

UNIVERZITA PAVLA JOZEFA ŠAFÁRIKA V KOŠICIACH
LEKÁRSKA FAKULTA

Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s. Košice

R - Clinic s.r.o. Bardejov



Autonómny nervový systém v klinickej praxi

Ladislav Kočan
Dušan Rybár
Róbert Rapčan

Košice 2024

Autonómny nervový systém v klinickej praxi

Vysokoškolský učebný text

Autori:

MUDr. Ladislav Kočan, PhD., FIPP

MUDr. Dušan Rybár, PhD.

MUDr. Róbert Rapčan, FIPP, MBA, PhD.

Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

Recenzenti:

doc. MUDr. Igor Martuliak, PhD.

Algeziologická klinika SZU, Fakultná nemocnica s poliklinikou F.D Roosvelta, Banská Bystrica

doc. MUDr. Roman Záhorec, CSc.

II. Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny LF UK a Onkologickú ústav sv. Alžbety, Bratislava

Jazykové korektúry:

prof. RNDr. Janka Vašková, PhD.

Tento text je publikovaný pod licenciou Creative Commons 4.0 - Creative Commons Attribution-NonCommercial-No-derivates 4.0 („Uveďte pôvod – Nepoužívajte komerčne - Nespracováajte“)



Za odbornú stránku tejto publikácie zodpovedajú autori.

Dostupné od: 10.04.2024

Umiestnenie: www.unibook.upjs.sk

DOI: <https://doi.org/10.33542/ANS-0304-3>

ISBN 978-80-574-0304-3 (e-publikácia)

Pod'akovanie

Na tomto mieste by som sa rád poďakoval všetkým, ktorí tento projekt podporovali a vytvorili vhodné podmienky pre jeho realizáciu.

Ladislav Kočan

OBSAH

ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK A SYMBOLOV	7
ÚVOD	9
<i>Všeobecná časť</i>	13
1 VEGETATÍVNY NERVOVÝ SYSTÉM	14
2 VŠEOBECNÁ NEUROANATÓMIA AUTONÓMNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU	17
2.1 Centrálny autonómny nervový systém	17
2.2 Periférny autonómny nervový systém	18
2.2.1 Periférny sympatikový nervový systém	18
2.2.2 Periférny parasympatikový nervový systém	20
2.2.3 Enterický autonómny nervový systém	20
3 FYZIOLOGIA AUTONÓMNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU	22
3.1 Regulácia telesnej teploty	23
3.2 Pupilárna funkcia a akomodácia zraku	24
3.3 Srdce a variabilita srdcovej frekvencie	25
3.4 Regulácia krvného tlaku	27
3.5 Pľúca a ventilácia	30
3.6 Gastrointestinálne funkcie	31
3.7 Regulácia močového mechúra	32
3.8 Sexuálne funkcie	33
<i>Špeciálna časť</i>	35
1 MEDICÍNA ZALOŽENÁ NA DÔKAZOCH	36
1.1 GRADE systém	38
1.2 Systém hodnotenia prínosu/rizika	39
2 VEGETATÍVNY SYSTÉM CERVIKO-TORAKÁLNEJ OBLASTI V KLINICKEJ PRAXI	42
2.1 Ganglion stellatum	42
2.2 Ventrikulárna tachykardia	43
2.3 Refraktérna angina pectoris	44
2.4 Komplexný regionálny bolestivý syndróm	46
2.5 Blokáda ganglion stellatum	47

3 AUTONÓMNA KONTROLA KARDIOVASKULÁRNEHO SYSTÉMU PROSTREDNÍCTVOM BARORECEPTOROV	53
4 AUTONÓMNA REGULÁCIA SRDCA PRI SRDCOVOM ZLYHANÍ	57
4.1 Hemodynamická odpoveď na stresovú situáciu	57
4.2 Srdcové zlyhanie - účasť vegetatívneho systému	58
5 CHEMORECEPTORY	65
6 VEGETATÍVNA INERVÁCIA PĽÚC A JEJ ÚČASŤ V PATOGENÉZE VYBRANÝCH PĽÚCNYCH OCHORENÍ	67
6.1 Autonómna regulácia pľúc	67
6.2 Vplyv vegetatívnej inervácie pľúc na imunitné deje	70
6.3 Vplyv vegetatívnej dysfunkcie pri rozvoji a priebehu ochorenia astma bronchiale ..	71
6.4 Dysfunkcia autonómneho nervového systému u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc	72
7 HRUDNÝ SYMPATIKUS	75
7.1 Blokáda hrudného sympatiku	75
7.2 Interkostálna neuralgia	78
7.3 Splanchnické nervy	80
8 ONKOLOGICKÁ ABDOMINÁLNA BOLEŠŤ	85
8.1 Blokáda hrudného sympatiku	85
8.2 Blokáda plexus coeliacus	86
8.3 Blokáda plexus hypogastricus superior	88
8.4 Chronická bolesť malej panvy - „Chronic pelvic pain“	90
8.5 Blok ganglion impar	91
9 LUMBÁLNY SYMPATIKUS	95
9.1 Mikrocirkulácia	95
9.2 Blokády lumbálnych sympatikových ganglií	96
9.3 Kritická ischémia dolných končatín	100
10 DYSFUNKCIE KRANIÁLNEHO PARASYMPATIKOVÉHO SYSTÉMU	104
10.1 Hlavový parasympatikus	104
10.2 Bolesť hlavy	105
10.3 Bolesť hlavy asociované s poruchami autonómneho nervového systému	106
10.3.1 Migréna	106
10.3.2 Tenzná cefalea (tension-type headache)	107
10.3.3 Trigemínové autonómne bolesti hlavy (trigeminal autonomic cephalalgia)	108

10.3.4 Chronická paroxyzmálna hemikrania.....	109
10.3.5 Cluster Headache	110
10.3.6 Hemicrania continua	111
10.3.7 Možnosti liečby	112
11 KLINICKÝ VÝZNAM PÔSOBNIA BLÚDIVÉHO NERVU	118
11.1 Nervu vagus	118
11.2 Terapeutické možnosti ovplyvnenia blúdivého nervu	120
11.3 Nervus vagus a imunitná odpoveď	120
11.4 Nervus vagus a nádorové ochorenia	122
11.5 Nervus vagus a kardiovaskulárne ochorenia	123
11.6 Nervus vagus a ochorenia gastrointestinálneho traktu	123
11.7 Neurologické a psychiatrické ochorenia	124
12 MOŽNOSTI OVPLYVNENIA SAKRÁLNEJ PARASYMPATIKOVEJ INERVÁCIE.....	127
13 MIECHOVÁ A PERIFÉRNA NERVOVÁ STIMULÁCIA A JEJ VPLYV NA AUTONÓMNY NERVOVÝ SYSTÉM.....	128
13.1 Stručná história neuromodulácie	129
13.2 Mechanizmus účinku SCS	130
13.3 Konvenčná perkutánna stimulácia miechy	130
13.4 Vysokofrekvenčná perkutánna stimulácia miechy	131
13.5 Burst stimulácia	132
13.6 Neuromodulácia v liečbe viscerálnej bolesti	132
13.7 Autonómny nervový systém a hypotéza jeho ovplyvnenia miechovou stimuláciou	133
13.8 PNS a autonómny nervový systém	135
13.9 Záver.....	135
ZOZNAM OBRÁZKOV	140
ZOZNAM TABULIEK	141
ZOZNAM PRÍLOH.....	141

ZOZNAM POUŽITÝCH SKRATIEK A SYMBOLOV

α2-AR	alfa-2 receptory
A-P	antero-posteriórna projekcia
AR	adrenoreceptory
ASIPP	Americká spoločnosť intervenčných lekárov bolesti
AV	atrioventrikulárny uzol
CGRP	calcitonin gene-related peptid
CLTI	kritická končatinová ischemia dolných končatín
CNS	centrálny nervový systém
CO	minútový vyvrhový objem srdca
CRT	srdcová resynchronizačná terapia
EBM	Evidence based medicine – Medicína založená na dôkazoch
EDV	end-diastolického objemu
ESC	European Society of Cardiology
ESV	end-systolického objemu
FPP	fossa pterygopalatina
G12/13	izoforma G-proteínov
Gαq/11	izoforma G-proteínov
Gαq	izoforma G-proteínov
G _i	izoforma G-proteínov
GRK	G-protein-coupled receptor kinase
G _s	izoforma G-proteínov
G _q	izoforma G-proteínov
HR	srdcová frekvencia
HRV	variabilita srdcového rytmu
CHOP	chronická obštrukčná choroba pľúc
IHS	Medzinárodná spoločnosť pre bolesť hlavy - International Headache Society
IL	interleukín
ILC2s	innate lymphoid cells type 2
INS	Medzinárodná neuromodulačná spoločnosť
KRBS	komplexný regionálny bolestivý syndróm
M	muskarínový receptor
MSNA	svalovavá sympatiková nervová aktivita - muscle sympathetic nerve activity
n. X	nervus vagus
NO	oxid dusnatý
NYHA	New York Heart Association
PaCO ₂	parciálny tlak oxidu uhličitého
PAD	periférna artériová choroba
PaO ₂	parciálny tlak kyslíka
PNS	periférny nervový systém
PPG	ganglion pterygopalatinum , ganglion sphenopalatinum
RAP	refraktérna angina pectoris
RF	rádiofrekvenčná ablácia

SA	sinoatriálny uzol
SCM	musculus sternocleidomastoideus
SCS	miešna stimulácia
SDNN	standard deviation of intervals between normal beats
SZ	srdcové zlyhanie
TENS	transkutánná elektrická nervová stimulácia
TLR4	Toll-like receptor 4
TPR	trigeminoparasympatikový reflex
VATS	video-asistovaná torakoskopická splachniektómia
VIP	vazoaktívny intestinálny peptid
WIP	Svetový inštitút bolesti - World Institute of Pain

ÚVOD

MUDr. Ladislav Kočan PhD., FIPP

Vegetatívny nervový systém je rozsiahlou časťou periférneho nervového systému. Podieľa sa na udržiavaní homeostázy organizmu a regulácii vnútorných procesov.

Z prevažnej časti je voľou neovládateľný. Inervuje hladké svaly orgánov, ciev a kože, inervuje žľazy, v určitej miere pôsobí taktiež na priečne pruhované svalstvo orgánov v spojitosti s vegetatívnymi funkciami ako sú dýchacie svaly, svaly pažeráka a myokard. Reguluje funkcie kardiovaskulárneho, respiračného, tráviaceho, močového a pohlavného systému. Taktiež ovplyvňuje endokrinné a metabolické funkcie, termoreguláciu, emočné a behaviorálne prejavy a adaptačné reakcie na stres. Je tvorený tromi časťami a to sympatikovým, parasympatikovým a enterickým nervovým systémom. Pars sympathica tvorí väčšiu časť autonómneho nervového systému. Je aktivovaný v stresových situáciách a stavoch mobilizácie organizmu „fight or flight“ - „útok alebo útek. Sympatikus aktivuje katabolické deje, pri ktorých sa spotrebávajú energetické zásoby pre udržanie organizmu. Pars parasympathici, je visceromotorickou zložkou autonómneho nervového systému zabezpečujúcou anabolické deje, za účelom šetrenia a uchovávania zásoby energie, ktorá je nevyhnutná pre udržanie homeostázy organizmu. Tento systém je aktívny v pokojovom stave a pri relaxácii organizmu pri stavoch „rest and digest“ - „odдых a trávenie“. Obidva systémy v princípe pôsobia protichodne. Kým sympatikus krátkodobo chráni jedinca pred nebezpečenstvom, parasympatikus ovplyvňuje funkcie, ktoré súvisia s dlhodobým prežitím jedinca. Tretou zložkou vegetatívneho nervového systému je enterický systém, ktorý je zložený z mohutných intramurálnych pletencov lokalizovaných v gastrointestinálnom trakte. Jeho funkciou je riadenie svalového napätia a pohybu stien tráviaceho traktu spolu so sekrečnou aktivitou žliaz.

Vzhľadom na rozsiahle funkcie vegetatívneho nervového systému sa terapeutické intervencie zamerané na ovplyvnenie autonómneho systému stali predmetom záujmu lekárov už v minulosti. Témou potenciálnych možností liečby zameranej na vegetatívny nervový systém sa zoberal Malcolm Woodbury v článku "The Vegetative Nervous System from the Clinical Viewpoint" v Boston Medical and Surgical Journal publikovanom v roku 1917, v ktorom rozoberal vtedajšie zistenia dobových vedcov a lekárov. Prvýkrát bolo realizované chirurgické prerušenie sympatikových vlákien „rammi communicantes“, v roku 1924 v Austrálii, ktoré vykonali Royle and Hunter. V tom

istom roku nezávisle od seba, Adson v Spojených štátoch Amerických a J.Diez v Argentíne, realizovali resekciu lumbálneho sympatikového reťazca pri liečbe Trombangiitis obliterans - Bürgerovej choroby. Sympatické bloky sa v súčasnosti široko využívajú pri liečbe viscerálnej, ischemickej, neuropatickej a sympatikom sprostredkovanej bolesti, ako aj mnohých iných stavov akými sú refraktérne malígne poruchy srdcového rytmu, hyperhydróza alebo liečba ochorení, ktoré sú spojené s narušením mikrocirkulácie na končatinách. Súčasné možnosti intervencií, akými sú sympatické blokády, ablácie alebo chirurgické resekcie, je možné realizovať rôznymi prístupmi. V minulosti boli realizované cestou otvorenej laparotómie, ktorá je v súčasnosti obsolentná, pre neprimeranú invazívnosť výkonu a očakávaný prínos terapie. V dnešnej dobe sa tieto intervencie vykonávajú buď chirurgickým laparoskopickým prístupom alebo miniinvazívnou cestou, a to perkutánne pod ultrazvukovou alebo skioskopickou kontrolou. Väčšina veľkých sympatických ganglií a plexov je anatomicky oddelená od somatických nervov v prevertebrálnych a paravertebrálnych oblastiach, a preto sú ľahko prístupné perkutánym intervenciám. Z doterajších výsledkov sympatických intervencií vyplýva ich pozitívny terapeutický efekt, ktorý pozitívne ovplyvňuje liečbu bolesti, zmierňuje utrpenie a pomáha pri zotavovaní pacientov. Rovnako parasympatikový nervový systém bol v minulosti predmetom výskumov zameraných na liečbu vybraných ochorení. Historické publikované správy poukazujú na výskumy zamerané na činnosť hlavného parasympatikového nervu „nervus vagus“. Stimulácia blúdivého nervu bola pôvodne skúmaná ako antiarytmická terapia. Prvé pokusy na psoch realizoval Einbrodt v roku 1859, v ktorých preukázal nižšiu mortalitu na ventrikulárnu tachykardiu vyvolanú priamou stimuláciou komôr. Neskoršie štúdie z rokov 1973 až 1978 potvrdili schopnosť stimulácie blúdivého nervu znižovať riziko ventrikulárnej fibrilácie počas akútnej ischemie myokardu. Myers a kol. v roku 1991 zistili, že stimulácia nervus vagus chráni myokard pred ventrikulárnou fibriláciou, aj keď sa bráni zníženiu srdcovej frekvencie, čo naznačuje priamy účinok na komorovej úrovni. V súčasnosti sú v klinickej praxi stimulačné techniky zamerané na blúdivý nerv terapeutickou alternatívou pri refraktérnej epilepsii a ťažkých depresívnych stavoch. Z ďalších parasympatických intervencií sa realizujú blokády kraniálneho parasympatikového ganglia „ganglion pterygopalatinum“ pri nezvládnuteľných bolestiach hlavy. Komplexná stimulácia sakrálnych miechových koreňov spoločne s parasympatickými nervami je predmetom klinického výskumu u pacientov po

transverzálnych léziach miechy, na zmiernenie nežiaducich symptómov, akým je napríklad retencia moču.

