcovej frekvencie je jednou z týchto zmien. Na zníženie HRV sa podieľa viacero faktorov, medzi iným aj signálne molekuly imunitného systému. Počas starnutia totiž postupne klesá HRV paralelne s postupným vzostupom bazálnej zápalovej aktivity. Okrem imunitných faktorov je to samozrejme aj autonómna dysfunkcia, ktorá sa podieľa na poklese HRV vo vyššom veku. Interakcie medzi autonómnym nervovým systémom a zápalovými procesmi sú obojsmerné, pričom dominantné postavenie v nich zohráva nervus vagus. Stimulácia vagu zlepšuje (zvyšuje) HRV a zároveň inhibuje zápa-

lové procesy prostredníctvom cholinergickej protizápalovej dráhy. Autonomná dysfunkcia, charakteristická pre vyšší vek, môže podmieňovať zvýšenú zápalovú aktivitu v dôsledku nedostatočného protizápalového pôsobenia nervus vagus, ktorá následne negatívne ovplyvňuje činnosť orgánových systémov, zahŕňajúcich aj kardiovaskulárny systém. Uvažuje sa, že inhibícia zápalu môže predstavovať jeden z postupov, ako spomaliť alebo obmedziť procesy podmienujúce starnutie organizmu. Jedna z prebiehajúcich štúdií skúma vplyv statínov a fyzického tréningu na vekom podmienené zmeny v činnosť srdca (Muller-Werdan, 2007). Možno predpokladať, že oba uvedené postupy, podávanie statínov a cvičenie, môžu obmedzovať starnutím podmienené zmeny na základe stimulácie protizápalového pôsobenia nervus vagus.

Senzitívna inervácia gastrointestinálneho traktu

Histologické štúdie u laboratórnych zvierat preukázali, že telá primárnych aferentných neurónov v ganglion nodosum a gangliách zadných koreňov miechy vykazujú u starších zvierat viaceré morfológické zmeny, ako je strata Nisslovej substancie a akumulácia lipofuscínu, inklúzií, agregátov a kliek. Čo sa týka zakončení vagových viscerálnych aferentných vlákien v svalovine a mukóze tráviaceho traktu, tieto vykazujú vekom podmienené štrukturálne zmeny. U starých zvierat vagové zakončenia patriace medzi intraganglionárne laminárne zakončenia a zakončenia v klkoch vykazujú dystrofické alebo regresívne morfológické zmeny. Tieto neuropatie súvisia s vekom podmienenými zmenami v štrukturálnej integrite inervovaných orgánov, čo naznačuje, že lokálne zmeny v produkcii trofických faktorov sa môžu podieľať na zmenách vagových senzitívnych zakončení v tkanivách gastrointestinálneho traktu (Phillips a spol., 2010).

Vybrané klinické stavy, spojené s narušením vagovej inervácie

Význam nervus vagus v regulácii činnosti orgánových systémov sa prejaví počas situácií spojených s narušením jeho činnosti. Príkladom je transplantácia srdca a pľúc, kedy dochádza k denervácii týchto orgánov, čo má za následok odstránenie priameho regulačného vplyvu nervus vagus na ich činnosť. Iným príkladom je splenektómia, ktorá vedie k narušeniu cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus.

Transplantácia srdca

Pri transplantácii srdca dochádza k prerušeniu sympatikovej, ale aj parasympatikovej inervácie. Transplantované srdce predstavuje denervovaný orgán, ktorého činnosť nie je regulovaná neuronálne. Okrem denervácie sinoatriálneho uzla a svaloviny sú denervované aj koronárne cievy. Možno preto uvažovať, že v transplantovanom srdci nepôsobí nervus vagus protizápalovo, čo môže negatívne ovplyvňovať potenciálne aterosklerotické zmeny.

Po niekoľkých rokoch od transplantácie sa v klinických testoch zistilo, že dochádza k sympatikovej a parasympatikovej reinervácii srdca (Uberfuhr a spol., 2000). Tento proces môže zlepšiť reaktivitu srdca na požiadavky organizmu a umožniť cholinergickej dráhe ovplyvňovať zápalové procesy, prebiehajúce v tkanive srdca.

Transplantácia pľúc

Transplantované pľúca, podobne ako transplantované srdce, majú prerušenú vagovú (ako aj sympatikovú) inerváciu. To má za následok narušenie regulácie procesov, ktoré sú za normálnych okolností pod neuronálnou kontrolou.

Mukociliárny oššivovací proces je hlavným obranným mechanizmom, nevyhnutným pre ochranu povrchu dýchacích ciest pred infekčnými mikroorganizmami a inhalovanými poškodzujúcimi chemickými látkami. U pacientov po transplantácii pľúc je mukociliárny oššivovací proces počas niekoľkých mesiacov po operácii znížený. Animálny experiment, v ktorom sa u myši prerušil pravý nervus vagus preukázal, že aj keď vagotómia neznižuje bazálnu aktivitu mukociliárneho oššivacieho mechanizmu, schopnosť vagotomovaných myši reagovať na podanie iritantu, kapsaicínu, bola znížená (Bhashyam a spol., 2010).

Splenektómia

U pacientov po splenektómii majú niektoré zápalové choroby závažnejší priebeh. Predpokladá sa, že je to dôsledok straty významnej úlohy sleziny pri odstraňovaní baktérií prostredníctvom protilátkovej imunitnej odpovede alebo makrofágovej baktericídnej aktivity a detoxikácie bakteriálneho endotoxínu (Altamura a spol., 2001; Hansen a Singer, 2001). Nakoľko sa v animálnych experimentoch zistilo, že pri protizápalovom pôsobení nervus vagus zohráva slezina kľúčové postavenie, je možné predpokladať, že splenektómia výrazne naruší práve neuronálnu reguláciu imunitných reakcií v organizme. Tento mechanizmus by sa mohol podieľať na zníženom protizápalovom pôsobení a následnej nadmernej imunitnej reakcii na bakteriálnu infekciu. Nedá sa však vylúčiť, že v rámci protizápalových neuronálnych mechanizmov dochádza po splenektómii k takým zmenám, ktoré sú schopné narušenie protizápalového pôsobenia nervus vagus kompenzovať.

Vagotómia

V minulosti sa v liečbe ulceróznej choroby žalúdka a duodéna používala metóda selektívnej vagotómie. Keďže išlo o vyradenie iba vymedzených

vetiev nervus vagus, je možné, že takýto zásah nemohol zásadne ovplyvniť protizápalové pôsobenie nervus vagus u týchto pacientov. Mohlo však dôjsť k ovplyvneniu protizápalového pôsobenia nervus vagus v určitých oblastiach žalúdka.

Mozgová smrť

V animálnom experimente sa sledoval vplyv mozgovej smrti u potkanov na protizápalové pôsobenie nervus vagus a účinok VNS na vybrané orgány a imunitné funkcie. Mozgová smrť signifikantne znížila HRV. Stimulácia nervus vagus inhibovala zvýšenie sérových hladín TNF- α a viedla k zníženiu expresie viacerých prozápalových génov v tkanivách čriev. V tkanive obličiek VNS signifikantne znížila expresiu selektínu E, IL-1 β a integrín α 6. Renálne funkcie boli tiež signifikantne lepšie u príjemcov, ktorým boli implantované obličky z donora so stimulovaným nervus vagus. Táto štúdia preukázala, že v dôsledku mozgovej smrti dochádza k narušeniu činnosti nervus vagus a jeho protizápalového pôsobenia, pričom tento nepriaznivý vývoj je možné ovplyvniť VNS. Stimulácia nervus vagus u jedincov s mozgovou smrťou môže predstavovať efektívnu metódu, ktorá zlepši akceptáciu ich orgánov u príjemcov, aj prostredníctvom inhibície rozvoja zápalových zmien (Hoeger a spol., 2010).

Poranenie miechy

V porovnaní s vyššie uvedenými stavmi je zväčša u pacientov s poraním miechy vagová inervácia orgánov zachovaná. Pri orgánoch, ktoré sú inervované vagom i sympatikom, to umožňuje sledovať význam vagovej inervácie v situáciách, kedy je sympatiková inervácia narušená v dôsledku straty regulačného vplyvu mozgových štruktúr.

U pacientov po poranení miechy predstavuje kardiovaskulárna dysfunkcia jednu z hlavných príčin morbidita a mortality. Strata centrálného vplyvu na činnosť sympatikových pregangliových neurónov miechy vedie k poklesu celkovej sympatikovej aktivity pod miestom poškodenia a následne k autonómnej nerovnováhe, zapríčinennej prevahou vagu. Táto nerovnováha spôsobuje dysrytmie, obzvlášť bradykardiu a v menšej miere zástavu srdca, tachyarytmie a hypotenziu (Grigorean a spol., 2009).

Diagnostické metódy, využívajúce stanovenie aktivity nervus vagus

Na priame posúdenie aktivity eferentných dráh nervus vagus nie je možné využiť neurochemické metódy, pretože primárny neurotransmitter jeho motorických vlákien, acetylcholín, je veľmi rýchlo inaktivovaný enzýmom acetylcholinesterázou. Na určenie vagovej aktivity (hlavne aktivity dráh, ktoré inervujú kardiovaskulárny systém) sa využíva stanovenie funkčných parametrov (Brown a spol., 2009). Je možné, že aktivitu eferentných dráh nervus vagus odrážajú plazmatické hladiny niektorých gastrointestinálnych hormónov, konkrétne pankreatického polypeptidu (Schwartz a spol., 1978; Schwartz, 1983; Bar a spol., 2010b; Teff, 2010).

Na stanovenie aktivity nervus vagus sa využíva predovšetkým sledovanie srdcovej frekvencie. Ide o neinvazívnu metódu, ktorá umožňuje posúdiť aktivitu eferentných dráh nervus vagus, inervujúcich srdce. Patrí sem určovanie pokojovej srdcovej frekvencie, variability srdcovej frekvencie, návratu srdcovej frekvencie k pokojovým hodnotám po fyzickom zaťažení a senzitivity baroreflexu. Predpokladá sa, že tieto merania umožňujú posúdiť nielen aktivitu motorických dráh nervus vagus, ktoré regulujú činnosť srdca, ale aj aktivitu vlákien, ktoré zabezpečujú vagovú motorickú inerváciu ďalších orgánov a tkanív. HRV sa využíva ako marker aktivity abdominálneho vagu, ako aj na nepriame posúdenie aktivity cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus. Aj keď opodstatnenosť tohto postupu dokumentujú viaceré štúdie, ktoré preukázali súvislosť medzi HRV a cirkulujúcimi markermi zápalu, nedávno publikovaná práca poukazuje na to, že posudzovanie aktivity abdominálnych

vetiev nervus vagus iba stanovením HRV je nedostatočné. V uvedenej práci sa u zdravých dobrovoľníkov sledovala kardiálna a gastrická vagová aktivita po príjme potravy. Kardiálna aktivita sa hodnotila na základe záznamu HRV, gastrická aktivita sa určovala na základe sledovania zmien v plazmatických hladinách gastrointestinálnych hormónov (pankreatický polypeptid, leptín a ghrelín). HRV a hladiny hormónov sa sledovali pred príjmom potravy a následne v 20-minútových intervaloch počas 2 hodín. Zatiaľ čo HRV sa po príjme potravy signifikantne zvýšila vo všetkých sledovaných intervaloch (okrem prvých 20 minút po príjme potravy), hladiny pankreatického polypeptidu boli signifikantne zvýšené od 20. minúty po príjme potravy a toto zvýšenie pretrvávalo počas celého sledovaného obdobia. Uvedené nálezy naznačujú, že HRV odráža kardiovaskulárnu aktivitu, ale nie ekvivalentne aktivitu abdominálneho úseku nervus vagus. Preto HRV ako marker aktivity vagových abdominálnych vetiev (napr. u pacientov s gastrointestinálnymi chorobami) je potrebné brať s rezervou a je potrebné zahrnúť aj sledovanie ďalších markerov, napríklad pankreatického polypeptidu (Chang a spol., 2010).

Pokožová srdcová frekvencia

Určenie pokojovej srdcovej frekvencie patrí medzi najjednoduchšie metódy, nakoľko si nevyžaduje žiadne špeciálne zariadenia. Jedinci s vysokým parasimpatikovým (vagovým) tonusom majú nízku srdcovú frekvenciu, čo je napríklad typickým znakom atlétov. Naopak, stavy charakterizované zvýšeným stupňom sympatikovej aktivity sa prejavujú sínusovou tachykardiou, klasickým príkladom je kongestívne zlyhávanie srdca, anémia a hypovolémia (Lauer, 2009).

Variabilita srdcovej frekvencie

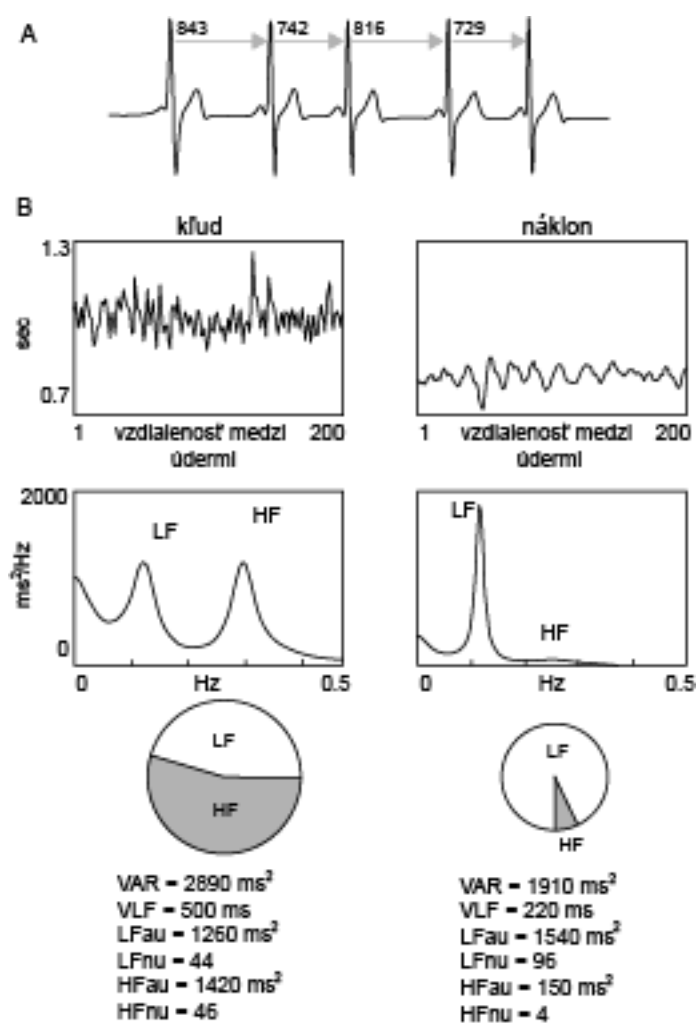
Srdcová frekvencia závisí od aktivity pacemakerových buniek sinoatriálneho uzla. Ani za bazálnych okolností nie sú však intervaly medzi nasledujúcimi kontrakciami rovnaké (obr. 27). Srdcová frekvencia neustále varíruje v dôsledku mnohých spolupôsobiacich faktorov. Podobne ako veľa iných orgánov, aj srdce je inervované oboma základnými oddielmi autonómneho nervového systému. Bunky sinoatriálneho uzla sú

inervované parasympatikovými vláknami nervus vagus a vláknami torakálneho oddielu sympatika, ktoré spomaľujú alebo zrýchľujú srdcovú frekvenciu. Ak sa vagové a sympatikové motorické dráhy, ktoré inervujú srdce farmakologicky zablokujú (napr. podanie atropínu a propranololu), bude srdcová frekvencia vyššia ako za kontrolných podmienok. To znamená, že činnosť srdca je tonicky inhibovaná vagovými nervami. Pokojová rovnováha autonómnych nervov, ktoré inervujú srdce uprednostňuje šetrenie energie prevahou parasympatikových vplyvov na činnosť srdca. Kludová srdcová frekvencia je preto v dôsledku prevažujúceho vagotonusu charakterizovaná relatívne veľkou variabilitou časových intervalov medzi dvoma nasledujúcimi kontrakciami, nakoľko sympatikový účinok na srdce je príliš nízky na to, aby vyvolal rýchle zmeny v časových intervaloch medzi kontrakciami (Thayer a Sternberg, 2006).

Analýza HRV poskytuje signály o autonómnej regulácii činnosti kardiovaskulárneho systému za fyziologických aj patologických situácií, ako sú hypertenzia, akútny infarkt myokardu, srdcové zlyhávanie, diabetes mellitus a riziko náhlej srdcovej smrti (Manzella a Paolisso, 2005; Valentini a Parati, 2009).

Metódy, ktoré umožňujú posúdiť HRV, zahŕňajú hodnotenie časových charakteristík a frekvenčných spektier. Spektrálna analýza sa často používa na posúdenie autonómnej regulácie činnosti srdca. U ľudí sa veľkosť spektrálnej hustoty srdcovej frekvencie zvyčajne analyzuje v 3 frekvenčných oblastiach: veľmi nízka frekvencia (vLF; pod 0,04 Hz), nízka frekvencia (LF; 0,04–0,15 Hz) a vysoká frekvencia (HF, 0,16–0,4 Hz), pričom vo väčšine publikácií sa pozornosť zameriava na určenie LF a HF zložiek variability srdcovej frekvencie. Variabilita srdcovej frekvencie v oblasti HF odráža hlavne parasympatikový vplyv na činnosť srdca, zatiaľ čo variabilita v oblasti LF odráža ako sympatikový, tak aj parasympatikový modulačný vplyv (obr. 27; Valentini a Parati, 2009).

Porovnanie HRV u zdravých jedincov s vekom nad 100 rokov s jedincami mladšími ako 75 rokov preukázalo znížené hodnoty LF komponentu HRV a nižší pomer LF/HF u starších jedincov. Uvedené nálezy preukázali vyššiu mieru HRV u zdravých jedincov, ktorí sa dožili veku 100 rokov. Až ďalšie štúdie môžu určiť, či sú uvedené rozdiely dôsledkom vyššieho veku alebo predstavujú fenotypovú charakteristiku určitého genetického pozadia, ktoré predisponuje pre dožitie sa vysokého veku (Paolisso a spol., 1999).



Obrázok 27. Aj za pokojových podmienok je časový interval medzi nasledujúcimi kontrakciami srdca premenlivý, čo na EKG zázname dokumentuje rozdielna vzdialenosť medzi nasledujúcimi R vlnami (A). Variabilita srdcovej frekvencie v pokoji a pri zaujatí vzpriamenej polohy (B) (upravené podľa Montano a spol., 2009).

Je možné, že nízka vagom sprostredkovaná HRV, ako ukazovateľ aktivity komplexu neuronálnych štruktúr zapojených do fyziologických, afektívnych a kognitívnych regulácií, môže slúžiť ako endofenotyp pre celú škálu fyzických a duševných chorôb (napr. panická porucha; Thayer a Lane, 2009).

Zmeny HRV počas patologických stavov

Je preukázané, že pokles HRV je spojený s horšou prognózou u ťažko chorých pacientov. Pokles pomeru LF/HF je spojený so zvýšeným rizikom úmrtia u dospelých na jednotkách intenzívnej starostlivosti. Viacero štúdií preukázalo, že hodnota HRV predstavuje špecifický a senzitivný marker, použiteľný pre stratifikáciu rizika u rôznych chorôb. V tejto súvislosti je asi najštudovanejšou oblasťou náhla kardiálna smrť u pacientov s infarktom myokardu. Vysoká sympatiková a nízka parasympatiková aktivita zvyšuje kardiálnu mortalitu. Pacienti so zníženým pomerom LF/HF majú teda vyššie riziko náhlej kardiálnej smrti po prekonaní infarktu myokardu (Goldstein, 2001a; Lauer, 2009).

U pacientov s multiorgánovým zlyhaním dochádza k poklesu HRV, čo poukazuje na pokles parasympatikovej (vagovej) aktivity u týchto pacientov. Predpokladá sa, že znížený vagový tonus odráža zníženú činnosť cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus. Inhibícia činnosti tohto neuronálneho protizápalového mechanizmu počas multiorgánového zlyhania môže viesť k netlmenému priebehu zápalových procesov na periférii, čím dochádza k zvyšovaniu plazmatických hladín prozápalových cytokínov so všetkými ich negatívnymi účinkami (Schmidt a spol., 2005). Znížená HRV pritom predstavuje nepriaznivý prognostický marker nielen z krátkodobého, ale aj z dlhodobého hľadiska, nakoľko predikuje 2 -mesačnú mortalitu u pacientov s multiorgánovým zlyhaním (Schmidt a spol., 2008).

Okrem kontaktných systémov, ktoré sú založené na snímaní EKG signálu, je možné HRV detegovať aj bezkontaktným systémom, ktorý využíva 1215 MHz radar pripojený na počítač. Takýto spôsob detekcie HRV je možné využiť napríklad na jeho monitorovanie v situáciách, kedy sa pacient nachádza v izolátoroch, alebo počas situácií spojených s biochemickým ohrozením (Matsui a spol., 2005).

Návrat srdcovej frekvencie k pokojovým hodnotám po fyzickej záťaži

V porovnaní s HRV predstavuje sledovanie návratu srdcovej frekvencie k pokojovým hodnotám po expozícii jedinca fyzickej námahe jednoduchšiu metódu, ktorá umožňuje posúdiť parasympatikový tonus. Počas testu zvyšujúcej sa fyzickej záťaže stúpa srdcová frekvencia v dôsledku zníženia parasympatikového tonusu a zvýšenia tonusu sympatika. Počas prvých 30 sekúnd po záťaži dochádza k rýchlemu poklesu srdcovej frekvencie, hlavne v dôsledku rýchlej reaktívacie parasympatikového nervového systému. Miera tohto poklesu odráža parasympatikový tonus u daného jedinca, pričom u trénovaných jedincov je návrat srdcovej frekvencie smerom k pokojovým hodnotám výraznejší (Lauer, 2009).

Senzitivita baroreflexu

Určovanie senzitivity baroreflexu umožňuje posúdiť autonómnu reguláciu činnosti kardiovaskulárneho systému a určiť prognózu a účinnosť terapie u pacientov s rôznymi kardiovaskulárnymi chorobami.

Arteriálny baroreceptorový reflexný systém zohráva dominantnú úlohu v prevencii výrazných krátkodobých výkyvov v hodnotách arteriálneho krvného tlaku, čo bolo preukázané v animálnych štúdiách, kedy denervácia arteriálnych baroreceptorov viedla k zvýšeniu variability krvného tlaku, avšak bez dlhodobých zmien v absolútnych hodnotách krvného tlaku. Arteriálne baroreceptory neustále vysielajú do centrálného nervového systému signály o zmenách krvného tlaku, na základe čoho je dynamicky modulovaná aktivita eferentných autonómnych nervov, ktoré inervujú kardiovaskulárny systém. Aktivácia arteriálnych baroreceptorov zvýšením systémového arteriálneho krvného tlaku vedie k vzostupu aktivity vagových kardiainhibičných neurónov a k poklesu aktivity sympatikových neurónov, inervujúcich srdce a cievy. To vedie k bradykardii, poklesu kontraktility srdca, poklesu periférnej cievnej rezistencie a venózneho návratu. Naopak, pokles systémového arteriálneho tlaku znižuje aktivitu baroreceptorov s následným zvýšením sympatikovej aktivity a inhibície aktivity vagu, čo vyvoláva tachykardiu, zvýšenie srdcovej kontraktility, cievnej rezistencie a venózneho návratu.

Existujú však výrazné rozdiely v časovom oneskorení reakcie, sprostredkovanej parasympatikovými a sympatikovými eferentnými drá-

hami. Po rýchlom vzostupe arteriálneho tlaku vyvoláva aktivácia parasimpatika okamžitú odpoveď (s oneskorením 200–600 ms). Na druhej strane, reakcia aktivovaných kardiálnych a vazomotorických sympatikových neurónov nastupuje s výraznejším oneskorením (2–3 sekundy) a dosahuje maximálny účinok oveľa pomalšie. Ešte pomalšia je reakcia baroreflexnej kontroly venózneho návratu. Preto je schopnosť baroreflexu modulovať srdcovú frekvenciu medzi jednotlivými údermi sprostredkovaná vagovou aktivitou.

Na regulácii kardiovaskulárneho systému a činnosti baroreflexu sa podieľa viacero štruktúr centrálného nervového systému, ako aj humorálne a behaviorálne faktory a faktory vonkajšieho prostredia. S baroreflexnou moduláciou srdcovej frekvencie nepretržite interaguje dýchanie, kedy inspirácia znižuje, zatiaľ čo expírrium zvyšuje baroreceptorovú stimuláciu motoneurónov nervus vagus (fenomén označovaný ako respiračná brána).

Kardiovaskulárne choroby sú často sprevádzané narušením baroreceptorových mechanizmov, kedy dochádza k zníženej inhibičnej aktivite a nerovnováhe v sympatikovo-vagovej regulácii činnosti srdca, s nadmernou sympatikovou aktiváciou. Pokles baroreceptorovej kontroly srdcovej frekvencie bol popísaný pri hypertenzii, koronárnej chorobe srdca, infarkte myokardu a srdcovom zlyhávaní. Pretrvávajúce baroreflexom podmienené zvýšenie sympatikovej aktivity sa môže podieľať na poškodení periférnych orgánov a progresii choroby.

Na meranie baroreflexu sa u ľudí používa viacero techník. Kvantifikácia baroreflexu sa uskutočňuje na základe záznamu zmien srdcovej frekvencie v reakcii na zmeny krvného tlaku, vyvolané podaním vazoaktívnych látok, ktoré majú minimálny účinok na sinoatriálny uzol. Táto metóda však vyžaduje zavedenie intravenózne kanyly a použitie farmák, čo predstavuje limitujúce faktory. Neinvazívnou alternatívou je hlavne využitie Valsalvovho manévra, technika krčnej komory, ktorá umožňuje selektívnu manipuláciu s karotickými baroreceptormi a analýza spontánnej variability krvného tlaku a RR intervalov (La Rovere a spol., 2008).

- **Použitie vazoaktívnych látok:** jednou z najčastejšie používaných látok pri vyšetrení senzitivity baroreflexu je fenylefrín, agonista α -adrenergických receptorov. Aplikácia látky sa uskutočňuje za štandardných laboratórnych podmienok, ktoré zahŕňajú regulovanú teplotu prostredia, kontinuálny záznam EKG a arteriálneho

krvného tlaku. U zdravých jedincov sa podáva postupne sa zvyšujúca dávka fenylefrínu, na začiatku 1–2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a následne sa podáva v bolusoch 25–50 μg , až pokiaľ krvný tlak nestúpne o viac ako 15 mmHg, ale nie viac ako o 40 mmHg (medzi 20 až 30 mmHg). Na základe rýchlosti vagovej reakcie by mal vzťah medzi systolickým tlakom a RR intervalom vykazovať lineárne zmeny. Kvantitatívny záznam senzitivity baroreflexu je vyjadrený sklonom položenej krivky a je zvyčajne vyjadrený ako zmena RR intervalu v milisekundách/zmena systolického tlaku v mmHg.

- **Valsalvov manéver:** vyvoláva prirodzenú aktiváciu baroreceptorov prostredníctvom vôľového zvýšenia intratorakálneho a abdominálneho tlaku. Vo fáze 2 dochádza k poklesu venózneho návratu, čo vedie k deaktivácii baroreceptorov a následnej reflexnej tachykardii a vazokonstrikcii. Pretrvávajúce zvýšenie krvného tlaku aktiváciou sinoaortálnych baroreceptorov vyvoláva vo fáze 4 bradykardiu. Najčastejšie sa na kvantifikáciu baroreflexu využíva analýza systolického krvného tlaku a srdcovej frekvencie vo fáze 4.
- **Použitie krčnej komory:** táto metóda umožňuje selektívnu aktiváciu/deaktiváciu karotických baroreceptorov prostredníctvom aplikácie negatívneho/pozitívneho tlaku na krčnú oblasť. Zvýšenie tlaku v krčnej komore je vnímané baroreceptormi ako pokles arteriálneho tlaku a vyvoláva reflexnú reakciu sprostredkovanú poklesom vagového tonusu a stimuláciou sympatikových vlákien inervujúcich srdce a cievy, čo vedie k vzostupu krvného tlaku a srdcovej frekvencie.
- **Analýza spontánných oscilácií krvného tlaku a RR intervalov:**
 - sekvenčná metóda: analýzy vzťahov medzi zvýšením/znížením krvného tlaku a súvisiacim zvýšením/znížením RR intervalov prostredníctvom lineárnej regresie;
 - spektrálna metóda: posúdenie vzťahu medzi špecifickými oscilačnými zložkami dvoch signálov.

Tieto metódy sú založené na poznatkoch, že baroreceptory nie sú aktivované iba náhlými zmenami arteriálneho tlaku, ale aj jeho malými

variáciami, ku ktorým dochádza takmer nepretržite (La Rovere a spol., 2008).

Metódy, umožňujúce posúdiť aktivitu protizápalovej dráhy nervus vagus

Protizápalové pôsobenie descendentných dráh nervus vagus môže významne ovplyvňovať priebeh viacerých chorôb, v etiopatogenéze ktorých zohráva úlohu zápal. Preto je potrebné mať k dispozícii metódy, ktoré by umožnili určiť aktivitu protizápalových dráh nervus vagus. Aktivitu protizápalovej dráhy nervus vagus je možné neinvazívne určiť pomocou frekvenčného vyhodnotenia variability srdcovej frekvencie (HRV; Thayer a Sternberg, 2006). Táto metóda sa v súčasnosti využíva hlavne na posúdenie aktuálneho sympatického a parasympatického vplyvu na činnosť srdca. HRV (prednostne jej vysokofrekvenčná zložka) odráža aktivitu descendentných dráh nervus vagus. Za normálnych okolností existuje obrátený pomer medzi vyššie uvedenými parametrami (Janszky a spol., 2004; Sloan a spol., 2007).

Nevyvážená aktivita zložiek autonómneho nervového systému, ktorá vedie k poklesu HRV, sa dáva do súvislosti s aterosklerózou. Na etiopatogenéze aterosklerózy sa významnou mierou podieľajú zápalové procesy. Nakoľko nervus vagus inhibuje tvorbu prozápalových cytokínov v periférnych tkanivách, jedným z mechanizmov, ktorý môže spájať pokles HRV s aterosklerózou, môže byť pretrvávajúci mierny zápal v dôsledku poklesu pôsobenia cholinergickej protizápalovej dráhy (von Kanel a spol., 2008).

Odôvodnenosť využitia analýzy HRV ako diagnostickej metódy protizápalového pôsobenia nervus vagus, a teda zápalového statusu jedinca potvrdili aj štúdie, ktoré preukázali obrátený pomer medzi HRV a zápalovými markermi IL-6 a CRP (Sloan a spol., 2007; von Kanel a spol., 2008). Napriek tomu, že je preukázaný vzťah medzi markermi zápalu a HRV, bolo by chybou predpokladať, že tradičné „vagové hodnoty“ určené na základe HRV (akou je vysokofrekvenčná zložka variability srdcovej frekvencie) sú tými určujúcimi faktormi. V skutočnosti skôr nízko-frekvenčná zložka variability srdcovej frekvencie, komplexná hodnota odrážajúca parasympatickovú aj sympatickovú aktivitu, je tým uka-

zovateľom, ktorý vykazuje častejšiu súvislosť so zápalovými markermi (Haensel a spol., 2008).

Bolo preukázané, že zmeny vagového tonusu môžu slúžiť na predikciu vzniku viacerých chronických chorôb (napr. kardiovaskulárne, metabolické). Ďalšie štúdie by mohli zodpovedať otázku, či môže detekcia HRV slúžiť ako parameter predikujúci riziko vzniku ďalších chorôb, hlavne tých, v etiopatogenéze ktorých zohráva významnú úlohu zápal (autoimunitných, nádorových), ako aj to, či sledovanie HRV môže byť využité ako prognostický parameter, ktorý by odrážal neadekvátnu neuroimunitnú moduláciu.

Terapeutické postupy, ovplyvňujúce činnosť nervus vagus

Existuje viacero terapeutických postupov, ktoré ovplyvňujú činnosť nervus vagus. Niektoré z týchto metód sú invazívne, preto podliehajú prísnyim indikačným obmedzeniam; napr. elektrická stimulácia nervus vagus, ktorá je indikovaná u pacientov s farmakorezistentnou epilepsiou a depresiou. Iné metódy je možné aplikovať bez výraznejších obmedzení. Patria medzi ne napr. príjem vyšších nenasýtených mastných kyselín, dychové a fyzické cvičenie.