Cieľom tejto publikácie je priniesť čitateľovi komplexný a objektívny pohľad na anatomicke a fyziologické špecifiká vegetatívneho nervového systému a implementáciu týchto znalostí do klinickej praxe. V publikácii popisujeme v rámci jednotlivých anatomických úsekov vegetatívneho nervového systému možnosti terapeutických intervencií pre vybrané diagnózy. Efektivita jednotlivých výkonov pre dané ochorenie je vyjadrená v texte úrovňou dôkazov podľa aktuálnych odporúčaní medicíny založenej na dôkazoch.

Literatúra

Cohn JN. Abnormalities of peripheral sympathetic nervous system control in congestive heart failure. *Circulation*. 1990 Aug;82(2 Suppl):I59-67. PMID: 1973641.

Mravec B., Ondičová K. *Nervus vagus*. FABER 2010, Bratislava, ISBN 978–80–8095–061–3.

Dusi V, De Ferrari GM. Vagal stimulation in heart failure. *Herz*. 2021 Dec;46(6):541-549. doi: 10.1007/s00059-021-05076-5.

Kishi T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. *J Cardiol*. 2012 Mar;59(2):117-22. doi: 10.1016/j.jjcc.2011.12.006.

Kočan L, Rajtúková V, Rašiová M, Kočanová H, Rapčanová S, Rapčan R, Martuliak I, Hudák R, Rybár D, Vašková J, Hudák M. Thermovision controlled lumbar sympathetic blockade in chronic limb-threatening ischemia treatment - pilot trial. *Vasa*. 2023 Mar;52(2):133-135. doi: 10.1024/0301-1526/a001053. PMID: 36872886.

Lasica R, Djukanovic L, Vukmirovic J, Zdravkovic M, Ristic A, Asanin M, Simic D. Clinical Review of Hypertensive Acute Heart Failure. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Jan 10;60(1):133. doi: 10.3390/medicina60010133. Martuliak I. Farmakoterapia bolesti pre lekárov a farmaceutov. *Martimed*. 2019.ISVN: 978-80-971753-1-3.

Schmidtová K, Rybárová S: Autonómny nervový systém, 2006, Vysokoškolské učebné texty, LF UPJŠ, s., ISBN 8070976241.

Stief CG, Sauerwein D, Thon WF, Allhoff EP, Jonas U. The influence of anterior root stimulation (S2) in deafferented spinal cord injury men on cavernous electrical activity. J Urol. 1992 Jul;148(1):107-10. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36526-6. PMID: 1613847.

Woodbury Malcolm S. The Vegetative Nervous System from the Clinical Viewpoint. The Boston Medical and Surgical Journal. 1917/11/15. 695 doi: 10.1056/NEJM191711151772004.

Všeobecná část'

1 VEGETATÍVNY NERVOVÝ SYSTÉM

MUDr. Dušan Rybár, PhD.

Vegetatívny (autonómny) nervový systém (ANS) je rozsiahlym nervovým systémom, ktorý inervuje väčšinu orgánov a orgánových systémov v ľudskom organizme, a to predovšetkým hlavne hladkú svalovinu (vnútorných orgánov, ciev a kože), svalovinu srdca a žľazového tkaniva. ANS zabezpečuje reguláciu procesov, ktoré spravidla nie sú vôľou ovládané, ako napr. činnosť srdca, prievit ciev, tonus a motilitu hladkej svaloviny orgánov, sekréciu žliaz a iné. Podobne ako somatický nervový systém má časť aferentnú, ktorá privádza signály do systému a časť eferentnú, ktorá inervuje efektorové orgány. ANS v realite nezodpovedá priamym a jasným učebnicovým schémam, a to najmä rozsahom rozvetvených spojení, rôznorodosťou neurotransmitérov a vysokým stupňom organizácie v periférnych tkanivách viac ako v štruktúrach centrálnej nervovej sústavy (CNS).

Prvé anatomické pozorovania toho, čo vyzeralo ako nerv s gangliami na krku a pozdĺž celej miechy, vydávajúce jemné, nemyelinizované vetvy do všetkých vnútorných orgánov, viedli k myšlienke vnútornej „sympatie“ medzi centrom a vzdialenými časťami nervového systému. Odtiaľ vznikol názov tohto systému „sympatikový“. Názov blúdívny nerv (n. vagus) zasa pochádza zo skutočnosti, že jeho myelinizované vlákna, vystupujúce z mozgového kmeňa a následne z lebky, smerujú ako „tulák“ na takmer každé miesto v tele. V miestach, ktoré neinervuje, teda podbruško a panvová oblasť, jeho funkciu preberajú myelinizované nervy vychádzajúce zo sakrálnych segmentov miechy. Funkčne a anatomicky sa ukázalo, že sympatikus a nervus vagus majú jednu spoločnú charakteristickú vlastnosť, ktorá sa stala typickým znakom ANS. Tou je, že žiadny cieľový orgán nie je priamo inervovaný z CNS. Nervový signál pochádzajúci z tzv. „prvého“ neurónu nachádzajúceho sa v CNS sa vždy prepája v ďalšej nervovej bunke, t.j. v „druhom“ neuróne, ktorá leží vždy mimo CNS. Konglomerát takýchto „druhých“ nervových buniek sa nazýva ganglion. Axóny prvého neurónu nazývame „pregangliové“ vlákna, keďže sa prepájajú v ganglion. Axóny druhého neurónu sa nazývajú „postgangliové“, a tieto už priamo inervujú cieľový orgán. Skutočnosť, že n. vagus sa tiež prepája v gangliách, zostala dlho nepovšimnutá, keďže gangliové bunky sa nachádzajú až veľmi blízko cieľových orgánov, často v ich stenách. Odtiaľ čerpá tento nervový

systém svoj názov parasympatikový (PNS), pretože predpona „para-“ znamená „blízko“ alebo „vedľa“.

Trvalo dlho, kým sa ANS rozdelil do dvoch funkčne oddelených systémov. SNS predstavuje väčšiu časť autonómneho nervového systému, je systémom archetypálnej reakcie: „útek – útok“, je aktivovaný v stave mobilizácie organizmu, pri strese a ohrození a má širšiu distribúciu, preto sú jeho reakcie rozsiahlejšie a menej ciele ako PNS. Aktivuje kardiovaskulárny a respiračný systém a zabezpečuje dostatočný prívod živín a kyslíka najmä k životne dôležitým orgánom (mozog, srdce). Sú to deje spotrebujúce energetické zásoby (katabolický efekt). PNS všeobecne zabezpečuje „odpočinok a zotavenie“, jeho aktivita sa prejavuje napr. spomalením frekvencie činnosti srdca, v zvýšenej sekrécii žliaz, zúžení zreníc a inej činnosti. Sú to deje šetriace, uchovávajúce energetické zásoby (anabolický efekt). Reakcie PNS sú na rozdiel od SNS vo všeobecnosti lokalizované. PNS je nevyhnutný na udržiavanie hemodynamickej homeostázy a má antagonistický vplyv na aktivitu sympatiku. Obidve tieto časti ANS sú prítomné vo väčšine orgánov, kde vzájomne spolupracujú, zúčastňujú sa na zložitej regulácii viscerálnych funkcií a v dynamickej rovnováhe zabezpečujú vzájomnú súhru a vhodné prispôsobenie sa činnosti rôznych orgánov. V mnohých prípadoch však vykazujú antagonistické účinky: jeden má na funkciu orgánu vplyv inhibičný, depresívny, zatiaľ čo druhý excitačný, stimulujúci.

Popri SNS a PNS existuje ešte enterický nervový systém (ENS), ktorý je autonómnym nervovým systémom sám o sebe. Jeho činnosť je modulovaná CNS, hoci nie priamo riadená. Funkčné autonómne riadenie, definované sympatikom, parasympatikom alebo enterickým systémom, tak zabezpečuje tesne integrovanú kombináciu sympatikovej a parasympatikovej kontroly jednotlivých telesných funkcií.

Literatúra

Gibbons CH: Basics of autonomic nervous system function. In Levin KH and Chauvel P Editors: Handbook of Clinical Neurology, 2019, Vol. 160 (3rd series), Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects

Karemaker JM: An introduction into autonomic nervous function. *Physiol. Meas.* 2017, 38, R89–R118.

MARTULIAK, I.: Mediátory bolesti. In: Martuliak, I., Patofyziológia bolesti, Martimed, s.r.o. 2014, s. 50 - 58, ISBN 978-80-971753-0-6.

Schmidtová K, Rybárová S: Autonómny nervový systém, 2006, Vysokoškolské učebné texty, LF UPJŠ, 58 s., ISBN 8070976241.

Wehrwein EA, Oler HS, Barman SM: Overview of the Anatomy, Physiology, and pharmacology of the Autonomic Nervous System. Compr Physiol 2016, 6:1239-1278.

2 VŠEOBECNÁ NEUROANATÓMIA AUTONÓMNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

MUDr. Dušan Rybár, PhD.

Anatomická distribúcia ANS je komplexná a zahŕňa viaceré oblasti centrálného a periférneho nervového systému.

2.1 Centrálny autonómny nervový systém

Separátne vymedzenie autonómnych morfológických nervových štruktúr od somatických je na vyššej úrovni CNS veľmi ťažké a možné len z didaktických dôvodov. Najvyššie integrované centrá pre somatické funkcie nemôžu byť oddelené od integračných centier autonómnych, nakoľko tieto centrá nezabezpečujú iba vzájomné prispôsobenie sa funkcií vnútorných orgánov, či prispôsobenie sa somatickým funkciám, ale zabezpečujú prispôsobenie sa obidvoch týchto funkcií zmenám vonkajšieho prostredia. Činnosť ANS je riadená centrálnymi neurónmi, ktoré reagujú na najrôznejšie aferentné signály. Po integrácii aferentných informácií je autonómna eferentná aktivita modulovaná tak, aby umožnila primeranú reakciu orgánových systémov v súlade s potrebami celého organizmu. Spojenia medzi autonómnymi centrami predného mozgu a mozgového kmeňa koordinujú spojenia autonómnych eferentných informácií s vyššími mentálnymi funkciami. Centrálny ANS obsahuje niekoľko vzájomne prepojených oblastí predného mozgu, mozgového kmeňa a miechy. Miecha koordinuje reflexy spinálneho sympatiku alebo sakrálneho parasympatiku, ktoré sú modulované vyššími nervovými úrovňami. V torakolumbálnych segmentoch miechy od Th1 do L2 sú umiestnené pregangliové sympatikové neuróny, ktoré udržiavajú krvný tlak, zabezpečujú termoreguláciu a kontrolujú redistribúciu cievneho toku počas pohybu alebo stresu. Sakrálne segmenty miechy od S2 do S4 sú parasympatikové a kontrolujú močenie, defekáciu a sexuálne funkcie a zároveň koordinujú činnosť s torako-lumbálnymi sympatikovými efektorovými signálmi. Dolný mozgový kmeň (bulbopontínny) sa podieľa na kontrole obehu, dýchania, funkcie gastrointestinálneho traktu a močenia. Horný mozgový kmeň (pontomezencefalický) integruje riadenie autonómnej funkcie s bolesťou a behaviorálnymi reakciami na fyziologický stres. Systém predného mozgu zahŕňa hypotalamus (kontrola homeostázy a adaptácie) a predné limbické okruhy, ktoré

tvoria inzula, predná cingulárna kôra a amygdala. Tieto systémy integrujú telesné vnemy s emocionálne aj cielene riadenými autonómnymi výstupmi. Autonómne odpovede na sympatikové alebo parasympatikové stimulácie sú často antagonistické a odrážajú vysoko koordinované interakcie v rámci CNS. Súbežné koordinované sympatikové a parasympatikové riadenie zabezpečuje presnejšiu kontrolu nad cieľovým efektorovým systémom, než aký by bol možný stimuláciou len jedného z týchto systémov.

2.2 Periférny autonómny nervový systém

Periférny ANS je anatomicky diskretnejší ako centrálny ANS, a preto je možné ho deliť na sympatikový, parasympatikový a enterický nervový systém. Autonómne pregangliové vlákna prvého neurónu sú myelinizované (biele) a prepájajú sa na druhom neuróne v autonómnom gangliu. Postgangliové „druhé“ neuróny lokalizované v gangliách mimo CNS vysielajú postgangliové nemyelinizované (sivé) autonómne nervy do inervovaných orgánov a tkanív v celom tele.

2.2.1 Periférny sympatikový nervový systém

Pregangliový periférny SNS vzniká z bunkových tel pregangliových neurónov v torakolumbálnej oblasti miechy. Z nich vychádzajú eferentné pregangliové vlákna, ktoré sú vo všeobecnosti krátke, a napájajú sa na postgangliový neurón lokalizovaný v sympatikových gangliách, ktoré spolu tvoria sympatikový kmeň (truncus sympaticus) s lanovým zoradením ganglií paravertebrálne bilaterálne a prevertebrálne. Paravertebrálne gangliá sa delia na 3 cervikálne gangliá (horné, stredné a variabilné dolné, resp. ganglion stellatum), 11 hrudných ganglií, 4 lumbálne gangliá a 4–5 sakrálnych ganglií. Medzi prevertebrálne gangliá umiestnené v prednej časti aorty a chrbtice patria celiakálne, aortiko-renálne a horné a dolné mezenterické ganglion. Nakoniec v organizme existuje aj množstvo previscerálnych (terminálnych) ganglií, ktoré sa nachádzajú v blízkosti cieľových orgánov. V sympatikovom ganglion sa nachádza postgangliový neurón, ktorý po prijatí pregangliového vlákna vysieľa tenké, sivé, nemyelinizované eferentné postgangliové vlákna do cieľových inervovaných orgánov. Tieto postgangliové

sympatikové vlákna sú na rozdiel od pregangliových vlákien dlhé. Z dôvodu ich dĺžky sú postgangliové vlákna náchylné na metabolické a štrukturálne poškodenia.

Anatomická distribúcia a inervácia ganglií sleduje zhruba kranio-kaudálny anatomický poriadok v organizme. Hlava a krk sú inervované z cervikálnych ganglií, ktoré sú pregangliovo zásobené z vysokých hrudných segmentov miechy, dolné končatiny sú inervované z dolných segmentov miechy a lumbálnych a sakrálnych ganglií.

Ak nejaký centrálny príkaz z vyšších mozgových centier vyžaduje (spolu)aktiváciu autonómneho systému (vo všeobecnosti áno), pre zapojenie sympatiku musí signál prejsť miechou, cez ktorú sa správa odošle do ganglií, kde prebieha transformácia signálu na príkazy periférnym orgánom. To niekedy vedie k priebehu signálu po neočakávaných dráhach, ako napr. signál na dilatáciu zrenice, ktorý vychádza z úrovne hypotalamu, prechádza kaudálne do miechy a potom sa vracia naspäť cez sympatikové vlákna do hlavy, aby inervoval svaly, ktoré rozširujú zrenice (pupilárne reflexy sú konsenzuálne, t. j. vyskytujú sa v oboch očiach rovnako).

Existuje jedna špeciálna časť sympatikového kmeňa, ktorou je dreň nadobličiek. Pozostáva predovšetkým z takzvaných chromafinných buniek, ktoré sú schopné oxidovať adrenalín, ktorý obsahujú, čím získavajú vplyvom chrómu tmavohnedú farbu. Tieto bunky sú modifikované gangliové bunky, ktoré nemajú svoje vlastné axóny siahajúce k efektorovým orgánom, ale neurotransmitter, ktorým je adrenalín, vylučujú priamo do žilového systému, čím šíria informáciu krvou priamo do celého tela.

Pregangliový neurotransmitter v periférnom SNS je acetylcholín, ktorý pôsobí na nikotínových receptoroch umiestnených na postgangliovom neuróne. Postgangliovým neurotransmitterom je noradrenalín, ktorý účinkuje na adrenergných receptoroch koncových efektorových orgánov. Existuje niekoľko výnimiek z tejto postgangliovej neurotransmisie, a to po 1. postgangliové vlákna potných žliaz uvoľňujú acetylcholín, ktorý pôsobí na muskarínové receptory, s výnimkou niektorých oblastí kože bez ochlpenia (dlane a chodidlá), kde je neurotransmitterom noradrenalín, po 2. acetylcholín je neurotransmitter pre postgangliový prenos na chromafinné bunky v dreni nadobličiek, a po 3. postgangliové sympatické vlákna pre inerváciu obličiek uvoľňujú dopamín.

2.2.2 Periférny parasympatikový nervový systém

Eferentné vlákna pregangliových neurónov PNS opúšťajú centrálny nervový systém tretím (III.), siedmym (VII.), deviatym (IX.) a desiatym (X.) hlavovým nervom (n. vagus) a 2., 3. a 4. sakrálnym nervom. Na rozdiel od SNS nemá periférny PNS reťazec súvislých ganglií pozdĺž chrbtice, namiesto toho existuje množstvo drobných ganglií, ktoré sú lokalizované v tesnej blízkosti koncových cieľových orgánov, často v ich stenách. Preto sú pregangliové vlákna oveľa dlhšie a postgangliové vlákna bývajú oveľa kratšie ako vlákna SNS. Parasympatikové vlákna sakrálnej miechy pochádzajú z oblasti S2 – S4. Tieto pregangliové vlákna siahajú do panvových útrob, kde sa napájajú na lokálne gangliá, cez ktoré inervujú príslušný efektorový orgán. Sakrálné parasympatikové vlákna sa podieľajú na kontrole distálneho hrubého čreva a urogenitálneho traktu a kontrolujú sexuálne funkcie. Na rozdiel od SNS funguje acetylcholín v PNS ako pregangliový a aj postgangliový neurotransmitter. Pregangliové receptory sú nikotínové a postgangliové sú muskarínové.

2.2.3 Enterický autonómny nervový systém

Gastrointestinálny trakt bol dlho považovaný len za jeden z mnohých orgánov inervovaných ANS. Avšak gastrointestinálny systém je dostatočne jedinečný na to, aby mohol byť vnímaný ako samostatná zložka ANS. Nazýva sa preto enterický alebo vnútorný ANS. Enterický nervový systém prijíma oba parasympatikové a sympatikové vstupy, ale navyše má svoj vlastný jedinečný gangliový plexus v stenách gastrointestinálneho traktu, ktorý moduluje jeho autonómnú aktivitu. Parasympatiková inervácia gastrointestinálneho systému pochádza z kraniospinálnych nervov (n. vagus a nervy S2 – S4), pričom sympatikové zásobenie prichádza z torakolumbálnej oblasti. Samotný enterický systém sa skladá zo siete autonómnych ganglií, ktoré tvoria skupiny plexov s celkovým obsahom niekoľko stoviek miliónov buniek, čo približne odpovedá množstvu buniek v celej mieche. Medzi hlavné plexy enterálneho nervového systému patria Meissnerov (submukózný) plexus, Auerbachov (myenterický) plexus, Cajalov (hlboký svalový) plexus, mukózný plexus a submukózný plexus. V enterickom nervovom systéme boli identifikované mnohé neurotransmitery.

Literatúra

Gibbons CH: Basics of autonomic nervous system function. In Levin KH and Chauvel P Editors: Handbook of Clinical Neurology, 2019, Vol. 160 (3rd series), Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects.

Karemaker JM: An introduction into autonomic nervous function. *Physiol. Meas.* 2017, 38, R89–R118.

MARTULIAK, I.: Dráha bolesti. In: Martuliak, I., Patofyziológia bolesti, Martimed, s.r.o. 2014, s. 77 - 87, ISBN 978-80-971753-0-6.

Schmidtová K, Rybárová S: Autonómny nervový systém, 2006, Vysokoškolské učebné texty, LF UPJŠ, 58 s., ISBN 8070976241.

Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM: Overview of the Anatomy, Physiology, and pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Compr Physiol* 2016, 6:1239-1278.

3 FYZIOLOGIA AUTONÓMNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

MUDr. Dušan Rybár, PhD.

Neuroanatómia poskytuje štrukturálny základ, z ktorého vyplývajú základné funkcie ANS, neuroanatómia a fyziológia ANS sú úzko prepojené. Prehľad efektorových funkcií ANS na orgány je zobrazený v tabuľke č.1

Orgán		Sympatiková stimulácia	Parasympatiková stimulácia
Oko	pupila	mydriáza (m.dilatator pupillae)	mióza (m.sphincter pupillae)
	m. ciliaris	relaxácia (pohľad do ďaleka)	konstrikcia (pohľad do blízka)
	očné viečka	široko otvorené	privreté
Žľazy	slinné	mierna sekrécia (husté sliny)	↑ sekrécia
	potné	↑ sekrécia	potenie dlaní
Srdce	myokard	↑ sila kontrakcie	↓ sila kontrakcie
	sinusový uzol	↑ frekvencia	↓ frekvencia
	koronárne tepny	dilatácia	Ø
Cievy	hladká svalovina ciev	konstrikcia	Ø
Pľúca	bronchy - svalovina	dilatácia	konstrikcia
	- žľazy bronchiálne artérie	konstrikcia	↑ sekrécia dilatácia
GIT	svalovina stený	↓ peristaltika	↑ peristaltika
	sfinktéry–hladké svaly	kontrakcia	dilatácia
	žľazy	↓ sekrécia	↑ sekrécia
Pečeň		glykogenolýza	glykogenéza
Tukové tkanivo		lipolýza	Ø
Žlčník	svalovina	kontrakcia	dilatácia
	žlč	↓ produkcia	↑ produkcia
Obličky	moč	↓ produkcia	Ø
Močový mechúr	m. detrusor	relaxácia	kontrakcia
	m. sphincter vesicae	kontrakcia	relaxácia

Genitálie		kontrakcia ciev, ejakulácia; sekrécia gl. vestib. major; kontrakcia maternice; vajíčkovoďu; ductus deferens; glandulae vesiculosae; prostaty	vazodilatácia erekcia
Kostrové svaly	arterioly metabolizmus svalové vretienka	dilatácia Zvýšený ↓ senzitivita	Ø Ø Ø
Telesná teplota		zvýšenie	zníženie
Imunitný systém		supresia	aktivácia
Piloerekcia		kontrakcia	Ø

Tabuľka č.1: Prehľad efektorových funkcií autonómneho nervového systému (upravené podľa Schmidtová, Rybárová 2006; Karemaker 2017).

3.1 Regulácia telesnej teploty

Termoregulácia je u ľudí zložitý proces. Hypotalamus reguluje telesnú teplotu preoptickými a prednými hypotalamickými neurónmi, ktoré sú citlivé na chlad a teplo. Neuróny hypotalamu tiež integrujú informácie o teplote kože. Hypotalamické neuróny veľmi tesne regulujú požadovanú hodnotu teploty, ale určité situácie zmenia nastavenú hodnotu telesnej teploty. Napríklad uvoľnenie pyrogénu spôsobuje zníženie citlivosti neurónov na vnímanie tepla pri súčasnom zvýšení aktivity neurónov na vnímanie chladu, čo spôsobuje posun v nastavení telesnej teploty smerom nahor. Naproti tomu hormón uvoľňujúci tyreotropín spôsobuje zvýšenie aktivity neurónu snímajúceho teplo spolu so znížením aktivity neurónov snímajúcich chlad, čo spôsobuje posun nastavenej teploty smerom nadol. Ak neuróny hypotalamu zaznamenajú tepelnú odchýlku od nastaveného bodu, spustia sériu činností na stabilizáciu telesnej teploty. U ľudí je neautonómne, t.j. vôľou ovládané správanie, jedným z hlavných spôsobov tepelnej regulácie (t.j. obliekanie alebo vyzliekanie, hľadanie úkrytu, atď.). Autonómne riadenie tepelnej regulácie je

zabezpečené triaškou, netriaškovou termogenézou, moduláciou prietoku krvi kožou, moduláciou potenia a piloerekciou. Triaška je riadená zadným hypotalamom. Je zaujímavé, že triaška je autonómne riadená kontrakcia kostrových svalov, ktorá zvyšuje produkciu tepla napriek tomu, že je sprostredkovaná somatickými motorickými nervovými vláknami. K netriaškovej termogenéze dochádza prostredníctvom aktivácie sympatikového a sympatoadrenálneho systému, ktorý zvyšuje metabolickú aktivitu. Priama sympatiková stimulácia hnedého tuku spôsobuje termogenézu, no doteraz bola považovaná za novorodenecký fenomén. Nedávno sa však zistilo, že hnedý tuk je zachovaný a je funkčný aj u dospelých. Riadenie prietoku krvi kožou je účinným mechanizmom tepelnej regulácie. V končatinách je prítomný vysoký bazálny sympatikový tonus. Pokiaľ je tento tonus inhibovaný, dochádza k rozsiahlej periférnej vazodilatacii. V chladnom prostredí spôsobuje vysoký sympatikový tonus vazokonstrikciu arteriovenózných anastomóz a kontrakciu povrchových žíl. To má za následok minimalizáciu tepelných strát. V teplom prostredí je sympatikový tonus znížený, arteriovenózne anastomózy a povrchové žily sa rozširujú a uľahčujú straty tepla. V celom tele existuje niekoľko miliónov potných žliaz, ktoré fungujú ako ekrinné žľazy podieľajúce sa na termoregulácii. Postgangliová sympatiková cholinergná aktivácia potných žliaz spôsobuje pulzné uvoľňovanie potu podľa potrieb organizmu.

3.2 Pupilárna funkcia a akomodácia zraku

Cieľom systému je prispôbiť veľkosť zreníc množstvu svetla, ktoré je potrebné prijať na sietnicu pre správne vytvorenie obrazu. Za týmto účelom existujú v nepriehľadnej dúhovke dva navzájom funkčne protichodné hladké svaly: parasympatikový zvieráč pupily a sympatikový dilatátor pupily. Je to systém spätnej väzby, ale nie systém spätnej väzby tyčínok a čapíkov sietnice, ale vnútorných fotosenzitívnych gangliových buniek sietnice, ktoré vysielajú integračný signál s informáciou o sile osvetlenia do stredného mozgu a 2 efektorové svaly, z ktorých najrýchlejší je zvieráč so svojím motorickým jadrom v blízkosti (pravdepodobne Edinger-Westphalovo jadro v okulomotorickom komplexe stredného mozgu).

Signál osvetlenia je nezávislý od spojenia s optickou kôrou v prednom mozgu; subjektívne uvedomenie si signálu nie je potrebné na vyvolanie reakcie zrenice na jasné svetlo. Parasympatikovou funkciou nie je len zúženie zrenice, ale aj inervácia ciliárneho

svalu, ktorá vyvoláva vydutie šošovky vo vnútri oka za účelom videnia do blízka. Súčasťou okulomotorického komplexu je okrem celého systému akomodácie a zúženia zreníc aj konvergencia očných bulbov. Všetky tieto funkcie, t.j. mióza, akomodácia šošovky a konvergencia sa spolu nazývajú akomodačný reflex.

Parasympatikové nervové dráhy spôsobujúce konstrikcii zreníc sú viac-menej známe. Parasympatikové pregangliové vlákna z Edinger-Westphalovho jadra sa prepájajú na ganglion ciliare, odkiaľ postgangliové vlákna cestou krátkych ciliárnych nervov putujú do m. sphincter pupillae. Zvýšenie parasympatikového tonu spôsobuje zovretie zvierača zrenice. Sympatiková dráha inervácie dilatácie zreníc je menej jasná. Sympatiková pregangliová inervácia z cervikálneho truncus sympathicus sa prepája na nadradenom cervikálnom ganglion. Postsynaptické vlákna potom vychádzajú z plexus caroticus očným nervom a následne dlhým ciliárnym nervom, ktorý inervuje svaly dilatátora dúhovky. Dilatačný signál spôsobuje inhibíciu parasympatikových (kontraktilných) vlákien súbežne s konstrikcii dilatčných vlákien, čo vedie k rozšíreniu zreničky. Okrem toho môže byť parasympatikový signál inhibovaný na úrovni stredného mozgu prostredníctvom adrenergnej dráhy. Zatiaľ nie je jasné, aký je prvotný impulz pre dilatáciu zrenice. Uvažuje sa o nedostatku svetla ako podnetu na dilatáciu zrenice alebo to môže byť aj dôsledok relaxácie svaly zvierača. Maximálna veľkosť zrenice v neprítomnosti svetla môže byť daná centrálnym sympatikovým tonusom, ktorý sa môže považovať za odraz duševnej excitácie alebo pokoja.

Priemer zrenice je teda odrazom činnosti spätnoväzbového systému, ktorý je regulovaný parasympatikovou eferentnou dráhou so schopnosťou adaptácie na vnútorné a vonkajšie prostredie (útek, boj a strach), ktorá je pod sympatikovou kontrolou.