Z praktického hľadiska predstavujú aferentné dráhy nervus vagus atraktívny terapeutický cieľ, nakoľko ich periférne zakončenia sú relatívne dobre prístupné perorálne podaným látkam, ktoré môžu byť obmedzené na oblasť mukózy (napr. β -adrenergickí agonisti pri liečbe astmy, agonisti cholecystokinínu pri liečbe syndrómu dráždivého čreva). Okrem toho, axóny neurónov vagu končia v dolnej časti predĺženej miechy v oblastiach, kde nie je úplná hematoencefalická bariéra (napr. area postrema, cievy v NTS), a preto sú tieto zakončenia ovplyvniteľné cirkulujúcimi chemickými látkami (Andrews a Sanger, 2002).

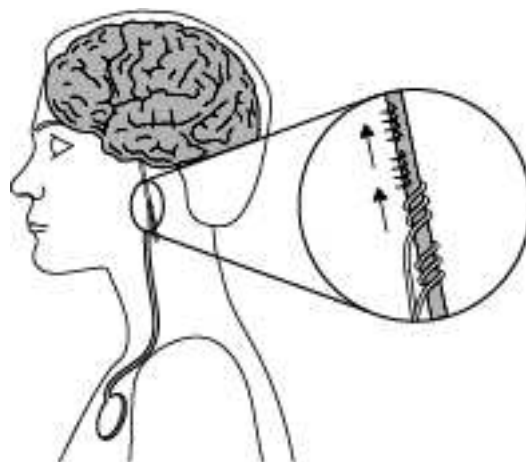
Významnou indikáciou pre moduláciu protizápalového pôsobenia nervus vagus môže byť operačný výkon v oblasti brušnej dutiny. Aktivácia cholinergickej protizápalovej dráhy môže v prípade aseptického priebehu operácie prospešne obmedziť zápalovú reakciu na operačný zá-
krok, obmedziť vznik ilea a ďalšie zápalové a nezápalové procesy (Buttenschoen a spol., 2010).

Elektrická stimulácia nervus vagus

Aj keď myšlienku modifikácie činnosti mozgu prostredníctvom stimulácie nervus vagus možno vystopovať v období pred viac ako 100 rokmi, k praktickej realizácii efektívnej stimulácie nervus vagus u človeka došlo až v 80. rokoch 20. storočia. Nervus vagus je možné stimulovať viacerými spôsobmi, no vo väčšine klinických štúdií sa v súčasnosti využíva invazívna metóda, pri ktorej sa implantujú elektródy okolo ľavého krčného vagu (obr. 28). Tieto sú prostredníctvom vodičov spojené s generátorom impulzov, ktorý sa implantuje do podkožia ľavej hornej časti hrudníka. Generátor impulzov, ktorý obsahuje zdroj prúdu, vysiela prostredníctvom vodičov elektrické impulzy, ktoré následne nervus vagus prenáša do mozgového kmeňa. Parametre impulzov generátora sú zvolené tak, aby nedošlo k poškodeniu nervových vlákien nervus vagus nadmernou intenzitou prúdu, a aby sa čo najmenej stimulovali eferentné dráhy nervus vagus, ktoré by mohli nežiaduco ovplyvniť činnosť srdca. Zodpovedá tomu aj umiestnenie elektród okolo vagu tak, aby bola dosiahnutá jednosmerne orientovaná stimulácia aferentných dráh nervus vagus (George a Aston-Jones, 2010).

VNS sa v súčasnosti využíva v liečbe farmakorezistentnej epilepsie a depresie. Je možné predpokladať, že spektrum neurologických a psychiatrických chorôb, u ktorých sa táto metóda bude využívať, sa v budúcnosti rozšíri (podrobnejšie pozri kapitolu 15).

Nakoľko je nervus vagus zložený z veľkého množstva vlákien s rozdielnymi funkciami, súčasná metóda VNS neumožňuje diferencovane aktivovať jednotlivé nervové zväzky, prebiehajúce vo vagu. Mikrochirurgické techniky však môžu teoreticky umožniť špecifickejšiu stimuláciu vlákien, prebiehajúcich v nervus vagus (George a Aston-Jones, 2010). Experimenty u psov, ktorým sa elektricky stimuloval krčný úsek ľavého nervu vagu preukázali, že s použitím špecifickej konfigurácie stimulovaných elektród je možné ovplyvniť činnosť srdca, pľúc, tlaku v močovom mechúre a endokrinné funkcie pankreasu. V inom experimente sa pomocou 33 špirálovito usporiadaných elektród zaznamenávala aktivita jednotlivých vagových vlákien. Uvedené experimenty preukázali, že aktivitu vnútorných orgánov je možné selektívne ovplyvniť prostredníctvom selektívnej stimulácie nervus vagus a zároveň je možné zaznamenávať aktivitu aferentných vlákien, zabezpečujúcich vagovú senzitívnu iner-



Obrázok 28. Znáznornenie umiestnenia elektród a stimulátora nervus vagus. Špirálovité elektródy sa umiestňujú okolo ľavého nervus vagus v krčnej oblasti, samotný stimulátor sa implantuje podkožne v hornej hrudnej oblasti (upravené podľa George a Aston-Jones, 2010).

váciu jednotlivých orgánov (Rozman a Bunc, 2004; Rozman a Ribaric, 2007).

Metóda priamej elektrickej stimulácie nervus vagus, ktorá sa úspešne používa pri liečbe farmakorezistentnej epilepsie má však niekoľko nevýhod, ako sú invazívnosť zákroku spojeného s implantáciou stimulátora a elektród, opakované chirurgické výkony spojené s výmenou batérie a v prípade zlyhania funkcií prístroja, nepoznaný dlhodobý účinok chronickej elektrickej stimulácie nervus vagus na činnosť tohto nervu, ako aj na činnosť štruktúr mozgu a tiež vysoká cena stimulátora. Z tohto dôvodu sa hľadajú metódy elektrickej stimulácie nervus vagus, u ktorých by uvedené nevýhody neboli prítomné alebo boli minimalizované. Jednou z možností je transkutánná stimulácia. Metóda transkutánnej elektrickej stimulácie nervového systému sa využíva pri viacerých indikáciách (napr. liečba bolesti, regenerácia svalov a šliach). Keďže aurikulárna vetva nervus vagus prebieha podkožne (vo vonkaj-

šom zvukovode), je možné nervus vagus a jeho senzitivné jadro (NTS) elektricky stimulovať. Stimulácia oblasti vonkajšieho zvukovodu pomocou akupunktúry u pacientov s epilepsiou viedla k eliminácii záchvatov. Uvažuje sa, že pomocou miniatúrneho prístroja, ktorý by sa umiestnil do vonkajšieho zvukovodu, by bolo možné neinvazívne ovplyvňovať výskyt epileptických záchvatov. Do úvahy by prichádzalo využitie tejto metódy aj pri liečbe iných porúch, pri ktorých je preukázaný prospešný účinok elektrickej stimulácie nervus vagus, ale táto metóda nie je používaná vzhľadom na vyššie uvedené nevýhody spojené s chirurgickou implantáciou VNS (Ventureyra, 2000).

Alternatívne terapeutické postupy

V štúdiách s dobrovoľníkmi sa zistilo, že u jedincov so zvýšenou variabilitou srdcovej frekvencie bola zápalová reakcia na podanie lipopolysacharidu znížená. Je to jeden z prvých klinických údajov o priamej účasti nervus vagus na regulácii imunitnej reakcie u ľudí. Protizápalové pôsobenie nervus vagus takto môže predstavovať mechanizmus, ktorý umožňuje spojenie medzi psychosociálnymi faktormi a rizikom vzniku zápalových chorôb (Marsland a spol., 2007). Jednu z možností, ako zvýšiť HRV, predstavuje aj cvičenie jogy (Khatab a spol., 2007). Priaznivé účinky jogy sú pravdepodobne aj dôsledkom aktivácie protizápalovej dráhy nervus vagus.

Predpokladá sa, že aj na mechanizme účinku ďalšej alternatívnej techniky, akupunktúry, sa podieľa ovplyvnenie interakcií medzi nervovým a imunitným systémom (Kim a Bae, 2010). Niektoré štúdie preukázali, že akupunktúra vedie k vzostupu aktivity nervus vagus. Je možné, že za prospešný účinok akupunktúry je aspoň čiastočne zodpovedná aktivácia protizápalových dráh nervus vagus (Garcia a spol., 2005). Prospešné pôsobenie akupunktúry môže byť sprostredkované aj ovplyvnením aktivity sympatikového nervového systému. Bolo pozorované, že elektroakupunktúra signifikantne obmedzila poškodenie gastrointestinálneho traktu po podaní kyseliny octovej u potkana. Protizápalový účinok elektroakupunktúry bol znížený po podaní antagonistov β -adrenergických receptorov. Na základe týchto pozorovaní sa predpokladá, že protizápalový účinok elektroakupunktúry na priebeh kolitídy je sprostredkovaný aktiváciou β -adrenergických receptorov (Kang

a spol., 2004). Nedávno uverejnená prehľadová štúdia však priniesla nekonzistentné výsledky, týkajúce sa vplyvu akupunktúry na ukazovateľ vagovej aktivity (HRV) u ľudí (Lee a spol., 2010a). Keďže sa posudzoval jej vplyv na HRV, ktorá odráža kardiálnu vagovú aktivitu, nie je možné vylúčiť, že akupunktúra zvyšuje aktivitu iných ako kardiálnych eferentných dráh nervus vagus.

Vplyv masáže na činnosť organizmu je tiež sprostredkovaný ovplyvnením vagovej aktivity. Účinok masáže na variabilitu srdcovej frekvencie sa sledoval u 20 dobrovoľníkov. Dobrovoľníci, ktorí sa podrobili masáži so stredne silným prítlakom, vykazovali zvýšenú aktivitu eferentných vagových dráh, ktorá dosiahla vrchol v prvej polovici 15-minút trvajúcej masáže. Masáž s miernym prítlakom, naopak, viedla k aktivácii sympatikového nervového systému. Podobný účinok má aj masáž u predčasne narodených detí, pri ktorej zvýšená parasympatiková aktivita vedie k zvýšeniu variability srdcovej frekvencie a motility žalúdka, čo koreluje so vzostupom hmotnosti u týchto detí. Predpokladá sa, že za prospešným vplyvom masáže je aj úprava aktivity imunitného systému v dôsledku zvýšenej parasympatikovej aktivity (Diego a Field, 2009).

Na liečbu pacientov s autoimunitnými chorobami sa odporúča využitie hypnózy a predstáv (Torem, 2007). Prospešný účinok hypnózy podporuje neurobiologický pohľad na zápalové choroby. Za týmto predpokladom stojí aj práca, ktorú uverejnili Oke a Tracey (Oke a Tracey, 2009). Autori predpokladajú, že cholinergický protizápalový efekt nervus vagus sa môže podieľať na prospešnom účinku doplnkových a alternatívnych terapeutických postupov, využívaných v humánnej medicíne.

Fyzická aktivita

Na pozitívnom vplyve pravidelnej fyzickej aktivity sa pravdepodobne podieľa inhibičný vplyv cvičenia na priebeh subklinického zápalu. Práve chronický zápal nízkej intenzity je významným faktorom v etiopatogenéze kardiovaskulárnych, metabolických a nádorových chorôb (Mathur a Pedersen, 2008).

Pri sledovaní vplyvu fyzickej záťaže na autonómnou reguláciu srdca u ľudí sa zistilo, že fyzický tréning vedie k zvýšeniu srdcovej vagovej aktivity. Aj keď existuje viacero možných mechanizmov tréningom indukovanej bradykardie (napr. zníženie frekvencie výbojov v sinoatriál-

nom uzle, predsieňová dilatácia, zvýšenie cirkulujúceho objemu), najpresvedčivejší je vagom sprostredkovaný mechanizmus. Napriek tomu nie je úplne zrejmé, akým mechanizmom dochádza k zvýšeniu aktivity eferentných dráh nervus vagus, inervujúcich srdce v dôsledku pravidelnej fyzickej záťaže. Angiotenzín II pôsobí výrazne inhibične na aktivitu vagových dráh inervujúcich srdce, pričom štúdie preukázali, že renínová plazmatická aktivita je u atlétov nižšia ako u jedincov so zamestnaním, spojeným s nízkou aktivitou. Zníženie plazmatických hladín angiotenzínu II sa teda môže aspoň čiastočne podieľať na zvýšení vagovej aktivity v dôsledku fyzického tréningu. Ďalším faktorom môže byť oxid dusnatý, ktorý sa podieľa na regulácii činnosti nervus vagus na centrálnej i periférnej úrovni. NO vykazuje facilitačný účinok na baroreflex (Buch a spol., 2002).

Zvýšenie vagotonusu v dôsledku cvičenia môže okrem iného viesť k zvýšenej aktivite protizápalových dráh nervus vagus. Obmedzenie syntézy prozápalových cytokínov na periférii a v CNS potom môže byť tým mechanizmom, ktorý v pozitívnom smere ovplyvní so zápalom súvisiace procesy v organizme. Na opodstatnenosť tohto predpokladu poukazujú aj nálezy z klinickej štúdie, v ktorej sa sledoval vzťah medzi CRP a ukazovateľom kardiálnej autonómnej rovnováhy (pomer medzi pokojovou srdcovou frekvenciou a srdcovou frekvenciou po cvičení) u 2456 asymptomatických mužov. Štúdia preukázala, že autonómny nervový systém signifikantne ovplyvňuje vzťah medzi kardiorespiračnou zdatnosťou a zápalom u mužov v strednom veku. Autori štúdie predpokladajú, že fyzická aktivita prospešne ovplyvňuje aktivitu cholinergickej protizápalovej dráhy (Jae a spol., 2009). Ďalším príkladom je štúdia, v ktorej sa sledoval vplyv fyzickej aktivity u potkanov s diabetom vyvolaným podaním alloxánu. Pravidelná fyzická aktivita u týchto zvierat viedla k úprave glykémie, obsahu glykogénu v pečeni a množstva neutrofilov (Crespilho a spol., 2010). Je možné, že na pozorovanej úprave metabolických a imunologických parametrov u diabetických potkanov sa podieľala aj signalizácia, prenášaná aferentnými a eferentnými dráhami nervus vagus (napr. aktivácia cholinergickej protizápalovej dráhy). Uvedená štúdia však neposkytuje jednoznačnú podporu pre tento predpoklad, nakoľko v nej neboli sledované parametre, umožňujúce posúdiť aktivitu vagových dráh.

Aj u pacientov so zlyhávaním srdca sa predpokladá, že prospešný účinok pravidelného cvičenia je dôsledkom inhibície zápalu. V etiopa-

togenéze srdcového zlyhávania majú významnú úlohu zápalové zmeny. Ak sa u experimentálnych zvierat dosiahne zvýšenie prozápalových cytokínov (TNF- α , IL-6 a oxidu dusnatého) zhodné s koncentraciami pri zlyhávaní srdca, tieto zápalové signálne molekuly vyvolávajú účinky, ktoré napodobňujú zlyhávanie srdca (napr. progresívnu ľavokomorovú dysfunkciu, pľúcny edém, ľavokomorovú remodeláciu a kardiomyopatiu). Nárazové akútne cvičenie môže viesť k zvýšeniu prozápalových cytokínov, čo by mohlo u pacientov so zlyhávajúcim srdcom pôsobiť negatívne. Dlhodobá pravidelná fyzická aktivita však vedie k poklesu cytokínov a oxidačného stresu (Niebauer, 2008).

Úloha nervus vagus pri cvičení sa sledovala v animálnom experimente, v ktorom sa u potkanov indukovala hyperlipidémia príjmom vysokotukovej potravy. Fyzický tréning viedol k zníženiu kardiálnej dysfunkcie u hyperlipidemických potkanov, k úprave hladín prozápalových cytokínov, k zvýšeniu nervových zakončení pozitívnych na cholínesterázu (marker parasympatikovej inervácie) a k zvýšeniu exprese M₂ receptorov v srdci. Fyzická aktivita obmedzila nepriaznivé účinky hyperlipidémie na kardiovaskulárny systém u potkanov, pričom na týchto prospešných účinkoch sa aspoň čiastočne podieľalo cvičením indukované zvýšenie aktivity nervus vagus (Wang a spol., 2010).

Zdá sa, že aktivita srdcového parasympatikového systému vekom postupne klesá a predpokladá sa, že bežné cvičenie nemôže tento pokles významnejšie zmierniť (Lee et al., 2008). Vekom podmienený pokles parasympatikovej aktivity môže byť faktorom, vedúcim k narušenému protizápalovému pôsobeniu dráh nervus vagus na úrovni tkaniva srdca, čím sa môže potenciálne podieľať na rozvoji zápalových zmien.

Farmakologické postupy

Počas sepsy, syndrómu systémovej zápalovej reakcie a syndrómu multiorgánového zlyhania dochádza k narušeniu rovnováhy medzi činnosťou sympatikového a parasympatikového nervového systému, čo sa prejavuje aj znížením HRV. Pri syndróme multiorgánového zlyhania dochádza k výraznému narušeniu činnosti nervus vagus, čo má za následok nedostatočné pôsobenie cholinergickej protizápalovej dráhy. Obnovenie zníženej vagovej aktivity sa javí ako sľubný nový terapeutický postup zameraný na obmedzenie zápalových procesov, čo môže viesť k zlep-

šeníu prognózy u pacientov so syndrómom multiorgánového zlyhania. Predbežné údaje naznačujú terapeuticky prospešné účinky (zlepšenie prežívania a úpravu zníženej aktivity nervus vagus) podania statínov, β -blokátorov a inhibítorov angiotenzín-konvertujúceho enzýmu u pacientov so syndrómom multiorgánového zlyhania (Werdan a spol., 2009).

Ovplyvnenie senzitívnych zakončení C-vlákien nervus vagus v dýchacích cestách sa môže využiť pri liečbe kašľa. Do úvahy prichádzajú dve základné možnosti, a to zníženie amplitúdy generátorového potenciálu a zníženie účinnosti mechanizmov, prostredníctvom ktorých generátorový potenciál vedie k vzniku akčného potenciálu. Prvý prípad sa dá potenciálne dosiahnuť ovplyvnením činnosti TRPV1 a TRPA1, druhý prípad prostredníctvom napäťovo riadených sodíkových kanálov (Undem a Carr, 2010).

Dietetické postupy, stres a zápal

Rôzne zložky potravy môžu ovplyvniť procesy spojené so zápalom, ako je aktivita zložiek autonómneho nervového systému, transkripcia a aktivácia nukleárneho faktora κB a tvorba prozápalových cytokínov. Prostredníctvom vplyvu na príjem potravy môže zápalové procesy ovplyvňovať aj stres, ktorý ovplyvňuje výber potravy a posilňuje maladaptívne metabolické reakcie na nezdravé jedlá. Zložky potravy zasa môžu ovplyvňovať náladu, ako aj prozápalovú reakciu na stres. Nakoľko nervus vagus inervuje tkanivá podieľajúce sa na trávení, absorpcii a metabolizme živín, vagová aktivácia môže priamo a výrazne ovplyvňovať metabolické reakcie na prijatú potravu, a tým aj priebeh zápalu v organizme. Psychické procesy, ako sú depresia a stresová reakcia zasa vykazujú negatívny vplyv na aktivitu nervus vagus, ktorá ovplyvňuje interakcie medzi mozgom a tráviacim traktom. Jedným z príkladov diétnych vplyvov na činnosť vagu predstavujú ω -3 polynenasýtené mastné kyseliny, ktorých príjem zlepšuje náladu, vagový tonus, znižuje aktivitu nukleárneho faktora κB a reakciu na endotoxín a moduluje rozsah zápalovej reakcie na stresory (Kiecolt-Glaser, 2010).

Príjem nenasýtených mastných kyselín

Podanie vysokotukovej enterálnej výživy v modeli hemoragického šoku u potkanov znížilo plazmatické hladiny IFN- γ , znížilo mieru poškode-

nia enterocytov a zachovalo intestinálnu integritu (znížilo bakteriálnu translokáciu). Uvedený protektívny účinok vysokotukovej potravy bol neprítomný, keď sa potkanom podal antagonista cholecystokinínových receptorov. Keďže zakončenia aferentných neurónov nervus vagus inervujúcich tráviaci trakt obsahujú receptory pre CCK, predpokladá sa, že mechanizmus protektívneho účinku vysokotukovej diéty na zmeny vyvolané hemoragickým šokom je čiastočne sprostredkovaný aktiváciou cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus. Podanie vysokotukovej enterickej výživy bude možné využiť v terapii ťažkých poranení na obmedzenie rozvoja zápalovej reakcie (de Haan a spol., 2008).

Centrálna a periférna aktivácia cholinergickej protizápalovej dráhy liekmi používanými v klinickej praxi

Viacero liekov, ktoré sa používajú na liečbu rôznych chorôb, vykazuje okrem primárneho účinku aj protizápalové pôsobenie a vplyv na činnosť autonómneho nervového systému. Je možné, že tieto lieky pôsobia protizápalovo prostredníctvom centrálnej stimulácie neurónov, ktorých axóny tvoria cholinergickú protizápalovú dráhu nervus vagus alebo prostredníctvom stimulácie aferentných dráh nervus vagus. Jedná sa o antidepresíva, statíny, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, sartany, melanokortíny a nenasýtené mastné kyseliny (protizápalovému pôsobeniu antidepresív a ich vplyvu na činnosť nervus vagus sa venuje kapitola 15). Klinické štúdie, ktoré by sa zaoberali priamo úlohou cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus v protizápalovom pôsobení uvedených liekov, neboli zatiaľ uskutočnené. Na úlohu nervus vagus v ich protizápalových účinkoch nepriamo poukazujú klinické štúdie, v ktorých sa sledoval účinok týchto liekov na aktivitu vagových eferentných dráh, inervujúcich srdce, na základe hodnotenia HRV.

Okrem klinických a experimentálnych štúdií, ktoré zväčša iba naznačujú účasť nervus vagus v protizápalovom pôsobení klinicky používaných farmák, existuje aj niekoľko experimentálnych štúdií, ktoré zapojenie nervus vagus v protizápalovom pôsobení týchto látok preukázali.

Statíny

Statíny, inhibítory 3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA znižujú sérové hladiny LDL cholesterolu, čo je primárnym cieľom ich súčasného klinic-

kého využitia. Okrem toho vykazujú imunomodulačné vlastnosti, ktoré sú však čiastočne nezávislé od zmien sérových hladín cholesterolu. Niektoré nedávno uskutočnené klinické štúdie preukázali, že statíny vykazujú prospešné účinky na kardiovaskulárny systém nezávisle od výsledných hladín LDL cholesterolu. Tieto pleiotropné účinky sú pravdepodobne výsledkom ich modulačného vplyvu na rôzne intracelulárne signálne dráhy, ako aj dôsledkom zníženia cholesterolu v mikrodoménach bunkových membrán bohatých na cholesterol (membránové rafty). Prostredníctvom týchto dráh môžu statíny ovplyvňovať imunitné reakcie moduláciou uvoľňovania cytokínov imunitnými bunkami (Almuti a spol., 2006; Smaldone a spol., 2009). Okrem imunomodulačného účinku ovplyvňujú statíny neurohumorálnu aktiváciu a upravujú autonómnú rovnováhu, čo bolo preukázané u pacientov so zlyhávaním srdca (Khush a Waters, 2006; Lipinski a spol., 2007).

Statíny znižujú hladiny prozápalových cytokínov u pacientov so srdcovým zlyhávaním a zároveň ovplyvňujú tonus nervus vagus. Príkladom je štúdia, ktorá preukázala, že 12-týždňová liečba fluvastatínom u pacientov s ischemickým srdcovým zlyhávaním viedla k signifikantnému zníženiu plazmatických hladín TNF- α a signifikantnému zvýšeniu hladín protizápalového interleukínu IL-10. Okrem toho u týchto pacientov došlo k signifikantnému zlepšeniu hodnôt návratu srdcovej frekvencie po teste tolerancie fyzickej záťaže, čo poukazuje na zvýšenie vagového tonusu po liečbe (Tekin a spol., 2008). Možno preto uvažovať, že práve zvýšenie tonusu vagu je zodpovedné za prospešný vplyv statínov na plazmatické hladiny cytokínov.

Podobne aj v animálnom modeli srdcového zlyhávania viedlo podanie statínov k ovplyvneniu aktivity nervus vagus. Králikom so srdcovým zlyhávaním, navodeným elektrickou stimuláciou sinoatriálneho uzla, sa 3 týždne podával simvastatín a činnosť autonómneho nervového systému sa určovala na základe ukazovateľov variability srdcovej frekvencie. Okrem toho sa sledovali zmeny pokojovej srdcovej frekvencie pred a po farmakologickej blokade vagovej a sympatikovej aktivity atropínom a metoprololom. U zvierat, ktorým sa podával simvastatín, došlo k zvýšeniu HRV, čo poukazuje na to, že simvastatín zvyšuje kardiálny vagový tonus. Čiastočná úprava sympatovagovej nerovnováhy môže predstavovať významnú zložku účinku statínov na neurohumorálne reakcie, aktivované pri chronickom srdcovom zlyhávaní (Pliquett a spol., 2003).

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu a sartany

Podobne ako statíny, aj látky inhibujúce renín-angiotenzín-aldosterónový systém vykazujú pleiotropné účinky. Látky z tejto skupiny, používané na liečbu hypertenzie, okrem protizápalového pôsobenia inhibujú oxidačný stres a cievnu remodeláciu mechanizmami nezávislými od ich hypotenzívnych účinkov (Jankowski a spol., 2009).

Ako bolo uvedené vyššie, jedným z účinkov inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) je ich protizápalové pôsobenie (Montecucco a spol., 2009). Podávanie ACEI u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca môže navyše významne zvýšiť vagový tonus, čo má za následok zníženie incidencie náhlej kardiálnej smrti. ACEI môžu zvyšovať tonus vagu na centrálnej úrovni dvoma mechanizmami:

- znížením koncentrácií angiotenzínu II, ktorý pôsobí na area postrema, ktorá sa nachádza v tesnej blízkosti vagových regulačných centier;
- celkovým zlepšením hemodynamiky (Osterziel a Dietz, 1996).

Na základe uvedených faktov je možné predpokladať, že aj v prípade ACEI môžu tieto látky okrem iných účinkov ovplyvňovať aktivitu cholinergickej protizápalovej dráhy, čo môže aspoň čiastočne zodpovedať za ich prospešné pôsobenie.

Sartany, podobne ako ACEI, ovplyvňujú aktivitu nervus vagus. V klinickej štúdii sa sledoval vplyv telmisartanu na kardiovaskulárnu autonómnú inerváciu u 25 pacientov s esenciálnou arteriálnou hypertenziou a ľavokomorovou hypertrofiou a 25 kontrolných jedincov. Autonómna regulácia činnosti srdca sa určovala na základe HRV. Liečba telmisartanom, trvajúca 8 týždňov, zvýšila vagovú aktivitu bez signifikantnej zmeny sympatikovaj aktivity (Galetta a spol., 2010).

V animálnom experimente sa sledovalo, na ktoré štruktúry nervus vagus pôsobia angiotenzín II a sartany. Sledovalo sa množstvo acetylcholínu, uvoľneného v srdci mačiek po elektrickej stimulácii nervus vagus. Intravenózne podanie angiotenzínu II znižovalo stimulované vyplavovanie acetylcholínu. Keď sa pred podaním angiotenzínu intravenózne podal losartan, inhibičný účinok angiotenzínu II bol zablokovaný. Lokálne podanie losartanu do tkaniva srdca však takýto účinok nemalo. Inhibičný účinok angiotenzínu II na činnosť nervus vagus a blokujúci

účinnok losartanu teda pravdepodobne prebieha na úrovni parasympati-
kových ganglií a nie na úrovni postgangliových zakončení nervus vagus
(Kawada a spol., 2007).

V ďalších animálnych experimentoch sa sledoval vplyv podania sar-
tanov na zápalové procesy, indukované intraperitoneálnym podaním li-
popolysacharidu u potkanov. Opakované subkutánne podanie kande-
sartanu pred aplikáciou lipopolysacharidu znížilo plazmatické hladiny
prozápalových cytokínov TNF- α a IL-6, syntézu a uvoľňovanie aldoste-
rónu v kôre nadobličiek a expresiu COX-2 a IL-6, ako aj génovú expre-
siu prozápalových cytokínov a aktiváciu mikroglie v mozgu (Sanchez-
Lemus a spol., 2008; Benicky a spol., 2009). Z hľadiska protizápalového
pôsobenia nervus vagus sa významným javí pozorovanie, že kandasertan
čiastočne inhiboval zápalovú reakciu v slezine, vyvolanú podaním lipo-
polysacharidu (Sanchez-Lemus a spol., 2009). Na základe tohto experi-
mentu nie je možné určiť, či kandesertan pôsobí protizápalovo priamo
blokádou AT₁ receptorov v slezine alebo prostredníctvom modulácie
činnosti cholinergickej protizápalovej dráhy nervus vagus alebo oboma
mechanizmami.

Melanokortíny

Melanokortínové peptidy (adrenokortikotropný hormón, α -melanocyty
stimulujúci hormón) síce nepatria v klinickej praxi medzi často použí-
vané látky, ale vykazujú protektívny a život zachraňujúci účinok u zvie-
rat i u ľudí počas cirkulačného šoku. Tieto neuropeptidy pôsobia protek-
tívne aj počas iných patologických stavov spojených s ťažkým stupňom
hypoxie (ischémia myokardu a obličiek, ischemický iktus) a pri expe-
rimentálnej transplantácii srdca. Experimentálne štúdie naznačujú, že
melanokortíny pôsobia v uvedených situáciách protektívne v dôsledku
aktivácie cholinergickej protizápalovej dráhy. Tento účinok je sprostred-
kovaný centrálnymi MC₃/MC₄ receptormi (Giuliani a spol., 2010).

Podrobné poznanie molekulárnych mechanizmov centrálnej aktivá-
cie cholinergickej protizápalovej dráhy môže umožniť vývoj vysokose-
lektívnych aktivátorov tejto dráhy, ktoré bude možné využiť pri liečbe
celého spektra chorôb so zápalovou zložkou.

Nenasýtené mastné kyseliny

Nenasýtené mastné kyseliny vykazujú protektívny vplyv pri viacerých ochoreniach. Významným terapeutickým účinkom ω -3 mastných kyselín, prítomných v rybom oleji (kyselina eikosapentaenová a dokosaheptaenová), je regulácia aktivity transkripčného faktora NF- κ B. Nenasýtené mastné kyseliny pôsobia inhibične na NF- κ B a zápal aspoň troma mechanizmami:

- inhibícia dráh NF- κ B na viacerých úrovniach: extracelulárne – voľné ω -3 mastné kyseliny inhibujú aktiváciu Toll-like receptora 4 endotoxínom a voľnými nasýtenými mastnými kyselinami; okrem toho ω -3 mastné kyseliny blokujú signálnu kaskádu medzi Toll-like/cytokínovými receptormi a aktiváciou NF- κ B. Oxidované ω -3 mastné kyseliny interferujú so zahájením transkripcie prostredníctvom NF- κ B;
- narušený profil lipidových mediátorov, ku ktorému dochádza počas zápalu, charakterizovaný tvorbou novo popísaných derivátov kyseliny dokosaheptaenovej s modulačným účinkom na zápalové procesy (okrem toho dochádza k tvorbe menšieho množstva prozápalových eikozanoidov z kyseliny eikosaheptaenovej). Resolvin 1 a Protektin D1 sú účinné, endogénne lipidové deriváty kyseliny dokosaheptaenovej, ktoré tlmia migráciu neutrofilov a poškodenie tkanív počas peritonitídy a ischemicko-reperfúzneho poškodenia. Ich tvorba je zvýšená v neskorších fázach zápalovej reakcie, kedy zvyšujú odstraňovanie neutrofilov;
- modulácia vagového tonusu s účinným protizápalovým účinkom. Príjem rybieho oleja v potrave zvyšuje vagový tonus po infarkte myokardu a počas experimentálnej humánnej endotoxémie (Singer a spol., 2008).

Účinok ω -3 nenasýtených mastných kyselín na činnosť nervus vagus dokladajú animálne a *in vitro* štúdie, ktoré preukázali ich výrazné antiarytmické a protizápalové pôsobenie. Podávanie ω -3 nenasýtených mastných kyselín zlepšuje variabilitu srdcovej frekvencie, marker kardiálnej vagovej aktivity. Práve zvýšený vagový tonus môže byť faktorom, ktorý sa podieľa na prospešnom pôsobení ω -3 nenasýtených mastných kyselín.

lín (napr. zníženie rizika vzniku arytmií, inhibícia zápalových procesov; Das, 2000; Christensen a Schmidt, 2007).

Vagotómia

Pred zavedením účinnej farmakoterapie bola pri liečbe vredovej choroby žalúdka a dvanástnika používaná hlavne metóda vagotómie. Aj keď bola táto invazívna metóda popísaná už v 19. storočí a prepracovaná v 20. tých rokoch 20. storočia, ako jedna zo základných metód liečby vredovej choroby gastroduodéna sa začala používať až od 40. rokov minulého storočia (podrobnejšie pozri Appendix B; Kral a spol., 2009).

Intraabdominálna vagová blokáda

U pacientov, ktorí podstúpili bilaterálnu trunkálnu vagotómiu v rámci liečby vredovej choroby gastroduodéna, došlo ku krátkodobému, v menšom množstve prípadov aj dlhodobému poklesu apetítu a poklesu telesnej hmotnosti. Aj na základe týchto pozorovaní sa začalo skúmať možné využitie intraabdominálnej elektrickej vagovej blokády v liečbe obezity. Pri tejto metóde sa laparoskopicky umiestnia elektródy na predný a zadný kmeň nervus vagus do blízkosti ezofágo-gastrického spojenia. Stimulácia vysokofrekvenčným elektrickým prúdom vedie k reverzibilnej inhibícii prenosu akčných potenciálov v $A\delta$ a C vláknoch nervus vagus, ako aj k reverzibilnej inhibícii exokrinnej pankreatickej sekrécie a gastrických kontrakcií v animálnych modeloch. Klinická štúdia, ktorej sa zúčastnilo 31 pacientov s priemerným BMI $41,2 \pm 1,4$ kg/m² preukázala, že intermitentná intraabdominálna vagová blokáda je spojená s výrazným poklesom energetického príjmu (viac ako 30 %) a telesnej hmotnosti, ktorý dosiahol po 4 týždňoch 7,5 %, po 12 týždňoch 11,6 % a po 6 mesiacoch 14,2 % (Camilleri a spol., 2008). Podobné výsledky sa dosiahli aj u 27 pacientov v druhej klinickej štúdii, ktorej zámerom bolo porovnať iný, 120 sekundový blokovací algoritmus, s algoritmom použitým v prvej štúdii (90–150 s blokáda). Algoritmus 120 sekundovej blokády použitý v druhej štúdii vykazoval klinicky akceptovateľnú bezpečnosť a v porovnaní s prvou štúdiou viedol k väčšiemu poklesu telesnej hmotnosti (Camilleri a spol., 2009).

Elektrokonvulzívna terapia

V klinickej štúdii sa sledoval akútny účinok elektrokonvulzívnej terapie na vagovú aktivitu u 20 pacientov s depresiou. Ako markery vagovej aktivity sa sledovali elektrofyziologické parametre a plazmatické hladiny pankreatického polypeptidu, ktorý sa uvoľňuje pri vagovej stimulácii. Detegované parametre korelovali s klinickým skóre depresie. Elektrokonvulzívna terapia zvýšila vagovú aktivitu, pričom sa predpokladá, že zvýšený vagotonus sa podieľal na prospešnom účinku tejto liečebnej metódy. Okrem toho bolo zistené, že plazmatické hladiny pankreatického polypeptidu môžu slúžiť ako parameter, umožňujúci posúdiť mieru vagovej stimulácie (Bar a spol., 2010b).

Smery ďalšieho štúdia funkcií nervus vagus

Nervus vagus obsahuje veľké množstvo aferentných a v menšej miere aj eferentných dráh, ktoré prenášajú rozličné signály, a tým sa podieľajú na regulácii rôznych funkcií organizmu. Nervus vagus takto vytvára vysoko komplexný systém, ktorého poznanie je stále iba fragmentárne.

Nové poznatky, ktoré sa týkajú funkcií nervus vagus, významnou mierou prispeli k lepšiemu chápaniu jeho úlohy v regulácii fyziologických a patologických dejov, prebiehajúcich v organizme. Príkladom je výskum protizápalového pôsobenia nervus vagus. Boli preukázané signifikantne prospešné účinky stimulácie nervus vagus, zatiaľ prevažne v animálnych modeloch chorôb, v etiopatogenéze ktorých zohráva významnú úlohu zápal. Úloha protizápalovej dráhy nervus vagus u človeka ostáva otvorená. Nie je tiež úplne jasné, ako môže pôsobiť nervus vagus protizápalovo prostredníctvom ovplyvnenia činnosti sleziny, ktorá je kľúčovou zložkou cholinergickej protizápalovej dráhy, keďže jej priama inervácia vagom síce bola v poslednom období preukázaná, ale niektoré anatomicke-funkčné nejasnosti stále pretrvávajú. Pilotné štúdie u ľudí naznačujú prítomnosť protizápalového pôsobenia nervus vagus aj u človeka. Význam tohto pôsobenia, ako aj úloha nervus vagus pri ďalších chorobách (napr. neurologických, psychiatrických) sa intenzívne študuje aj v našom laboratóriu.

V súčasnosti sa už klinicky využívajú niektoré postupy, ktoré ovplyvňujú patologické deje prostredníctvom modulácie nervus vagus. Elektrická stimulácia nervus vagus (VNS) sa využíva v liečbe farmakorezistentnej epilepsie, v poslednom období aj v liečbe farmakorezistent-

nej depresie. Účinnosť tejto metódy je podložená množstvom klinických štúdií. Mechanizmus prospešného pôsobenia VNS však nie je známy, aj keď existuje niekoľko hypotéz. Je to jeden z príkladov, kedy sa využíva účinná metóda bez poznania jej mechanizmu pôsobenia.

Appendix

Predchádzajúce kapitoly popisovali význam nervus vagus v regulácii orgánových funkcií. Pre hlbšie poznanie funkcií tohto hlavového nervu je potrebné oboznámiť sa aj s históriou výskumu, ktorý sa venoval štúdiu funkcií aferentných a eferentných dráh nervus vagus, ako aj fylogenezou a ontogenezou nervus vagus. Nasledujúce kapitoly približujú stručnou formou tieto poznatky. Posledná kapitola je venovaná popisu chorôb, ktoré vznikajú ako následok lézie tkaniva nervus vagus.



História a súčasnosť výskumu nervus vagus

K objasneniu morfológických a funkčných charakteristík nervus vagus prispelo veľké množstvo experimentálnych a klinických štúdií, z ktorých viaceré mali významný dopad na oblasť neurovied a viedli k uplatneniu získaných poznatkov v klinickej praxi.

Langley a definícia parasympatického nervového systému

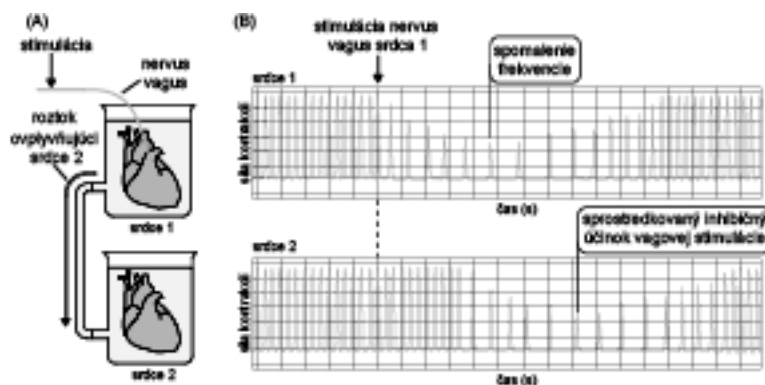
V 19. storočí sa začal intenzívny výskum, týkajúci sa morfológických a funkčných charakteristík autonómneho nervového systému. Ako prvý preukázal v roku 1851 Claude Bernard reguláciu cievneho tonusu sympatickým nervovým systémom. Na začiatku 20. storočia John Newport Langley zaviedol termín autonómny nervový systém pre tú časť nervového systému, ktorá reguluje vôľovo neovládané viscerálne činnosti prostredníctvom neurónov, ktoré sa nachádzajú mimo CNS (postgangliové neuróny autonómnych ganglií). Tvorba slín, slz, kontrakcia gastrointestinálnych sfinkterov, piloerekcia, potenie, modulácia krvného tlaku a srdcovej frekvencie, erekcia pohlavných orgánov, kontrakcia a relaxácia močového mechúra predstavujú príklady viscerálne regulovaných procesov. Langley ich uvádzal ako protiklad k vôľovo ovládaným alebo reflexným reguláciám kontrakcie kostrových svalov nervovými vláknami, ktorých bunkové telá sa nachádzajú v CNS (α motone-

uróny predných rohov miechy a predĺženej miechy). Langley popisoval ANS ako systém zahŕňajúci kraniálnu, torako-lumbálnu, sakrálnu a enterickú zložku. Pre torako-lumbálnu zložku ponechal označenie sympatikus, ktoré zaviedol Winslow. Kraniálnu a sakrálnu zložku ANS, ktorá sa podieľa na obnove a ukladaní energetických zdrojov organizmu, označil ako parasympatikus. Podľa Langleyho predstáv mala väčšina vnútorných orgánov duálnu nervovú inerváciu, excitačnú (sympatikovú) a inhibičnú (parasympatikovú), ktoré vykazovali navzájom antagonizujúci efekt (Jänig, 2006).

Loewi a „vagusstoff“

Ešte začiatkom 20. storočia ostávalo nejasné, či prenos signálov medzi nervami a svalmi je chemickým alebo elektrickým dejom. Experimenty uskutočnené v 18. storočí Luigi Galvanim, pri ktorých elektrickou stimuláciou nervus ischiadicus vyvolal zášklby svalov zadných končatín u žiab, viedli k úvahám, že za prenos excitácie medzi nervami a svalmi zodpovedá elektrický kontakt medzi týmito dvoma štruktúrami. Avšak experimenty, ktoré uskutočnil Langley naznačovali, že štruktúry autonómneho nervového systému komunikujú v ganglion ciliare prostredníctvom chemických dejov. Experiment, ktorý publikoval v roku 1921 Otto Loewi jednoznačne preukázal, že synaptický prenos má chemickú podstatu. Je zaujímavé, ako Loewi dospel k vízií experimentu. Myšlienka experimentu sa mu zjavila počas sna a keď sa v noci zobudil, ihneď si ju zapísal. Na druhý deň ráno bol veľmi rozrušený, pretože vedel, že mal veľmi dôležitý sen, ale nevedel si ho vybaviť a poznámky, ktoré si v noci urobil, nemohol po sebe prečítať. Druhú noc mal rovnaký sen a keď sa v noci zobudil, rozhodol sa ísť ihneď do laboratória a uskutočniť experiment. Výsledkom bol dôkaz chemickej podstaty synaptického prenosu, za čo mu bola v roku 1936 udelená Nobelova cena za fyziológiu a medicínu (Finger, 2001).

Loewi uskutočnil veľmi jednoduchý a dômyselný experiment. S využitím izolovaného žabieho srdca preukázal, že stimulácia nervus vagus vedie k spomaleniu srdcovej frekvencie, zatiaľ čo stimulácia sympatikových nervov srdcovú frekvenciu zvyšuje. Predpokladal, že stimuláciou vagu alebo sympatikových nervov dochádza k uvoľneniu chemickej látky z ich nervových zakončení, pričom táto látka je zodpovedná za spoma-



Obrázok 29. Modifikovaný experimentálny postup, prostredníctvom ktorého Loewi demonštroval chemickú podstatu prenosu vzruchu medzi nervus vagus a kardiomyocyty (upravené podľa Purves a spol., 2004).

lenie alebo zrýchlenie srdcovej frekvencie. Aby to potvrdil, použil dve izolované žabie srdcia, jedno malo zachovanú inerváciu nervom vagom, druhé bolo úplne denervované. Srdcia umiestnil do dvoch nádob, ktoré boli navzájom prepojené, čím bolo zabezpečené, že zloženie chemických roztokov, v ktorých boli srdcia umiestnené, bolo rovnaké. Po elektrickej stimulácii nervus vagus došlo u prvého srdca (so zachovanou inerváciou) k spomaleniu frekvencie a zníženiu kontrakility. S určitou latenciou došlo k rovnakým zmenám aj u druhého srdca (denervovaného). Tento experiment preukázal, že po stimulácii vagu došlo k uvoľneniu chemickej látky, ktorá spomalila frekvenciu a znížila kontraktilitu prvého srdca a následne sa difúziou táto látka dostala k druhému srdcu, na ktorom vyvolala rovnaké zmeny (obr. 29). Uvoľnenú látku nazval „vagusstoff“. Neskôr sa zistilo, že sa jedná o acetylcholín, ktorý je hlavným neurotransmitterom parasympatického nervového systému (Zigmond, 1999; Siegel a spol., 2006).

Imunohistochemické a funkčné štúdie

V druhej polovici 20. storočia došlo k akcelerácii výskumu anatomických a funkčných charakteristík ANS na základe rozvoja imunohistochemických metód, ktoré umožnili študovať detaily inervácie tkanív autonómnymi nervami. Prostredníctvom neurochemických metód bola preukázaná prítomnosť viacerých ko-transmitterov zo skupiny neuropeptidov, plyných mediátorov a purínov, ktoré sa uvoľňujú spoločne s klasickými neurotransmitermi (noradrenalín, acetylcholín) z nervových zakončení sympatika a parasympatika. Elektrofyziologické metódy umožnili študovať aktivitu jednotlivých vlákien ANS, špecializovaných na konkrétne funkcie (napr. vazomotorické, pilomotorické). Značkovacie techniky sa využili na identifikáciu nervových štruktúr a okruhov, podieľajúcich sa na centrálnej regulácii činnosti autonómnych nervov, inervujúcich jednotlivé orgány. Stereotaktické zásahy u laboratórnych zvierat a neinvazívne zobrazovacie metódy u ľudí umožnili študovať úlohu mozgových štruktúr pri regulácii činnosti organizmu ANS za rôznych podmienok (Jänig, 2006).

Watkins, Maier, Goehler a prenos imunitných signálov vagom do mozgu

Až do 70. rokov 20. storočia sa predpokladalo, že nervový a imunitný systém sú nezávislými systémami, ktoré navzájom interagujú iba počas patologických situácií. Experimenty, ktoré uskutočnil Hugo Besedovsky, George Solomon a Robert Ader preukázali obojsmerné interakcie medzi nervovým a imunitným systémom aj za fyziologických situácií (Boorboor, 2002). Neskôr sa začala študovať aj úloha nervus vagus v týchto interakciách. Cieľom experimentálnych prác bolo štúdium úlohy nervus vagus v prenose imunitných signálov z periférie do mozgu, konkrétne jeho pôsobenie pri vzniku horúčky a choroby sprevádzajúceho správania. Zistilo sa, že senzitivne zakončenia a paragangliá nervus vagus obsahujú receptory pre IL-1 β a že subdiafragmatická vagotómia obmedzuje vznik horúčky po intraperitoneálnom podaní nižších dávok IL-1 β (Watkins a spol., 1995a; Hansen a spol., 2001).

Tracey, Borovikova a cholinergická protizápalová dráha

Pri hľadaní látok, ktoré by sa mohli uplatniť v inhibícii nadmernej zápalovej reakcie bola syntetizovaná látka CNI-1493 (tetravalentný guanylhydrazón). Táto látka výrazne znižuje uvoľňovanie prozápalových cytokínov z makrofágov, pričom jej systémové podanie vykazuje prospešné pôsobenie v experimentálnych animálnych modeloch endotoxémie a sepsy. Napríklad intravenózne podanie CNI-1493 potkanom, ktorým sa neskôr intraarteriálne podal lipopolysacharid, obmedzilo nepriaznivé následky LPS, akými sú pokles krvného tlaku a vzostup tkanivových koncentrácií prozápalových cytokínov (TNF- α , IL-1 β a IL-6) v slezine a pľúcach. CNI-1493 tiež obmedzilo apoptotické procesy v pľúcach a tráviacom trakte, vyvolané aplikáciou LPS (Molina a spol., 1998). Neskôr bolo zistené, že intracerebroventrikulárna aplikácia látky CNI-1493 inhibuje systémovú odpoveď TNF- α na endotoxín a zároveň zvyšuje aktivitu eferentných dráh nervus vagus, čím dochádza k modulácii priebehu akútneho zápalu na periférii (Borovikova a spol., 2000). Tieto a ďalšie experimentálne pozorovania preukázali prítomnosť neurálneho mechanizmu, prostredníctvom ktorého štruktúry mozgu regulujú zápalové reakcie v organizme. Uvedený protizápalový mechanizmus, ktorý bol objavený relatívne nedávno, bol označený ako zápalový reflex, resp. cholinergická protizápalová dráha (Tracey, 2002; Andersson, 2005), pričom CNI-1493 predstavuje centrálny aktivátor cholinergickej protizápalovej dráhy prostredníctvom interakcie s muskarínovými receptormi neurónov mozgu (Johnston a Webster, 2009).

Po tom, ako Tracey v roku 2000 popísal koncept cholinergickej protizápalovej dráhy, došlo k zintenzívneniu štúdia úlohy nervus vagus a k nárastu počtu publikovaných prác, ktoré sa zaoberajú jeho funkciami. Pozornosť sa sústredila aj na morfológické štúdium cholinergickej protizápalovej dráhy a opätovne sa skúma inervácia sleziny vláknami nervus vagus.

Adrenalin, stres, emócie a nervus vagus

Okrem prenosu imunitných signálov sa nervus vagus podieľa na procesoch spojených so vznikom emócií a tvorbou pamäťových stôp na situácie spojené s pôsobením stresorov. Dôkaz prítomnosti adrenergických receptorov na senzitívnych zakončeníach nervus vagus poukázal na

možnosť prenosu signálov o plazmatických hladinách katecholamínov do mozgu. Táto signálna cesta je aktivovaná počas stresových situácií, kedy katecholamíny dosahujú vysoké koncentrácie v plazme. Signály sú prenášané až do amygdaly, kde sa podieľajú na ovplyvňovaní procesov, spojených s tvorbou pamäťových stôp na stresové situácie (Roozendaal a spol., 2009).

Komplexita funkcií nervus vagus a jeho postavenie v neurobiológii chorôb

Poznanie úlohy nervus vagus v regulácii zápalových procesov, prebiehajúcich v periférnych tkanivách organizmu, významnou mierou prispelo k zavedeniu neurobiologického pohľadu na etiopatogenézu chorôb periférnych tkanív (Mravec, 2008). Protizápalové pôsobenie nervus vagus umožnilo porozumieť mechanizmom, zodpovedným za prospešný vplyv pravidelnej fyzickej aktivity na priebeh kardiovaskulárnych chorôb, pochopiť mechanizmy, podieľajúce sa na pozitívnom pôsobení melanokortínov počas hemoragického šoku, čiastočne vysvetliť príčinu často závažného priebehu infekcií u pacientov po splenektómii, poodhaliť ďalší mechanizmus protizápalového pôsobenia nenasýtených mastných kyselín a objasniť „prospešný“ vplyv nikotinizmu u pacientov s ulceróznou kolitídou. Možno očakávať, že so stále podrobnejším poznaním funkcií nervus vagus sa spektrum chorôb, v ktorých zohráva úlohu prenos signálov dráhami nervus vagus výrazne rozšíri a že v budúcnosti sa budú využívať ďalšie metódy na liečbu chorôb periférnych tkanív prostredníctvom modulácie činnosti nervus vagus.

Metódy experimentálneho štúdia funkcií nervus vagus

Stimulačné metódy

Pri stimulácii nervus vagus je možné aktivovať:

- aferentné dráhy: stimuláciou periférnych senzitívnych zakončení (napr. chemické a mechanické podnety);
- eferentné dráhy: aplikáciou látok, ktoré aktivujú vagové pregangliové neuróny v mozgovom kmeni priamo, resp. nepriamo;
- súbežne aferentné aj eferentné dráhy, napríklad elektrickou a mechanickou stimuláciou nervus vagus v krčnej oblasti.

Stimulačné metódy

Aktivitu aferentných vlákien nervus vagus je možné ovplyvniť celým spektrom chemických látok, ktoré sa viažu na receptory nachádzajúce sa na jeho senzitívnych zakončeniach:

- aktivácia receptorov 5-HT₃, CCK₁, VR₁, NK₁ a β -adrenergi-ckých receptorov zvyšuje aktivitu aferentných dráh nervus vagus;
- aktivácia receptorov pre ghrelín, leptín, κ -opioidných a GABA_B receptorov znižuje aktivitu aferentných dráh nervus vagus (Andrews a Sanger, 2002).

Jednou z najčastejšie aplikovaných chemických látok je kapsaicín, ktorého intraluminálne alebo lokálne podanie vyvoláva u zvierat zvýšenie aktivity aferentných vlákien nervus vagus inervujúcich ezofágus, žalúdok a duodenum. Po podaní kapsaicínu dochádza k akútnej aktivácii všetkých typov aferentných vlákien nervus vagus inervujúcich tráviaci trakt, pričom reaktivita je obmedzená na 30 % týchto vlákien a nevykazuje žiaden špecifický vzorec aktivácie. Podanie kapsaicínu vedie v 37 %-ách k desenzitizácii aferentných vlákien v reakcii na ďalšie podanie kapsaicínu (Blackshaw a spol., 2000).

Aferentné dráhy nervus vagus je možné aktivovať aj mechanicky, distenziou žalúdka. Distenzia žalúdka sa indukuje prostredníctvom balónika a kanyly. Balónik sa zavádza cez malý otvor v proximálnom úseku duodéna do žalúdka (Tougas a Wang, 1999).

Inhibične na aktivitu vagových aferentných dráh pôsobí galanín. Podanie agonistu GALR1/2 u myši pôsobí inhibične na mechanosenzitívne zakončenia vagu (Page a spol., 2007).

Aktivácia eferentných dráh

Aktivitu eferentných dráh nervus vagus možno zvýšiť podaním agonistov melanokortínových receptorov (napr. ACTH), agonistov M₁ a antagonistov M₂ podtypu muskarínových receptorov a podaním látky CNI-1493 (podrobnejšie pozri kapitolu 7; Pavlov a spol., 2006).

Elektrická stimulácia nervus vagus

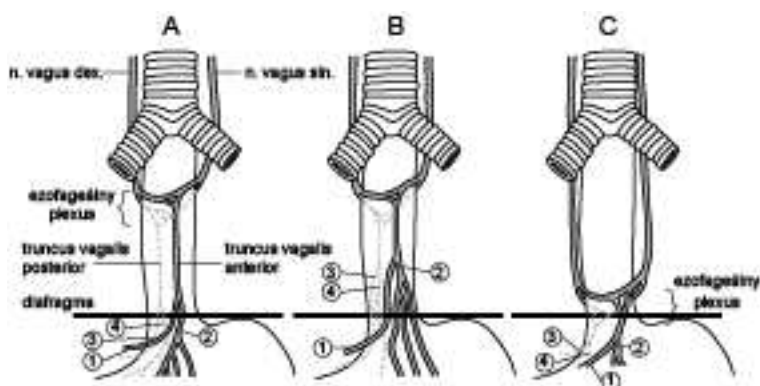
Elektrická stimulácia nervus vagus je experimentálne aj klinicky využívaná metóda. V klinickej praxi sa využíva predovšetkým na liečbu farmakorezistentnej epilepsie a depresie (podrobnejšie pozri kapitolu 15 a 21).

Vagotómia

Vagotómia predstavuje nielen experimentálnu, ale aj klinicky používanú metódu, založenú na prerušení vlákien nervus vagus. Viac ako 60 rokov intenzívnych experimentálnych a klinických štúdií, týkajúcich sa metódy subdiafragmatickej vagotómie ako liečebného postupu pri

ulceróznej chorobe žalúdka a duodéna prinieslo viacero významných poznatkov:

- Počet a lokalizácia kmeňov a funkčných vlákien nervus vagus u ľudí vykazuje značnú variabilitu (obr. 30). Existujú významné rozdiely medzi anatomickým usporiadaním abdominálnych vetiev nervus vagus u hlodavcov, mačiek a ľudí, pričom uskutočnenie kompletnej vagotómie je najobtiažnejšie u ľudí. Na úrovni hiatu a kardie existujú dva hlavné vagové kmene, ktorých resekcia vedie k neúplnej vagotómii, nakoľko v tejto oblasti ostáva zachovaných viacero funkčne významných nervových vlákien.
- Na dosiahnutie kompletnej vagotómie je potrebné opatrné obnázovanie distálneho úseku ezofágu v rozsahu 5 cm, čo zahŕňa resekciu extraezofageálnych preaortálnych a hepatálnych vetiev. Je tiež potrebné uskutočniť peroperačné a postoperačné testy kompletности vagotómie.
- Existuje viacero metód, umožňujúcich posúdenie integrity nervus vagus, ktoré je možné uskutočniť aj peroperačne. Patria medzi ne: ofarbenie tkaniva nervu leukometylénovou modrou; elektrostimulácia na úrovni kardie, ktorá vyvoláva výrazné motorické kontrakcie, ak je nervus vagus intaktný a peroperačná fundoskopia, pri ktorej sa postrieka mukóza fundu roztokom Kongo-červeň po systémovom podaní cholinergických látok, pričom oblasti s intaktnou inerváciou sa sfarbia na čierne.
- Po kompletnej vagotómii dochádza k vyrastaniu nervových výbežkov z oblasti prerušenia a k regenerácii vagovej inervácie. Rýchlosť tejto regenerácie u ľudí nie je presne známa. V animálnych experimentoch bolo pozorované, že dochádza k relatívne rýchlej reinervácii aferentných vlákien, ale eferentné vlákna regenerujú pomalšie.
- U pacientov s ulceróznou chorobou žalúdka alebo duodéna, u ktorých sa uskutočnila vagotómia, je nevyhnutnou aj operácia zahrňujúca drenáž (pyloroplastika alebo gastroenterostómia), nakoľko samotná vagotómia vedie k pylorospazmu (Kral a spol., 2009).



Obrázok 30. Kmene a vetvy nervus vagus môžu vykazovať viacero anatomických variácií. Po prechode nervus vagus cez hiatus esophageus môže dochádzať k vetviu tesne pod bránicou (A), nad bránicou (B) alebo môže plexus esophageus zasahovať až na úroveň bránice (C). 1 – r. hepaticus, 2 – rr. gastrici anteriores; 3 – rr. coeliaci; 4 – rr. gastrici posteriores (upravené podľa Kral a spol., 2009).

Metódy vagotómie

V humánnej medicíne sa využíva metóda laparoskopickej vagotómie u pacientov s ulceróznou chorobou žalúdka a duodéna (s recidivujúcim priebehom), pretože eliminuje neurálne mechanizmy podieľajúce sa na stimulácii tvorby žalúdočnej kyseliny. Chirurgická terapia vredovej choroby žalúdka a duodéna je indikovaná u pacientov, ktorí medikamentóznou liečbu netolerujú alebo im nevyhovuje alebo u pacientov s vysokým rizikom komplikácií (napr. pacienti po transplantácii orgánov, pacienti dlhodobo užívajúcí kortikosteroidy a nesteroidné antireumatiká, pacienti s rozsiahlymi alebo rezistentnými vredmi). Chirurgické možnosti liečby duodenálneho vredu zahŕňajú trunkálnu vagotómiu s drenážnou operáciou (pyloroplastika alebo gastrojejunostómia), selektívnu vagotómiu (so zachovaním hepatálnej a coeliackej vetvy nervus vagus) s drenážnou operáciou, superselektívnu vagotómiu (prerušenie gastrických vetiev nervus vagus so zachovaním Latarjetovho nervu inervujú-

ceho pylorus) a parciálnu gastrektómiu. Ďalšou indikáciou vagotómie je zníženie telesnej hmotnosti u obéznych pacientov.

Subdiafragmatická vagotómia vedie k prerušeniu parasympatikovej inervácie žalúdka, ktorá sa podieľa na regulácii sekrécie žalúdočnej kyseliny, motility, vyprázdňovania žalúdka a relaxácie pylorického zvierača.

Prerušenie vetiev nervus vagus je možné na niekoľkých úrovniach (obr. 31):

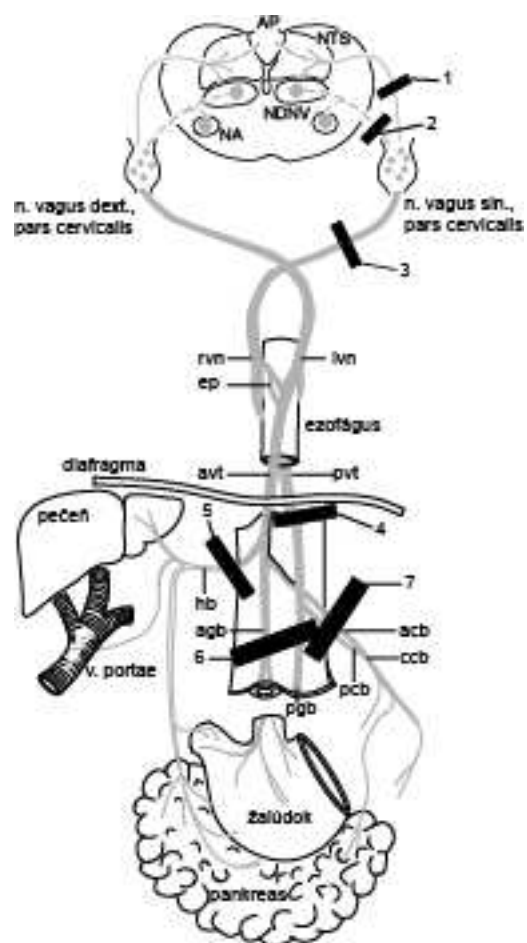
- **Trunkálna alebo úplná abdominálna vagotómia:** prerušenie kmeňa nervus vagus pri dolnom úseku ezofágu – úplná denervácia, ktorá vyraduje okrem inervácie žalúdka i inerváciu ostatných orgánov (vyradená je aj vetvička inervujúca pylorus). Vzniká pylorospazmus, ktorý je potrebné odstrániť pyloroplastikou.
- **Selektívna (úplná gastrická) vagotómia:** prerušenie rr. gastrici nervi vagi pri zachovaní hepatálnej a celiacej vetvy nervus vagus. Následne sa vykonáva drenážna operácia (pyloroplastika alebo gastrojejunostómia).
- **Superselektívna (selektívna proximálna) vagotómia:** prerušenie jednotlivých vetiev rr. gastrici. Je možné vykonať aj ako seromyotómiu. Výkon ponecháva motorické zásobenie pyloru (crow foot), nie je potrebné vykonať pyloroplastiku, ale acidita žalúdka je znížená menej výrazne.
- **Torakoskopická vagotómia:** vykonáva sa cez tretí, šiesty alebo siedmy interkostálny priestor. Nervus vagus posterior sa vypreparuje, zaklipuje, časť nervu sa odstráni a odošle na histologické vyšetrenie.

Najčastejšími komplikáciami po týchto operáciách (s výnimkou superselektívnej vagotómie) sú syndróm odvodnej kľučky (dumpingový syndróm) a hnačky.

Experimentálne metódy

Chirurgická vagotómia

- **Kompletná bilaterálna vagotómia:** vyradenie visceromotorických aj viscerosenzitívnych dráh prerušením nervus vagus v subdiafragmatickej oblasti.



Obrázok 31. Schematické znázornenie priebehu nervus vagus.

Legenda k obrázku 31. Schematické znázornenie priebehu nervus vagus. Čierne obdĺžniky znázorňujú lokalizáciu jednotlivých typov vagotómie:

1 – rizotómia zadných koreňov; 2 – rizotómia predných koreňov; 3 – cervikálna vagotómia, 4 – dorzálna subdiafragmatická vagotómia, 5 – selektívna hepatálna vagotómia, 6 – selektívna gastrická vagotómia, 7 – selektívna coeliacá vagotómia. acb – ramus coeliacus anterior; agb – ramus gastricus anterior; AP – area postrema; avt – truncus vagalis anterior; ccb – ramus coeliacus communis; ep – plexus oesophageus; hb – ramus hepaticus; lvn – nervus vagus sinister; NA – nucleus ambiguus; NDNV – nucleus dorsalis motorius nervi vagi; NTS – nucleus tractus solitarii; pcb – ramus coeliacus posterior; pgb – ramus gastricus posterior; pvt – truncus vagalis posterior; rvn – nervus vagus dexter (upravené podľa Simons a spol., 1998; Dixon a spol., 2000).