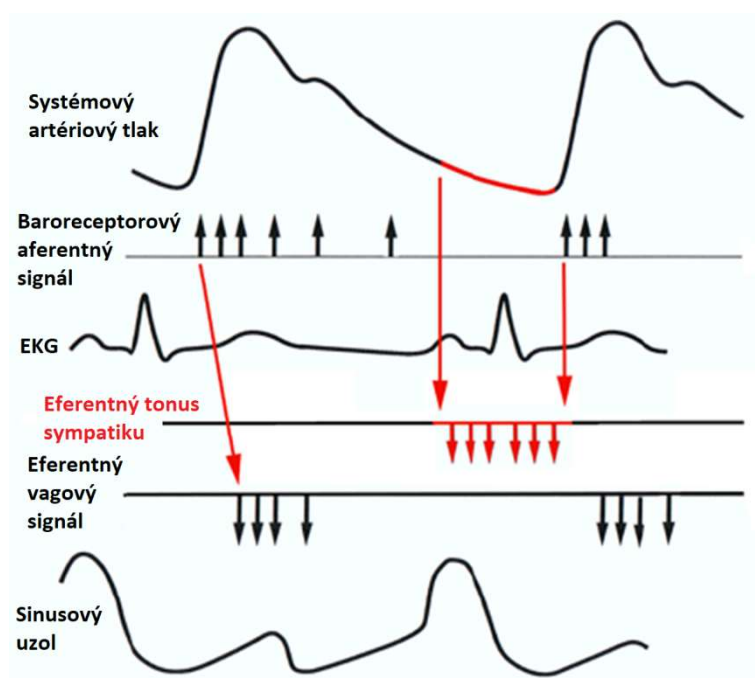
3.3 Srdce a variabilita srdcovej frekvencie

Srdce je inervované sympatikovým aj parasympatikovým nervovým systémom, konkrétne plexus cardiacus, ktoré sa nachádzajú hlavne okolo predsiení. Tieto miesta možno považovať za integračné, pretože sa tu spájajú eferentné autonómne a aferentné kardiálne (kontrakcia, stav interstícia) signály za účelom konečnej regulácie srdcovej frekvencie a práce srdca. Parasympatiková inervácia je najrýchlejším a najdominantnejším regulátorom (hlavne) srdcovej frekvencie. Sinoatrálny uzol sám osebe produkuje frekvenciu okolo 100 vzruchov za minútu, takzvanú intrinsickú srdcovú

frekvenciu. To znamená, že počas väčšiny dňa je srdce hlavne pod kontrolou parasymptatika, kedy srdcová frekvencia (HR – heart rate) zostáva v rozmedzí 60 až 100 úderov za minútu. Iba počas cvičenia sa zvýši, a to na maximálnu hodnotu okolo $208 - 0,7 \times \text{vek}$. U zdravého človeka sú najdôležitejšími determinantmi variability srdcovej frekvencie krvný tlak pôsobiaci cestou baroreflexu a dýchanie. V nervovom systéme ľudského tela je evidentná všadeprítomná aktivita vyvolaná pulzným tlakom. Pulzná vlna vyvoláva prudký nárast aktivity v mechanoreceptoroch v stenách viacerých veľkých tepien, z ktorých putuje nervový aferentný vzruch baroreceptorovými aferentnými nervami (obrázok.1). To vyvoláva takmer okamžitú odozvu smerujúcu eferentnými vagovými vláknami do srdca za účelom tlmenia srdcovej frekvencie. Priemerná pokojová srdcová frekvencia je výsledkom tohto opakovaného vagového „bombardovania“ (na pozadí sympatikovej a hormonálnej aktivity). Prichádzajúce zmeny v dôsledku zmien pulzu a/alebo stredného tlaku sa budú odrážať v zmene vagovej eferentnej aktivity s účinkami na srdcovú frekvenciu v rámci rovnakého úderu pri pokojovej frekvencii pod cca 75 úderov/min. Pri vyšších pokojových frekvenciách sa zmení až nasledujúci úder, čo vedie k pomalším účinkom a zjavnému spomaleniu reflexného času od baroreceptorov po srdcovú frekvenciu.

Okrem vplyvu na srdcovú frekvenciu parasymptikus výrazne znižuje kontraktilitu hlavne predsiení, ale mierne aj komôr. Tento účinok je paralelný samotnému účinku zníženej srdcovej frekvencie na kontraktilitu. Okrem toho vagová aktivita znižuje rýchlosť vedenia vzruchu cez AV uzol, ale aj rýchlosť vedenia v predsieňach a komorách. Posledný uvedený účinok môže byť prospešný v prípade reentry tachykardie, či už predsieňovej, komorovej alebo ich kombinácie ako pri Wolff-Parkinson-White syndróme, kde existuje nadbytočný vodivý Kentov zväzok medzi predsieňami a komorami. Vagová stimulácia, ako napríklad vyvolaná masáž karotického sínusu, môže zastaviť reentry tachykardiu v dôsledku zníženej rýchlosti vedenia.

Sympatikus inervuje celé srdce: predsieň, sinoatriálne a atrioventrikulárne uzly a komory. β -adrenergne receptory (typu β_1 aj β_2) sú aktivované cirkulujúcim adrenalínom (β_1 a β_2) a lokálne uvoľneným noradrenalínom (β_1) z postgangliových nervových zakončení. Sympatiková aktivácia zvyšuje srdcovú frekvenciu a silu kontrakcie na úkor zvýšených metabolických nárokov; preto je táto aktivácia škodlivá v podmienkach narušenej koronárnej cirkulácie.



Obrázok č.1: Spätnoväzbový efekt pulzovej tlakovej vlny na srdcovú frekvenciu (upravené podľa Karemaker, 2017).

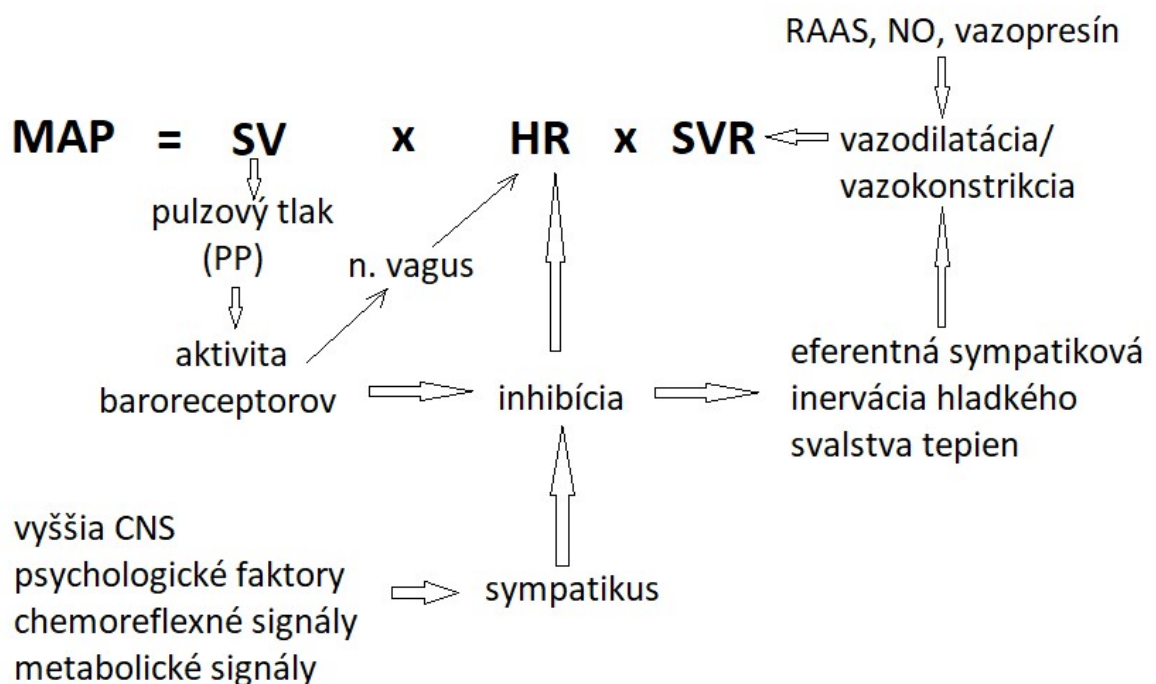
3.4 Regulácia krvného tlaku

Prietok a tlak krvi na globálnej úrovni. Na zabezpečenie účinného toku živín mikrocievami je nutný tlak vyšší ako koloidný osmotický tlak plazmy (okolo 28mmHg). Berúc do úvahy tlakové straty v prívodných tepnách a v drenážnych venulách a vénach, stredný hnací artériový tlak by mal byť aspoň 50 mmHg. Toto číslo musí byť ešte vyššie, ak k tomu prirátame potreby obličiek, ktoré majú vyššie požiadavky na hnací tlak kvôli procesu ultrafiltrácie v glomeruloch. Teda v polohe v ľahu je najmenší potrebný stredný tlak krvi aspoň 65 mmHg. A nakoniec, ak je človek v vzpriamenej polohe, treba k tomu pripočítať hydrostatický tlak rozdielu medzi hlavou a srdcom, čím dostaneme najnižší potrebný stredný tlak vzpriamenej polohy, čo asi 75 mmHg na úrovni srdca. Na udržaní tohto tlaku sa aktívne podieľa ANS. Ohmov zákon pre obeh znie: tlak = srdcový výdaj x odpor, kde srdcový výdaj = tepový objem x srdcová frekvencia, a preto sú vaskulárny odpor, srdcová frekvencia a tepový objem determinantmi kontroly krvného tlaku. Cievy sú až na niekoľko špeciálnych cievnych systémov (napr. v erektilných tkanivách) bohato inervované len sympatikovým nervovým. Preto je sympatikus hlavným regulátorom tlaku krvi a v úzkej spolupráci s miestnymi mechanizmami distribuuje tok krvi tak, aby ponuka kyslíka a živín spĺňala dopyt.

Aktívna zložka steny ciev, ktorá môže modulovať ich priemer, sú bunky hladkého svalstva v medii. V závislosti od lokalizácie ciev v systéme majú steny ciev rôzne množstvá buniek hladkej svaloviny, od takmer žiadneho v prevažne elastickej stene aorty k takmer iba hladkej svalovine a veľmi malému množstvu elastínu v arteriolách a žilách malého priemeru. Prítomnosť α - alebo β -receptorov v rôznych podtypoch ciev závisí od konkrétneho tkaniva, v ktorom sa nachádzajú. To isté platí aj pre výskyt purinergných receptorov. Prakticky to vidíme na sympatikovej aktivite, ktorá môže viesť ku kontrakcii vaskulatúry kože ako ochrany pred chladom, ale aj k dilatácii ciev v aktívnych svaloch. Centrálné kontrolné mechanizmy krvného tlaku vyžadujú aferentné signály, ktoré sa nachádzajú v „reflexogénnych“ oblastiach krvného obehu, a to hlavne tzv. baroreceptívne oblasti, teda miesta, kde sú steny tepien citlivé na roztiahovanie. Toto roztiahnutie je spôsobené tepnovou pulzovou vlnou, takže prichádzajúci nervový signál je tiež „pulzačný“, citlivý na výšku pulznej vlny a lokálnu tuhosť steny. Aferentné signály vznikajú nie len pôsobením tlaku, ale aj účinnosťou perfúzie, preto ak klesá dodávka kyslíka alebo stúpa koncentrácia sploďín metabolizmu, aktivujú sa metaboreflexné receptory.

Pri zmene polohy organizmu z ľahu do vzpriameného postoja dochádza v dôsledku účinku gravitácie k presunu 500 - 1000 ml krvi z hrudníka do dolných končatín a splachnických ciev. Tento presun tekutiny vedie k zvýšeniu hydrostatického tlaku v dolných končatinách a ciev splachniku, čo vedie v gravitačne dependentných oblastiach k ďalšiemu 10 % presunu intravaskulárneho objemu do intersticiálneho priestoru. Zmeny v intravaskulárnom objeme krvi spôsobujú zníženie venózneho návratu, čím vedú k zníženiu vývrhového objemu, a tým znižujú srdcový výdaj a krvný tlak. Kolísanie artériového krvného tlaku aktivuje baroreceptory v sinus caroticus a oblúku aorty. Baroreceptory sú mechanoreceptory, ktoré sa nachádzajú v adventícii ciev a sú inervované n. glossopharyngeus (IX.) a n. vagus (n.X.). Baroreceptory reagujú na natiahnutie cievnej steny vyvolané zmenami artériového krvného tlaku. Aferentný signál z baroreceptorov do centrálného nervového systému prebieha cez monosynaptickú excitačnú dráhu do ncl. solitarius v dorzomediálnej medulla oblongata. Ncl. solitarius je hlavným centrom koordinácie a integrácie kardiovaskulárnych reflexov, v ktorom sú integrované aferentné vstupy zo srdcových receptorov, baroreceptorov a chemoreceptorov. Ncl. solitarius riadi periférnu cievnu rezistenciu, je nadradené a riadi kardioinhibičný účinok n. X. a tiež reguluje sekréciu vazopresínu prostredníctvom komunikácie s hypotalamom. Eferentné signály z jadra modulujú periférnu cievnu

rezistenciu tak, že postgangliové vlákna sympatikového nervu tvoria plexus, ktorý sa nachádza v adventícii cievnej steny. Nervové vlákna končia ako varikozity, v ktorých sú uskladnené a z ktorých sa uvoľňuje hlavný neurotransmitter sympatiku noradrenalinu a neuropeptid Y a ATP. Sympatiková aktivácia vedie k vazokonstrikcii svalových, mezenterických a renálnych ciev. Vazokonstrikcia nastáva po 1-3 sekundách od prvého nervového signálu. Parasympatiková kardiainhibičná dráha vedie cholinergné signály z pregangliových neurónov n. vagus uložených v nucleus ambiguus do srdca, ktoré riadia frekvenciu srdca. Znížená aktivita n. X. zvyšuje srdcovú frekvenciu v priebehu jedného alebo dvoch srdcových úderov, a naopak zvýšená aktivita n.X. srdcovú frekvenciu znižuje. Zvyčajne je samotné zvýšenie srdcovej frekvencie nedostatočné na udržanie adekvátneho srdcového výdaja pri poklese krvného tlaku.



Obrázok č.2: Autonómna regulácia cirkulácie a jej hlavných parametrov (upravené podľa Karemaker 2017).

3.5 Pľúca a ventilácia

Funkčná pľúcna cirkulácia je nízkotlakový systém, ktorý nie je nutričným obehom, ale ktorého cieľom je saturovať čo najviac pretekajúcej krvi kyslíkom a odstrániť oxid uhličitý. Nutričný obeh je zabezpečený zo systémovej cirkulácie skrz tracheálne a bronchiálne tepny. Pôsobenie ANS na pľúca je teda taktiež dvojité podľa toho, či je potrebné regulovať funkčný obeh alebo samotné pľúca.

Pľúca sú autonómne inervované sympatikom aj parasympatikom (n. vagus). Ich najznámejším vplyvom je regulácia diametru dýchacích ciest, ale inervujú aj pľúcne cievy. Ochorenia v dôsledku zvýšeného odporu dýchacích ciest sú bežné a dobre známe (napr. pri bronchiálnej astme alebo pri chronickej obštrukčnej chorobe pľúc); zatiaľ čo pľúcna vaskulárna rezistencia sa v dlhoročnom priebehu ochorenia zvýši veľmi neskoro a povedie k vzniku pľúcnej hypertenzie.

Počas normálneho dýchacieho cyklu sú sympatikové a parasympatikové eferentné signály aktívne v protifáze: sympatikus je aktívny pri nádychu a rozšíri dýchacie cesty, zatiaľ čo parasympatikus je aktívny pri výdychu a asi dýchacie cesty spevňuje, čím zabráni ich kolapsu. Táto aktivita však môže súvisieť aj s činnosťou žliaz. Ako sa nedávno ukázalo, aktivita n. vagus sa podieľa na vzniku pooperačného syndrómu akútnej respiračnej tiesne (ARDS) ako faktor, ktorý zvyšuje odpor dýchacích ciest.

Rýchlosť a hĺbka dýchania sú prispôsobené momentálnym potrebám a regulované systémom, v ktorom chemoreceptory (periférne karotické a aortálne telieska a centrálna na ventrolaterálnom povrchu medulla oblongata) sú zdrojom aferentných signálov a bránica a medzirebrové svaly sú efektormi zabezpečujúcimi nádych. Dýchanie je však tiež čiastočne vôľou ovládané. Na vytvorenie hlasu využívame stlačenie vydychovaného vzduchu. V tomto systéme vzniká aj v podmienkach ustáleného stavu variabilita dychovej frekvencie, čiastočne v dôsledku oneskorenia spätnej väzby a čiastočne z dôvodu nám neznámych zmien tonusu CNS. V oboch týchto aspektoch sa variabilita dychovej frekvencie (RRV) a variabilita srdcovej frekvencie (HRV) navzájom podobajú, aj keď pracujú na iných bazálnych frekvenciách, v priemere 15/min oproti 70/min. Vzhľadom na časové oneskorenia v spätnoväzbovej slučke kontroly dýchania môže byť „vlastná frekvencia“ RRV okolo 30–60 s, keďže toto je aj frekvencia opakujúcich sa spánkových apnoe alebo dychového vzorca pri Cheyne-Stokesovom dýchaní.