- **Kompletná unilaterálna vagotómia:** umožňuje prerušenie nervus vagus v cervikálnom úseku s ovplyvnením aktivity orgánov v hrudnej a brušnej oblasti so zachovaním kompenzačného pôsobenia druhostranného nervus vagus.
- **Selektívna vagotómia:**
 - ventrálna subdiafragmatická;
 - dorzálna subdiafragmatická;
 - selektívna parciálna vagotómia – ablácia rr. gastrici, hepatici alebo coeliaci nervi vagi;
 - unilaterálna rizotómia (selektívna intrakraniálna transekcia aferentných alebo eferentných vlákien – rizotómia nervi vagi v mieste výstupu z lebky a pred vstupom do ganglion nodosum) v kombinácii s kontralaterálnou subdiafragmatickou vagotómiou (obr. 31).

Chemická vagotómia

- **Podanie kapsaicínu:** kapsaicín je neurotoxín, ktorý deštruuje myelinizované C-vlákná a tenké δ -vlákná. Jeho podanie umožňuje študovať zapojenie aferentných vlákien nervus vagus v regulácii biologických funkcií. K deštrukcii vlákien dochádza po naviazaní kapsaicínu na VR1 receptor, ktorý je exprimovaný senzitívnymi neurónmi.

- **Systémové podanie kapsaicínu:** zvieratá pred podaním kapsaicínu hladujú 1 deň. 10 minút pred prvou aplikáciou kapsaicínu sa podáva 0,1 až 0,2 ml atropínu i.p. Následne sa kapsaicín (rozpustený v roztoku Tween 80 (10 %), etanol (10 %) a 0,9 % NaCl (80 %)) podáva potkanom v troch intraperitoneálnych dávkach (1. deň 25 mg/kg; 2. deň ráno a poobede po 50 mg/kg) pod izofluránovou anestéziou. Po podaní kapsaicínu je potrebná 15–20 minútová umelá ventilácia na zabránenie novej respiračnej zástavy. Podanie kapsaicínu indukuje aj kožnú vazodilatáciu. Účinok kapsaicínu sa overuje korneálnym chemosenzitívnym testom – na rohovku sa aplikuje 0,1 % NH_4OH . Za fyziologických okolností zvieratá zatvoria viečka 1 až 5-krát za 5 sekúnd. Vyrazenie intraperitoneálnej inervácie sa potvrdzuje CCK testom – cholecystokinín podaný i.p. v dávke $2 \mu\text{g}$ redukuje u zvierat s intaktným nervus vagus 30 minútový príjem sacharózy.
- **Perivagálna instilácia kapsaicínu** (umožňuje vagotómiu s určitou mierou selektívnosti). Lokálna aplikácia kapsaicínu na vlákna nervus vagus predstavuje najvhodnejšiu metódu selektívnej deafferentácie nervus vagus, aj keď nie všetky aferentné vlákna nervus vagus sú senzitivné na kapsaicín (napr. aferentné vlákna nervus vagus rezistentné na kapsaicín prenášajú do mozgového kmeňa signály súvisiace so sekreciou žalúdočnej kyseliny). Pri lokálnej aplikácii kapsaicínu v subdiafragmatickej oblasti sa pod pažerák umiestni vytvarovaný parafrínový film ako zábrana pretečenia aplikovaného roztoku k okolitým tkanivám. Pažerák sa následne na 30 minút obtočí bavlnenou látkou, impregnovanou roztokom kapsaicínu (1 mg kapsaicínu rozpustený v 10 % roztoku Tween 80 v olivovom oleji), pričom bavlna sa vlhčí kvapkaním roztoku kapsaicínu každých 5 minút. U jedného potkana sa používa celkovo 1 mg/1 ml. Po skončení aplikácie kapsaicínu sa daná oblasť prepláchnie fyziologickým roztokom a vysuší.
- **Podanie kyseliny kainovej:** injekčná aplikácia kyseliny kainovej (kainic acid) do ganglion nodosum spôsobuje deštrukciu tiel senzorických neurónov, pričom pravdepodobne nedochádza k po-

škodeniu prechádzajúcich eferentných vlákien. Táto metóda sa v praxi veľmi nevyužíva (problematická izolácia a injekčná aplikácia do ganglion nodosum).

Subdiafragmatická vagotómia je často používaná experimentálna metóda, slúžiaca na štúdium úlohy subdiafragmatickej časti nervus vagus v regulácii fyziologických funkcií a správania u potkana. Primárnym efektom subdiafragmatickej vagotómie je gastrointestinálna stáza a dysfunkcia žalúdka, ktorá je výsledkom prerušenia eferentných vlákien nervus vagus s typickým zväčšením žalúdka. Ako prevencia gastrostázy a pre obnovenie normálneho príjmu potravy sa spolu s vagotómiou vykonáva pyloroplastika alebo sú zvieratá kŕmené tekutou potravou. Ďalším aspektom je použitie rôznych metód subdiafragmatickej vagotómie a interpretovateľnosť ich výsledkov pri úplnom alebo čiastočnom prerušení nervus vagus, prípadne chemickom ovplyvnení aferentných a eferentných vlákien vagu.

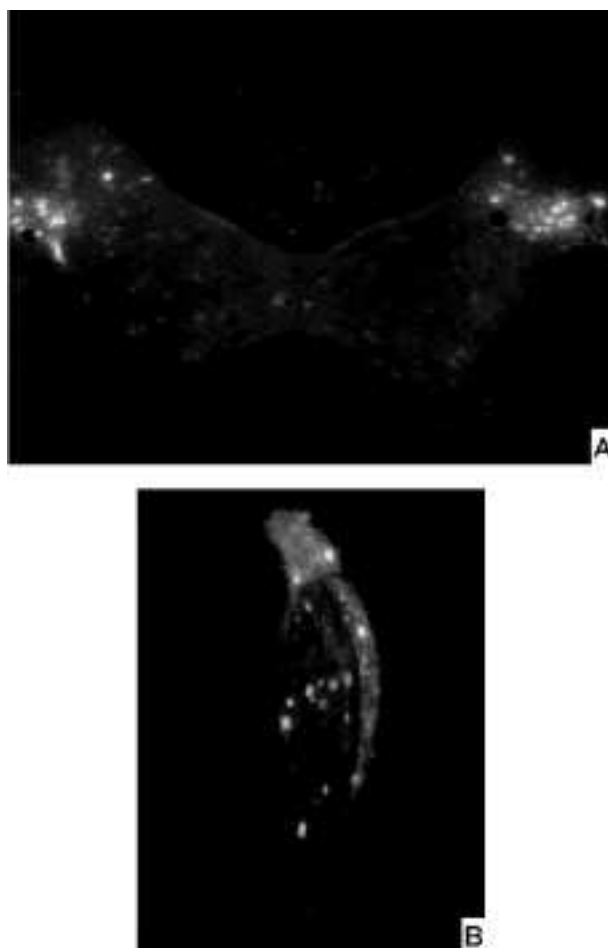
Efektívnosť použitých metód sa verifikuje pomocou cholecystokinínového testu (CCK test) alebo použitím retrográdne značiacich látok (napr. True Blue, Cholera toxin B, Fluorogold; obr. 32).

Reinervácia po vagotómii

Poškodenie nervus vagus vyvolané jeho chirurgickým prerušením alebo podaním kapsaicínu môže spustiť viacero regeneratívnych procesov. Vagové aferentné vlákna inervujúce žalúdok môžu po subdiafragmatickej vagotómii regenerovať na základe ich rastu z neurónov v ganglion nodosum.

U potkanov regenerujú vagové aferentné vlákna 18 týždňov po subdiafragmatickej vagotómii. Dochádza k reinervácii orgánov tráviaceho traktu, ale kompletná regenerácia nie je ukončená. K ďalšej regenerácii dochádza 45 týždňov po vagotómii, ale ešte stále nedosahuje úroveň pred vagotómiou. Na rozdiel od výraznej regenerácie aferentných vlákien, k významnejšej reinervácii tráviaceho traktu motorickými vláknami nervus vagus nedochádza. Existuje teda zásadný rozdiel medzi regeneráciou senzitívnych a motorických dráh nervus vagus po subdiafragmatickej vagotómii u laboratórnych zvierat (Phillips a spol., 2000; 2003).

Okrem rozdielov medzi regeneráciou senzitívnych a motorických dráh nervus vagus po poškodení nervus vagus existujú rozdiely v re-



Obrázok 32. Mikroskopická snímka rezu dolnej časti mozgového kmeňa (A) a rezu ganglion nodosum (B) u potkana s intaktným nervus vagus, ktorému sa do steny žalúdka podal roztok obsahujúci True Blue.

generácii, závislé od typu poškodenia. V jednej zo štúdií sa porovnával priebeh regeneračných zmien po podaní kapsaicínu, ktorý deštruuje vagové aferentné vlákna s regeneračnými zmenami po chirurgickej vagotómii. Sledovali sa rastové výbežky, ktoré zohrávajú v regeneračných procesoch kľúčovú úlohu. Rastové výbežky predstavujú pohyblivé konce rastúcich dendritov a axónov, zodpovedných za synaptogénzu.

U potkanov, ktorým sa podal kapsaicín, bol detekovaný signifikantne vyšší počet rastových výbežkov neurónov (pozitívnych aj negatívnych na prítomnosť nNOS) v ganglion nodosum v porovnaní so stavom u kontrolných zvierat. Na rozdiel od podania kapsaicínu, chirurgická vagotómia nezvyšovala počet nNOS negatívnych rastových výbežkov v ganglion nodosum. Podanie kapsaicínu vyvoláva výraznejšie regeneračné reakcie ako chirurgická vagotómia, hlavne v dôsledku vyrastania vlákien, ktoré nie sú senzitívne na kapsaicín (Ryu a spol., 2010). Vagotómia ovplyvňuje okrem NO aj ďalšie neurotransmiterové a neuromodulačné systémy neurónov ganglion nodosum. Príkladom je zvýšené množstvo neurónov, syntetizujúcich vazoaktívny intestinálny peptid a znížený počet neurónov, exprimujúcich tyrozínhydroxylázu a kalcitonínu génovo príbuzný peptidu u laboratórnych zvierat po vagotómii (Helke a Rabchevsky, 1991; Huang a spol., 1994; Zhuo a spol., 1997).

Morfologické a funkčné medzipohlavné rozdiely

Pri sledovaní medzipohlavných rozdielov vo funkciách nervus vagus sa najviac pozornosti venovalo jeho regulačnému pôsobeniu na činnosť kardiovaskulárneho systému. Niektoré dôkazy pohlavného dimorfizmu v autonómnej regulácii kardiovaskulárnych funkcií sú na jednej strane presvedčivé, na druhej strane nejednoznačné až mätúce. Porovnanie medzipohlavných rozdielov nízko- a vysokoprahových myelinizovaných a vysokoprahových nemyelinizovaných aortických baroreceptorových aferentných vlákien u potkanov ukázalo, že u samíc sa nachádza viac myelinizovaných baroreceptorových vlákien (24,8 % oproti 18,7 % u samcov) s funkčným podtypom myelinizovaných aortických baroreceptorových neurónov, ktoré sa u samcov vyskytujú iba ojedinele (11 % oproti 2,3 %). Je zaujímavé, že tento neuronálny fenotyp je viac zastúpený v celkovej populácii vagových aferentných neurónov u samíc (17,7 % oproti 3,8 % u samcov), pričom ovariectómia tento pomer nemení, ale znižuje neuronálnu excitabilitu. Predpokladá sa, že vyšší výskyt nízko- a vysokoprahových myelinizovaných aferentných vlákien môže byť faktorom, ktorý sa podieľa na odlišnej baroreflexnej senzitivite a vagovom tonuse u samíc a samcov (Li a spol., 2008).

Štúdie, ktoré by sledovali pohlavné rozdiely v protizápalovom pôsobení nervus vagus, zatiaľ neboli publikované. Na základe vyššie uvedených faktov je ale možné predpokladať rozdielne morfologické usporiadanie a rozdielne pôsobenie cholinergickej protizápalovej dráhy medzi pohlaviami.

Fylogenéza nervus vagus

Autonómny nervový systém, tak ako ho pôvodne definoval Langley, sa nachádza u všetkých stavovcov. Postupne od chrupavčitých cez kostnaté ryby, obojživelníky, plazy a vtáky až po cicavce sa komplexnosť autonómneho nervového systému u stavovcov zvyšuje. Tento vzostup komplexnosti a diferenciácie sa odráža vo fyziologických funkciách autonómneho nervového systému. Pri generalizácii fylogenetických zákonitostí autonómneho nervového systému treba brať do úvahy pomerne malé množstvo štúdií, zaoberajúcich sa anatomickými a funkčnými charakteristikami autonómneho nervového systému určitých skupín stavovcov.

U všetkých tried stavovcov, s výnimkou kruhoústovcov, je prítomný spoločný vzorec usporiadania autonómneho nervového systému. U chrupavčitých a kostnatých rýb, ako aj u štvornožcov je súčasťou kraniálnych nervov nervus vagus, ktorý zabezpečuje inerváciu srdca, pľúc/plávacieho mechúra, bronchov/vzduchových trubíc a tráviaceho traktu (Nilsson, 2010).

Ontogenéza nervus vagus

Podanie retrográdne značiacich látok, choleratoxínu a chrenovej peroxidázy, umožnilo sledovať vývoj dendritických výbežkov motorických jadier nervus vagus u potkanov v skorom postnatálnom období (0.–10. deň života). V deň narodenia sú neuróny nucleus dorsalis motorius nervi vagi a nucleus ambiguus malé s relatívne malým počtom nevetviacich sa výbežkov. Rozpätie dendritického vetvenia je oveľa menšie ako v dospelosti. Od druhého postnatálneho dňa dochádza k výrazným zmenám somy, ako aj dendritických výbežkov týchto neurónov. Dochádza k rozptýleniu bunkových tiel v neutropile, ako aj k zväčšeniu celkovej oblasti mozgového kmeňa, v ktorom sa nachádzajú motorické neuróny a ich dendritické výbežky, ktoré vykazujú výrazný rast a vetvenie. Na tretí postnatálny deň je pozorovaná najrozsiahlejšia proliferácia neurónov motorických jadier nervus vagus a ich dendritov, pričom plocha, ktorú zaujímajú dendritické výbežky jednotlivých neurónov je trikrát väčšia ako u dospelých potkanov. Táto proliferácia sa postupne znižuje počas nasledujúcich siedmich dní (4.–10. postnatálny deň). Na desiaty deň je rozsah dendritov znížený na približne dvojnásobok veľkosti pozorovanej u dospelých jedincov. Tento rast postupne klesá od 10. do 30. postnatálneho dňa, kedy dosahuje rozmery dospelých. Ultraštruktúrne štúdie dendritov, označených chrenovou peroxidázou, preukázali pozitívnu koreláciu medzi počtom dendritických výbežkov a počtom axo-dendritických synáps. Z uvedených pozorovaní vyplýva, že nervus vagus prechádza v skorom postnatálnom období výraznými zmenami, ktoré zahŕňajú stabilizáciu veľkého počtu synaptických spojení medzi vagovými aferentnými a eferentnými zložkami mozgového

kmeňa. K množstvu týchto zmien dochádza v oblasti vyvíjajúcich sa dendritických polí motorických neurónov nervus vagus počas prvých troch postnatálnych dní. Je možné predpokladať, že vývinové abnormality počas tejto „kritickej periódy“ môžu podmieňovať výrazné funkčné zmeny v regulácii činnosti orgánových systémov vagom (Kalia, 1992).

V ďalšej štúdii sa sledoval fetálny vývoj (od 9. do 26. týždňa) nucleus dorsalis motorius nervi vagi u človeka s použitím Nissloveho farbenia a imunohistochemickej detekcie kalbindínu a tyrozínhydroxylázy. Od 13. týždňa sa začína nucleus dorsalis motorius nervi vagi vyčleňovať ako zreteľná štruktúra s dvoma podoblasťami. Od 15. týždňa je možné rozlíšiť tri podoblasti (dorzálnu intermediálnu, centrointermediálnu a ventrointermediálnu). Všetky podoblasti, ktoré sú identifikovateľné u dospelých, sú preukázateľné od 21. týždňa a cytoarchitekturná diferenciácia jadra je z väčšej časti ukončená v 25. týždni. Distribúcia kalbindínu a tyrozínhydroxylázy nadobúda charakteristiky dospelých v 21. týždni, avšak morfológická diferenciácia značených neurónov prebieha až do 26. týždňa. Zdá sa, že štrukturálny vývoj nucleus dorsalis motorius nervi vagi prebieha paralelne s funkčným vyzrievaním kardiiovaskulárneho a gastrointestinálneho traktu, ktorých činnosť reguluje (Cheng a spol., 2008).

Pri štúdiu chemoarchitektoniky sa zistilo, že NTS u ľudí exprimuje rôzne neurochemické látky už vo včasných vývojových štádiách (13. týždeň), ešte pred tým, ako dôjde k úplnej maturácii buniek a neuropilu NTS. Expresia týchto látok môže zohrávať významnú úlohu pri zabezpečovaní viscerosenzitívnych funkcií touto neuronálnou štruktúrou (Cheng a spol., 2006).

Diferenciácia fenotypu vagových postgangliových neurónov

Vagové (ako aj ďalšie parasimpatikové a sympatikové) postgangliové neuróny exprimujú rozdielne kombinácie neurotransmiterov, neuropeptidov, iónových kanálov a receptorov v závislosti na inervovanom tkanive. Tkanivovo špecifický chemický fenotyp autonómnych postgangliových neurónov sa profiluje počas vývinu organizmu z relatívne homogénnych progenitorových buniek neurálnej lišty. Zdá sa, že výsledný chemický fenotyp autonómnych postgangliových neurónov je podmienený

signálmi, ktoré vznikajú v tele neurónu a spúšťajú špecifické bunkové programy, ako aj signálmi z tkanív, ktoré sú inervované postgangliovými neurónmi. Základným markerom vagových, parasympatických a niektorých sympatických postgangliových neurónov je expresia cholinacetyltransferázy a vezikulárneho transportéra pre acetylcholín. Medzi faktory, podmieňujúce fenotyp parasympatických postgangliových neurónov patria proteíny zo skupiny BMPs (bone morphogenetic proteins), konkrétne BMP-7. Aj keď parasympatické postgangliové neuróny v skorých vývinových štádiách exprimujú spoločne katecholaminergické a cholinergické markery (t.j. aj gény pre tyrozínhydroxylázu a dopamín- β -hydroxylázu), expresia génov enzýmov zapojených do biosyntézy katecholamínov rýchlo klesá, pričom v 8. embryonálnom dni je detekovateľná už iba expresia cholinergických markerov. Je to dané možnou absenciou exprese proteínu Hand2. V prípade, že dochádza k expresii Hand2, daný postgangliový neurón vykazuje sympatický fenotyp (Cane a Anderson, 2009).

Extraneuronálny cholinergický systém

V periférnych tkanivách je acetylcholín uvoľňovaný prevažne zo zakončení postgangliových neurónov parasympatika. Vo výrazne menšej miere uvoľňujú acetylcholín niektoré postgangliové neuróny, patriace anatomicky k sympatikovému nervovému systému.

Acetylcholín je syntetizovaný a uvoľňovaný aj ne-neuronálnymi bunkami v periférnych tkanivách (napr. niektoré bunky imunitného systému; Kawashima a Fujii, 2000). Pri štúdiu procesov súvisiacich s protizápalovým pôsobením acetylcholínu, uvoľneného zo zakončení nervus vagus, je preto potrebné brať do úvahy možnosť pôsobenia iných ako neuronálnych mechanizmov.

Ne-neuronálny cholinergický systém zahŕňa napríklad imunitné bunky v dýchacích cestách. Acetylcholín v nich pôsobí prevažne prozápalovo na lymfocyty a epitelové bunky, protizápalovo na mastocyty a makrofágy a prozápalovo i protizápalovo na monocyty. Expresia a funkcie jednotlivých zložiek ne-neuronálneho cholinergického systému (napr. cholinergických receptorov) ovplyvňuje nikotín prítomný v cigaretovej dymke, zápalové procesy pri astme a chronickej obštrukčnej chorobe pľúc a lieky, ktoré sa používajú na liečbu týchto chorôb (Gwilt a spol., 2007).

Nocicepcia, mikroglia a cholinergické receptory

V mieche sa $\alpha 7$ homopentamérové nikotínové receptory nachádzajú na bunkách mikroglie. Tieto imunitné bunky sa podieľajú na procesoch,

spojených so vznikom a udržiavaním bolesti. Analogicky s pôsobením cholinergickej protizápalovej dráhy na periférii sa predpokladá, že agonisti $\alpha 7$ nikotínových receptorov znižujú imunitným podnetom indukovanú tvorbu prozápalových cytokínov a mechanickú allodýniu závislú na bunkách mikroglie. V animálnom experimente sa intratekálne aplikoval cholín alebo selektívny agonista $\alpha 7$ nikotínových receptorov (GTS-21) 30 minút po intratekálne aplikovanom imunitnom podnete (proteín gp120). Cholín signifikantne redukoval mechanickú allodýniu, vyvolanú podaním proteínu gp120 po dobu 4 hodín od aplikácie cholínu. Okrem toho podanie cholínu znížilo vzostup IL- 1β a mRNA prozápalových cytokínov (IL- 1β , IL-6, TNF- α) v lumbálnom úseku miechy. Podobný účinok vyvolalo aj podanie GTS-21. Uvedené nálezy poukazujú na význam $\alpha 7$ nikotínových receptorov v procesoch allodýnie, pričom tieto receptory môžu predstavovať nový cieľ farmakoterapie zameranej na liečbu bolesti v tých prípadoch, keď sa bunky mikroglie podieľajú na udržiavaní prozápalového stavu v mieche (Loram a spol., 2010).

Vyššie uvedené nálezy poukazujú na možnosť využitia protizápalového potenciálu cholinergickej transmisie pri inhibícii zápalu prebiehajúceho v oblastiach, ktoré nervus vagus neinervuje.

Lézie tkaniva nervus vagus

Podobne ako u iných nervov, tak aj u nervus vagus sa rozoznáva viacero patologických stavov, zapríčinených léziou tkaniva nervus vagus.

Transekcia nervus vagus

Kompletná unilaterálna lézia (transekcia) nervus vagus je charakterizovaná nasledovnými symptómami:

- mäkké podnebie je ochabnuté, čo podmieňuje zmenu hlasu (dysfónia);
- narušené prehĺtanie (dysfágia) v dôsledku unilaterálnej paralýzy konstriktorov faryngu (faryng je mierne posunutý na nepostihnutú stranu);
- obtiažne alebo namáhavé dýchanie (dyspnoe).

Môže sa vyskytovať aj prechodná tachykardia. Bilaterálna lézia nervus vagus je fatálna, pokiaľ nie je ihneď uskutočnená tracheotómia; larynx je paralyzovaný a hlasivky sú kontrahované (Noback a spol., 2005).

Neuropatia nervus vagus

Mnohopočetná neuropatia spodných hlavových nervov. Neuropatie, ktoré postihujú nervus vagus (zväčša spoločne s IX. a XI. hlavovým nervom; Vernetov syndróm) zvyčajne zahŕňajú patologický proces prebiehajúci v predĺženej mieche pozdĺž bazálnej cisterny, foramen jugulare alebo v nazofaryngeálnom karotickom priestore.

Postihnutie jadier IX., X. a XI. hlavového nervu je často prítomné pri infarkte laterálnej predĺženej miechy, zvyčajne v dôsledku oklúzie arteria cerebellaris posterior inferior. U týchto pacientov sa zvyčajne vyvíja syndróm laterálnej predĺženej miechy (Wallenbergov syndróm), ktorý pozostáva z mozočkových a otolaryngologických symptómov.

Izolovaná neuropatia nervus vagus. V izolovanej vagovej neuropatii s dysfunkciou laryngu je zapojený infrahyoidálny úsek nervus vagus alebo častejšie nervus laryngeus recurrens. Častejší výskyt ľavostrannej paralýzy je spôsobený rozdielnou dĺžkou pravého a ľavého nervus laryngeus recurrens; ľavý je dlhší ako pravý. Ako následok poškodenia sa prejavujú potiaže vôľovo prerušiť dýchanie alebo prehĺtanie pri nepretržitej sekrécii. Torakálna aneuryzma aorty alebo výrazne zväčšená ľavá predsieň môžu stláčať ľavý nervus laryngeus recurrens v oblasti, kde tento nerv prechádza okolo ligamentum arteriosum, čo vedie k paralýze ľavej časti hlasiviek (Ortnerov alebo kardiovokálny syndróm; Ong a Chong, 2010).

Patologické lézie nervus vagus

Medzi základné lézie nervus vagus patria benígne neoplastické procesy, konkrétne schwannómy, neurofibrómy a paragangliómy. Iné primárne neoplázie, ako sú hemangiómy a hamartómy, sú vzácne. Príležitostne môže vyvolávať symptomatológiu podobnú nádorovej aj vírusová neuritída nervus vagus (Ong a Chong, 2010).

Schwannómy

Schwannómy sú opuzdrené benígne nádory, pochádzajúce zo Schwannových buniek, obaľujúcich nervus vagus. Pri neprítomnosti neurofibromatózy typu II sú schwannómy nervus vagus ojedinelé. Histologicky

sú tvorené diferencovanými Schwannovými bunkami, tvoriacimi tzv. vzorce Antoni A (oblasti kompaktných vretenovitých buniek) a Antoni B (oblasti voľne usporiadané matrixom s lipidmi vyplnenými bunkami a cystami). Malígne schwannómy sú ojedinelé. Schwannómy najčastejšie vychádzajú z oblastí spojení medzi gliovými a Schwannovými bunkami. Schwannové bunky, ktoré sa nachádzajú okolo ganglií nervus vagus v oblasti foramen jugulare sú obzvlášť náchylné na vznik nádorov. Rozoznávajú sa štyri typy schwannómov:

- typ A – nádory, ktoré sú primárne intrakraniálne;
- typ B – nádory obmedzené na oblasť foramen jugulare;
- typ C – nádory, ktoré sú primárne extrakraniálne lokalizované v karotickom priestore;
- typ D – nádory vzhľadu „činky“ prechádzajúce cez foramen jugulare s intrakraniálnou a extrakraniálnou zložkou (Ong a Chong, 2010).

Neurofibrómy

Neurofibrómy sú neopuzdrené benígne nádory nervovej pošvy, ktoré pochádzajú z perineurálnych vretenovitých buniek (napríklad fibroblastov), zahŕňajú nervové fascikuly, a preto sú oveľa častejšie spojené s neuropatiou ako schwannómy. Približne v 50 % prípadov je prítomná neurofibromatóza typu I, pričom v 5–10 % prípadov dochádza k malígnej degenerácii. Neurofibrómy nervus vagus sú zvyčajne umiestnené v karotickom priestore; intrakraniálne neurofibrómy sú ojedinelé. U pacientov s neurofibromatózou typu I sa môžu vyvinúť plexiformné vagové neurofibrómy, ktoré sú tvorené infiltrujúcimi mnohopočetnými laločnatými masami, ktoré často obkolesujú karotické artérie (Ong a Chong, 2010).

Paragangliómy

Paragangliómy sú hypervaskulárne nádory pochádzajúce z tkaniva paraganglií. V oblasti hlavy a krku sa nachádzajú najmä v oblasti foramen jugulare, karotickej bifurkácie a pozdĺž nervus vagus v nazofaryngeálnom priestore. Paragangliómy môžu byť v 5–10 % multicentrické, pričom incidencia sa pohybuje medzi 25–50 % pri familiárnych formách

paragangliómov. Tieto nádory sú vo všeobecnosti benígne, ale lokálne agresívne. Malígna degenerácia sa vyskytuje v 3–4 % prípadov. V priebehu nervus vagus môžu paragangliómy vznikáť z paraganglií v oblasti ganglion superius vo foramen jugulare (glomus jugulare paragangliom) alebo v oblasti ganglion inferius v nazofaryngeálnom karotickom priestore (glomus vagale paragangliom).

Paragangliom glomus jugulare, nachádzajúci sa vo foramen jugulare, má tendenciu prerastať superolaterálne a erodovať cez jugulárnu plochu do stredného ucha, čím vytvára jugulotympanický paraganglióm. Tieto paragangliómy môžu prerastať inferiórne do nazofaryngeálnej karotickej oblasti alebo pozdĺž Eustachovej trubice.

Glomus vagale paragangliom sa zvyčajne prejavuje ako ovoidné alebo laločnaté tkanivo v nazofaryngeálnom karotickom priestore, avšak väčšie nádory môžu prerastať superiórne až do foramen jugulare (Ong a Chong, 2010).

Vírusové neuritídy

Vírus varicella zoster vykazuje vysokú afinitu pre nervové gangliá hlavových nervov. Charakteristické herpetické kožné erupcie nemusia byť vždy prítomné (Ong a Chong, 2010).

Prionózy a nervus vagus

Prionózy sú fatálne neurodegeneratívne choroby, ktoré spôsobujú výrazné poškodenie neurónov mozgu. Niektoré patologické prióny sú akumulované najprv v lymfatických tkanivách a z nich putujú prostredníctvom nervov do mozgu.

U viacerých prenosných spongiformných encefalopatií (TSE) je zdroj a mechanizmus prenosu stále neznámy. Prenos viacerých TSE sa s veľkou pravdepodobnosťou uskutočňuje príjmom kontaminovanej potravy. Príkladom je variantná forma Creutzfeldt-Jakobovej choroby, spôsobená konzumáciou mäsa z hovädzieho dobytku, infikovaného bovinou spongiformnou encefalopatiou a tiež ochorenie kuru.

Po príjme kontaminovanej potravy sa patologické formy priónov (PrP^{Sc}) akumulujú v lymfatických tkanivách (slezine, lymfatických uzlinách, tonzilách, apendixe a Peyerových plakoch) predtým, ako sa rozšíria do centrálného nervového systému (neuroinvázia). Viaceré štúdie

preukázali, že PrP^{Sc} sa šíria z lymfatických tkanív tráviaceho traktu do CNS prostredníctvom enterického nervového systému. Prióny sú do CNS transportované aferentnými vláknami aferentných neurónov (vagové a spinálne viscerálne aferentné neuróny; Mabbott a MacPherson, 2006).

Šírenie patologických priónových proteínov do mozgu prostredníctvom aferentných dráh nervus vagus môže viesť k narušeniu neuronálnych štruktúr a okruhov mozgového kmeňa, ktoré sa podieľajú na regulácii autonómnych funkcií. Uvažuje sa o sledovaní zmien v aktivite vagových dráh určením HRV, čo umožní určiť skoré postihnutie mozgových štruktúr u pacientov s prionózou a to ešte pred tým, ako priónové proteíny prekročia prah, ktorý sú schopné detekovať v súčasnosti používané metódy na detekciu TSE. Opakované určovanie vagových funkcií počas experimentálnej liečby môže predstavovať neinvazívnu a opakovateľnú diagnostickú metódu, umožňujúcu posúdiť účinnosť podávaných látok. Okrem toho je možné uvažovať o vývine látok, ktoré by účinkovali práve prostredníctvom aferentných dráh nervus vagus, pričom by tieto nemuseli prechádzať hematoencefalickou bariérou a účinkovali by v tých mozgových oblastiach, ktoré sú vystavené prvému pôsobeniu PrP^{Sc} (Pomfrett a spol., 2007).

Literatúra

- Acuna-Goycolea C, Fuentealba P, Torrealba F.* Anatomical substrate for separate processing of ascending and descending visceral information in the nucleus of the solitary tract of the rat. *Brain Res* 2000; 883: 229-32.
- Ádám G.* Visceral perception. Understanding internal cognition. New York: Plenum Press 1998; 232 s.
- Agelink MW, Klimke A, Cordes J, Sanner D, Kavuk I, Malessa R, Klieser E, Baumann B.* A functional-structural model to understand cardiac autonomic nervous system (ANS) dysregulation in affective illness and to elucidate the ANS effects of antidepressive treatment. *Eur J Med Res* 2004; 9: 37-50.
- Agostoni E, Chinnock JE, De Daly MB, Murray JG.* Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat. *J Physiol* 1957; 135: 182-205.
- Akasu T, Nishimura T.* Synaptic transmission and function of parasympathetic ganglia. *Prog Neurobiol* 1995; 45: 459-522.
- Al-Wadei HA, Plummer HK, 3rd, Schuller HM.* Nicotine stimulates pancreatic cancer xenografts by systemic increase in stress neurotransmitters and suppression of the inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid. *Carcinogenesis* 2009; 30: 506-11.
- Alboni P, Alboni M, Bertorelle G.* The origin of vasovagal syncope: to protect the heart or to escape predation? *Clin Auton Res* 2008; 18: 170-8.
- Almuti K, Rimawi R, Spevack D, Ostfeld RJ.* Effects of statins beyond lipid lowering: potential for clinical benefits. *Int J Cardiol* 2006; 109: 7-15.

- Altamura M, Caradonna L, Amati L, Pellegrino NM, Urgesi G, Miniello S.* Splenectomy and sepsis: the role of the spleen in the immune-mediated bacterial clearance. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2001; 23: 153-61.
- Andersson J.* The inflammatory reflex—introduction. *J Intern Med* 2005; 257: 122-5.
- Andresen MC, Doyle MW, Bailey TW, Jin YH.* Differentiation of autonomic reflex control begins with cellular mechanisms at the first synapse within the nucleus tractus solitarius. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37: 549-58.
- Andresen MC, Kunze DL.* Nucleus tractus solitarius—gateway to neural circulatory control. *Annu Rev Physiol* 1994; 56: 93-116.
- Andrews PL, Sanger GJ.* Abdominal vagal afferent neurones: an important target for the treatment of gastrointestinal dysfunction. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2: 650-6.
- Ashton N.* Neurological and humoral control of blood pressure. *Anaesthesia and intensive care medicine* 2007; 8: 221-6.
- Ay I, Lu J, Ay H, Gregory Sorensen A.* Vagus nerve stimulation reduces infarct size in rat focal cerebral ischemia. *Neurosci Lett* 2009; 459: 147-51.
- Azevedo ER, Parker JD.* Parasympathetic control of cardiac sympathetic activity: normal ventricular function versus congestive heart failure. *Circulation* 1999; 100: 274-9.
- Backhed F.* Changes in intestinal microflora in obesity: cause or consequence? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48 Suppl 2: S56-7.
- Ballal MA, Sanford PA.* Physiology of the sphincter of Oddi—the present and the future?—Part 1. *Saudi J Gastroenterol* 2000; 6: 129-46.
- Banks WA, Erickson MA.* The blood-brain barrier and immune function and dysfunction. *Neurobiol Dis* 2010; 37: 26-32.
- Bansal V, Costantini T, Ryu SY, Peterson C, Loomis W, Putnam J, Elicieri B, Baird A, Coimbra R.* Stimulating the central nervous system to prevent intestinal dysfunction after traumatic brain injury. *J Trauma* 2010; 68: 1059-64.

- Bar KJ, Berger S, Metzner M, Boettger MK, Schulz S, Ramachandraiah CT, Terhaar J, Voss A, Yeragani VK, Sauer H. Autonomic dysfunction in unaffected first-degree relatives of patients suffering from schizophrenia. *Schizophr Bull* 2010a; 36: 1050-8.
- Bar KJ, Ebert A, Boettger MK, Merz S, Kiehnopf M, Jochum T, Juckel G, Agelink MW. Is successful electroconvulsive therapy related to stimulation of the vagal system? *J Affect Disord* 2010b; 125: 323-9.
- Bar KJ, Letzsch A, Jochum T, Wagner G, Greiner W, Sauer H. Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2005; 39: 519-27.
- Barr JA, Kiernan JA. Visceral innervation. In: Barr JA, Kiernan JA (Eds). *The Human Nervous System - An Anatomical Viewpoint*. Philadelphia J. B. Lippincott Company 1993; s. 364-76.
- Bartness TJ, Song CK. Brain-adipose tissue neural crosstalk. *Physiol Behav* 2007a; 91: 343-51.
- Bartness TJ, Song CK. Thematic review series: adipocyte biology. Sympathetic and sensory innervation of white adipose tissue. *J Lipid Res* 2007b; 48: 1655-72.
- Bauhofer A, Torossian A. Mechanical vagus nerve stimulation—A new adjunct in sepsis prophylaxis and treatment? *Crit Care Med* 2007; 35: 2868-9.
- Beauchaine TP, Gatzke-Kopp L, Mead HK. Polyvagal Theory and developmental psychopathology: emotion dysregulation and conduct problems from preschool to adolescence. *Biol Psychol* 2007; 74: 174-84.
- Benarroch EE. Paraventricular nucleus, stress response, and cardiovascular disease. *Clin Auton Res* 2005; 15: 254-63.
- Benicky J, Sanchez-Lemus E, Pavel J, Saavedra JM. Anti-inflammatory effects of angiotensin receptor blockers in the brain and the periphery. *Cell Mol Neurobiol* 2009; 29: 781-92.
- Benthem L, Munding TO, Taborsky GJ, Jr. Parasympathetic inhibition of sympathetic neural activity to the pancreas. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E378-81.

- Berger S, Boettger MK, Tancer M, Guinjoan SM, Yeragani VK, Bar KJ. Reduced cardio-respiratory coupling indicates suppression of vagal activity in healthy relatives of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34: 406-11.
- Bernik TR, Friedman SG, Ochani M, DiRaimo R, Susarla S, Czura CJ, Tracey KJ. Cholinergic antiinflammatory pathway inhibition of tumor necrosis factor during ischemia reperfusion. *J Vasc Surg* 2002; 36: 1231-6.
- Bernstein IL. Neutral mediation of food aversions and anorexia induced by tumor necrosis factor and tumors. *Neurosci Biobehav Rev* 1996; 20: 177-81.
- Berthoud HR, Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci* 2000; 85: 1-17.
- Berthoud HR, Patterson LM. Innervation of rat abdominal paraganglia by calretinin-like immunoreactive nerve fibers. *Neurosci Lett* 1996; 210: 115-8.
- Berthoud HR, Powley TL. Characterization of vagal innervation to the rat celiac, suprarenal and mesenteric ganglia. *J Auton Nerv Syst* 1993; 42: 153-69.
- Bhashyam AR, Mogayzel PJ, Jr., Cleary JC, Undem BJ, Kollarik M, Fox J, Laube BL. Vagal control of mucociliary clearance in murine lungs: a study in a chronic preparation. *Auton Neurosci* 2010; 154: 74-8.
- Blackshaw LA, Page AJ, Partosoedarso ER. Acute effects of capsaicin on gastrointestinal vagal afferents. *Neuroscience* 2000; 96: 407-16.
- Blatteis CM, Sehic E, Li S. Pyrogen sensing and signaling: old views and new concepts. *Clin Infect Dis* 2000; 31 Suppl 5: S168-77.
- Boehm S, Kubista H. Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 43-99.
- Bohotin C, Scholsem M, Bohotin V, Franzen R, Schoenen J. Vagus nerve stimulation attenuates heat- and formalin-induced pain in rats. *Neurosci Lett* 2003a; 351: 79-82.

- Bohotin C, Scholsem M, Multon S, Martin D, Bohotin V, Schoenen J.* Vagus nerve stimulation in awake rats reduces formalin-induced nociceptive behaviour and fos-immunoreactivity in trigeminal nucleus caudalis. *Pain* 2003b; 101: 3-12.
- Boland C, Collet V, Laterre E, Lecuivre C, Wittebole X, Laterre PF.* Electrical vagus nerve stimulation and nicotine effects in peritonitis-induced acute lung injury in rats. *Inflammation* 2010; in press.
- Boorboor S.* Integrating the incompatible: The rise of the incorporated immune system. *J Undergrad Res* 2002; 1: 19-27.
- Borgland SL, Labouebe G.* Orexin/hypocretin in psychiatric disorders: present state of knowledge and future potential. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 353-4.
- Borovanský L, Hromada J, Kos J, Zrzavý J, Žlábek K.* Sústavná anatómia človeka. II diel. Martin: Vydavateľstvo Osveta 1979; 440 s.
- Borovikova LV, Ivanova S, Nardi D, Zhang M, Yang H, Ombrellino M, Tracey KJ.* Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation. *Auton Neurosci* 2000; 85: 141-7.
- Bozkurt A, Cakir B, Ercan F, Yegen BC.* Anti-inflammatory effects of leptin and cholecystokinin on acetic acid-induced colitis in rats: role of capsaicin-sensitive vagal afferent fibers. *Regul Pept* 2003; 116: 109-18.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
- Brea D, Sobrino T, Ramos-Cabrera P, Castillo J.* Inflammatory and neuroimmunomodulatory changes in acute cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27 Suppl 1: 48-64.
- Brown AD, Barton DA, Lambert GW.* Cardiovascular abnormalities in patients with major depressive disorder: autonomic mechanisms and implications for treatment. *CNS Drugs* 2009; 23: 583-602.
- Bruchfeld A, Goldstein RS, Chavan S, Patel NB, Rosas-Ballina M, Kohn N, Qureshi AR, Tracey KJ.* Whole blood cytokine attenuation by cholinergic agonists ex vivo and relationship to vagus nerve activity in rheumatoid arthritis. *J Intern Med* 2010; 268: 94-101.
- Buccafusco JJ.* Neuronal nicotinic receptor subtypes: defining therapeutic targets. *Mol Interv* 2004; 4: 285-95.

- Bucinskaite V, Tolessa T, Pedersen J, Rydqvist B, Zerihun L, Holst JJ, Hellstrom PM. Receptor-mediated activation of gastric vagal afferents by glucagon-like peptide-1 in the rat. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 978-e78.
- Buch AN, Coote JH, Townend JN. Mortality, cardiac vagal control and physical training—what's the link? *Exp Physiol* 2002; 87: 423-35.
- Buijs RM, Chun SJ, Nijima A, Romijn HJ, Nagai K. Parasympathetic and sympathetic control of the pancreas: a role for the suprachiasmatic nucleus and other hypothalamic centers that are involved in the regulation of food intake. *J Comp Neurol* 2001; 431: 405-23.
- Buijs RM, van der Vliet J, Garidou ML, Huitinga I, Escobar C. Spleen vagal denervation inhibits the production of antibodies to circulating antigens. *PLoS ONE* 2008; 3: e3152.
- Burns TC, Verfaillie CM, Low WC. Stem cells for ischemic brain injury: a critical review. *J Comp Neurol* 2009; 515: 125-44.
- Burnstock G. Purinergic cotransmission. *Exp Physiol* 2009; 94: 20-4.
- Buttenschoen K, Fathimani K, Buttenschoen DC. Effect of major abdominal surgery on the host immune response to infection. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 259-67.
- Cai B, Chen F, Ji Y, Kiss L, de Jonge WJ, Conejero-Goldberg C, Szabo C, Deitch EA, Ulloa L. Alpha7 cholinergic-agonist prevents systemic inflammation and improves survival during resuscitation. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 3774-85.
- Camilleri M. Evolving concepts of the pathogenesis of irritable bowel syndrome: to treat the brain or the gut? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48 Suppl 2: S46-8.
- Camilleri M, Toouli J, Herrera MF, Kow L, Pantoja JP, Billington CJ, Tweden KS, Wilson RR, Moody FG. Selection of electrical algorithms to treat obesity with intermittent vagal block using an implantable medical device. *Surg Obes Relat Dis* 2009; 5: 224-9; discussion 9-30.
- Camilleri M, Toouli J, Herrera MF, Kulseng B, Kow L, Pantoja JP, Markvik R, Johnsen G, Billington CJ, Moody FG, Knudson MB, Tweden KS, Vollmer M, Wilson RR, Anvari M. Intra-abdominal vagal blocking (VBLOC therapy): clinical results with a new implantable medical device. *Surgery* 2008; 143: 723-31.

- Candia AM, Villacorta H, Jr., Mesquita ET.* Immune-inflammatory activation in heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2007; 89: 183-90, 201-8.
- Cane KN, Anderson CR.* Generating diversity: Mechanisms regulating the differentiation of autonomic neuron phenotypes. *Auton Neurosci* 2009; 151: 17-29.
- Card JP, Sved JC, Craig B, Raizada M, Vazquez J, Sved AF.* Efferent projections of rat rostroventrolateral medulla C1 catecholamine neurons: Implications for the central control of cardiovascular regulation. *J Comp Neurol* 2006; 499: 840-59.
- Carney RM, Freedland KE, Veith RC.* Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. *Psychosom Med* 2005; 67 Suppl 1: S29-33.
- Castanon N, Leonard BE, Neveu PJ, Yirmiya R.* Effects of antidepressants on cytokine production and actions. *Brain Behav Immun* 2002; 16: 569-74.
- Catania A, Arnold J, Macaluso A, Hiltz ME, Lipton JM.* Inhibition of acute inflammation in the periphery by central action of salicylates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 8544-7.
- Catania A, Lonati C, Sordi A, Gatti S.* Detrimental consequences of brain injury on peripheral cells. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 877-84.
- Caulfield MP, Birdsall NJ.* International Union of Pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 279-90.
- Cavaillon JM, Annane D.* Compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS. *J Endotoxin Res* 2006; 12: 151-70.
- Coupland RE, Parker TL, Kesse WK, Mohamed AA.* The innervation of the adrenal gland. III. Vagal innervation. *J Anat* 1989; 163: 173-81.
- Crespilho DM, de Almeida Leme JA, de Mello MA, Luciano E.* Effects of physical training on the immune system in diabetic rats. *Int J Diabetes Dev Ctries* 2010; 30: 33-7.
- Critchley HD, Lewis PA, Orth M, Josephs O, Deichmann R, Trimble MR, Dolan RJ.* Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: behavioral and neural effects on encoding negative material. *Psychosom Med* 2007; 69: 17-22.

- Curtis BM, O'Keefe JH, Jr.* Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 45-54.
- Czura CJ, Tracey KJ.* Autonomic neural regulation of immunity. *J Intern Med* 2005; 257: 156-66.
- Čihák R.* Systema nervosum autonomicum - autonomní nervový systém. In: Čihák R (Ed). *Anatomie 3*. Praha: Grada Publishing 1997; s. 540-56.
- Dampney RA, Polson JW, Potts PD, Hirooka Y, Horiuchi J.* Functional organization of brain pathways subserving the baroreceptor reflex: studies in conscious animals using immediate early gene expression. *Cell Mol Neurobiol* 2003; 23: 597-616.
- Dantzer R, Bluthé RM, Laye S, Bret-Dibat JL, Parnet P, Kelley KW.* Cytokines and sickness behavior. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 586-90.
- Dantzer R, Konsman JP, Bluthé RM, Kelley KW.* Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? *Auton Neurosci* 2000; 85: 60-5.
- Das UN.* Beneficial effect(s) of n-3 fatty acids in cardiovascular diseases: but, why and how? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63: 351-62.
- Das UN.* Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase as possible markers of low-grade systemic inflammation. *Med Sci Monit* 2007a; 13: RA214-21.
- Das UN.* Vagus nerve stimulation, depression, and inflammation. *Neuropsychopharmacology* 2007b; 32: 2053-4.
- Das UN.* Obesity: genes, brain, gut, and environment. *Nutrition* 2010; 26: 459-73.
- Dawkins R.* *The Extended Phenotype*. Oxford: Oxford University Press 1999; 233 s.
- de Haan JJ, Thuijls G, Lubbers T, Hadfoune M, Reisinger K, Heine-man E, Greve JW, Buurman WA.* Protection against early intestinal compromise by lipid-rich enteral nutrition through cholecystokinin receptors. *Crit Care Med* 2010; 38: 1592-7.

- De Herdt V, De Waele J, Raedt R, Wyckhuys T, El Tahry R, Vonck K, Wadman W, Boon P.* Modulation of seizure threshold by vagus nerve stimulation in an animal model for motor seizures. *Acta Neurol Scand* 2010; 121: 271-6.
- De Herdt V, Puimege L, De Waele J, Raedt R, Wyckhuys T, El Tahry R, Libert C, Wadman W, Boon P, Vonck K.* Increased rat serum corticosterone suggests immunomodulation by stimulation of the vagal nerve. *J Neuroimmunol* 2009; 212: 102-5.
- de Jonge WJ, Ulloa L.* The alpha7 nicotinic acetylcholine receptor as a pharmacological target for inflammation. *Br J Pharmacol* 2007; 151: 915-29.
- de Jonge WJ, van der Zanden EP, The FO, Boeckxstaens GE.* The vagal anti-inflammatory pathway prevents postoperative ileus by nicotinic acetylcholine receptor activation on intestinal macrophages. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2006; 18: A7.
- De La Garza R, 2nd.* Endotoxin- or pro-inflammatory cytokine-induced sickness behavior as an animal model of depression: focus on anhedonia. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 761-70.
- De La Garza R, 2nd, Asnis GM, Fabrizio KR, Pedrosa E.* Acute diclofenac treatment attenuates lipopolysaccharide-induced alterations to basic reward behavior and HPA axis activation in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 179: 356-65.
- De La Garza R, 2nd, Fabrizio KR, Radoi GE, Vlad T, Asnis GM.* The non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac sodium attenuates lipopolysaccharide-induced alterations to reward behavior and corticosterone release. *Behav Brain Res* 2004; 149: 77-85.
- Deans C, Wigmore SJ.* Systemic inflammation, cachexia and prognosis in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 265-9.
- Denes A, Thornton P, Rothwell NJ, Allan SM.* Inflammation and brain injury: acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 708-23.
- Diego MA, Field T.* Moderate pressure massage elicits a parasympathetic nervous system response. *Int J Neurosci* 2009; 119: 630-8.
- Dinan TG.* Inflammatory markers in depression. *Curr Opin Psychiatry* 2009; 22: 32-6.

- Dirnagl U, Schwab JM.* Brain-immune interactions in acute and chronic brain disorders. *Neuroscience* 2009; 158: 969-71.
- Dixon KD, Williams FE, Wiggins RL, Pavelka J, Lucente J, Bellinger LL, Gietzen DW.* Differential effects of selective vagotomy and tropisetron in aminoprivic feeding. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: R997-R1009.
- Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC.* Adult epilepsy. *Lancet* 2006; 367: 1087-100.
- Eglen RM.* Muscarinic receptor subtype pharmacology and physiology. *Prog Med Chem* 2005; 43: 105-36.
- Elghozi JL, Julien C.* Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 337-47.
- Evans DH, Murray JG.* Histological and functional studies on the fibre composition of the vagus nerve of the rabbit. *J Anat* 1954; 88: 320-37.
- Feinstein DL, Heneka MT, Gavriluk V, Dello Russo C, Weinberg G, Galea E.* Noradrenergic regulation of inflammatory gene expression in brain. *Neurochem Int* 2002; 41: 357-65.
- Feldman R.* The development of regulatory functions from birth to 5 years: insights from premature infants. *Child Dev* 2009; 80: 544-61.
- Ferencik M, Stvrtinova V, Hulin I, Novak M.* Inflammation—a lifelong companion. Attempt at a non-analytical holistic view. *Folia Microbiol (Praha)* 2007; 52: 159-73.
- Field T, Diego M.* Vagal activity, early growth and emotional development. *Infant Behav Dev* 2008; 31: 361-73.
- Finger S.* Origins of neuroscience. Oxford: Oxford University Press 2001; 462 s.
- Forsythe P, Sudo N, Dinan T, Taylor VH, Bienenstock J.* Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 9-16.
- Fox EA, Murphy MC.* Factors regulating vagal sensory development: potential role in obesities of developmental origin. *Physiol Behav* 2008; 94: 90-104.

- Fredericks CA, Drabant EM, Edge MD, Tillie JM, Hallmayer J, Ramel W, Kuo JR, Mackey S, Gross JJ, Dhabhar FS. Healthy young women with serotonin transporter 5T polymorphism show a pro-inflammatory bias under resting and stress conditions. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 350-7.
- Fujibayashi M, Matsumoto T, Kishida I, Kimura T, Ishii C, Ishii N, Moritani T. Autonomic nervous system activity and psychiatric severity in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 63: 538-45.
- Fujimoto K, Iwakiri R, Utsumi H, Kojima M, Ishibashi S, Wu B, Sakata H, Noda T. Effect of the central nervous system on mucosal growth and apoptosis in the small intestine. *Digestion* 2001; 63 Suppl 1: 108-11.
- Furness JB. The enteric nervous system. Massachusetts: Blackwell Publishing 2006; 274 s.
- Furness JB, Koopmans HS, Robbins HL, Clerc N, Tobin JM, Morris MJ. Effects of vagal and splanchnic section on food intake, weight, serum leptin and hypothalamic neuropeptide Y in rat. *Auton Neurosci* 2001; 92: 28-36.
- Galea E, Heneka MT, Dello Russo C, Feinstein DL. Intrinsic regulation of brain inflammatory responses. *Cell Mol Neurobiol* 2003; 23: 625-35.
- Galetta F, Franzoni F, Fallahi P, Tocchini L, Graci F, Carpi A, Antonelli A, Santoro G. Effect of telmisartan on QT interval variability and autonomic control in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Biomed Pharmacother* 2010; 64: 516-20.
- Gallowitsch-Puerta M, Pavlov VA. Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Life Sci* 2007; 80: 2325-9.
- Gamboa-Esteves FO, Tavares I, Almeida A, Batten TF, McWilliam PN, Lima D. Projection sites of superficial and deep spinal dorsal horn cells in the nucleus tractus solitarii of the rat. *Brain Res* 2001; 921: 195-205.
- Ganong WF. Přehled lékařské fyziologie. Dvacáté vydání. Praha: Galén 2005; 890 s.

- Gao Z, Muller MH, Karpitschka M, Mittler S, Kasperek MS, Renz B, Sibaev A, Glatzle J, Li Y, Kreis ME. Role of the vagus nerve on the development of postoperative ileus. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 407-11.
- Garcia GE, Ma SX, Feng L. Acupuncture and kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12: 282-91.
- Gautron L, Layé S. Neurobiology of inflammation-associated anorexia. *Front Neuropharmacol* 2010; 1: 1-10.
- Geerling JC, Shin JW, Chimenti PC, Loewy AD. Paraventricular hypothalamic nucleus: Axonal projections to the brainstem. *J Comp Neurol* 2009; 518: 1460-99.
- George MS, Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 301-16.
- George MS, Nahas Z, Borckardt JJ, Anderson B, Burns C, Kose S, Short EB. Vagus nerve stimulation for the treatment of depression and other neuropsychiatric disorders. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 63-74.
- George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, Lisanby S, Burt T, Goldman J, Ballenger JC. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 287-95.
- Gerendai I, Toth IE, Boldogkoi Z, Medveczky I, Halasz B. CNS structures presumably involved in vagal control of ovarian function. *J Auton Nerv Syst* 2000; 80: 40-5.
- Ghia JE, Blennerhassett P, Collins SM. Impaired parasympathetic function increases susceptibility to inflammatory bowel disease in a mouse model of depression. *J Clin Invest* 2008; 118: 2209-18.
- Ghia JE, Blennerhassett P, El-Sharkawy RT, Collins SM. The protective effect of the vagus nerve in a murine model of chronic relapsing colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 293: G711-8.
- Ghia JE, Blennerhassett P, Kumar-Ondiveeran H, Verdu EF, Collins SM. The vagus nerve: a tonic inhibitory influence associated with inflammatory bowel disease in a murine model. *Gastroenterology* 2006; 131: 1122-30.

- Gibbins IL, Morris JL.* Structure of peripheral synapses: autonomic ganglia. *Cell Tissue Res* 2006; 326: 205-20.
- Gidron Y, Kupper N, Kwaijtaal M, Winter J, Denollet J.* Vagus-brain communication in atherosclerosis-related inflammation: a neuroimmunomodulation perspective of CAD. *Atherosclerosis* 2007; 195: e1-9.
- Gil K, Bugajski A, Kurnik M, Zaraska W, Thor P.* Physiological and morphological effects of long-term vagal stimulation in diet induced obesity in rats. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 Suppl 3: 61-6.
- Giuliani D, Ottani A, Altavilla D, Bazzani C, Squadrito F, Guarini S.* Melanocortins and the cholinergic anti-inflammatory pathway In: Catania A (Ed). *Multiple cellular actions of melanocortins and their potential as therapeutic agents*: Landes Bioscience 2010; s. 1-17.
- Goehler LE, Gaykema RP, Hansen MK, Anderson K, Maier SF, Watkins LR.* Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway. *Auton Neurosci* 2000; 85: 49-59.
- Goehler LE, Lyte M, Gaykema RP.* Infection-induced viscerosensory signals from the gut enhance anxiety: implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 721-6.
- Goehler LE, Park SM, Opitz N, Lyte M, Gaykema RP.* Campylobacter jejuni infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 354-66.
- Goldsmith RL, Bloomfield DM, Rosenwinkel ET.* Exercise and autonomic function. *Coron Artery Dis* 2000; 11: 129-35.
- Goldstein B.* On the importance of sympathovagal balance. *Crit Care Med* 2001a; 29: 1483-4.
- Goldstein DS.* The autonomic nervous system in health and disease. New York: Marcel Dekker, Inc. 2001b; 618 s.
- Gordon T, Stein RB, Thomas CK.* Organization of motor units following cross-reinnervation of antagonistic muscles in the cat hind limb. *J Physiol* 1986; 374: 443-56.
- Goyal M, Jaseja H, Verma N.* Increased parasympathetic tone as the underlying cause of asthma: a hypothesis. *Med Hypotheses* 2010; 74: 661-4.

- Grigorean VT, Sandu AM, Popescu M, Iacobini MA, Stoian R, Neascu C, Strambu V, Popa F. Cardiac dysfunctions following spinal cord injury. *J Med Life* 2009; 2: 133-45.
- Grill HJ. Distributed neural control of energy balance: contributions from hindbrain and hypothalamus. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14 Suppl 5: 216S-21S.
- Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 493-500.
- Grundy D. Signalling the state of the digestive tract. *Auton Neurosci* 2006; 125: 76-80.
- Guarini S, Altavilla D, Cainazzo MM, Giuliani D, Bigiani A, Marini H, Squadrito G, Minutoli L, Bertolini A, Marini R, Adamo EB, Venuti FS, Squadrito F. Efferent vagal fibre stimulation blunts nuclear factor-kappaB activation and protects against hypovolemic hemorrhagic shock. *Circulation* 2003; 107: 1189-94.
- Guarini S, Cainazzo MM, Giuliani D, Mioni C, Altavilla D, Marini H, Bigiani A, Ghiaroni V, Passaniti M, Leone S, Bazzani C, Caputi AP, Squadrito F, Bertolini A. Adrenocorticotropin reverses hemorrhagic shock in anesthetized rats through the rapid activation of a vagal anti-inflammatory pathway. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 357-65.
- Gutierrez M, Merino JJ, de Lecinana MA, Diez-Tejedor E. Cerebral protection, brain repair, plasticity and cell therapy in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27 Suppl 1: 177-86.
- Gwilt CR, Donnelly LE, Rogers DF. The non-neuronal cholinergic system in the airways: an unappreciated regulatory role in pulmonary inflammation? *Pharmacol Ther* 2007; 115: 208-22.
- Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, Ziegler MG, Dimsdale JE. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology* 2008; 33: 1305-12.
- Hall WC, White LE. The visceral motor system. In: Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A-S, McNamara JO, White LE (Eds). *Neuroscience*. Sunderland: Sinauer Associates 2008; s. 513-41.

- Hamer M, Molloy GJ, de Oliveira C, Demakakos P. Persistent depressive symptomatology and inflammation: to what extent do health behaviours and weight control mediate this relationship? *Brain Behav Immun* 2009; 23: 413-8.
- Hansen K, Singer DB. Asplenic-hyposplenic overwhelming sepsis: postsplenectomy sepsis revisited. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4: 105-21.
- Hansen MK, Daniels S, Goehler LE, Gaykema RP, Maier SF, Watkins LR. Subdiaphragmatic vagotomy does not block intraperitoneal lipopolysaccharide-induced fever. *Auton Neurosci* 2000; 85: 83-7.
- Hansen MK, O'Connor KA, Goehler LE, Watkins LR, Maier SF. The contribution of the vagus nerve in interleukin-1beta-induced fever is dependent on dose. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R929-34.
- Harmer CJ, Goodwin GM, Cowen PJ. Why do antidepressants take so long to work? A cognitive neuropsychological model of antidepressant drug action. *Br J Psychiatry* 2009; 195: 102-8.
- Hasan W, Smith PG. Nerve growth factor expression in parasympathetic neurons: regulation by sympathetic innervation. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 4391-7.
- Hastings PD, Nuselovici JN, Utendale WT, Coutya J, McShane KE, Sullivan C. Applying the polyvagal theory to children's emotion regulation: Social context, socialization, and adjustment. *Biol Psychol* 2008; 79: 299-306.
- Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: the dual hit theory revisited. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1170: 615-22.
- Haxhiu MA, Loewy AD. Central connections of the motor and sensory vagal systems innervating the trachea. *J Auton Nerv Syst* 1996; 57: 49-56.
- Helke CJ, Rabchevsky A. Axotomy alters putative neurotransmitters in visceral sensory neurons of the nodose and petrosal ganglia. *Brain Res* 1991; 551: 44-51.
- Henkel JS, Beers DR, Zhao W, Appel SH. Microglia in ALS: the good, the bad, and the resting. *J Neuroimmune Pharmacol* 2009; 4: 389-98.

- Hermann GE, Emch GS, Tovar CA, Rogers RC. c-Fos generation in the dorsal vagal complex after systemic endotoxin is not dependent on the vagus nerve. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 280: R289-99.
- Hermann GE, Holmes GM, Rogers RC. TNF(alpha) modulation of visceral and spinal sensory processing. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 1391-409.
- Hermann GE, Rogers RC. TNFalpha: a trigger of autonomic dysfunction. *Neuroscientist* 2008; 14: 53-67.
- Hermann GE, Rogers RC. TNF activates astrocytes and catecholaminergic neurons in the solitary nucleus: implications for autonomic control. *Brain Res* 2009; 1273: 72-82.
- Hernandez CM, Kaye R, Zheng H, Sweatt JD, Dineley KT. Loss of alpha7 Nicotinic Receptors Enhances beta-Amyloid Oligomer Accumulation, Exacerbating Early-Stage Cognitive Decline and Septohippocampal Pathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Neurosci* 2010; 30: 2442-53.
- Herring N, Lokale MN, Danson EJ, Heaton DA, Paterson DJ. Neuropeptide Y reduces acetylcholine release and vagal bradycardia via a Y2 receptor-mediated, protein kinase C-dependent pathway. *J Mol Cell Cardiol* 2008; 44: 477-85.
- Herring N, Paterson DJ. Neuromodulators of peripheral cardiac sympatho-vagal balance. *Exp Physiol* 2009; 94: 46-53.
- Higuchi S, Morgan DA, Mark AL. Contrasting reflex effects of chemosensitive and mechanosensitive vagal afferents. *Hypertension* 1988; 11: 674-9.
- Hillsley K, Grundy D. Serotonin and cholecystokinin activate different populations of rat mesenteric vagal afferents. *Neurosci Lett* 1998; 255: 63-6.
- Hoeger S, Bergstraesser C, Selhorst J, Fontana J, Birck R, Waldherr R, Beck G, Sticht C, Seelen MA, van Son WJ, Leuvenink H, Ploeg R, Schnuelle P, Yard BA. Modulation of brain dead induced inflammation by vagus nerve stimulation. *Am J Transplant* 2010; 10: 477-89.
- Holzer P, Schicho R, Holzer-Petsche U, Lippe IT. The gut as a neurological organ. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113: 647-60.