Počas nádychu sa alveoly rozvinú, tlak v ľavej predsieni klesá a pľúcna mikrocirkulácia zvýši svoju poddajnosť. V dôsledku toho klesá výdaj ľavej komory a krvný tlak, čo

spôsobuje baroreflexom sprostredkované zvýšenie srdcovej frekvencie. Toto je však len čiastočné vysvetlenie inspiračného zvýšenia HR pri respiračnej sínusovej arytmií, t.j. oscilácii HR sprevádzajúcej ventiláciu. Ďalšou príčinou je inhibícia vagových motorických neurónov v medulla oblongata sprevádzajúca dýchanie. Počas výdychu nastáva opak: výdaj ľavej komory a krvný tlak sa zvyšuje a cez baroreflex a pod vplyvom dýchacích centier HR klesá. Takto sa dýchanie synchronizuje so srdcovou frekvenciou, ale tieto dve funkcie sa môžu stať od seba závislé aj obojsmerne. Aby sa to mohlo stať, musí byť aktívna aj alternatívna dráha, t. j. inspirácia je spustená pôsobením srdcovej činnosti, čím dochádza k spojeniu dvoch rytmov, ktoré nazývame „celočíselný pomer“ medzi frekvenciou dýchania a frekvenciou srdca. V experimentálnych podmienkach bolo toto spojenie pozorované počas spánku, kedy bolo veľmi tesné a stalo sa variabilným počas dňa v závislosti od úrovne vôľou ovládaných aktivít.

3.6 Gastrointestinálne funkcie

Gastrointestinálny trakt zabezpečuje v organizme trávenie, vstrebávanie, a transport živín a splodín metabolizmu. Na tráviacom procese sa zúčastňuje viacero systémov. Celý proces trávenia začína sekréciou slín. Chuť a vôňa aktivujú aferentné nervy, ktoré vysielajú signál do sekrečných centier predĺženej miechy. Eferentné pregangliové parasymptikové vlákna prebiehajú tvárovým nervom do submaxilárnych a sublingválnych žliaz a glosofaryngeálnym nervom do príušnej žľazy. Parasymptikové vlákna sa prepájajú v miestnych gangliách v blízkosti žliaz, z ktorých vychádzajúce postgangliové vlákna priamo stimulujú slinné žľazy. Sympatikové vlákna vychádzajúce z predĺženej miechy sa prepájajú v cervikálnom truncus sympaticus, odkiaľ postgangliové sympatikové vlákna priamo inervujú myoepiteliálne bunky slinných žliaz. Parasymptikové vlákna stimulujú sekréciu slín, zatiaľ čo sympatikové vlákna stimulujú kontrakciu myoepitelu bunky a vylúčenie slín. Žalúdočná sekrécia stimuluje ústne a žalúdočné vagové aferentné signály prichádzajúce do predĺženej miechy, odkiaľ eferentná vagová aktivita stimuluje neuróny submukózných plexov čriev, ktoré vedú k aktivácii sekrečných črevných buniek. Podobne stimulujú reflexné autonómne dráhy sekréciu pankreatických štiav a žlče. Črevná peristaltika je pod kontrolou enterického nervového systému, ktorý je však modulovaný parasymptikovými eferentnými signálmi (dráhy n. vagus a sakrálného parasymptika) a torakolumbálnym sympatikom.

Parasympatikové signály sú primárne excitačné, kým sympatikové signály sú primárne inhibičné (hoci excitačné pre zvierače). Eferentné signály do črevného nervového systému poskytujú informácie pre miestne gastrointestinálne plexy, kde sa integruje motorická alebo sekrečná funkcia. Napríklad parasympatikové signály stimulujúce kontrakcie sú prenášané pozdĺž priečnej a pozdĺžnej osi čreva intersticiálnymi Cajalovými bunkami za účelom ich koordinácie. To vytvára efektívnu črevnú motilitu orálno-aborálnym smerom. Koordinácia hladkých svalov počas jedenia a funkcia gastrointestinálneho traktu je modulovaná sympatikom a parasympatikom, ale lokálna kontrola je zachovaná prostredníctvom enterického nervového systému. Aj v prípadoch úplnej eferentnej denervácie je zachovaná lokálna kontrola peristaltiky prostredníctvom autonómnych buniek čreva. Pri prehĺtaní sa otvorí dolný pažerákový zvierač a zostane otvorený približne 8 sekúnd, kým neprejde bolus jedla do žalúdka. Sfinkter sa potom uzavrie, aby sa zabránilo refluxu. Enterický nervový systém tiež koordinuje cyklické vzorce kontraktility na udržanie normálnej črevnej funkcie, ktorá pozostáva z období pokoja (tiež známe ako fáza 1), obdobia intermitentnej kontraktility (fáza 2) a obdobia maximálnej kontraktility (fáza 3). K defekácii dochádza prostredníctvom koordinovaných sérií sympatikových a parasympatikových signálov črevnému systému. Sakrálne parasympatikové eferentné vlákna inhibujú análne zvierač a zvyšujú vnútročrevný tlak. Sympatikové lumbálne vlákna spôsobujú kontrakciu vnútorných a vonkajších análnych zvieračov za účelom udržania kontinencie.

3.7 Regulácia močového mechúra

Fungovanie močového mechúra zahŕňa dva všeobecné scenáre: zadržiavanie moču bez inkontinencie a vylúčenie moču vo vhodnom čase. Stimulácia parasympatikom podporuje močenie a naopak aktivita sympatiku spôsobuje retenciu moča. Retencia moča je modulovaná sympatikom a reflexami pudendálneho nervu z lumbosakrálnej miechy. Sympatikové dráhy vznikajú z pregangliových vlákien torakolumbálnych segmentov, ktoré prechádzajú do truncus sympaticus, a potom do prevertebrálnych ganglií v hypogastriu a do pánvových plexov. Postgangliové sympatikové vlákna inervujú hladké svalstvo močovej rúry a bázy močového mechúra, čím zabezpečujú kontrakcie močovej rúry a vonkajšieho zvierača močovej rúry, a tým bránia inkontinencii. Inhibičné sympatikové impulzy inhibujú močenie aj cestou inervácie zvyšku močového mechúra a

vezikulárnych parasympatikových ganglií. Zhromažďovaním moča v močovom mechúre sa znižuje tvorba aferentných signálov, čo stimuluje sympatickú inerváciu vývodu močového mechúra a vonkajšieho zvierača močovej rúry. Aferentné signály z močového mechúra vedúce do periakvaduktálnej šede zabezpečujú vôľou ovládané spustenie močenia. To vedie k aktivácii spinobulbárnych dráh, čo má za následok parasympatickú stimuláciu močového mechúra (excitačná) a uretrálnej hladkej svaloviny (inhibičná). Vyprázdňovanie moču sa tak začne znížením intrauretrálneho tlaku, ktorý je spojený s relaxáciou panvového dna nasledovanou kontrakciou detruzora a zvýšeným intravezikulárnym tlakom, ktorý sa udržiava až do vyprázdnenia močového mechúra.

3.8 Sexuálne funkcie

Mužské a ženské sexuálne funkcie sa v mnohom líšia, ale autonómne dráhy a fyziológia sú u oboch pohlaví podobné. Sexuálne vzrušenie, prekrvenie v tkanive klitorisu a penisu, detumescencia, sekrécia žliaz a kontrakcia svalov je u mužov a žien podobná. Centrálny nervový systém sa svojím paraventrikulárnym jadrom a limbickým systémom podieľa na sexuálnom vzrušení a prekrvení tkaniva, zatiaľ čo aferentné dráhy zo spinotalamického traktu prenášajú vnem, ktorý sa potom integruje v CNS, čím sa dosiahne a moduluje výsledné vzrušenie. Prekrvenie tkaniva závisí od vazomotorickej aktivity, ktorá relaxuje steny hladkého svalstva cestou NO ako primárneho neurotransmitera. NO sa uvoľňuje z noreadrenergických, necholinergných parasympatikových nervov a z endotelu pokrývajúceho kavernózne sínusoidy a krvné cievy (mediované cholinergnou stimuláciou). Noradrenergické nervové vlákna uvoľňujú noradrenalín, ktorý pôsobením na alfa-1 receptory spôsobuje kontrakciu arteriol a hladkého svalstva, ktoré udržiavajú ochabnutosť tkaniva, zatiaľ čo zastavenie vylučovania noradrenalínu pomáha pri erekcii tkaniva. Kontrakcia hladkých svalov v nadsemenníku, vas deferens, vesiculae seminales a prostate spôsobujú emisiu semena (sprostredkované sympatickými vláknami), zatiaľ čo ejakulácia pozostáva z rytmických kontrakcií bulbocavernózných, ischiokavernózných a periuretrálnych pruhovalých svalov sprostredkovaných parasympatikom.

Literatúra

Gibbons CH: Basics of autonomic nervous system function. In Levin KH and Chauvel P Editors: Handbook of Clinical Neurology, 2019, Vol. 160 (3rd series), Clinical Neurophysiology: Basis and Technical Aspects.

Karemaker JM: An introduction into autonomic nervous function. *Physiol. Meas.* 2017, 38, R89–R118.

MARTULIAK, I.: Percepcia bolesti. In: Martuliak, I., Patofyziológia bolesti, Martimed, s.r.o. 2014, s. 170 - 200, ISBN 978-80-971753-0-6.

Schmidtová K, Rybárová S: Autonómny nervový systém, 2006, Vysokoškolské učebné texty, LF UPJŠ, 58 s., ISBN 8070976241.

Wehrwein EA, Oler HS, Barman SM: Overview of the Anatomy, Physiology, and pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Compr Physiol* 2016, 6:1239-1278.

Špeciálna časť

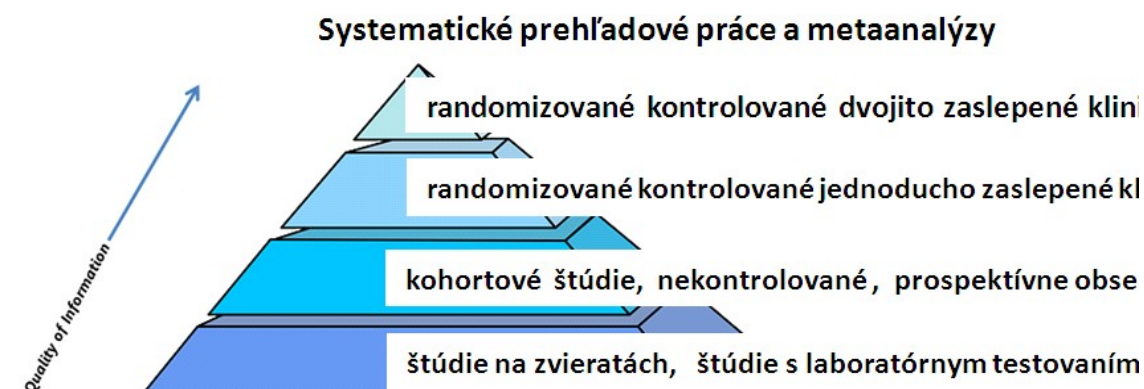
1 MEDICÍNA ZALOŽENÁ NA DŮKAZOCH

MUDr. Ladislav Kočan PhD., FIPP

Pri rozhodovaní o spôsobe liečby pacienta sa v klinickej praxi rozhodujeme na základe svojich vlastných klinických skúseností, najlepších vedeckých medicínskych poznatkov, ako aj potrieb a prání pacienta. Tieto tri piliere tvoria základy medicíny založenej na dôkazoch, Evidence based medicine (EBM). Všetky tieto tri aspekty je nevyhnutné zohľadniť pri liečbe pacienta.

Vedecké dôkazy a znalosti sa rozlišujú podľa ich relevantnosti pre liečbu daného ochorenia a sú dôležité z hľadiska minimalizácie chybných rozhodnutí zdravotníckeho personálu pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti. Jednotlivé úrovne dôkazov sa znázorňujú pomocou tzv. Haynesovej pyramídy, ktorá zobrazuje vzostupne silu daných tvrdení na základe metodiky zbieraných a vyhodnotených dát.

Pyramída úrovne dôkazov EBM



Obrázok č.3: Haynesova pyramída sily medicínskych dôkazov (Kočan, 2015).

Na najnižšej úrovni sú názory expertov, kazuistiky a série kazuistík. Názory expertov a individuálna skúsenosť odborníkov prinášajú novú perspektívu na daný medicínsky problém, ktorý môže byť predmetom ďalšieho výskumu. Avšak ich predbežné závery sa nedajú zovšeobecniť v bežnej praxi. Kazuistiky sú individuálne prípady charakterizované určitou jedinečnosťou: samotným ochorením, typom aplikovanej liečby alebo

interesanými výsledkami, z ktorých je možné čerpať poučenie, respektíve zohľadniť závery pri danej liečbe.

Prierezové (populačné) štúdie – poukazujú na možné korelácie medzi rôznymi faktormi, nie je možné stanoviť kauzalitu (vzťah príčina – dôsledok);

Retrospektívne štúdie poukazujú na možné korelácie medzi výsledkom a možným ovplyvňujúcim faktorom v minulosti, pri týchto štúdiách nie je možné stanoviť kauzalitu medzi vzniknutou príčinou a jej dôsledkom.

Kohortové štúdie (prospektívne) – porovnávajú skupinu osôb so sledovaným faktorom akým je určitá charakteristika, anamnestický údaj, študované správanie, alebo študovaná intervencia v porovnaní so skupinou, kde daná charakteristika absentuje. Túto skupinu označujeme ako kontrolná skupina. Je vhodné kontrolnú skupinu vybrať ako najviac podobnú sledovanej skupine. Tieto štúdie majú observačný (pozorovací) charakter.

Randomizované kontrolované klinické štúdie – považované za zlatý štandard klinického výskumu. Ide o skutočný experiment. Na začiatku je vybraná podľa vhodných kritérií celá skupina osôb, ktorá je potom náhodným výberom – randomizáciou rozdelená do dvoch skupín. Jednej skupine je podávaná účinná látka alebo vykonaný sledovaný výkon, druhá skupina predstavuje kontrolnú skupinu, v ktorej sa participantom podáva placebo, respektíve aplikuje intervencia bez efektu (sham effect).

Randomizácia zaručuje, že výsledné rozdiely sa budú môcť priradiť skúmanému javu, pretože všetky ostatné modifikujúce znaky budú rozdelené medzi skupinami náhodne.

Systémové prehľady a metaanalýzy predstavujú najvyššiu úroveň dôkazov. Sledujú a vyhodnocujú závery mnohých randomizovaných ale aj observačných klinických štúdií a hodnotia ich výsledky v jednom celku. Súhrn viacerých štúdií s rovnakou alebo veľmi podobnou metodikou zaisťuje vyššiu presnosť a štatistickú spoľahlivosť výsledku.

Systematické prehľady sú často navrhnuté tak, aby poskytovali vyčerpávajúce zhrnutie súčasných dôkazov týkajúcich sa skúmaných otázok. Napríklad systematické prehľady randomizovaných kontrolovaných štúdií sú významným zdrojom medicíny založenej na dôkazoch. Preskúmanie existujúcich štúdií je často rýchlejšie a lacnejšie, než spracovanie novej štúdie.

Hodnotenie dôkazov v rámci EBM sa môže interpretovať rôznymi systémami. Voľba systému môže závisieť od konkrétneho kontextu, smerníc alebo preferencií organizácie alebo lekárskej komunity, ktorá tieto systémy používa.

Všeobecne sa tieto systémy interpretácie a hodnotenia dôkazov v medicínskom výskume označujú ako "hierarchia dôkazov" alebo "systémy hodnotenia dôkazov". Tieto systémy

sú navrhnuté s cieľom poskytnúť štruktúrovaný prístup k hodnoteniu kvality a sily dôkazov z vedeckých štúdií a výskumu. Pomáhajú pri rozhodovaní v klinickej praxi, tvorbe politík a vytváraní smerníc založených na dôkazoch.

Termín "hierarchia dôkazov" sa často používa na opis hodnotenia rôznych dizajnov štúdií na základe ich schopnosti poskytnúť spoľahlivé dôkazy. "Systémy hodnotenia dôkazov" sa vzťahujú na rámcové štruktúry, ktoré priradujú konkrétne stupne alebo úrovne kvality dôkazov a sily odporúčaní. Týchto systémov existuje viacero. V nasledujúcom texte sa budeme zaoberať dvoma systémami, a to: **GRADE Systém** a **Systém hodnotenia prínosu/rizika**.

1.1 GRADE systém

GRADE systém (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) je často používaný na hodnotenie kvality dôkazov a sily odporúčaní v klinických smerniciach. Klasifikuje dôkazy do kategórií vysoká (A), stredná (B) alebo nízka (C) kvalita na základe dizajnu štúdie, rizika skreslenia, nekonzistencie, nepriameho dôkazu, nepresnosti a publikačného skreslenia.

Vo všeobecnosti platí:

Úroveň dôkazu A Údaje odvodené z viacerých randomizovaných klinických štúdií alebo analýz

Úroveň dôkazu B Údaje odvodené z jednej randomizovanej klinickej štúdie alebo veľkých nerandomizovaných štúdií

Úroveň dôkazu C Názorový konsenzus expertov a/alebo údaje odvodené z malých štúdií, retrospektívnych štúdií, registrov

Ďalej tento systém za úrovňou dôkazu označuje tzv. triedy (I, IIa, IIb, III). Tieto triedy označujú silu odporúčania. Trieda I predstavuje silné dôkazy a vysokú úroveň istoty, zatiaľ čo triedy IIa, IIb a III naznačujú klesajúcu úroveň istoty a sily dôkazov.

Vo všeobecnosti platí:

Trieda I Dôkaz a/alebo všeobecná zhoda, že daný liečebný postup alebo zákrok je prospešný, užitočný a úspešný

Trieda II Rozporné dôkazy a/alebo rozchádzajúce sa názory na užitočnosť/účinnosť liečebného postupu alebo zákroku

Trieda IIa Prevaha dôkazov/názorov je na strane užitočnosti/účinnosti

Trieda IIb Užitočnosť/účinnosť je slabšie podporená dôkazmi/názormi

Trieda III Dôkaz alebo všeobecná zhoda, že daná liečba alebo zákrok nie je užitočný/účinný a v niektorých prípadoch môže byť škodlivý

1.2 Systém hodnotenia prínosu/rizika

Stupnice (A, B, C): Podobne ako v GRADE systéme, tieto stupnice predstavujú kvalitu dôkazov, pričom A predstavuje najvyššiu kvalitu a C najnižšiu.

Na vyjadrenie hodnoty "prínosu/rizika" systém priradzuje numerickú hodnotu 1 v prípade, ak prínos v dôsledku účinnosti liečby bol väčší než riziko spojené s možnými komplikáciami.

Hodnotu 2 systém priradzuje v prípade, keď prínos účinku bol tesne vyvážený s rizikom s potenciálnymi vedľajšími účinkami.

Hodnotenie výsledkov (pozitívne, negatívne, $\pm$): Tento systém dodatočne určuje úroveň benefitu liečby prostredníctvom symbolov tak, že kategorizuje výsledky ako pozitívne, negatívne alebo kombináciu oboch ($\pm$). Označenie ($\pm$) sa používa, keď sú zohľadnené rovnako pozitívne aj negatívne štúdie.

1A+	Účinnosť terapie bola preukázaná v rôznych vysoko kvalitných RCT štúdiách. Prínosy jednoznačne prevyšujú riziká a zaťaženia.	Pozitívne odporúčanie
1B+	Jedna RCT alebo viaceré RCT s metodologickými nedostatkami preukazujú účinnosť terapie. Prínosy jednoznačne prevyšujú riziká a zaťaženia.	
2B+	Jedna alebo viaceré RCT s metodologickými nedostatkami preukazujú účinnosť terapie. Prínosy sú tesne vyvážené s rizikami a zaťažením.	
2B $\pm$	Viaceré RCT štúdie s metodologickými nedostatkami prinášajú protichodné výsledky v porovnaní s kontrolnou liečbou. Prínosy sú tesne vyvážené s rizikami a zaťažením, čo vnáša neistotu do odhadov prínosov, rizík a zaťaženia.	Zvážiť, preferenčne týkajúce sa

2C+	Účinnosť terapie je preukázaná len v pozorovacích štúdiách. Vzhľadom na nedostatok konečných dôkazov o účinku sú prínosy tesne vyvážené s rizikami a zaťažením.	sledovaného súboru
0	Nie je dostupná žiadna literatúra alebo sú dostupné kazuistiky, ale tieto sú nedostatočné na preukázanie účinnosti a/alebo bezpečnosti. Terapia by mala byť aplikovaná len v kontexte štúdií.	Len pre sledovaný súbor
2C-	Pozorovacie štúdie naznačujú buď žiadnu účinnosť alebo účinnosť, ktorá je príliš krátkodobá. Vzhľadom na to, že neexistuje žiadny klinický efekt, riziká a zaťaženia prevyšujú prínosy.	Negatívne odporúčanie
2B-	Jedna alebo viac RCT s metodologickými nedostatkami alebo veľké pozorovacie štúdie, ktoré neukazujú žiaden benefit oproti kontrolnej skupine. Vzhľadom na to, že neexistuje žiadny pozitívny klinický efekt, riziká a zaťaženia prevyšujú prínosy.	

Tabuľka č.2: Systém hodnotenia prínosu/rizika (Van Zundert, 2011).

V nasledujúcom texte budeme popisovať intervenčné výkony pri vybraných klinických diagnózach, pri ktorých zohráva vegetatívny nervový systém dôležitú úlohu. Vzhľadom na to, že daná diagnosticko-terapeutická metóda má častokrát adjuvantný, doplnkový charakter, pri opise vybraných procedúr bude vyjadrená úroveň dôkazu a jeho trieda zohľadňujúca výsledný efekt v rámci všeobecných odporúčaní medicíny založenej na dôkazoch a to buď GRADE systémom alebo Systémom hodnotenia prínosu/rizika.

Literatúra

Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011 Jul;128(1):305-310. doi: 10.1097/PRS.0b013e318219c171.

Kočan L, Rapčan R, Burianek M, Kočanová H. Medicína založená na dôkazoch v intervenčnej algeziológii. *Paliatívna medicína a liečba bolesti*, roč. 8, č. S2. 2015.

Korthals D, Eckardt L. The new European Society of Cardiology guideline for the management of cardiomyopathies: key messages for cardiac electrophysiologists. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.* 2023 Dec;34(4):311-323. doi: 10.1007/s00399-023-00975-y.

Van Zundert J, Hartrick C, Patijn J, Huygen F, Mekhail N, van Kleef M. Evidence-Based Interventional Pain Medicine According to Clinical Diagnoses: Editorial. *Pain Practice*. 2011a; roč. 11, č. 5, s. 423–429.

2 VEGETATÍVNY SYSTÉM CERVIKO-TORAKÁLNEJ OBLASTI V KLINICKEJ PRAXI

MUDr. Ladislav Kočan PhD., FIPP

Autonómny nervový systém v cerviko-torakálnej oblasti pozostáva zo sympatikovej časti: a to z 3 párov krčných sympatikových ganglií a 12 párov hrudných ganglií, sympatikových nervových vlákien sprevádzajúcich miechové nervy a samostatných sympatikových nervov. Jeho protikladom je parasympatikový nervový systém ktorý tvorí inervácia z párového blúdivého nervu (n. X.) a jeho vetiev. Vetvenia obidvoch nervových systémov vytvárajú spoločné zmiešané nervové spletenia v blízkosti cieľových orgánov, a to srdca, pľúc, pažeráka. Funkcia vegetatívneho systému je veľmi komplexná. Zahŕňa regionálne regulačné mechanizmy akými sú napríklad vazomotorická regulácia, vedenie sympatikom mediovanej bolesti pri patologických stavoch. Zároveň sa vegetatívny nervový systém uplatňuje pri riadení globálnych regulačných funkcií, ktoré sa týkajú vitálnych orgánov a orgánových systémov, ako napríklad prispôsobovanie sa kardiovaskulárneho a respiračného systému aktuálnej situácii v rámci stresovej reakcie. Príkladom všestrannosti a prepojenia rôznych priľahlých a vzdialených anatomických štruktúr je inferiórne cerviko-torakálne sympatikové ganglion stellatum, ktoré sa zapája do riadenia mnohých systémov. Dysfunkcia alebo abnormálna aktivita tohto ganglia môže viesť k hyperaktivite sympatika, čo môže na srdci potenciálne prispievať k stavom, ako je tachykardia a srdcové arytmie. Ganglion je zároveň zapojené do regulácie vazomotorických funkcií ciev a inervácie tkanív na hornej končatine a zohráva dôležitú úlohu pri rozvoji patologických stavov vznikajúcich po traume.

2.1 Ganglion stellatum

Z klinického hľadiska je významná periférna inervácia pochádzajúca z cervicalis trunci sympatici, ktorá sprevádza veľké cievy spoločne s nervovými vláknami parasympatika, tvoriaca plexus caroticus internus et externus. Vetvy sa podieľajú na vedení vzruchov zo sinus caroticus a glomus caroticum. Ďalšie sympatikové vlákna z cervikálnej oblasti sprevádzajú miechové nervy C1 - C7 na perifériu, kde sa podieľajú na inervácii kože, ciev, svalov krku, svalov hornej končatiny a ruky. Významné sú nervové vetvy zo

stredného a dolného ganglia, ktoré zostupujú do plexus cardiacus a sprostredkovávajú spoločne s parasympatikovými vetvami autonómnu inerváciu srdca.

Z terapeutickej perspektívy je významné ganglion stellatum, tiež označované ako ganglion cervicothoracicum. Vzhľadom na unikátne prepojenie ganglia s viscerálnym a somatickým systémom tela, sú intervencie zamerané na túto anatomickú štruktúru veľmi hodnotné z diagnosticko-prognostického, ako aj terapeutického hľadiska v rámci medicínskych odborov algeziológie (medicínskeho odboru zameraného na liečbu chronickej bolesti), kardiológie a arytmológie.

Blokáda ganglion stellatum sa využíva pri diagnostike a liečbe klinických stavov, akými sú komplexný regionálny bolestivý syndróm, komorová (ventrikulárna) tachykardia alebo pri refraktérnej angíne pectoris v rámci predbežného stanovenia prognózy efektu pred implantáciou miechového stimulátora.

2.2 Ventrikulárna tachykardia

Intervencie cielené na ganglion stellatum sa využívajú pri takzvaných arytmogénnych búrkach. Jedná sa o stavy pretrvávajúcich behov komorovej tachykardie, aj napriek vyťaženej antiarytmickej farmakoterapii a defibrilačnej liečby.

Ventrikulárna tachykardia patrí medzi malígne poruchy srdcového rytmu a vo všeobecnosti ju hodnotíme ako emergentný klinický stav. Jej prítomnosť je vyhodnotená na základe elektrokardiografického vyšetrenia. Závažnosť komorovej tachykardie a klinický dopad na pacienta závisí od doby jej trvania. Počas komorovej tachykardie sú sťahy komôr počas systoly veľmi rýchle a neefektívne. Krátka epizóda môže byť asymptomatická. Pri dlhšom trvaní sa klinicky prejavuje hypotenziou a zníženou perfúziou tkanív, ktorých výsledkom je synkopa až smrť. Dramatické zhoršenie stavu nastáva jej verziou do komorovej fibrilácie alebo asystólie. Väčšina pacientov s komorovou tachykardiou má významné srdcové abnormality, akými sú infarkt myokardu, kardiomyopatie. Možným spúšťačom komorovej tachykardie sú abnormality elektrolytov, (najmä hypokalémia alebo hypomagnezémia), acidóza, hypoxémia, ale aj vedľajšie účinky niektorých liekov, ktoré predlžujú QT interval a môžu tiež prispieť k rozvoju komorovej tachykardie. Syndróm predĺženého QT intervalu (vrodený alebo získaný) je spojený so špeciálnou formou komorovej tachykardie, tzv. „Pirouetovou tachykardiou“ („torsades depointes“). Ventrikulárne tachykardie môžeme rozdeliť podľa

možných ohnisk v myokarde na monomorfné alebo polymorfné. Monomorfná komorová tachykardia vzniká z jediného abnormálneho ložiska a prejavuje sa pravidelným výskytom identických komplexov QRS. Polymorfná komorová tachykardia vzniká z niekoľkých rôznych ohnisk v myokarde. QRS komplexy sú nepravidelné, rôznych tvarov. Vo všeobecnosti ventrikulárna tachykardia vedie k vzniku hemodynamického kolapsu a často sa mení na ventrikulárnu fibriláciu, po ktorej nasleduje zástava srdca. Liečba komorovej tachykardie, s výnimkou veľmi krátkych epizód, zahŕňa kardioverziu a antiarytmiká v závislosti od symptómov. Po úspešnej blokade ganglion stellatum lokálnym anestetikom je možné realizovať radiofrekvenčnú abláciu ganglia, alebo chemickú lýzu 6% fenolom. Pacienti sú častokrát indikovaný na dlhodobú liečbu pomocou implantovateľného kardioverter-defibrilátora.

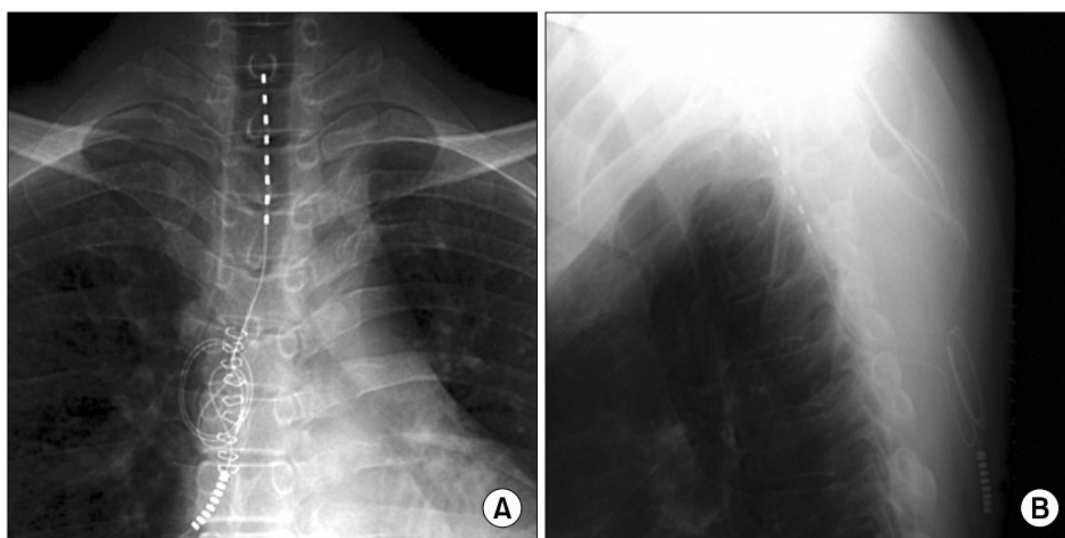
2.3 Refraktérna angina pectoris

Dysfunkcia autonómneho nervového systému sa podieľa na patogenéze kardiovaskulárnych ochorení, vrátane kongestívneho srdcového zlyhania, srdcových arytmií a zohráva dôležitú úlohu v kaskáde patofyziologických dejov pri rozvoji ischemickej choroby srdca.