- Hotujac L, Kuzman MR.* Vagus nerve stimulation in the treatment of pharmacoresistant depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29.
- Houghton J, Morozov A, Smirnova I, Wang TC.* Stem cells and cancer. *Semin Cancer Biol* 2007; 17: 191-203.
- Huang FL, Zhuo H, Sinclair C, Goldstein ME, McCabe JT, Helke CJ.* Peripheral deafferentation alters calcitonin gene-related peptide mRNA expression in visceral sensory neurons of the nodose and petrosal ganglia. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 22: 290-8.
- Hughes DT, Sperandio V.* Inter-kingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 111-20.
- Husted TL, Lentsch AB.* Anti-inflammatory approaches to the prevention of ischemia/reperfusion injury in solid organ transplantation. *Curr Opin Investig Drugs* 2005; 6: 508-12.
- Huston JM, Gallowitsch-Puerta M, Ochani M, Ochani K, Yuan R, Rosas-Ballina M, Ashok M, Goldstein RS, Chavan S, Pavlov VA, Metz CN, Yang H, Czura CJ, Wang H, Tracey KJ.* Transcutaneous vagus nerve stimulation reduces serum high mobility group box 1 levels and improves survival in murine sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35: 2762-8.
- Huston JM, Ochani M, Rosas-Ballina M, Liao H, Ochani K, Pavlov VA, Gallowitsch-Puerta M, Ashok M, Czura CJ, Foxwell B, Tracey KJ, Ulloa L.* Splenectomy inactivates the cholinergic antiinflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *J Exp Med* 2006; 203: 1623-8.
- Chae JH, Nahas Z, Lomarev M, Denslow S, Lorberbaum JP, Bohning DE, George MS.* A review of functional neuroimaging studies of vagus nerve stimulation (VNS). *J Psychiatr Res* 2003; 37: 443-55.
- Chambers AS, Allen JJ.* Vagal tone as an indicator of treatment response in major depression. *Psychophysiology* 2002; 39: 861-4.
- Chang CS, Ko CW, Lien HC, Chou MC.* Varying postprandial abdominovagal and cardiovagal activity in normal subjects. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 546-51.
- Chang HY, Mashimo H, Goyal RK.* Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflex? IV. Current concepts of vagal efferent projections to the gut. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284: G357-66.

- Chang JS, Yoo CS, Yi SH, Hong KH, Oh HS, Hwang JY, Kim SG, Ahn YM, Kim YS. Differential pattern of heart rate variability in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 991-5.
- Chen CY, Bonham AC, Schelegle ES, Gershwin LJ, Plopper CG, Joad JP. Extended allergen exposure in asthmatic monkeys induces neuroplasticity in nucleus tractus solitarius. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 557-62.
- Cheng G, Zhu H, Zhou X, Qu J, Ashwell KW, Paxinos G. Development of the human dorsal nucleus of the vagus. *Early Hum Dev* 2008; 84: 15-27.
- Cheng Z, Powley TL. Nucleus ambiguus projections to cardiac ganglia of rat atria: an anterograde tracing study. *J Comp Neurol* 2000; 424: 588-606.
- Cheng Z, Powley TL, Schwaber JS, Doyle FJ, 3rd. Vagal afferent innervation of the atria of the rat heart reconstructed with confocal microscopy. *J Comp Neurol* 1997; 381: 1-17.
- Chowdhury P, Udupa KB. Nicotine as a mitogenic stimulus for pancreatic acinar cell proliferation. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7428-32.
- Christensen JH, Schmidt EB. Autonomic nervous system, heart rate variability and n-3 fatty acids. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007; 8 Suppl 1: S19-22.
- Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 374-81.
- Ikeda O, Ozaki M, Murata S, Matsuo R, Nakano Y, Watanabe M, Hidakura K, Myronovych A, Kawasaki T, Kohno K, Ohkohchi N. Autonomic regulation of liver regeneration after partial hepatectomy in mice. *J Surg Res* 2009; 152: 218-23.
- Illman J, Corringham R, Robinson D, Jr., Davis HM, Rossi JF, Cella D, Trikha M. Are inflammatory cytokines the common link between cancer-associated cachexia and depression? *J Support Oncol* 2005; 3: 37-50.
- Izci Y. Splenectomy may be a prophylactic treatment for cerebral ischemia? *Med Hypotheses* 2010; 75: 347-9.

- Jae SY, Heffernan KS, Park SH, Jung SH, Yoon ES, Kim EJ, Ahn ES, Fernhall B.* Does an acute inflammatory response temporarily attenuate parasympathetic reactivation? *Clin Auton Res* 2010; 20: 229-33.
- Jae SY, Heffernan KS, Yoon ES, Lee MK, Fernhall B, Park WH.* The inverse association between cardiorespiratory fitness and C-reactive protein is mediated by autonomic function: a possible role of the cholinergic antiinflammatory pathway. *Mol Med* 2009; 15: 291-6.
- Jan BU, Coyle SM, Macor MA, Reddell M, Calvano SE, Lowry SF.* Relationship of basal heart rate variability to in vivo cytokine responses after endotoxin exposure. *Shock* 2010; 33: 363-8.
- Jan BU, Coyle SM, Oikawa LO, Lu SE, Calvano SE, Lehrer PM, Lowry SF.* Influence of acute epinephrine infusion on endotoxin-induced parameters of heart rate variability: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2009; 249: 750-6.
- Jankowska EA, Ponikowski P, Piepoli MF, Banasiak W, Anker SD, Poole-Wilson PA.* Autonomic imbalance and immune activation in chronic heart failure - pathophysiological links. *Cardiovasc Res* 2006; 70: 434-45.
- Jankowski P, Safar ME, Benetos A.* Pleiotropic effects of drugs inhibiting the renin-angiotensin-aldosterone system. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 571-84.
- Janszky I, Ericson M, Lekander M, Blom M, Buhlin K, Georgiades A, Ahnve S.* Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart disease. *J Intern Med* 2004; 256: 421-8.
- Jarvinen MK, Powley TL.* Dorsal motor nucleus of the vagus neurons: a multivariate taxonomy. *J Comp Neurol* 1999; 403: 359-77.
- Jaseja H.* EEG-desynchronization as the major mechanism of anti-epileptic action of vagal nerve stimulation in patients with intractable seizures: clinical neurophysiological evidence. *Med Hypotheses* 2010; 74: 855-6.
- Jänig W.* Vagal afferents and visceral pain. In: Undem BJ, Weinreich D (Eds). *Advances in vagal afferent neurobiology*. Boca Raton: Taylor & Francis 2005; s. 465-93.

- Jänig W. The integrative action of the autonomic nervous system. Neurobiology of homeostasis. Cambridge: Cambridge University Press 2006; 610 s.
- Johnston GR, Webster NR. Cytokines and the immunomodulatory function of the vagus nerve. *Br J Anaesth* 2009; 102: 453-62.
- Kalia M. Early ontogeny of the vagus nerve: an analysis of the medulla oblongata and cervical spinal cord of the postnatal rat. *Neurochem Int* 1992; 20: 119-28.
- Kalsbeek A, Foppen E, Scholij I, Van Heijningen C, van der Vliet J, Fliers E, Buijs RM. Circadian control of the daily plasma glucose rhythm: an interplay of GABA and glutamate. *PLoS ONE* 2008; 3: e3194.
- Karimi K, Bienenstock J, Wang L, Forsythe P. The vagus nerve modulates CD4+ T cell activity. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 316-23.
- Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. Angiotensin II attenuates myocardial interstitial acetylcholine release in response to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H2516-22.
- Kawagishi K, Fukushima N, Yokouchi K, Sumitomo N, Kakegawa A, Moriizumi T. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive fibers in the human vagus nerve. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 1023-6.
- Kawano H, Okada R, Yano K. Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart. *Heart Vessels* 2003; 18: 32-9.
- Kawashima K, Fujii T. Extraneuronal cholinergic system in lymphocytes. *Pharmacol Ther* 2000; 86: 29-48.
- Kawashima T. The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. *Anat Embryol (Berl)* 2005; 209: 425-38.
- Keita AV, Soderholm JD. The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factors. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 718-33.
- Kenis G, Maes M. Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 401-12.
- Kerman IA, Yates BJ. Patterning of somatosympathetic reflexes. *Am J Physiol* 1999; 277: R716-24.

- Khairova RA, Machado-Vieira R, Du J, Manji HK.* A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 561-78.
- Khatab K, Khatab AA, Ortak J, Richardt G, Bonnemeier H.* Iyengar yoga increases cardiac parasympathetic nervous modulation among healthy yoga practitioners. *Evid Based Complement Alternat Med* 2007; 4: 511-7.
- Khurana S, Shah N, Cheng K, Shiu B, Samimi R, Belo A, Shant J, Drachenberg C, Wess J, Raufman JP.* Scopolamine treatment and muscarinic receptor subtype-3 gene ablation augment azoxymethane-induced murine liver injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2010; 333: 639-49.
- Khush KK, Waters DD.* Effects of statin therapy on the development and progression of heart failure: mechanisms and clinical trials. *J Card Fail* 2006; 12: 664-74.
- Kiank C, Tache Y, Larauche M.* Stress-related modulation of inflammation in experimental models of bowel disease and post-infectious irritable bowel syndrome: role of corticotropin-releasing factor receptors. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 41-8.
- Kiba T.* The role of the autonomic nervous system in liver regeneration and apoptosis—recent developments. *Digestion* 2002; 66: 79-88.
- Kiba T, Kintaka Y, Suzuki Y, Ishizuka N, Ishigaki Y, Inoue S.* Gene expression profiling in rat pancreas after ventromedial hypothalamic lesioning. *Pancreas* 2010; 39: 627-32.
- Kiba T, Kintaka Y, Suzuki Y, Nakata E, Ishigaki Y, Inoue S.* Gene expression profiling in rat liver after VMH lesioning. *Exp Biol Med* (Maywood) 2009; 234: 758-63.
- Kiba T, Tanaka K, Numata K, Hoshino M, Misugi K, Inoue S.* Ventromedial hypothalamic lesion-induced vagal hyperactivity stimulates rat pancreatic cell proliferation. *Gastroenterology* 1996; 110: 885-93.
- Kiecolt-Glaser JK.* Stress, food, and inflammation: psychoneuroimmunology and nutrition at the cutting edge. *Psychosom Med* 2010; 72: 365-9.
- Kiernan JA.* Barr's The human nervous system. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2009; 425 s.
- Kim SK, Bae H.* Acupuncture and immune modulation. *Auton Neurosci* 2010; 157: 38-41.

- Kintaka Y, Osaka T, Suzuki Y, Hashiguchi T, Nijima A, Kageyama H, Fumiko T, Shioda S, Inoue S. Effects of gastric vagotomy on visceral cell proliferation induced by ventromedial hypothalamic lesions: role of vagal hyperactivity. *J Mol Neurosci* 2009; 38: 243-9.
- Kleinig TJ, Vink R. Suppression of inflammation in ischemic and hemorrhagic stroke: therapeutic options. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 294-301.
- Kollarik M, Ru F, Brozmanova M. Vagal afferent nerves with the properties of nociceptors. *Auton Neurosci* 2010; 153: 12-20.
- Komisaruk BR, Whipple B. Love as sensory stimulation: physiological consequences of its deprivation and expression. *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 927-44.
- Komisaruk BR, Whipple B, Crawford A, Liu WC, Kalnin A, Mosier K. Brain activation during vaginocervical self-stimulation and orgasm in women with complete spinal cord injury: fMRI evidence of mediation by the vagus nerves. *Brain Res* 2004; 1024: 77-88.
- Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2004; 55: 137-54.
- Kox M, Hoedemaekers AW, Pickkers P, van der Hoeven JG, Pompe JC. A possible role for the cholinergic anti-inflammatory pathway in increased mortality observed in critically ill patients receiving nicotine replacement therapy. *Crit Care Med* 2007; 35: 2468-9; author reply 9.
- Kox M, Pompe JC, Pickkers P, Hoedemaekers CW, van Vugt AB, van der Hoeven JG. Increased vagal tone accounts for the observed immune paralysis in patients with traumatic brain injury. *Neurology* 2008; 70: 480-5.
- Kral JG, Paez W, Wolfe BM. Vagal nerve function in obesity: therapeutic implications. *World J Surg* 2009; 33: 1995-2006.
- Kraus T, Hosl K, Kiess O, Schanze A, Kornhuber J, Forster C. BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm* 2007; 114: 1485-93.
- Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature* 2008; 455: 894-902.

- Kubista H, Boehm S.* Molecular mechanisms underlying the modulation of exocytotic noradrenaline release via presynaptic receptors. *Pharmacol Ther* 2006; 112: 213-42.
- Kukanova B, Mravec B.* Complex intracardiac nervous system. *Bratisl Lek Listy* 2006; 107: 45-51.
- Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Gill LE.* Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55: 716-20.
- La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G.* Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008; 13: 191-207.
- Lang UE, Bajbouj M, Gallinat J, Hellweg R.* Brain-derived neurotrophic factor serum concentrations in depressive patients during vagus nerve stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 187: 56-9.
- Langer SZ.* 25 years since the discovery of presynaptic receptors: present knowledge and future perspectives. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 95-9.
- Langer SZ.* Presynaptic autoreceptors regulating transmitter release. *Neurochem Int* 2008; 52: 26-30.
- Langer SZ, Hicks PE.* Physiology of the sympathetic nerve ending. *Br J Anaesth* 1984; 56: 689-700.
- Latour MG, Cardin S, Helie R, Yamaguchi N, Lavoie JM.* Effect of hepatic vagotomy on plasma catecholamines during exercise-induced hypoglycemia. *J Appl Physiol* 1995; 78: 1629-34.
- Lauer MS.* Autonomic function and prognosis. *Cleve Clin J Med* 2009; 76 Suppl 2: S18-22.
- Lawrence AJ, Watkins D, Jarrott B.* Visualization of beta-adrenoceptor binding sites on human inferior vagal ganglia and their axonal transport along the rat vagus nerve. *J Hypertens* 1995; 13: 631-5.
- Lee AH, Afessa B.* The association of nicotine replacement therapy with mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 2007; 35: 1517-21.
- Lee S, Lee MS, Choi JY, Lee SW, Jeong SY, Ernst E.* Acupuncture and heart rate variability: a systematic review. *Auton Neurosci* 2010a; 155: 5-13.

- Lee ST, Chu K, Jung KH, Kang KM, Kim JH, Bahn JJ, Jeon D, Kim M, Lee SK, Roh JK. Cholinergic anti-inflammatory pathway in intracerebral hemorrhage. *Brain Res* 2010b; 1309: 164-71.
- Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim SJ, Kim DH, Kang KM, Hong NH, Kim JH, Ban JJ, Park HK, Kim SU, Park CG, Lee SK, Kim M, Roh JK. Anti-inflammatory mechanism of intravascular neural stem cell transplantation in haemorrhagic stroke. *Brain* 2008; 131: 616-29.
- Leonard BE. Changes in the immune system in depression and dementia: causal or co-incidental effects? *Int J Dev Neurosci* 2001; 19: 305-12.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444: 1022-3.
- Li H, Yang TD. Vagus nerve stimulation may be used in the therapy of myocarditis. *Med Hypotheses* 2009; 73: 725-7.
- Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 2004; 109: 120-4.
- Li Q, Withoff S, Verma IM. Inflammation-associated cancer: NF-kappaB is the lynchpin. *Trends Immunol* 2005; 26: 318-25.
- Licinio J, Wong ML. Pathways and mechanisms for cytokine signaling of the central nervous system. *J Clin Invest* 1997; 100: 2941-7.
- Lindstrom JM. Nicotinic acetylcholine receptors of muscles and nerves: comparison of their structures, functional roles, and vulnerability to pathology. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 998: 41-52.
- Lipinski MJ, Abbate A, Fuster V, Vetrovec GW. Drug insight: statins for nonischemic heart failure—evidence and potential mechanisms. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 196-205.
- Liu C, Shen FM, Le YY, Kong Y, Liu X, Cai GJ, Chen AF, Su DF. Antishock effect of anisodamine involves a novel pathway for activating alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *Crit Care Med* 2009; 37: 634-41.
- Loffelholz K. Brain choline has a typical precursor profile. *J Physiol Paris* 1998; 92: 235-9.

- Loram LC, Harrison JA, Chao L, Taylor FR, Reddy A, Travis CL, Giffard R, Al-Abed Y, Tracey K, Maier SF, Watkins LR. Intrathecal injection of an alpha seven nicotinic acetylcholine receptor agonist attenuates gp120-induced mechanical allodynia and spinal pro-inflammatory cytokine profiles in rats. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 959-67.
- Lubbers T, Buurman W, Luyer M. Controlling postoperative ileus by vagal activation. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1683-7.
- Lukas RJ, Changeux JP, Le Novere N, Albuquerque EX, Balfour DJ, Berg DK, Bertrand D, Chiappinelli VA, Clarke PB, Collins AC, Dani JA, Grady SR, Kellar KJ, Lindstrom JM, Marks MJ, Quik M, Taylor PW, Wonnacott S. International Union of Pharmacology. XX. Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 397-401.
- Lulic D, Ahmadian A, Baaj AA, Benbadis SR, Vale FL. Vagus nerve stimulation. *Neurosurg Focus* 2009; 27: E5.
- Lydiard RB. Irritable bowel syndrome, anxiety, and depression: what are the links? *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 8: 38-45; discussion 6-7.
- Mabbott NA, MacPherson GG. Prions and their lethal journey to the brain. *Nat Rev Microbiol* 2006; 4: 201-11.
- Mabley JG, Pacher P, Szabo C. Activation of the cholinergic antiinflammatory pathway reduces ricin-induced mortality and organ failure in mice. *Mol Med* 2009; 15: 166-72.
- Mac Grory B, O'Connor ET, O'Halloran KD, Jones JF. The effect of pro-inflammatory cytokines on the discharge rate of vagal nerve paranglia in the rat. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 171: 122-7.
- Maeda A, Ebata T, Matsunaga K, Kanemoto H, Bando E, Yamaguchi S, Furukawa H, Uesaka K. Primary liver cancer with bidirectional differentiation into hepatocytes and biliary epithelium. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12: 484-7.
- Maes M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29: 287-91.

- Maley BE.* Immunohistochemical localization of neuropeptides and neurotransmitters in the nucleus solitarius. *Chem Senses* 1996; 21: 367-76.
- Manta S, Dong J, Debonnel G, Blier P.* Optimization of vagus nerve stimulation parameters using the firing activity of serotonin neurons in the rat dorsal raphe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 250-5.
- Manzella D, Paolisso G.* Cardiac autonomic activity and Type II diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 2005; 108: 93-9.
- Mari D, Di Berardino F, Cugno M.* Chronic heart failure and the immune system. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 23: 325-40.
- Marsland AL, Gianaros PJ, Prather AA, Jennings JR, Neumann SA, Manuck SB.* Stimulated production of proinflammatory cytokines covaries inversely with heart rate variability. *Psychosom Med* 2007; 69: 709-16.
- Masi CM, Hawkley LC, Rickett EM, Cacioppo JT.* Respiratory sinus arrhythmia and diseases of aging: obesity, diabetes mellitus, and hypertension. *Biol Psychol* 2007; 74: 212-23.
- Mathur N, Pedersen BK.* Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators Inflamm* 2008; 2008: 109502.
- Matthay MA, Ware LB.* Can nicotine treat sepsis? *Nat Med* 2004; 10: 1161-2.
- Mayer EA, Tillisch K, Bradesi S.* Review article: modulation of the brain-gut axis as a therapeutic approach in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 919-33.
- Mayne RG, Armstrong WE, Crowley WR, Bealer SL.* Cytoarchitectonic analysis of Fos-immunoreactivity in brainstem neurones following visceral stimuli in conscious rats. *J Neuroendocrinol* 1998; 10: 839-47.
- McColl BW, Allan SM, Rothwell NJ.* Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke. *Neuroscience* 2009; 158: 1049-61.
- McCorry LK.* Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ* 2007; 71: 78.
- McKittrick DJ, Calaresu FR.* Nucleus ambiguus inhibits activity of cardiovascular units in RVLM. *Brain Res* 1996; 742: 203-10.
- Miao FJ, Janig W, Jasmin L, Levine JD.* Spino-bulbo-spinal pathway mediating vagal modulation of nociceptive-neuroendocrine control of inflammation in the rat. *J Physiol* 2001; 532: 811-22.

- Miceli PC, Jacobson K.* Cholinergic pathways modulate experimental dinitrobenzene sulfonic acid colitis in rats. *Auton Neurosci* 2003; 105: 16-24.
- Milby AH, Halpern CH, Baltuch GH.* Vagus nerve stimulation for epilepsy and depression. *Neurotherapeutics* 2008; 5: 75-85.
- Milovanovic B, Stojanovic L, Milicevik N, Vasic K, Bjelakovic B, Krotin M.* Cardiac autonomic dysfunction in patients with systemic lupus, rheumatoid arthritis and sudden death risk. *Srp Arh Celok Lek* 2010; 138: 26-32.
- Ming X, Julu PO, Brimacombe M, Connor S, Daniels ML.* Reduced cardiac parasympathetic activity in children with autism. *Brain Dev* 2005; 27: 509-16.
- Mioni C, Bazzani C, Giuliani D, Altavilla D, Leone S, Ferrari A, Minutoli L, Bitto A, Marini H, Zaffe D, Botticelli AR, Iannone A, Tomasi A, Bigiani A, Bertolini A, Squadrito F, Guarini S.* Activation of an efferent cholinergic pathway produces strong protection against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Crit Care Med* 2005; 33: 2621-8.
- Mithieux G, Andreelli F, Magnan C.* Intestinal gluconeogenesis: key signal of central control of energy and glucose homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12: 419-23.
- Miyashita T, Williams CL.* Epinephrine administration increases neural impulses propagated along the vagus nerve: Role of peripheral beta-adrenergic receptors. *Neurobiol Learn Mem* 2006; 85: 116-24.
- Molina PE, Qian L, Schuhlein D, Naukam R, Wang H, Tracey KJ, Abumrad NN.* CNI-1493 attenuates hemodynamic and pro-inflammatory responses to LPS. *Shock* 1998; 10: 329-34.
- Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, Iellamo F.* Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 71-80.
- Montecucco F, Pende A, Mach F.* The renin-angiotensin system modulates inflammatory processes in atherosclerosis: evidence from basic research and clinical studies. *Mediators Inflamm* 2009; 2009: 752406.
- Moore-Gillon MJ.* Effects of vagotomy on drinking in the rat. *J Physiol* 1980; 308: 417-26.

- Morales-Ledesma L, Betanzos-Garcia R, Dominguez-Casala R. Unilateral or bilateral vagotomy performed on prepubertal rats at puberty onset of female rat deregulates ovarian function. *Arch Med Res* 2004; 35: 279-83.
- Mozaffarian D, Stein PK, Prineas RJ, Siscovick DS. Dietary fish and omega-3 fatty acid consumption and heart rate variability in US adults. *Circulation* 2008; 117: 1130-7.
- Mravec B. A new focus on interoceptive properties of adrenal medulla. *Auton Neurosci* 2005; 120: 10-7.
- Mravec B. Autonomic dysfunction in autoimmune diseases: consequence or cause? *Lupus* 2007; 16: 767-8.
- Mravec B. *Neurobiológia chorôb periférnych tkanív*. Bratislava: SAP 2008; 220 s.
- Mravec B. The role of the vagus nerve in stroke. *Auton Neurosci* 2010; 158: 8-12.
- Mravec B, Gidron Y, Hulin I. Neurobiology of cancer: Interactions between nervous, endocrine and immune systems as a base for monitoring and modulating the tumorigenesis by the brain. *Semin Cancer Biol* 2008; 18: 150-63.
- Mravec B, Hulin I. Does vagus nerve constitute a self-organization complexity or a "hidden network"? *Bratisl Lek Listy* 2006; 107: 3-8.
- Muller-Werdan U. Inflammation and ageing. *Z Gerontol Geriatr* 2007; 40: 362-5.
- Murphy JV, Patil A. Stimulation of the nervous system for the management of seizures: current and future developments. *CNS Drugs* 2003; 17: 101-15.
- Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 861-72.
- Myers DE. Vagus nerve pain referred to the craniofacial region. A case report and literature review with implications for referred cardiac pain. *Br Dent J* 2008; 204: 187-9.
- Myers DE. Toothache referred from heart disease and lung cancer via the vagus nerve. *Gen Dent* 2010; 58: e2-e5.
- Myslivec J, Trojan S. Regulation of adrenoceptors and muscarinic receptors in the heart. *Gen Physiol Biophys* 2003; 22: 3-14.

- Nance DM, Sanders VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun* 2007; 21: 736-45.
- Naqui SZ, Harris BS, Thomaidou D, Parnavelas JG. The noradrenergic system influences the fate of Cajal-Retzius cells in the developing cerebral cortex. *Brain Res Dev Brain Res* 1999; 113: 75-82.
- Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13-25.
- Niebauer J. Effects of exercise training on inflammatory markers in patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 2008; 13: 39-49.
- Nijima A. Electrophysiological study on the vagal innervation of the adrenal gland in the rat. *J Auton Nerv Syst* 1992; 41: 87-92.
- Nilsson S. Comparative anatomy of the autonomic nervous system. *Auton Neurosci* 2010; in press.
- Nishida A, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. New approaches to antidepressant drug design: cytokine-regulated pathways. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 1683-7.
- Nizri E, Wirguin I, Brenner T. The role of cholinergic balance perturbation in neurological diseases. *Drug News Perspect* 2007; 20: 421-9.
- Noback CR, Strominger NL, Demarest RJ, Ruggiero DA. The human nervous system. Structure and function. New Jersey: Humana Press 2005; 477 s.
- Nozdrachev AD, Fateev MM, Jimenez B, Morales MA. Circuits and projections of cat stellate ganglion. *Arch Med Res* 2003; 34: 106-15.
- Oke SL, Tracey KJ. The inflammatory reflex and the role of complementary and alternative medical therapies. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1172: 172-80.
- Okuda T, Haga T. High-affinity choline transporter. *Neurochem Res* 2003; 28: 483-8.
- Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, Colucci WS. Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy. *Circulation* 2008; 118: 863-71.
- Ondicova K, Mravec B. Multilevel interactions between the sympathetic and parasympathetic nervous systems: a minireview. *Endocr Regul* 2010a; 44: 69-75.

- Ondicova K, Mravec B. Role of nervous system in cancer aetiopathogenesis. *Lancet Oncol* 2010b; 11: 596-601.
- Ondicova K, Pecenak J, Mravec B. The role of the vagus nerve in depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; in press.
- Ong CK, Chong VF. The glossopharyngeal, vagus and spinal accessory nerves. *Eur J Radiol* 2010; 74: 359-67.
- Osaka T, Kobayashi A, Inoue S. Vago-sympathoadrenal reflex in thermogenesis induced by osmotic stimulation of the intestines in the rat. *J Physiol* 2002; 540: 665-71.
- Osterziel KJ, Dietz R. Improvement of vagal tone by ACE inhibition: a mechanism of cardioprotection in patients with mild-to-moderate heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27 Suppl 2: S25-30.
- Ottani A, Giuliani D, Galantucci M, Spaccapelo L, Novellino E, Grieco P, Jochem J, Guarini S. Melanocortins counteract inflammatory and apoptotic responses to prolonged myocardial ischemia/reperfusion through a vagus nerve-mediated mechanism. *Eur J Pharmacol* 2010; 637: 124-30.
- Ottani A, Giuliani D, Mioni C, Galantucci M, Minutoli L, Bitto A, Altavilla D, Zaffe D, Botticelli AR, Squadrito F, Guarini S. Vagus nerve mediates the protective effects of melanocortins against cerebral and systemic damage after ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009; 29: 512-23.
- Pace TW. New pieces for the stress-depression puzzle. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 348-9.
- Page AJ, Slaterry JA, Brierley SM, Jacoby AS, Blackshaw LA. Involvement of galanin receptors 1 and 2 in the modulation of mouse vagal afferent mechanosensitivity. *J Physiol* 2007; 583: 675-84.
- Palkovits M. Interconnections between the neuroendocrine hypothalamus and the central autonomic system. Geoffrey Harris Memorial Lecture, Kitakyushu, Japan, October 1998. *Front Neuroendocrinol* 1999; 20: 270-95.
- Paolisso G, Manzella D, Barbieri M, Rizzo MR, Gambardella A, Varicchio M. Baseline heart rate variability in healthy centenarians: differences compared with aged subjects (>75 years old). *Clin Sci (Lond)* 1999; 97: 579-84.

- Pariente CM, Lightman SL.* The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 2008; 31: 464-8.
- Paterson D, Nordberg A.* Neuronal nicotinic receptors in the human brain. *Prog Neurobiol* 2000; 61: 75-111.
- Paton JF.* The Sharpey-Schafer prize lecture: nucleus tractus solitarii: integrating structures. *Exp Physiol* 1999; 84: 815-33.
- Paton JF, Kasparov S.* Sensory channel specific modulation in the nucleus of the solitary tract. *J Auton Nerv Syst* 2000; 80: 117-29.
- Paton JF, Waki H.* Is neurogenic hypertension related to vascular inflammation of the brainstem? *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 89-94.
- Pavlov VA, Ochani M, Gallowitsch-Puerta M, Ochani K, Huston JM, Czura CJ, Al-Abed Y, Tracey KJ.* Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 5219-23.
- Pavlov VA, Ochani M, Yang LH, Gallowitsch-Puerta M, Ochani K, Lin X, Levi J, Parrish WR, Rosas-Ballina M, Czura CJ, Larosa GJ, Miller EJ, Tracey KJ, Al-Abed Y.* Selective $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves survival in murine endotoxemia and severe sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35: 1139-44.
- Pavlov VA, Parrish WR, Rosas-Ballina M, Ochani M, Puerta M, Ochani K, Chavan S, Al-Abed Y, Tracey KJ.* Brain acetylcholinesterase activity controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 41-5.
- Pedersen BK, Hoffman-Goetz L.* Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev* 2000; 80: 1055-81.
- Peter C, Schmidt K, Hofer S, Stephan M, Martin E, Weigand MA, Walther A.* Effects of physostigmine on microcirculatory alterations during experimental endotoxemia. *Shock* 2010; 33: 405-11.
- Petrovický P.* Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi. III. svazek. Neuroanatomie, smyslová ústrojí a kůže. Martin: Vydavatelství Osveta 2002; 542 s.
- Pette D.* Historical Perspectives: plasticity of mammalian skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1119-24.

- Peupelmann J, Boettger MK, Ruhland C, Berger S, Ramachandraiah CT, Yeragani VK, Bar KJ. Cardio-respiratory coupling indicates suppression of vagal activity in acute schizophrenia. *Schizophr Res* 2009; 112: 153-7.
- Phillips RJ, Baronowsky EA, Powley TL. Regenerating vagal afferents reinnervate gastrointestinal tract smooth muscle of the rat. *J Comp Neurol* 2000; 421: 325-46.
- Phillips RJ, Baronowsky EA, Powley TL. Long-term regeneration of abdominal vagus: efferents fail while afferents succeed. *J Comp Neurol* 2003; 455: 222-37.
- Phillips RJ, Walter GC, Powley TL. Age-related changes in vagal afferents innervating the gastrointestinal tract. *Auton Neurosci* 2010; 153: 90-8.
- Piepoli MF. Immune activation and inflammatory system in chronic heart failure: novel pathophysiological hypotheses generate new therapeutic options. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 536-8.
- Pilo B, John TM, Pemsingh RS, George JC. Post-vagotomy changes in the ultrastructure of the thyroid gland and circulating levels of its hormones in the pigeon. *Cytobios* 1984; 41: 175-80.
- Pliquett RU, Cornish KG, Zucker IH. Statin therapy restores sympathovagal balance in experimental heart failure. *J Appl Physiol* 2003; 95: 700-4.
- Pomfrett CJ, Glover DG, Pollard BJ. The vagus nerve as a conduit for neuroinvasion, a diagnostic tool, and a therapeutic pathway for transmissible spongiform encephalopathies, including variant Creutzfeldt Jacob disease. *Med Hypotheses* 2007; 68: 1252-7.
- Porges SW. Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage. *A Polyvagal Theory*. *Psychophysiology* 1995; 32: 301-18.
- Porges SW. The polyvagal perspective. *Biol Psychol* 2007; 74: 116-43.
- Potts JT. Exercise and sensory integration. Role of the nucleus tractus solitarius. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 940: 221-36.
- Powley TL, Phillips RJ. Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflexes? I. Morphology and topography of vagal afferents innervating the GI tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002; 283: G1217-25.

- Prechtl JC, Powley TL.* The fiber composition of the abdominal vagus of the rat. *Anat Embryol (Berl)* 1990; 181: 101-15.
- Probst A, Bloch A, Tolnay M.* New insights into the pathology of Parkinson's disease: does the peripheral autonomic system become central? *Eur J Neurol* 2008; 15 Suppl 1: 1-4.
- Pu J, Schmeichel BJ, Demaree HA.* Cardiac vagal control predicts spontaneous regulation of negative emotional expression and subsequent cognitive performance. *Biol Psychol* 2010; 84: 531-40.
- Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, Lamantia A, McNamara J, Williams S.* Neuroscience. Sunderland Sinauer Associated 2004; 773 s.
- Ramos PS, Araujo CG.* Lower cardiac vagal tone in non-obese healthy men with unfavorable anthropometric characteristics. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 45-51.
- Randall DC, Brown DR, McGuirt AS, Thompson GW, Armour JA, Ardell JL.* Interactions within the intrinsic cardiac nervous system contribute to chronotropic regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R1066-75.
- Ransohoff RM.* Immunology: Barrier to electrical storms. *Nature* 2009; 457: 155-6.
- Raybould HE.* Gut chemosensing: interactions between gut endocrine cells and visceral afferents. *Auton Neurosci* 2010; 153: 41-6.
- Raybould HE, Glatzle J, Freeman SL, Whited K, Darcel N, Liou A, Bohan D.* Detection of macronutrients in the intestinal wall. *Auton Neurosci* 2006; 125: 28-33.
- Revesz D, Tjernstrom M, Ben-Menachem E, Thorlin T.* Effects of vagus nerve stimulation on rat hippocampal progenitor proliferation. *Exp Neurol* 2008; 214: 259-65.
- Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA.* Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 306-14.
- Rissanen P, Franssila-Kallunki A, Rissanen A.* Cardiac parasympathetic activity is increased by weight loss in healthy obese women. *Obes Res* 2001; 9: 637-43.

- Rodriguez-Yanez M, Agulla J, Rodriguez-Gonzalez R, Sobrino T, Castillo J. Statins and stroke. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2: 157-66.
- Rogers RC, Van Meter MJ, Hermann GE. Tumor necrosis factor potentiates central vagal afferent signaling by modulating ryanodine channels. *J Neurosci* 2006; 26: 12642-6.
- Rohleder N. Adding another level of complexity to the depression-inflammation link: what mediates the mediator? *Brain Behav Immun* 2009; 23: 411-2.
- Rook GA. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: the broader implications of the hygiene hypothesis. *Immunology* 2009; 126: 3-11.
- Roosevelt RW, Smith DC, Clough RW, Jensen RA, Browning RA. Increased extracellular concentrations of norepinephrine in cortex and hippocampus following vagus nerve stimulation in the rat. *Brain Res* 2006; 1119: 124-32.
- Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S. Stress, memory and the amygdala. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 423-33.
- Rosas-Ballina M, Ochani M, Parrish WR, Ochani K, Harris YT, Huston JM, Chavan S, Tracey KJ. Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 11008-13.
- Rosas-Ballina M, Tracey KJ. Cholinergic control of inflammation. *J Intern Med* 2009; 265: 663-79.
- Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999; 138: S419-20.
- Rozman J, Bunc M. Modulation of visceral function by selective stimulation of the left vagus nerve in dogs. *Exp Physiol* 2004; 89: 717-25.
- Rozman J, Ribaric S. Selective recording of electroneurograms from the left vagus nerve of a dog during stimulation of cardiovascular or respiratory systems. *Chin J Physiol* 2007; 50: 240-50.
- Ruggiero DA, Underwood MD, Mann JJ, Anwar M, Arango V. The human nucleus of the solitary tract: visceral pathways revealed with an "in vitro" postmortem tracing method. *J Auton Nerv Syst* 2000; 79: 181-90.

- Rutecki P.* Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1990; 31 Suppl 2: S1-6.
- Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, Mustian KM, Fiscella K, Morrow GR.* Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007; 12 Suppl 1: 22-34.
- Ryu V, Gallaher Z, Czaja K.* Plasticity of nodose ganglion neurons after capsaicin- and vagotomy-induced nerve damage in adult rats. *Neuroscience* 2010; 167: 1227-38.
- Salo LM, Campos RR, McAllen RM.* Differential control of cardiac functions by the brain. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 1255-8.
- Sanchez-Lemus E, Benicky J, Pavel J, Larrayoz IM, Zhou J, Baliova M, Nishioku T, Saavedra JM.* Angiotensin II AT1 blockade reduces the lipopolysaccharide-induced innate immune response in rat spleen. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296: R1376-84.
- Sanchez-Lemus E, Murakami Y, Larrayoz-Roldan IM, Moughamian AJ, Pavel J, Nishioku T, Saavedra JM.* Angiotensin II AT1 receptor blockade decreases lipopolysaccharide-induced inflammation in the rat adrenal gland. *Endocrinology* 2008; 149: 5177-88.
- Sarter M, Parikh V.* Choline transporters, cholinergic transmission and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 48-56.
- Sartor DM, Verberne AJ.* Abdominal vagal signalling: a novel role for cholecystokinin in circulatory control? *Brain Res Rev* 2008; 59: 140-54.
- Savoia C, Schiffrin EL.* Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Clin Sci (Lond)* 2007; 112: 375-84.
- Servan-Schreiber D.* Ako sa zbaviť stresu a depresie bez liekov. Bratislava: Mladé letá 2004; 280 s.
- Shahabi S, Rasmi Y, Jazani NH, Hassan ZM.* Protective effects of *Helicobacter pylori* against gastroesophageal reflux disease may be due to a neuroimmunological anti-inflammatory mechanism. *Immunol Cell Biol* 2008; 86: 175-8.
- Shi FD, Piao WH, Kuo YP, Campagnolo DI, Vollmer TL, Lukas RJ.* Nicotinic attenuation of central nervous system inflammation and autoimmunity. *J Immunol* 2009; 182: 1730-9.

- Shiff SJ, Shivaprasad P, Santini DL. Cyclooxygenase inhibitors: drugs for cancer prevention. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 352-61.
- Shujaa N, Zadori ZS, Ronai AZ, Barna I, Mergl Z, Mozes MM, Gyires K. Analysis of the effect of neuropeptides and cannabinoids in gastric mucosal defense initiated centrally in the rat. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 Suppl 7: 93-100.
- Schaedel FC, Taborsky M. Extended phenotypes as signals. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2009; 84: 293-313.
- Schafer MK, Eiden LE, Weihe E. Cholinergic neurons and terminal fields revealed by immunohistochemistry for the vesicular acetylcholine transporter. II. The peripheral nervous system. *Neuroscience* 1998; 84: 361-76.
- Schiaffino S, Murgia M, Serrano AL, Calabria E, Pallafacchina G. How is muscle phenotype controlled by nerve activity? *Ital J Neurol Sci* 1999; 20: 409-12.
- Schmidt H, Hoyer D, Hennen R, Heinroth K, Rauchhaus M, Prondzinsky R, Hottenrott K, Buerke M, Muller-Werdan U, Werdan K. Autonomic dysfunction predicts both 1- and 2-month mortality in middle-aged patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36: 967-70.
- Schule C. Neuroendocrinological mechanisms of actions of antidepressant drugs. *J Neuroendocrinol* 2007; 19: 213-26.
- Schuller HM. Neurotransmitter receptor-mediated signaling pathways as modulators of carcinogenesis. *Prog Exp Tumor Res* 2007; 39: 45-63.
- Schwartz GJ. The role of gastrointestinal vagal afferents in the control of food intake: current prospects. *Nutrition* 2000; 16: 866-73.
- Schwartz PJ, De Ferrari GM. Vagal stimulation for heart failure: background and first in-man study. *Heart Rhythm* 2009; 6: S76-81.
- Schwartz PJ, De Ferrari GM, Sanzo A, Landolina M, Rordorf R, Raineri C, Campana C, Revera M, Ajmone-Marsan N, Tavazzi L, Otero A. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure: first experience in man. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 884-91.
- Schwartz TW. Pancreatic polypeptide: a unique model for vagal control of endocrine systems. *J Auton Nerv Syst* 1983; 9: 99-111.

- Schwartz TW, Holst JJ, Fahrenkrug J, Jensen SL, Nielsen OV, Rehfeld JF, de Muckadell OB, Stadil F. Vagal, cholinergic regulation of pancreatic polypeptide secretion. *J Clin Invest* 1978; 61: 781-9.
- Siegel GJ, Albers RW, Brady ST, Price DL. Basic neurochemistry: Molecular, cellular, and medical aspects. . San Diego: Elsevier Academic Press 2006; 1016 s.
- Simons CT, Kulchitsky VA, Sugimoto N, Homer LD, Szekeley M, Romanovsky AA. Signaling the brain in systemic inflammation: which vagal branch is involved in fever genesis? *Am J Physiol* 1998; 275: R63-8.
- Singer P, Shapiro H, Theilla M, Anbar R, Singer J, Cohen J. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1580-92.
- Singer T, Critchley HD, Preuschoff K. A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn Sci* 2009; 13: 334-40.
- Sloan RP, McCreath H, Tracey KJ, Sidney S, Liu K, Seeman T. RR interval variability is inversely related to inflammatory markers: the CARDIA study. *Mol Med* 2007; 13: 178-84.
- Smaldone C, Brugaletta S, Pazzano V, Liuzzo G. Immunomodulator activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA inhibitors. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2009; 7: 279-94.
- Snoek SA, Verstege MI, van der Zanden EP, Deeks N, Bulmer DC, Skynner M, Lee K, Te Velde AA, Boeckxstaens GE, de Jonge WJ. Selective alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonists worsen disease in experimental colitis. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 322-33.
- Song C, Leonard BE. Základy psychoneuroimunologie. Brno: ARTAX 2000; 275 s.
- Song XM, Li JG, Wang YL, Hu ZF, Zhou Q, Du ZH, Jia BH. The protective effect of the cholinergic anti-inflammatory pathway against septic shock in rats. *Shock* 2008; 30: 468-72.
- Song XM, Li JG, Wang YL, Liang H, Huang Y, Yuan X, Zhou Q, Zhang ZZ. Effect of vagus nerve stimulation on thermal injury in rats. *Burns* 2010; 36: 75-81.

- Sowder E, Gevirtz R, Shapiro W, Ebert C. Restoration of vagal tone: a possible mechanism for functional abdominal pain. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2010; 35: 199-206.
- Springer J, Okonko DO, Anker SD. Vagal nerve stimulation in chronic heart failure: an antiinflammatory intervention? *Circulation* 2004; 110: e34; author reply e.
- Spyer KM. To breathe or not to breathe? That is the question. *Exp Physiol* 2009; 94: 1-10.
- Stearns AT, Balakrishnan A, Rounds J, Rhoads DB, Ashley SW, Tavakolizadeh A. Capsaicin-sensitive vagal afferents modulate posttranscriptional regulation of the rat Na⁺/glucose cotransporter SGLT1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G1078-83.
- Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 901-12.
- Sternberg EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 318-28.
- Stocker SD, Toney GM. Vagal afferent input alters the discharge of osmotic and ANG II-responsive median preoptic neurons projecting to the hypothalamic paraventricular nucleus. *Brain Res* 2007; 1131: 118-28.
- Straub RH, Cutolo M, Buttgereit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med* 2010; 267: 543-60.
- Streefland C, Jansen K. Intramedullary projections of the rostral nucleus of the solitary tract in the rat: gustatory influences on autonomic output. *Chem Senses* 1999; 24: 655-64.
- Suzuki S, Yanagita S, Amemiya S, Kato Y, Kubota N, Ryushi T, Kita I. Effects of negative air ions on activity of neural substrates involved in autonomic regulation in rats. *Int J Biometeorol* 2008; 52: 481-9.
- Sykora M, Diedler J, Turcani P, Hacke W, Steiner T. Baroreflex: a new therapeutic target in human stroke? *Stroke* 2009; 40: e678-82.

- Tan PS, Killinger S, Horiuchi J, Dampney RA.* Baroreceptor reflex modulation by circulating angiotensin II is mediated by AT1 receptors in the nucleus tractus solitarius. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293: R2267-78.
- Taylor AG, Goehler LE, Galper DI, Innes KE, Bourguignon C.* Top-Down and Bottom-Up Mechanisms in Mind-Body Medicine: Development of an Integrative Framework for Psychophysiological Research. *Explore (NY)* 2010; 6: 29-41.
- Taylor EW, Jordan D, Coote JH.* Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. *Physiol Rev* 1999; 79: 855-916.
- Teff KL.* Visceral nerves: vagal and sympathetic innervation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32: 569-71.
- Teff KL.* Cephalic phase pancreatic polypeptide responses to liquid and solid stimuli in humans. *Physiol Behav* 2010; 99: 317-23.
- Tekin A, Sezgin N, Katircibasi MT, Tekin G, Colkesen Y, Sezgin AT, Muderrisoglu H.* Short-term effects of fluvastatin therapy on plasma interleukin-10 levels in patients with chronic heart failure. *Coron Artery Dis* 2008; 19: 513-9.
- Tentolouris N, Argyrakopoulou G, Katsilambros N.* Perturbed autonomic nervous system function in metabolic syndrome. *Neuromolecular Med* 2008; 10: 169-78.
- Thayer JF.* On the importance of inhibition: central and peripheral manifestations of nonlinear inhibitory processes in neural systems. *Dose Response* 2006; 4: 2-21.
- Thayer JF, Lane RD.* The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol* 2007; 74: 224-42.
- Thayer JF, Lane RD.* Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 81-8.
- Thayer JF, Sternberg E.* Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088: 361-72.
- Thayer JF, Sternberg EM.* Neural concomitants of immunity—focus on the vagus nerve. *Neuroimage* 2009; 47: 908-10.

- Thompson GW, Collier K, Ardell JL, Kember G, Armour JA. Functional interdependence of neurons in a single canine intrinsic cardiac ganglionated plexus. *J Physiol* 2000; 528: 561-71.
- Thurston RC, Christie IC, Matthews KA. Hot flashes and cardiac vagal control: a link to cardiovascular risk? *Menopause* 2010; 17: 456-61.
- Tlaskalova-Hogenova H, Stepankova R, Hudcovic T, Tuckova L, Cukrowska B, Lodinova-Zadnikova R, Kozakova H, Rossmann P, Bartova J, Sokol D, Funda DP, Borovska D, Rehakova Z, Sinkora J, Hofman J, Drastich P, Kokesova A. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunol Lett* 2004; 93: 97-108.
- Torem MS. Mind-body hypnotic imagery in the treatment of autoimmune disorders. *Am J Clin Hypn* 2007; 50: 157-70.
- Toth IE, Banczerowski P, Boldogkoi Z, Toth JS, Szabo A, Halasz B, Gerendai I. Cerebral neurons involved in the innervation of both the adrenal gland and the ovary: a double viral tracing study. *Brain Res Bull* 2008a; 77: 306-11.
- Toth IE, Vizi ES, Hinson JP, Vinson GP. Innervation of the adrenal cortex, its physiological relevance, with primary focus on the noradrenergic transmission. *Microsc Res Tech* 1997; 36: 534-45.
- Toth IE, Wiesel O, Boldogkoi Z, Balint K, Tapaszi Z, Gerendai I. Pre-dominance of supraspinal innervation of the left ovary. *Microsc Res Tech* 2007; 70: 710-8.
- Toth IE, Wiesel O, Toth DE, Boldogkoi Z, Halasz B, Gerendai I. Trans-neuronal retrograde viral labeling in the brain stem and hypothalamus is more intense from the left than from the right adrenal gland. *Microsc Res Tech* 2008b; 71: 503-9.
- Tougas G, Wang L. Pseudoaffective cardioautonomic responses to gastric distension in rats. *Am J Physiol* 1999; 277: R272-8.
- Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420: 853-9.
- Tracey KJ. Fat meets the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Exp Med* 2005; 202: 1017-21.
- Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest* 2007; 117: 289-96.
- Trojan S. 16. Fyziológia centrálnej nervovej sústavy. In: Trojan S (Ed). *Fyziológia 2*. Martin: Osveta 1992; s. 544-709.

- Tyagi E, Agrawal R, Nath C, Shukla R.* Inhibitory role of cholinergic system mediated via alpha7 nicotinic acetylcholine receptor in LPS-induced neuro-inflammation. *Innate Immun* 2010; 16: 3-13.
- Uberfuhr P, Frey AW, Reichart B.* Vagal reinnervation in the long term after orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 946-50.
- Undem BJ, Carr MJ.* Targeting primary afferent nerves for novel anti-tussive therapy. *Chest* 2010; 137: 177-84.
- Undem BJ, Weinreich D.* Advances in vagal afferent neurobiology. Boca Raton: Taylor & Francis 2005; 523 s.
- Valentini M, Parati G.* Variables influencing heart rate. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52: 11-9.
- van der Kleij H, O'Mahony C, Shanahan F, O'Mahony L, Bienenstock J.* Protective effects of *Lactobacillus reuteri* and *Bifidobacterium infantis* in murine models for colitis do not involve the vagus nerve. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295: R1131-7.
- Van Der Zanden EP, Boeckxstaens GE, de Jonge WJ.* The vagus nerve as a modulator of intestinal inflammation. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21: 6-17.
- van Maanen MA, Lebre MC, van der Poll T, LaRosa GJ, Elbaum D, Vervoordeldonk MJ, Tak PP.* Stimulation of nicotinic acetylcholine receptors attenuates collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum* 2009a; 60: 114-22.
- van Maanen MA, Vervoordeldonk MJ, Tak PP.* The cholinergic anti-inflammatory pathway: towards innovative treatment of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2009b; 5: 229-32.
- van Westerloo DJ.* A new approach to step on the vagal anti-inflammatory gas pedal. *Crit Care Med* 2009; 37: 778-9.
- van Westerloo DJ.* The vagal immune reflex: a blessing from above. *Wien Med Wochenschr* 2010; 160: 112-7.
- van Westerloo DJ, Giebelen IA, Florquin S, Bruno MJ, Larosa GJ, Ulloa L, Tracey KJ, van der Poll T.* The vagus nerve and nicotinic receptors modulate experimental pancreatitis severity in mice. *Gastroenterology* 2006a; 130: 1822-30.

- van Westerloo DJ, Giebelen IA, Florquin S, Daalhuisen J, Bruno MJ, de Vos AF, Tracey KJ, van der Poll T. The cholinergic anti-inflammatory pathway regulates the host response during septic peritonitis. *J Infect Dis* 2005; 191: 2138-48.
- van Westerloo DJ, Giebelen IA, Meijers JC, Daalhuisen J, de Vos AF, Levi M, van der Poll T. Vagus nerve stimulation inhibits activation of coagulation and fibrinolysis during endotoxemia in rats. *J Thromb Haemost* 2006b; 4: 1997-2002.
- Ventureyra EC. Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept. *Childs Nerv Syst* 2000; 16: 101-2.
- Verberne AJ, Saita M, Sartor DM. Chemical stimulation of vagal afferent neurons and sympathetic vasomotor tone. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 41: 288-305.
- Verrier RL, Antzelevitch C. Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 2-11.
- Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 797-803.
- Volpicelli LA, Levey AI. Muscarinic acetylcholine receptor subtypes in cerebral cortex and hippocampus. *Prog Brain Res* 2004; 145: 59-66.
- von Kanel R, Nelesen RA, Mills PJ, Ziegler MG, Dimsdale JE. Relationship between heart rate variability, interleukin-6, and soluble tissue factor in healthy subjects. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 461-8.
- von Kanel R, Thayer JF, Fischer JE. Nighttime vagal cardiac control and plasma fibrinogen levels in a population of working men and women. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2009; 14: 176-84.
- Waki H, Gouraud SS, Maeda M, Paton JF. Specific inflammatory condition in nucleus tractus solitarii of the SHR: novel insight for neurogenic hypertension? *Auton Neurosci* 2008; 142: 25-31.
- Waki H, Gouraud SS, Maeda M, Paton JF. Evidence of specific inflammatory condition in nucleus tractus solitarii of spontaneously hypertensive rats. *Exp Physiol* 2010; 95: 595-600.
- Waldburger JM, Boyle DL, Edgar M, Sorkin LS, Levine YA, Pavlov VA, Tracey K, Firestein GS. Spinal p38 MAP kinase regulates peripheral cholinergic outflow. *Arthritis Rheum* 2008a; 58: 2919-21.

- Waldburger JM, Boyle DL, Pavlov VA, Tracey KJ, Firestein GS. Acetylcholine regulation of synoviocyte cytokine expression by the alpha7 nicotinic receptor. *Arthritis Rheum* 2008b; 58: 3439-49.
- Wang X, Wang BR, Duan XL, Zhang P, Ding YQ, Jia Y, Jiao XY, Ju G. Strong expression of interleukin-1 receptor type I in the rat carotid body. *J Histochem Cytochem* 2002; 50: 1677-84.
- Wang YH, Hu H, Wang SP, Tian ZJ, Zhang QJ, Li QX, Li YY, Yu XJ, Sun L, Li DL, Jia B, Liu BH, Zang WJ. Exercise benefits cardiovascular health in hyperlipidemia rats correlating with changes of the cardiac vagus nerve. *Eur J Appl Physiol* 2010; 108: 459-68.
- Warne JP, Foster MT, Horneman HF, Pecoraro NC, Ginsberg AB, Akana SF, Dallman MF. Afferent signalling through the common hepatic branch of the vagus inhibits voluntary lard intake and modifies plasma metabolite levels in rats. *J Physiol* 2007; 583: 455-67.
- Watkins DJ, Lawrence AJ, Lewis SJ, Jarrott B. Loss of [125I]-pindolol binding to beta-adrenoceptors on rat nodose ganglion after chronic isoprenaline treatment. *J Auton Nerv Syst* 1996; 60: 12-6.
- Watkins LR, Goehler LE, Relton JK, Tartaglia N, Silbert L, Martin D, Maier SF. Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by sub-diaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication. *Neurosci Lett* 1995a; 183: 27-31.
- Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Cytokine-to-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms. *Life Sci* 1995b; 57: 1011-26.
- Weber CS, Thayer JF, Rudat M, Wirtz PH, Zimmermann-Viehoff F, Thomas A, Perschel FH, Arck PC, Deter HC. Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. *Eur J Appl Physiol* 2010; 109: 201-11.
- Webster R. Neurotransmitters, drugs and brain function. Chichester: John Wiley&Sons, Ltd. 2001; 534 s.
- Weissman-Fogel I, Dashkovsky A, Rogowski Z, Yarnitsky D. An animal model of chemotherapy-induced vagal neuropathy. *Muscle Nerve* 2008; 38: 1634-7.
- Wetzel GT, Brown JH. Presynaptic modulation of acetylcholine release from cardiac parasympathetic neurons. *Am J Physiol* 1985; 248: H33-9.

- Wiesel O, Toth IE, Boldogkoi Z, Hornyak A, Bokor V, Halasz B, Gerdai I. Comparison of transsynaptic viral labeling of central nervous system structures from the uterine horn in virgin, pregnant, and lactating rats. *Microsc Res Tech* 2004; 63: 244-52.
- Williams P. Quorum sensing, communication and cross-kingdom signalling in the bacterial world. *Microbiology* 2007; 153: 3923-38.
- Wittebole X, Hahm S, Coyle SM, Kumar A, Calvano SE, Lowry SF. Nicotine exposure alters in vivo human responses to endotoxin. *Clin Exp Immunol* 2007; 147: 28-34.
- Wittling W, Block A, Genzel S, Schweiger E. Hemisphere asymmetry in parasympathetic control of the heart. *Neuropsychologia* 1998; 36: 461-8.
- Woods JA, Vieira VJ, Keylock KT. Exercise, inflammation, and innate immunity. *Neurol Clin* 2006; 24: 585-99.
- Wu R, Dong W, Qiang X, Wang H, Blau SA, Ravikumar TS, Wang P. Orexigenic hormone ghrelin ameliorates gut barrier dysfunction in sepsis in rats. *Crit Care Med* 2009; 37: 2421-6.
- Xi G, Keep RF, Hoff JT. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 2006; 5: 53-63.
- Xia W, Han J, Huang G, Ying W. Inflammation in ischaemic brain injury: current advances and future perspectives. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37: 253-8.
- Xie Q, Itoh M, Miyamoto K, Li L, Takeuchi Y. Cardiac afferents to the nucleus of the tractus solitarius: A WGA-HRP study in the rat. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 5: 370-5.
- Xiong J, Xue FS, Liu JH, Xu YC, Liao X, Zhang YM, Wang WL, Li S. Transcutaneous vagus nerve stimulation may attenuate postoperative cognitive dysfunction in elderly patients. *Med Hypotheses* 2009a; 73: 938-41.
- Xiong J, Xue FS, Xu YC, Yang QY, Liao X, Wang WL. Cholinergic agonists may produce preservation of myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Med Hypotheses* 2009b; 73: 312-4.
- Yamano T, Tanida M, Nijima A, Maeda K, Okumura N, Fukushima Y, Nagai K. Effects of the probiotic strain *Lactobacillus johnsonii* strain La1 on autonomic nerves and blood glucose in rats. *Life Sci* 2006; 79: 1963-7.

- Yang AC, Chen TJ, Tsai SJ, Hong CJ, Kuo CH, Yang CH, Kao KP. BDNF Val66Met polymorphism alters sympathovagal balance in healthy subjects. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B: 1024-30.
- Yang M, Zhao X, Miselis RR. The origin of catecholaminergic nerve fibers in the subdiaphragmatic vagus nerve of rat. *J Auton Nerv Syst* 1999; 76: 108-17.
- Yeboah MM, Xue X, Duan B, Ochani M, Tracey KJ, Susin M, Metz CN. Cholinergic agonists attenuate renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Kidney Int* 2008; 74: 62-9.
- Young S, Fabio K, Guillon C, Mohanta P, Halton TA, Heck DE, Flowers RA, 2nd, Laskin JD, Heindel ND. Peripheral site acetylcholinesterase inhibitors targeting both inflammation and cholinergic dysfunction. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 20: 2987-90.
- Yu ZJ, Weller RA, Sandidge K, Weller EB. Vagus nerve stimulation: can it be used in adolescents or children with treatment-resistant depression? *Curr Psychiatry Rep* 2008; 10: 116-22.
- Zhang P, Han D, Tang T, Zhang X, Dai K. Inhibition of the development of collagen-induced arthritis in Wistar rats through vagus nerve suspension: a 3-month observation. *Inflamm Res* 2008; 57: 322-8.
- Zhang ZG, Chopp M. Neurorestorative therapies for stroke: underlying mechanisms and translation to the clinic. *Lancet Neurol* 2009; 8: 491-500.
- Zheng Z, Lee JE, Yenari MA. Stroke: molecular mechanisms and potential targets for treatment. *Curr Mol Med* 2003; 3: 361-72.
- Zhuo H, Ichikawa H, Helke CJ. Neurochemistry of the nodose ganglion. *Prog Neurobiol* 1997; 52: 79-107.
- Zigmond MJ. Otto Loewi and the demonstration of chemical neurotransmission. *Brain Res Bull* 1999; 50: 347-8.
- Zukowska Z. Atherosclerosis and angiogenesis: what do nerves have to do with it? *Pharmacol Rep* 2005; 57 Suppl: 229-34.

Použité skratky

ACEI	inhibitor angiotenzín konvertujúceho enzýmu
ACTH	adrenokortikotropný hormón
AgRP	agouti príbuzný peptid
ACh	acetylcholín
AChE	acetylcholinesteráza
ANS	autonómny nervový systém
AP	area postrema
ARC	nucleus arcuatus
ATP	adenozíntrifosfát
BBB	hematoencefalická bariéra
BDNF	mozgový rastový faktor
BMI	„body mass index“
BST	nucleus interstitialis striae terminalis
cAMP	cyklický adenosínmonofosfát
CAN	centrálne autonómna sieť
CCK	cholecystokinín
CNI-1493	tetravalentný guanylhydrazón
CNS	centrálne nervový systém
COX-2	cyklooxygenáza 2
CRH	kortikoliberín
CRP	C-reaktívny proteín
CVLM	kaudálna ventrolaterálna predĺžená miecha

DVC	dorzálny vagový komplex
ECC	enterochromafinné bunky
EEG	elektroencefalografia
EKG	elektrokardiografia
ENS	enterický nervový systém
FDA	úrad pre kontrolu potravín a liečiv (v USA)
GABA	kyselina γ -aminomaslová
GALT	lymfatické tkanivo tráviaceho traktu
GALR1/2	receptor typu 1/2 pre galanín
GLP-1, 2	glukagónu podobný peptid 1, 2
Glu	glutamát
GN	ganglion nodosum
GTS-21	agonista α -7 nikotínových receptorov (DMXB-A)
HF	vysokofrekvenčná zložka HRV
HMGB1	high-mobility group box 1
HPA os	hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálna os
HRV	variabilita srdcovej frekvencie
ChAc	cholínacetyltransferáza
IgG	imunoglobulín triedy G
IGLEs	intragangliové laminárne zakončenia
IL	interleukín
IL-1RI	receptor typu 1 pre interleukín 1
IMAs	intramuskulárna sieť
IML	intermediolaterálny stĺpec miechy
INF- γ	interferón γ
JAK2	Janusova kináza 2
JAM-1	spájacia adhezívna molekula 1
LC	locus coeruleus

LDL	lipoproteíny s nízkou denzitou
LF	nízkofrekvenčná zložka HRV
LHA	laterálna hypotalamická oblasť
MC ₃ /MC ₄ receptor	receptor typu 3/4 pre melanokortín
LPS	lipopolysacharid
NA	nucleus ambiguus
NDNV	nucleus dorsalis motorius nervi vagi
NF- κ B	nukleárny faktor κ B
NK1	receptor typu 1 pre neurokinín
nNOS	neuronálna NO syntáza
NO	oxid dusnatý
NPY	neuropeptid Y
NSAIDs	nesteroidné protizápalové látky
NTS	nucleus tractus solitarii
OVLTL	organum vasculosum laminae terminalis
OXM	oxyntomodulín
PBN	nucleus parabrachialis
PGE ₂	prostaglandín E ₂
PoGN	postgangliové neuróny
POMC	proopiomelanokortín
PPAR- γ 2	receptor aktivovaný peroxizómovým proliferátorom γ 2
PrGN	pregangliové neuróny
PSNS	parasympatikový nervový systém
PUFAs	nenasýtené mastné kyseliny
PVN	nucleus paraventricularis hypothalami
PYY	peptid YY
QS	„quorum sensing“
RSA	respiračná sínusová arytmia

RVLM	rostrálna ventrolaterálna predĺžená miecha
SFO	organum subfornicale
SG	sympatikové ganglion
SIF bunky	malé intenzívne fluoreskujúce bunky
SNS	sympatikový nervový systém
SPF	„specific pathogen free“
STAT3	prenášač signálu a aktivátor transkripcie 3
T1R3	intestinálny receptor pre sladkú chuť
TGF- β	transformujúci rastový faktor β
TLR4	„Toll-like receptors 4“
TNF- α	tumor nekrotizujúci faktor alfa
TRPA1 receptor	vaniloidný receptor typu A1
TRPV1 receptor	vaniloidný receptor TRPV1
TSE	prenosná spongioformná encefalopatia
UCP-1	rozpájací proteín 1
VACHT	vezikulárny prenášač acetylcholínu
VIP	vazoaktívny intestinálny peptid
vLF	veľmi nízko frekvenčná zložka HRV
VNS	stimulácia nervus vagus (vagus nerve stimulation)
VR1	vaniloidný receptor typu 1
$\alpha 7$ nAChR	$\alpha 7$ -podjednotka nikotínových receptorov
α -MSH	α -melanocyty stimulujúci hormón
5-HT	sérotonín

Zoznam tabuliek

1	Zastúpenie jednotlivých typov vlákien v cervikálnom a ab- dominálnom úseku nervus vagus u mačky	5
2	Klasifikácia receptorov pre acetylcholín a mechanizmy trans- dukcie signálu (upravené podľa Webster, 2001)	25
3	Prehľad reakcií efektorových tkanív a orgánov, vyvolaných aktiváciou eferentných dráh nervus vagus	26
4	Prehľad senzitívnych funkcií nervus vagus	36
5	Porovnanie mechanizmov regulácie imunitných funkcií moz- gom prostredníctvom neuronálnych (nervus vagus) a humo- rálnych (HPA os) dráh	81
6	Prehľad štúdií, skúmajúcich pôsobenie cholinergickej proti- zápalovej dráhy v rôznych modeloch chorôb u experimentál- nych zvierat	84
7	Rozsah nastaviteľných stimulačných parametrov	209