Stratégia liečby kardiovaskulárnych ochorení sa riadi aktuálnymi odporúčaniami Európskej kardiologickej spoločnosti (European Society of Cardiology – ESC). Pri jednej z týchto nozologických jednotiek sa priamo v diagnostickom terapeutickom procese odporúčajú intervencie zamerané na blokádu sympatikového nervového systému. Jedná sa o refraktérnu anginu pectoris.

Refraktérna angina pectoris (RAP) je klinickou jednotkou chronickej ischemickej choroby srdca a je definovaná ako chronický stav, trvajúci dlhšie ako 3 mesiace, zapríčinený klinicky reverzibilnou myokardiálnou ischémiou pri ischemickej chorobe srdca, ktorá sa nedá adekvátne zvládnuť kombináciou farmakoterapie, angioplastiky alebo koronárneho arteriálneho bypassu. Napriek lepšej dostupnosti revaskularizačných výkonov a významným pokrokom vo farmakoterapii ostáva RAP významným medicínskym problémom s vysokou incidenciou a prevalenciou aj vo vyspelých štátoch. Prevalencia v populácii sa odhaduje na 6%, čo predstavuje 2,5 – 8% pacientov trpiacich ochorením ICHS. Kvalita života pacientov s RAP je výrazne znížená a to nielen angínóznymi bolesťami a významným obmedzením bežných denných aktivít, ale aj

psychosociálnym stresom. Väčšina pacientov s RAP sú pritom relatívne mladí ľudia, predominantne muži, bez závažne zníženej ejekčnej frakcie ľavej komory, 3 – cievnych koronárnym postihnutím, po IM, avšak paradoxne len s nízkou ročnou kardiálnou mortalitou (5-7%), najmä v dôsledku nízkeho výskytu malígnych arytmií. Preto, aj keď žiadna z liečebných metód RAP v súčasnosti nemá údaje dokazujúce jej pozitívny vplyv na mortalitu, je to práve pomerne nízka kardiálna mortalita a vek pacientov, ktoré akcentujú nutnosť pozitívneho ovplyvnenia kvality života. Pre liečbu RAP bolo navrhnutých množstvo nefarmakologických postupov, avšak relevantnú medicínu dôkazov podľa aktuálnych odporúčaní majú len 3 z nich - externá kontrapulzácia a dve neurostimulačné metódy - transkutánna elektrická nervová stimulácia (TENS) a miešna stimulácia (SCS). SCS je pokročilou „high-technology“ terapeutickou metódou, pri ktorej sa do epidurálneho kanála implantujú elektródy, ktoré sú spojené vodičmi s generátorom elektrických impulzov. Mechanizmu účinku SCS je komplikovaný a pôsobí na viacerých úrovniach, pričom jednou z nich je modulácia vegetatívneho nervového systému. Pred implantáciou SCS v C – Th oblasti miechy je zväčša realizovaná bilaterálna blokáda ganglion stellatum ako prognostická metóda. Terapia RAP prostredníctvom SCS je hodnotená v smerniciach Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a manažment chronických koronárných syndrómov z roku 2019 – (European Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes, 2019) **triedou odporúčania IIB, úroveň dôkazu B**. Podrobnejšie bude mechanizmus účinku SCS uvedený v kapitole neuromodulačné techniky.



Obrázok č.4: RTG zobrazenie pozície implantovaných hrudných SCS elektród pri refraktérnej angíne pectoris (A) AP – projekcia a (B) bočná projekcia (Lee, 2012).

2.4 Komplexný regionálny bolestivý syndróm

Komplexný regionálny bolestivý syndróm (KRBS) je chronické progresívne bolestivé ochorenie. Postihuje kožu, svaly, kĺby a kosti. Syndróm sa môže vyvinúť na poranenej časti končatiny, ako závažná komplikácia po traume alebo po chirurgických výkonoch. Rozoznávame KRBS typ I. a KRBS typ II vzhľadom na súvislosť s poškodením tkanív a nervov danej končatiny. Je tiež nazývaný aj ako algodystrofický syndróm, respektíve sympatiková algodystrofia. Jedná sa o primárnu iritáciu a postihnutie sympatikového systému končatiny. Noxa, ktorou môže byť poranenie, operačný výkon alebo zle naložená fixačná dlaha, spôsobuje regionálnu sympatikotóniu v končatine. Vzniknutá regionálna sympatikotónia je chronicky udržiavaná cez spinálne a segmentálne okruhy a ďalej vedie k vzniku a pretrvávaniu spazmov artérií, čo má za následok progresívne poruchy výživy ostatných tkanív končatiny.

KRBS typ I. sa obvyčajne vyvinie po iniciálnom poškodení končatiny. Nie je ohraničený na oblasť jedného periférneho nervu. Symptómy KRBS typ II sú podobné ako pri KRBS typ I, rozdiel je v prítomnosti poškodenia periférneho nervu a následnom fokálnom deficite a autonómnymi prejavmi prítomnými v inervačnej oblasti poškodeného nervu.

Vo všeobecnosti je pri KRBS prítomná zvyčajne palivá bolesť konštantnej alebo menlivej intenzity. Ďalšími prejavmi sú alodýnia (t.z. nebolestivý podnet vyvoláva nepríjemnú bolesť), ktorá je spúšťaná ľahkým dotykcom, pohybom, ako aj hyperalgézia (slabý bolestivý podnet vyvolávajúci silnú intenzívnu bolesť). Ďalej sú prítomné zmeny teploty na postihnutej končatine a zmena farby končatiny, čo je dané rozdielnym prekrvením končatín. Prítomný môže byť opuch postihnutej končatiny.

Liečba je komplexná zahŕňa multidisciplinárny prístup, s využitím komplexnej farmakoterapie, intervenčných výkonov, fyzikálnej liečby a podpornej psychologickej terapie. Veľmi dôležité sú intervenčné výkony, medzi ktoré patria selektívne nervové blokády, neuraxiálne blokády, sympatikové blokády (pri KRBS v oblasti hornej končatiny sa vykonáva blokáda ganglion stellatum, pri KRBS na dolných končatinách sa vykonáva blokáda lumbálneho sympatika). V indikovaných prípadoch po zlyhaní jednotlivých terapeutických postupov sa zvažuje implantácia miechového stimulátora. Podrobnejšie bude mechanizmus účinku SCS popísaný v kapitole neuromodulačné techniky.

Podľa publikačných dôkazov EBM platia pre jednotlivé intervencie pri liečbe KRBS odporúčania podľa systému hodnotenia prínosu/rizika:

Ganglion stellatum blok **trieda odporúčania 2B+**

Plexus brachialis block **trieda odporúčania 2C+**

Epidural infusion analgesia **trieda odporúčania 2C+**

Miechová stimulácia (SCS) **trieda odporúčania 2B+**

Peripheral nerve stimulation **trieda odporúčania 2C+**

2.5 Blokáda ganglion stellatum

Stručný opis výkonu:

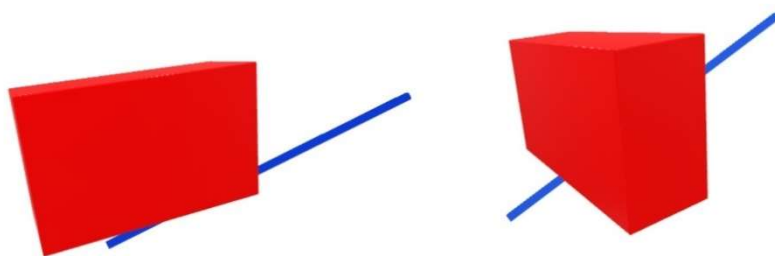
Blokádu ganglion stellatum je možné vykonať pod USG kontrolou alebo skiaskopickou kontrolou. Výkon sa realizuje za aseptických podmienok. Miesto vpichu je dezinfikované dezinfekčným prostriedkom a prekryté sterilným krytím. Lekár realizujúci blokádu má potrebné inštrumenty uložené na sterilne pripravenom stolíku. Pacient má počas výkonu zaistený intravenózný prístup. Počas výkonu je realizovaný základný monitoring EKG, saturácia kyslíka, krvný tlak. Pri ultrazvukom navigovanej blokáde je najhodnejšou sondou vysokofrekvenčná lineárna sonda. Výkon pod skiaskopickou kontrolou sa vykonáva s rešpektovaním zásad bezpečnosti práce v prostredí s ionizujúcim žiarením. Preferovaný je laterálny alebo bočný prístup. Príznakom úspešnej blokády po aplikácii lokálneho anestetika alebo ablácii ganglia je rozvoj Hornerovho syndrómu.

Hornerov syndróm je tiež známy pod pojmom ako Claude-Bernardov-Hornerov syndróm. Syndróm je charakterizovaný triádou symptómov – mióza, ptóza viečka, zdanlivý enoftalmus (tzv. Hornerova triáda, Hornerova trias). Dochádza k nemu pri porušení sympatického nervového systému, ktoré v prípade blokády vzniká na postgangliovej úrovni (prerušenie nervových vzruchov oblasti plexus caroticus). Hornerov syndróm môže vzniknúť na centrálnej úrovni (poškodenie Budgeovho ciliospinálneho centra), alebo pregangliovej úrovni (útlak sympatiku).

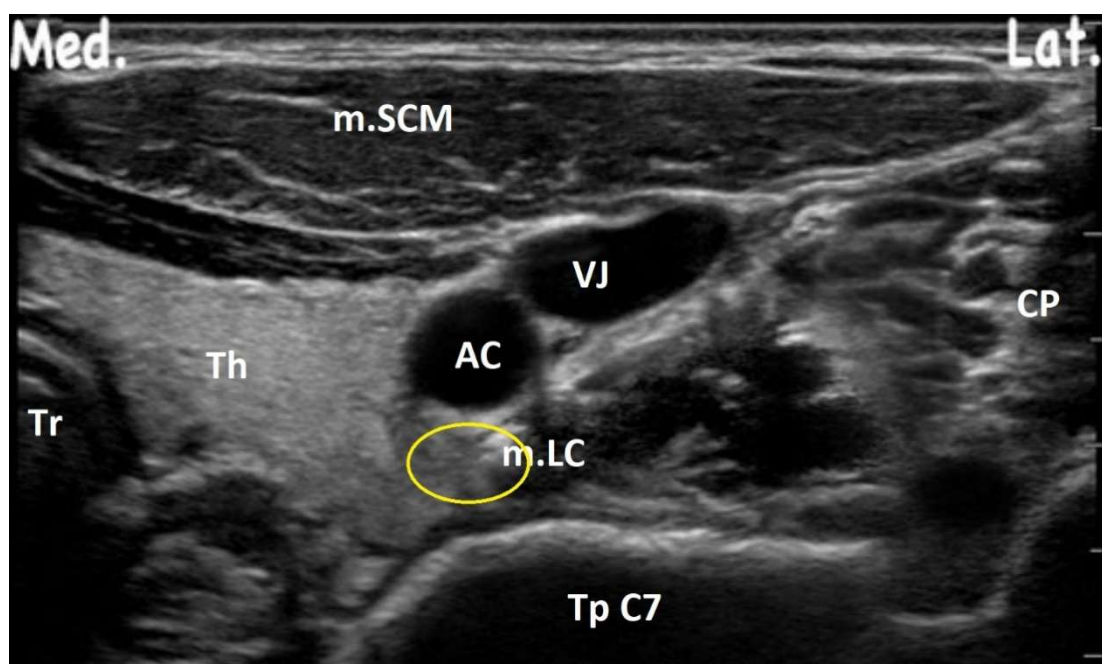
Výkon je možné realizovať pod ultrazvukovou kontrolou a to „in-plane“ alebo „out-of-plane“ zobrazením (pri „in-plane“ zobrazení je viditeľný priebeh celej ihly pod sondou, pri „out-of-plane“ je viditeľný len prierez ihly pod sondou).

Pozícia ihly a sondy závisí od najlepšej vizualizácie štruktúr v ultrazvukovom obraze. Znalosť vonkajších orientačných bodov výrazne uľahčuje ďalšiu realizáciu a skracuje čas výkonu.

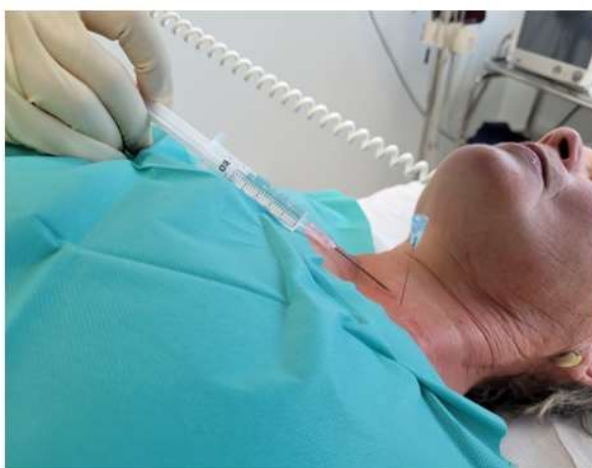
Vzhľadom na prítomnosť veľkého množstva nervových štruktúr a ciev danej oblasti je výhodnejšie „in-plane“ zobrazenie pri postupe ihly tkanivom. Nervová blokáda sa zvyčajne vykonáva u pacientov v supinačnej polohe. Ultrazvuková sonda je zvyčajne umiestnená za klavikulárnou hlavou musculus sternocleidomastoideus (SCM) a nad vonkajšou jugulárnou žilou. Pri tejto technike sa postupuje ihlou z laterálnej strany smerom mediálne. Cieľom aplikácie liečiva je sval musculus longus coli, nachádzajúci sa inferomediálne od arteria carotis interna.



Obrázok. č.5: Ilustračné zobrazenie pozície ultrazvukovej sondy a ihly v pozícii "in-plane" (A) a " (B) out-of-plane" (z archívu autora).



Obrázok. č.6: Sonografický obraz tkanív krku pri vizualizácii tkanív, pri blokáde ganglion stellatum. Med. Medialna strana, Lat. - laterálna strana, AC - arteria carotis interna, VJI - vena jugularis interna, m. LC - musculus longus coli, m. SCM - musculus strenocleidomastoideus, Tr - Trachea, Th - glandula thyroidea, Tp C7 - processus transversus C7, CP – plexus cervicalis, žltý kruh - cieľové miesto infiltrácie tkaniva pri blokáde ganglion stellatum (z archívu autora).



Obrázok. č.7: Lokalizácia miesta vpichu pri blokáde ganglion stellatum pod RTG kontrolou a infiltrácia miesta vpichu lokálnym anestetikom (z archívu autora).



Obrázok. č.8: Šírenie sa kontrastu v pozícii ganglion stellatum pod RTG kontrolou v AP projekcii a v bočnej projekcii (z archívu autora).