Zoznam obrázkov

1	Schematické znázornenie vetvenia nervus vagus	8
2	Schematické znázornenie priebehu aferentných a eferentných dráh nervus vagus u potkana a štruktúr podieľajúcich sa na centrálnom spracovaní aferentne prenášaných signálov . .	13
3	Schematické znázornenie usporiadania pregangliových (PS-PrN) a postgangliových (PSPoN) neurónov nervus vagus .	17
4	Schéma syntézy acetylcholínu vo varikozite axónu postgangliového neurónu nervus vagus, jeho uvoľňovania a degradácie (upravené podľa Trojan, 1992; Purves a spol., 2004) . .	22
5	Anatomické členenie nucleus tractus solitarii v horizontálnom a koronálnom reze	39
6	Schematické znázornenie interakcií, prebiehajúcich medzi parasympatickým (nervus vagus) a sympatickým nervovým systémom	46
7	Schematické znázornenie neuronálnych okruhov, o ktorých sa predpokladá, že sú zapojené do modulácie experimentálneho zápalu v kolennom kĺbe u potkana	70
8	Schematické znázornenie mechanizmov prenosu imunitných signálov do mozgu	79
9	Schematické znázornenie zápalového reflexu	80
10	Schematické znázornenie dráh, ktoré sa podieľajú na prenose signálov o prítomnosti nádorového tkaniva do mozgu a dráh, ktoré umožňujú centrálnemu nervovému systému modulovať nádorový rast	106

11	Schéma motorickej a senzitívnej inervácie srdca sympatiko- vým a parasympatikovým nervovým systémom (ľavá časť schémy) a detail nervových okruhov v srdcových gangliách (pravá časť schémy)	114
12	Schematické znázornenie dráh baroreflexu	117
13	Účasť parasympatického a sympatického nervového sys- tému v regulácii srdcovej frekvencie počas fyzickej záťaže	118
14	Schematické znázornenie vonkajších a vnútorných okruhov enterického nervového systému	134
15	Mechanizmy, podieľajúce sa na prenose signálov o absor- bovaných živinách a zmenách v činnosti tráviaceho traktu prostredníctvom nervus vagus	135
16	Schematické znázornenie paralelnej excitačnej a inhibičnej vagovej inervácie svaloviny ezofágu	139
17	Schematické znázornenie zapojenia nervus vagus do mecha- nizmov regulácie príjmu potravy	155
18	Schematické znázornenie vzťahov medzi príjmom potravy, gastrointestinálnou flórou, aferentnými a eferentnými vlák- nami nervus vagus, glykémiou, inzulínom a tkanivami a or- gánmi, ktoré sa podieľajú na homeostáze glukózy v pankre- ase, kostrových svaloch, pečeni, tukovom tkanive a mozgu	162
19	Schematické znázornenie mechanizmov, podieľajúcich sa na úprave metabolizmu glukózy po bypassovej operácii žalúdka	164
20	Schematické znázornenie dráh, ktoré sa podieľajú na regu- lácii srdcovej frekvencie	171
21	Schematické znázornenie mechanizmov, prostredníctvom ktorých môžu aferentné a eferentné dráhy nervus vagus ovplyvňovať vznik a progresiu iktu	181
22	Schematické znázornenie mechanizmov, prostredníctvom ktorých môžu aferentné a eferentné dráhy nervus vagus ovplyvňovať vznik a progresiu depresie	189
23	Enterochromafinné bunky môžu predstavovať obojsmerný transdukčný systém, ktorý sa podieľa na prenose signálov medzi organizmom a baktériami tráviaceho traktu	198

24	Prístroj používaný na elektrickú stimuláciu nervus vagus u pacientov s epilepsiou a depresiou	208
25	Schéma prenosu signálov o pôsobení stresorov	220
26	Úloha nervus vagus pri tvorbe pamäťových stôp na pôsobenie podnetov s emočným doprovodom	223
27	Aj za pokojových podmienok je časový interval medzi nasledujúcimi kontrakciami srdca premenlivý, čo na EKG znamená dokumentuje rozdielna vzdialenosť medzi nasledujúcimi R vlnami (A). Variabilita srdcovej frekvencie v pokoji a pri zaujatí vzpriamenej polohy (B)	234
28	Znázornenie umiestnenia elektród a stimulátora nervus vagus	243
29	Modifikovaný experimentálny postup, prostredníctvom ktorého Loewi demonštroval chemickú podstatu prenosu vzruchu medzi nervus vagus a kardiomyocyty	263
30	Kmene a vetvy nervus vagus môžu vykazovať viacero anatomických variácií	270
31	Schematické znázornenie priebehu nervus vagus	272
32	Mikroskopická snímka rezu dolnej časti mozgového kmeňa (A) a rezu ganglion nodosum (B) u potkana s intaktným nervus vagus, ktorému sa do steny žalúdka podal roztok obsahujúci True Blue	276

Index

A

- acetát 21, 22
- acetylcholín 16, 20-5, 52-4, 77, 81, 97, 103, 107, 120, 129, 137, 140, 195, 251, 263, 287
- acetylcholinesteráza 22, 86, 93, 97, 122, 185
- acetylkoenzým A 21
- adrenalín 41, 56, 72, 92, 106, 140, 199, 221-4, 265
- adrenokortikotropný hormón 84, 88, 92, 106, 181, 189, 252, 268
- adrenomedulín 144
- akupunktúra 203, 244
- alkohol 192, 213
- allostáza 59
- alloxán 246
- amfetamín 180
- aminokyseliny 30, 41, 137
- amygdala 12, 27, 43, 50, 145, 149, 170, 190, 204, 213, 222-4, 266
- amylín 144
- amyotrofická laterálna skleróza 184
- angina pectoris 64
- angiotenzín II 41, 49, 117, 121, 153, 246, 251
- anorexia 68, 136, 149, 196
- antagonizmus
zvýraznený 54
- antidepresíva 146, 188-91, 194, 197, 201, 203, 206, 209, 249
- anxieta 199, 205, 211
- apolipoproteín E 119
- area
hypothalamica lateralis 12
perifornicalis 50
postrema 12, 37-40, 42, 65, 117, 128, 139, 149, 166, 220, 241, 251, 273
- arteria
carotis interna 6, 9, 115
gastrica dextra 12
gastrica sinistra 7, 12
hepatica communis 12, 14
mesenterica superior 12, 52
subclavia 7, 10
- artérie
koronárne 11, 26, 27, 111, 227
- artritída
experimentálna 80
indukovaná kolagénom 84

reumatoidná 77, 84, 97, 101-3,
142, 186
arytmia
 respiračná sínusová 19, 107,
 216
 komorová 125
astma 103, 129
astrocyty 42
ateroskleróza 119, 239
atropín 23, 118, 143, 157, 233,
 250, 274
azoxymetán 143

B

baktérie
 tráviaci trakt 131, 137, 139,
 141, 163, 192, 196-201
bariéra
 črevná 86, 93, 133, 142, 151
 hematoencefalická 20, 37, 49,
 76, 79, 106, 132, 177, 189,
 209, 221, 241, 293
baroreceptory 38, 40, 47-9, 112,
 115-7, 236-8, 279
baroreflex 47-9, 111, 115, 117,
 231, 246
 senzitivita 236-8, 279
Bernard Claude 261
Bifidobacterium infantis 141
biofeedback 146
blokáda
 muskarínových receptorov
 122, 195
 vagová 117, 250, 254
bolesť
 funkčná abdominálna 146
 prenesená 64, 72

Borovikova Ludmila 265
bradykinín 69, 71, 147
bronchokonstrikcia 6, 12, 103,
 127, 129
bronchy 11, 12, 27, 281
bulimia nervosa 150
bunky
 B 158, 196
 Cajalové 33
 dendritické 6, 67, 187, 196
 endotelové 76, 91
 enterochromafinné 30, 66,
 134, 141, 198
 glomusové 34, 67
 chromafinné 56
 kmeňové 179
 Kupfferové 67, 142
 malé intenzívne fluoreskujúce
 (SIF) 21, 112
 nádorové 68, 105-7
 proliferácia 82, 105, 107, 142,
 201
 T 141, 196
butyrylcholínesteráza 97

C

Campylobacter jejuni 199
celiakia 142
 enterická 42
cesty
 dýchacie 3, 6, 18-20, 31, 38,
 103, 127-9, 228, 248, 287
 žľčové 26
c-Fos 31, 85, 149
CNI-1493 92, 108, 265, 268
C-peptid 158

C-reaktívny proteín (CRP) 97,
119, 121, 189, 192, 202,
225, 239, 246
cvičenie 110, 124, 162, 226, 241,
245-7
Cyberonics 208, 209
cyklooxygenáza 2 (COX-2) 252
cytokíny 31, 35, 49, 66, 76-84,
87, 96, 135, 141, 149, 202,
250
prozápalové 42, 67, 72, 75, 94,
119, 123, 163, 172,
185-7, 192-6, 219, 235,
246-8, 265, 288

Č

črevo 26, 36, 140
hrubé 28, 131
tenké 18, 28, 65, 71, 131

D

deficit
kognitívny 184, 211
depresia 156, 169, 171-4,
187-195, 197-203, 206-10,
241, 248, 255
dopamín 41
dráha
cholinergická protizápalová
52, 75, 81-4, 88-103, 108,
119, 122, 139-43, 146-9,
174, 185, 193-7, 202, 226,
239, 246, 257, 265, 279,
288
duodénium 13, 40, 154, 159, 161,
228, 268

dysfunkcia
renálna 88
dyspepsia 150

E

eikozanoidy 93, 253
elektródy
stimulácia nervus vagus 208,
242, 254
emócie 43, 50, 60, 141, 155, 169,
211, 215-8, 222-4, 265
endofenotyp 235
endokanabinoidy 162
endotel 86, 189
dysfunkcia 86, 121
endotelín-1 179
endotoxémia 84, 86, 90, 185,
253, 265
endotoxín 67, 80, 90, 97, 102,
123, 193, 228, 248, 253,
265
enzým
angiotenzín-konvertujúci 248
epiglottis 3, 9, 27
epilepsia 169, 173, 175, 207, 209
liečba 91, 188, 205, 241-4,
257, 268
Escherichia coli 86, 199
ezofágus 5, 10, 18, 25, 33, 40,
64, 131, 137, 144, 268,
272
Barretov 147

F

faktor
 mozgový rastový (BDNF)
 161-3, 181, 189, 191, 199,
 206
farynx 6, 9, 15, 18, 289
fenotyp
 prozápalový 193, 202
fenotyp
 rozšírený 197, 200
fenylefrín 237
fibrinogén 120, 192
flóra
 gastrointestinálna 140, 162,
 195-7, 200
Fluorogold 52, 275
frekvencia
 srdcová 6, 26, 49, 55, 75,
 90, 101, 111-3, 115-8, 122,
 128, 170, 224, 231, 237-9,
 261-3
 srdcová, návrat 236, 250
 srdcová, variabilita 95, 100,
 146, 159, 168, 180, 213,
 225, 232-4, 244-6, 253
funkcie
 kognitívne 124, 211

G

galanín 41, 54, 268
galantamín 186
gangliá
 parasimpatikové 12
 prevertebrálne 7, 51-3, 55,
 132
 sympatikové 90, 114, 117, 134

ganglion

 cardiacum 11, 114
 cervicale superius 6, 9
 coeliacum 8, 13, 26, 52, 132,
 214
 inferius nervi vagi (nodosum)
 6, 13, 17, 31, 37, 68, 85,
 112, 114, 134, 166, 220,
 273-7
 superius nervi vagi (jugulare)
 6, 8, 13, 37
 zadných koreňov miechy 17,
 114, 134, 220, 226

gén

 sebecký 197
ghrelín 86, 93, 135, 137, 144,
 155, 180, 232, 267
glomus caroticum 9
glukokortikoidy 81, 221, 223
glukoneogenéza 137, 157, 162,
 164
glukoreceptory 36, 137, 159
glukóza 5, 30, 49, 66, 137,
 157-9, 162-4, 199, 219
glutamát 17, 29, 37, 41, 139,
 175
glykémia 36, 157-9, 162, 246
Goehler Lisa 264
G-proteín 24
GTS-21 84, 88, 93, 97, 102, 148,
 288

H

Helicobacter pylori 147
hepatektómia 142
hepatitída C 194

hipokampus 43, 68, 155, 190,
199, 206, 207, 223
histamín 30, 41, 66
HMGB1 82, 84, 86, 88, 93
homeostáza 6, 25, 38, 50, 57, 80,
92, 133, 154, 218
horúčka 67, 76, 83, 85, 172, 196,
264
hyperalgiezia 63, 67-9, 71-3
hyperglykémia 158, 177, 198
hyperlipidémia 97, 247
hypertenzia 49, 61, 97, 113,
120, 233, 237, 251
hypnóza 245
hypotalamus 27, 42, 67, 92, 113,
143, 155, 162, 171, 220
hypotéza
dvoch úderov 183

Ch

chemokíny 88, 91, 121, 178
chemoreceptory 29, 35, 37, 40,
112, 116, 136, 154
cholecystokinín 28-30, 36, 41,
48, 66, 135, 150, 163, 241,
274
cholera toxín B 275
cholínacetyltransferáza 21, 285
choroba Alzheimerova 97, 173,
183-6, 205, 211
Crohnova 196
Parkinsonova 173, 183
srdca koronárna 119, 125, 237
choroby
autoimunitné 42, 101, 103,
240, 245

kardiovaskulárne 118, 121,
124, 160, 236, 245, 266
metabolické 121, 245
nádorové 105, 108, 145, 192,
240, 245
neurobiológia 60, 105, 108,
202, 245, 266
neurodegeneratívne 124, 182,
184, 292
neurologické 169, 173, 188,
242, 257
psychiatrické 44, 175, 188,
200, 242, 257

I

iktus 45, 173, 176-81, 252
ileus
pooperačný 85, 147
imunoreceptory 31
imunosupresia 178
posttraumatická 95
infekcia 31, 42, 80, 87, 92, 98,
129, 147, 157, 172, 177,
187, 193, 228, 266
inhibitory
acetylcholinesterázy 86, 93,
185
angiotenzín konvertujúceho
enzýmu 248, 251
cyklooxygenázy 31, 69
interakcie
axo-axonálne 51, 53
postsynaptické 47, 51, 54, 125
presynaptické 47, 51, 53, 125
interferón 177
interleukín 10 97, 250, 122,
201, 250

interleukín 1 β 31, 35, 49,
66-8, 72, 77, 80, 83, 94,
106, 135, 175, 189, 202,
229, 264, 288
interleukín 2 178
interleukín 6 68, 81, 84, 89,
119, 142, 148, 162, 172,
181, 192, 219, 225, 239,
247, 252, 265
interleukín 8 82
interneurón 17, 47, 49, 71, 114,
132, 138
inzulín 25, 50, 136, 158, 159,
162
rezistencia 97, 159, 163
senzitivita 161, 164
ischémia 88, 176
črevo 142
mozog 177-82
myokard 31, 36, 72, 80, 85,
111, 125, 160, 250, 252
obličky 88
pečeň 88

J

Janusova kináza 2 82, 108

K

kanabinoidy 135, 144
kapsaicín 30, 69, 71, 94, 228,
268, 273-5, 277
katecholamíny 17, 36, 48, 53,
92, 221, 266, 285
klíby 16, 69-72, 77, 102
koenzým A 21, 163
kolitída 85, 100, 244

kolitída
experimentálna 94, 99, 141
ulcerózna 100, 196, 266

komora

mozgová 37, 39, 173
srdcová 26, 111, 116, 122
srdcová, arytmie 125
srdcová, dysfunkcia 125, 247
srdcová, hypertrofia 251
srdcová, remodelácia 247

komplex

dorzálny vagový 37, 144

kortizol 97, 106, 181, 189, 213,
219

koža 16, 70

kôra

cingulárna 43, 170, 213
infralimbická 43
inzulárna 41, 43, 170, 213,
224
prefrontálna 43, 50, 169-71,
210, 213, 219

kyselina

dokosahexaenová 253
kainová 274
žalúdočná 136
 γ -aminomaslová (GABA)
37, 41, 107, 117, 175, 207,
267

kyseliny

nenasýtené mastné 30, 93-5,
98, 148, 151, 161, 163,
180, 203, 241, 248, 253,
266

L

Lactobacillus johnsonii 198

- Lactobacillus reuteri* 141
Langley John 261, 281
larynx 3, 6, 9, 12, 15, 18, 289, 290
leptín 135, 137, 155, 162, 180, 232, 267
leucín-enkefálín 41
leukémia 42
lieky
 nesteroidné protizápalové 108, 186, 193, 207, 270
lipofuscín 226
lipopolysacharid 72, 83, 86, 92, 96, 172, 174, 192, 244, 252, 265
lišta
 gangliová 34
 neuronálna 132, 284
locus coeruleus 43, 128, 145, 146, 166, 182, 184, 190, 205, 206, 220
Loewi Otto 262, 263
lupus erythematosus
 systémový 101, 192
lymfocyty 25, 82, 141, 178, 185, 196, 287
- M**
- Maier Steven 264
makrofágy 26, 52, 67, 78, 90, 102, 120, 129, 139, 147, 163, 184, 189, 192, 228, 265, 287
manéver
 Valsalvov 101, 237, 238
masáž 245
 transkutánna 92, 182
mastocyty 30, 66, 142, 156, 287
medulla
 caudalis ventromedialis 48, 116, 170, 213
 rostralis ventrolateralis 13, 48-50, 67, 116, 170
mechanoreceptory 29, 32, 33, 36, 112, 136, 154, 222
melanokortíny 89, 108, 155, 179, 249, 252, 266, 268
metabolizmus 36, 50, 110, 140, 153, 157, 159, 164, 199, 219, 248
metionín
 enkefálín 41
metódy
 diagnostické 57, 204, 231, 239
 terapeutické 57, 75, 89, 95, 102, 120, 148, 174, 180, 196, 203, 241, 247, 253
miecha
 poranenie 229
 predĺžená 3, 10, 15, 34, 42, 117, 137, 154, 166, 213, 241, 261, 290
migréna 42, 212
mikrocirkulácia 86, 133
mikroglia 82, 174, 184, 252, 287, 288
model
 neuroviscerálny 169, 214, 219
molekuly
 adhezívne 88, 91, 121
morbidita 60, 118, 229
mortalita 60, 84, 87, 97, 118
 kardiálna 124, 204, 229, 235
motilita
 črevo 26, 147, 183

gastrointestinálna 75, 133,
135, 140, 146
žalúdok 26, 217, 245, 271
mozog
traumatické poškodenie 95,
174
musculi
constrictores pharyngis 9
musculus
cricothyroideus 10, 18
stylopharyngeus 9, 18
myasthenia gravis 96, 186
myokard 4, 11, 16, 36, 55, 112,
116, 124
infarkt 64, 126, 192, 221, 233,
235, 237, 253
myokarditída 120

N

nadobličky 70, 214
dreň 55, 71, 106, 221-3
kôra 106, 181, 189, 252
nauzea 27, 65, 135, 144
nechutenstvo 42
nekróza
tubulárna 88
nerv
pneumogastrický 3
nervus
accessorius 4, 10, 18, 19
facialis 7, 99
glossopharyngeus 4, 7, 9, 15,
18, 35, 99, 115
hypoglossus 4, 6
laryngeus recurrens 7, 8,
10-2, 20, 290

laryngeus superior 8-10, 20,
35
oculomotorius 99
sinus carotici 8, 35
nervus vagus
elektrická stimulácia 51, 64,
79, 84, 91, 123, 144, 176,
188, 205, 211, 221, 241,
257, 268
fylogénéza 281
lézie tkaniva 19, 289
medzipohlavné rozdiely 279
neuropatia 290
ontogenéza 283
paragangliá 6, 13, 34-6, 67,
83, 264, 291
neuritídy
vírusové 290, 292
neurofibróm 290
neuróny
autonómne premotorické 47,
50, 116, 137
catecholaminergické 35, 49,
173, 179
parasimpatikové preganglio-
vé 16, 19, 50, 112, 137
parasimpatikové premotoric-
ké 50
sakrálné parasimpatikové
pregangliové 50
senzitívne 28, 31, 37, 47, 114,
136, 221
sympatikové pregangliové 15,
48, 50, 117, 131, 214
sympatikové premotorické
48, 50, 116, 137
neuropatia 109, 226, 290
neuropeptid Y 41, 53, 155

neuroplasticita 176, 178, 180,
188, 191, 202
neurotenzín 29, 41
neurozápal 173, 176, 179, 181,
184-6, 189, 202
neutrofilý 87, 91, 148, 246, 253
nevoľnosť 42
nikotín 23, 82, 84, 87, 89, 91,
93, 96, 99, 102, 105, 107,
174, 196, 287
nocicepcia 31, 40, 63, 73, 141,
144, 200, 212, 287
nociceptín 144
nociceptory 31, 36, 49, 63, 69,
71
nocistatín 144
noradrenalin 25, 41, 45, 51, 107,
122, 140, 173, 184, 190,
199, 205-7, 221, 223
nuclei
 raphe 42, 67, 190
nucleus
 ambiguus 6, 10, 15, 26, 42,
 48, 77, 111, 128, 170, 213,
 273, 283
 arcuatus 50, 154-6
 centralis amygdalae 12, 213
 dorsalis motorius nervi vagi
 6, 15, 26, 37, 40, 51, 80,
 112, 138, 145, 157, 170,
 183, 273, 283
 dorsomedialis hypothalami
 50
 dorsomedialis thalami 12
 intercalatus 42
 interstitialis striae terminalis
 12, 50, 149
 nervi facialis 12, 185

 nervi trigemini 12
 parabrachialis 12, 27, 42, 49,
 65, 68, 145, 213
 paraventricularis hypothala-
 mi 12, 43, 47, 49, 68,
 145, 149, 155, 170, 213
 prepositus 42
 retrofacialis 42
 suprachiasmaticus 50
 tractus solitarii 5, 19, 27, 32,
 37-9, 42, 71, 80, 113, 121,
 145, 154-6, 167, 170, 188,
 206, 220, 273
 ventralis posteromedialis tha-
 lami 12
nukleárny faktor κ B 81, 88,
108, 121, 253

O

obezita 61, 156, 159-63, 193,
200, 254
oleyletanolamid 222, 224
orexín 135, 137, 144, 156
organum subfornicale 220
organum vasculosum laminae
 terminalis 220
orgány
 cirkumventrikulárne 37, 49,
 76, 79, 149, 220
 imunitné 26
orgazmus 167
os
 hypotalamo-hypofýzo-
 adrenokortikálna 68, 76,
 81, 106, 181, 187-90, 193,
 197, 202, 213, 221
 mozog-črevo 133, 141

osmolalita 32, 36, 49, 154
osmoreceptory 32, 36, 136
ostrovčeky
 Langerhansove 26
ováriá 165, 214
ovulácia 165
oxid dusnatý 16, 21, 138, 246
oxytocín 41, 166

P

pamäť 124, 155, 172, 210, 224,
 265
 konsolidácia 222
pankreas 13, 18, 26, 30, 50, 105,
 131, 142, 157, 162, 242,
 272
pankreas
 aciny 24
 nádor 107
pankreatitída 80, 148
 experimentálna 84
paraganglióm 290-2
pečeň 7, 18, 28, 32, 50, 65-7,
 72, 87-90, 142, 157,
 161-4, 189, 246, 272
peptid
 atriálny natriuretický 41
 glukagónu podobný 30, 155
 kalcitonínu génovo príbuzný
 41, 277
 vazoaktívny intestinálny 21,
 23, 41, 157, 277
 YY 135, 137, 155
peritonitída 253
 bakteriálna 86, 98
pH 30, 41
plaky

Peyerové 292
pleura 12, 27
plexus
 cardiacus 11, 26
 coeliacus 7, 14, 36
 myentericus 12, 14, 26, 132,
 134
 oesophageus 7, 12, 273
 pancreaticus 26
 pulmonalis 11, 26
 submucosus 12, 26, 132-4
pľúca 26, 36, 64, 87, 105, 116,
 127, 148, 242, 265, 281,
 287
 transplantácia 227
polymyalgia
 reumatická 101
polypeptid
 pankreatický 203, 231, 255
porucha
 obscesívno-kompulzívna 44
 panická 44, 235
 príjmu potravy 44, 161
 stresová, posttraumatická 44,
 171, 215
poruchy
 nálady 44
postupy
 alternatívne terapeutické
 203, 244
 diagnostické 204
 terapeutické 121, 180, 182,
 241
poškodenie
 ischemicko-reperfúzne 80, 88,
 253
 termálne 89

predsiene
 srdce 11, 26, 33, 54, 111, 116,
 246, 290
príjem
 potrava 25, 66, 135, 151, 154,
 158, 161, 193, 248
 voda 153
prionózy 292
progesterón 165
prostaglandín E₂ 31, 71
prostaglandíny 30, 76
protektín 253
protilátky 96, 103, 228
psychiatria 44, 169, 207, 215
puríny 23, 264

R

rami
 bronchiales 8, 11, 20
 cardiaci 8, 10, 36
 gastrici 7, 12, 14
 intestinales 14, 36
 lienes 14
 pancreatici 14
 pulmonales 11, 36
 renales 14
 suprarenales 14
ramus
 auricularis 7
 coeliacus 7, 273
 externus nervi laryngei supe-
 rioris 8
 internus nervi laryngei supe-
 rioris 8
 meningeus 7
 pharyngeus 8
reakcia

 stresová 44, 215, 218, 248
 stresová, posttraumatická 44,
 171, 215
 obranné 63, 65, 68, 71, 129,
 177, 225
receptory
 adrenergické 36, 53, 105, 182,
 199, 222, 237, 244, 267
 J 128
 muskarínové 23-5, 53, 93, 122,
 129, 137, 157, 195, 268
 nikotínové 20, 23-5, 86, 129,
 137, 174, 179, 195
 nikotínové, α 7-podjednotka
 52, 81, 87, 91, 99, 105,
 119, 147, 185, 211, 287
reflex
 Bezold-Jarischov 48
 emetický 145
 kašľový 128
 vago-sympatíkový 47
 zápalový 75, 78, 80, 265
reflexy
 gastrointestinálne 135
 kardiorespiračné 41, 48
 kardiovaskulárne 101, 113
 respiračné 128
reflux
 gastroezofageálny 147
reinervácia 201, 227
 po vagotómii 269, 275
resolvin 253
ricín
 intoxikácia 84
rizotómia 273

S

- sartany 182, 249, 251
- sekrécia
 - črevo 26
 - dýchacie cesty 6, 26, 127
 - pankreas 6, 26, 131, 254
 - žalúdok 26, 131, 136, 271, 274
 - žľazy 25
- sekrétiny 136
- sepsa 80, 84-6, 93, 96, 98, 186, 247, 265
- sérotonín 17, 28, 30, 37, 41, 48, 66, 134, 137, 147, 190, 198, 202
- sfinkter
 - Oddiho 26, 149
- schizofrénia 44, 171, 174, 204
- schwannóm 290
- sieť
 - centrálna autonómna 213
 - intramuskulárna 33
- sinus caroticus 9, 48, 115
- sklerodermia 101
- slezina 6, 52, 77, 80, 87, 96, 177-9, 181, 189, 228, 252, 257, 265, 292
- smrť
 - mozgová 229
- somatostatín 21, 30, 41, 198
- spánok 68, 107, 172, 193, 196
- splanchnektómia 155
- splenektómia 90, 178, 227, 266
- spojenia
 - neuroefektorové 51, 53
- správanie
 - chorobu sprevádzajúce 67, 76, 94, 110, 172, 187, 195, 201, 264
 - súvisiace s bolesťou 68
- srdce 3, 15, 21, 43, 51, 89, 111-9, 125, 170, 199, 215-8, 231-9, 245-53, 261-3, 281
- srdce
 - hypertrofia 122
 - transplantácia 227
 - zlyhanie 45, 122, 199, 210
- starnutie 60, 225, 226
- STAT3 82, 88, 108, 142
- statíny 182, 226, 248, 249-51
- stimulácia
 - vagino-cervikálna 166, 167
- stĺpec
 - intermediolaterálny miechy 48, 51, 117, 131, 170
- stres 25, 41, 50, 60, 107, 119, 146, 171, 189, 191, 202, 213, 218-24, 248, 265
 - oxidačný 176, 247, 251
- substancia P 41, 138, 155
 - nigra 12
- svaly 4, 9, 16, 18, 138, 162
- syndróm
 - dráždivého čreva 145, 150, 196, 201, 241
 - metabolický 159
 - multiorgánového zlyhania 235, 247
 - podobný chrípke 195
 - Sjögrenov 101
- systém
 - atrioventrikulárny prevodový 11, 26, 112

centrálny nervový 17, 47, 57,
106, 135, 139, 165, 169,
185, 221
endokrinný 50, 213
enterický nervový 3, 131-3,
139
extraneuronálny cholinergi-
cký 287
imunitný 31, 35, 65, 75, 123,
142, 178, 184, 196, 202,
225, 245, 264, 287
intrakardiálny nervový 55
kardiovaskulárny 38, 111,
226, 231, 236, 247, 250
parasimpatikový nervový 45,
47, 52, 54, 114, 192
periférny nervový 47
renín-angiotenzín-aldosterón
34, 251
reprodukčný 165
sympatikový nervový 45, 52,
192
sýtosť 136, 144, 149, 150, 156,
160, 163, 222

Š

šedá hmota
periaquaduktálna 12, 145,
166, 213
šok 85, 151
elektrický 222
hemoragický 80, 87, 94, 98,
248, 252, 266
septický 85, 93

T

talamus 42, 167, 220
tekutina
synoviálna 69
telieska
aortálne 27
Lewyho 183
teória
cytokínová 192
monoamínová 194
polyvagová 169, 215-7
terapia
elektrokonvulzívna 203, 206,
255
protinádorová 145
termoreceptory 29, 34, 36, 49
test
glukózový tolerančný 158
cholecystokinínový 275
tkanivo
tukové biele 157
tonus
črevo 26
nervus vagus 60, 92, 107, 115,
123-5, 147, 159, 176, 194,
202, 215, 232, 246, 250
žalúdok 26
toxíny 66, 68, 72, 172
Tracey Kevin 265
trachea 10-2, 27, 127, 128
trakt
gastrointestinálny 18, 30, 66,
77, 131, 154, 189
transport
retrográdny 183
transportér
vezikulárny 22, 157

tréning
fyzický 113, 124, 245, 247
True Blue 275
truncus vagalis 7, 14, 55, 270,
273
tumor nekrotizujúci faktor α
32, 37, 42, 67, 79-2, 88-90,
103, 122, 139, 177, 181,
219, 249, 265, 288
tyreoliberín 41, 144

U

účinky
parakrinné 47, 55
ušnica 3, 5, 9, 27
uterus 166
uzol
atrioventrikulárny 112, 116
sinoatriálny 11, 54, 112, 125,
169, 170, 227, 232, 245,
250

V

vagotómia 52, 56, 84, 94, 125,
141, 158, 165, 172, 179,
187, 228, 254, 268
cervikálna 84, 89, 148, 153,
273
hepatálna 142, 221, 273
chemická 273, 277
chirurgická 271, 277
selektívna (úplná gastrická)
271, 273
subdiafragmatická 68, 71, 82,
147, 155, 221, 264, 271,
275

superselektívna (selektívna
proximálna) 271
torakoskopická 271
trunkálna 93, 271
úplná abdominálna 160, 271
vazopresín 41, 115
väzba
spätná 150, 154, 191, 214,
216, 221
vena
cava 27, 38
jugularis interna 6
portae 38, 137, 159
vermis 42
vinkristín 109
vlákna
myelinizované 4, 16, 19, 66,
279
nemyelinizované 4, 16, 66,
115, 128, 273, 279
Purkyňove 26
volumoreceptory 33
vomitus 135, 145

W

Watkins Linda 264

Z

zakončenia
intragangliové laminárne 33
zápal 31, 35, 45, 63, 69-73, 77,
86, 90-103, 108, 119-23,
141, 191-7, 221, 241, 265,
287
subklinický 121, 146, 163,
192, 200, 202, 225, 245

zdravie 59, 61
zmeny
 postmenopauzálna 168
zvázok
 Hisov 26
zvieráč
 ezofágus 131, 137
 pylorický 271
zvieráče
 črevo 26
 žalúdok 26

Ž

žalúdok 7, 13, 32, 40, 65, 72,
 135-7, 160, 183, 217, 245,
 254, 268-72

žľazy
 bronchiálne 12, 26
žlčník 26, 28, 131

Iné

2-deoxy-D-glukóza 199
 α -bungarotoxín 86, 147
 α -MSH 89, 108
 β -amyloid 186
 β -blokátory 112, 122, 248
 β -endorfín 41, 144