Obrázok. č.9: A. Hornerov syndróm po blokáde ganglion stellatum

B. Pacient s komplexným regionálnym syndrómom po poranení hornej končatiny (z archívu autora – publikované so súhlasom pacienta).

Použitá literatúra

Cardona-Guarache R, Padala SK, Velazco-Davila L, Cassano A, Abbate A, Ellenbogen KA, Koneru JN. Stellate ganglion blockade and bilateral cardiac sympathetic denervation in patients with life-threatening ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017 Aug;28(8):903-908. doi: 10.1111/jce.13249. Luke WR, Daoud EG, Latif OS. Emergent Phenol Injection of Bilateral Stellate Ganglion for Management of Refractory Malignant Ventricular Arrhythmias. *Am J Case Rep.* 2020 Mar 19;21:e921465. doi: 10.12659/AJCR.921465.

Dey S, Guthmiller KB, Varacallo M. Complex Regional Pain Syndrome. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430719/>.

Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, De Hert S, de Laval I, Geisler T, Hinterbuchner L, Ibanez B, Lenarczyk R, Mansmann UR, McGreavy P, Mueller C, Muneretto C, Niessner A, Potpara TS, Ristić A, Sade LE, Schirmer H,

Kocan L., Rapcan R., Burianek M., Kocanova H., Sabol F., Candik P., Vaskova J. Therapeutic possibilities in patients with refractory angina pectoris: spinal cord stimulation. In: Emergency Medicine, Trauma and Surgical Care. - ISSN 2378-8798. - Vol. 4 (2017), s. 11 - 4.

Kojima Y, Sendo R. A Novel Technique for Stellate Ganglion Block Using Biplane Imaging Technology. Pain Med. 2022 Mar 2;23(3):596-608. doi: 10.1093/pm/pnab268.

Lee SH, Jeong HJ, Jeong SH, Lee HG, Choi JI, Yoon MH, Kim WM. Spinal cord stimulation for refractory angina pectoris -a case report-. Korean J Pain. 2012 Apr;25(2):121-5. doi: 10.3344/kjp.2012.25.2.121. Epub 2012 Apr 4. PMID: 22514782; PMCID: PMC3324738.

MARTULIAK, I. 2014. Neurogénna bolesť. In MARTULIAK, I. Patofyziológia bolesti pre klinickú prax. Banská Bystrica : Martimed, 2014. ISBN 978-80-971753-0-6, s. 22 - 24.

Maihöfner C, Birklein F. Komplex regionale Schmerzsyndrome: Neues zu Pathophysiologie und Therapie [Complex regional pain syndromes: new aspects on pathophysiology and therapy]. Fortschr Neurol Psychiatr. 2007 Jun;75(6):331-42. German. doi: 10.1055/s-2006-944310.

Schüpke S, Sillesen H, Skulstad H, Torracca L, Tutarel O, Van Der Meer P, Wojakowski W, Zacharowski K; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2022 Oct 14;43(39):3826-3924. doi: 10.1093/eurheartj/ehac270.

Stogicz A., Mansano A., Trescot A., Staats P. Andrea M. Trescot, Staats P. Interventional Pain A Step-by-Step Guide for the FIPP Exam. 2020. st. 49-57, 99-109. ISBN 978-3-030-31741-6. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-31741-6>.

Van Zundert J, Hartrick C, Patijn J, Huygen F, Mekhail N, van Kleef M. Evidence-Based Interventional Pain Medicine According to Clinical Diagnoses: Editorial. Pain Practice. 2011a; roč. 11, č. 5, s. 423–429.

Wu X, Xia JW, Yao SL, An N. Predicting successful stellate ganglion block using laser speckle contrast imaging. Chin Med J (Engl). 2021 Apr 7;134(12):1486-1488. doi: 10.1097/CM9.0000000000001398.

3 AUTONÓMNA KONTROLA KARDIOVASKULÁRNEHO SYSTÉMU PROSTREDNÍCTVOM BARORECEPTOROV

MUDr. Ladislav Kočan PhD., FIPP

Baroreceptory sú špecializované nervové zakončenia, ktoré sú citlivé na zmeny tlaku v stenách tepien. Sú súčasťou autonómneho nervového systému, konkrétne senzorickej, aferentnej nervovej dráhy. Monitorujú zmeny krvného tlaku v reálnom čase. Aktivácia baroreceptorov nastáva pri zvýšení krvného tlaku, kedy dochádza k rozpínaniu ciev.

Tkanivo obsahujúce baroreceptory je inervačne prepojené so sympatikovou a parasympatikovou zložkou. Vegetatívne vlákna komunikujú s centrami kardiovaskulárneho systému, a to jadrami v predĺženej mieche, moste a v hypotalame, čím je zabezpečená autonómna regulácia srdca a ciev. Mozog v reakcii na tieto signály iniciuje úpravy smerujúce k udržaniu alebo obnoveniu hodnôt krvného tlaku v normálnom rozsahu.

Ak je krvný tlak príliš vysoký, baroreceptorový reflex indukuje zníženie srdcovej frekvencie (negatívny chronotropný efekt) a vazodilatáciu, pričom oba mechanizmy prispievajú k zníženiu krvného tlaku.

Naopak, ak je krvný tlak príliš nízky, baroreceptorový reflex vedie k zvýšeniu srdcovej frekvencie (pozitívny chronotropný efekt) a vasokonstrikcii ciev s cieľom zvýšiť krvný tlak. Dôležitými anatomickými miestami s vysokou koncentráciou baroreceptorov sú karotický sínus (sinus caroticus) a oblúk aorty.

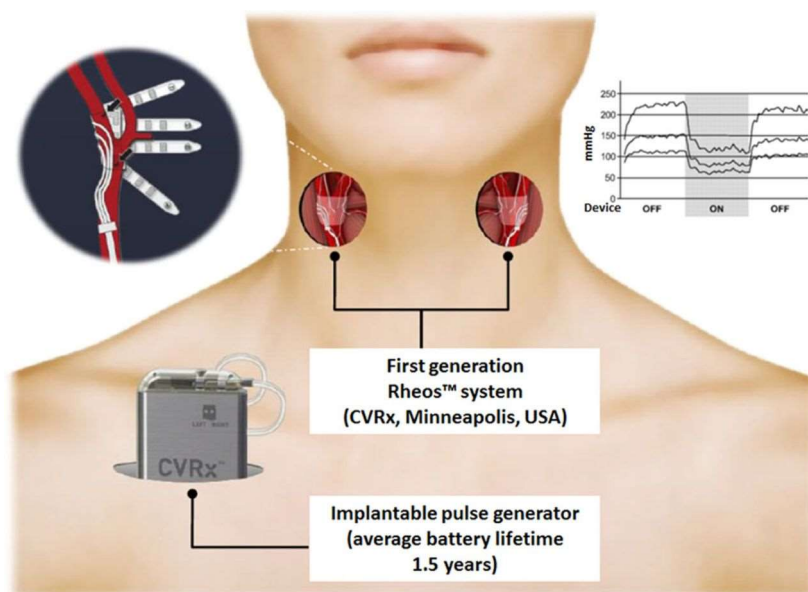
Sinus caroticus predstavuje proximálne rozšírenie artérie carotis communis, obsahujúce vysokú koncentráciu baroreceptorov, ktoré monitorujú krvný tlak v tejto anatomickej oblasti. Zároveň pre túto oblasť karotickej artérie je špecifické to, že je preferenčným miestom pre vznik artériosklerotických plátov. Prítomnosť veľkých nestabilných plátov predisponuje k cievny ischemickým mozgovým príhodám a tranzitórny ischemickým atakom. Z tohto dôvodu sa pri potvrdení veľkého nestabilného plaku v oblasti karotického sinusu profylakticky indikuje cievno-chirurgická operácia, karotická endarterektómia.

Karotický sínus je vysoko citlivý na mechanickú stimuláciu, ktorá výrazne vplýva na zmeny srdcovej frekvencie a zmeny krvného tlaku. Pri jeho stimulácii, napríklad mechanickou kompresiou môže dôjsť k bradykardii, poklesu krvného tlaku, následnej hypoperfúzi mozgu, ktorých klinickým následkom je synkopa. Situácia môže nastať pri

externom tlaku v laterálnej časti krku napríklad pri holení alebo nosení tesného goliera. Tento stav sa označuje ako syndróm karotického sinusu. Ďalším miestom bohatým na výskyt baroreceptorov je aortálny oblúk.

Baroreceptory hrajú kľúčovú úlohu v krátkodobej regulácii krvného tlaku prostredníctvom baroreceptorového reflexu – rýchleho a prechodného regulačného mechanizmu, ktorý rýchlo reaguje na kolísanie krvného tlaku. Dysfunkcia baroreceptorov alebo baroreceptorového reflexu môže prispieť k stavom, ako je ortostatická hypotenzia (pokles krvného tlaku pri zmene polohy) alebo hypertenzným stavom.

Terapeutické možnosti: Masáž karotického sinusu je jednoduchý manéver pri lôžku, ktorý pomáha objasniť typ a niekedy aj mechanizmus rôznych porúch rytmu. Hlavnou indikáciou pre masáž karotického sinusu je diagnostika tachyarytmií, pri ktorých predsieňová aktivita buď chýba, alebo je prítomná prerušovane. Masáž karotického sinusu je užitočná aj u niektorých pacientov s normálnou srdcovou frekvenciou, kde zvýšený vagový tonus môže normalizovať blokádu ramienka alebo lokalizovať miesto atrioventrikulárnej blokády 2. stupňa typu I a môže sa použiť na hodnotenie funkcie snímania permanentných kardiostimulátorov. Zároveň masáž karotického sinusu je tiež dôležitým diagnostickým postupom u pacientov s podozrením na precitlivosť karotického sinusu. Masáž karotického sinusu je kontraindikovaná u pacientov s chorými krčnými tepnami z dôvodu rizika cerebrovaskulárnej príhody. V zriedkavých prípadoch môže masáž karotického sinusu spustiť ventrikulárnu tachykardiu. Stimulácia baroreceptorov v karotickom sínuse sa môže použiť na liečbu rezistentnej hypertenzie prostredníctvom aktivácie baroreflexu. Zariadenie podobné kardiostimulátoru môže byť implantované na elektrickú stimuláciu receptorov chronicky, čo znižuje krvný tlak o 15–25 mmHg. Avšak stimulačná terapia baroreceptorov podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) z roku 2018 nie odporúčaná pre rutinnú liečbu hypertenzie: **trieda odporúčania III, úroveň dôkazu B.**



Obrázok č.10: Stimulácia baroreceptorov v arteria carotis communis (Ewen, 2017).

Literatúra

Armstrong M, Kerndt CC, Moore RA. Physiology, Baroreceptors. [Updated 2023 Mar 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538172/>

Ewen S, Böhm M, Mahfoud F. Long-Term Follow-Up of Baroreflex Activation Therapy in Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2017;69:782–784. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09163>

Ishii K, Idesako M, Matsukawa K. Differential contribution of aortic and carotid sinus baroreflexes to control of heart rate and renal sympathetic nerve activity. *J Physiol Sci*. 2015 Sep;65(5):471-80. doi: 10.1007/s12576-015-0387-2. Epub 2015 Jul 10. Erratum in: *J Physiol Sci*. 2015 Sep;65(5):481. Mitsuhiro, Idesako [corrected to Idesako, Mitsuhiro]. PMID: 26159318; PMCID: PMC10717140.

Purkayastha S, Maffiud K, Zhu X, Zhang R, Raven PB. The influence of the carotid baroreflex on dynamic regulation of cerebral blood flow and cerebral tissue oxygenation in humans at rest and during exercise. *Eur J Appl Physiol*. 2018 May;118(5):959-969. doi: 10.1007/s00421-018-3831-1. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29497836.

Seravalle G, Grassi G. Carotid Baroreceptor Stimulation in Resistant Hypertension and Heart Failure. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2015 Sep;22(3):233-9. doi: 10.1007/s40292-015-0083-6.

4 AUTONÓMNA REGULÁCIA SRDCA PRI SRDCOVOM ZLYHANÍ

MUDr. Ladislav Kočan PhD., FIPP

Srdcové zlyhanie (SZ) je syndróm charakterizovaný zvýšenou aktivitou sympatikového nervového systému a dysregulovanou reakciou parasympatikového nervového systému. Túto dysreguláciu dokazujú rôzne abnormality u pacientov so SZ, akými sú zvýšené hladiny katecholamínov v moči, zvýšenie plazmatických hladín noradrenalínu, zvýšený tonus sympatiku a poruchy kardiovaskulárnych reflexov. Štúdie ukázali, že rozsah aktivácie sympatiku, indikovaný zvýšenými hladinami noradrenalínu v plazme, koreluje s funkčnou kapacitou a prognózou podľa New York Heart Association (NYHA). Čo znamená že vyššie hladiny plazmatických katecholamínov sú spojené s horšími výsledkami a vyššou triedou NYHA.

V 80. a 90. rokoch 20. storočia sa objavila neurohormonálna hypotéza rozvoja srdcového zlyhania, ktorá zdôraznila úlohu systému renín-angiotenzín-aldosterón. Zistilo sa, že inhibícia tohto systému inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín zlepšuje symptómy a mortalitu pacientov pri srdcovom zlyhaní so systolickou dysfunkciou. Taktiež poznatky o existencii nadmernej sympatikovej aktivity pripravili pôdu pre diskusiu o použití β -blokátorov v terapii chronického srdcového zlyhania.

Snahou tejto kapitoly je popísať hlavné autonómnym systémom regulované mechanizmy v myokarde pri fyziologických stavoch navodených stresovou reakciou, ako aj stavov vznikajúcich v patologických podmienkach a bunkových interakcií počas srdcového zlyhania.

4.1 Hemodynamická odpoveď na stresovú situáciu

Pri stresovej situácii dochádza k stimulácii autonómneho nervového systému, pričom do popredia sa dostáva aktivácia sympatikového nervového systému, ktorá má regulačný účinok. Hlavnými mechanizmami sympatikovej aktivácie počas stresovej situácie sú stimulácia receptorov srdca, vazokonstrikcia ciev a retencia sodíka obličkami. Aktivovaný sympatikus pôsobí na srdce tromi základnými mechanizmami, a to pozitívnym inotropným efektom (zlepšením svalovej kontrakcie), lusitropným efektom (zlepšením diastolickej funkcie) a chronotropným efektom (zvýšením srdcovej frekvencie).

Zvýšenie minútového vývrhového objemu srdca (CO) sa fyziologicky realizuje znížením end-systolického objemu (ESV) zvýšením end-diastolického objemu (EDV) a zvýšením srdcovej frekvencie (HR). Pre minútový vyvrhový objem platí rovnica $CO = (EDV - ESV) \times HR$. Vyvrhový objem srdca sa zvýši pri pozitívnom lusitropnom účinku, ktorý znamená uľahčenie relaxácie komôr, a tým zvýšenie diastolickej náplne srdca. Ďalšími mechanizmami zvýšenia vývrhového objemu, ako vyplýva z rovnice, je zvýšenie srdcovej frekvencie (pozitívny chronotropný efekt). Stimulácia srdca má mimoriadny význam pri adaptácii na fyzickú záťaž alebo šokový stav, avšak kompenzačne sa môže uplatňovať len krátky čas.

Dôležitým mechanizmom kardiovaskulárneho systému je baroreceptorová odpoveď na hypotenziu vedúca k zvýšeniu frekvencie srdca, ktoré sa objavujú pri fyzickej záťaži, pri hemoragických stavoch a pri zlyhaní srdca. Regulačné centrá v kmeni mozgu môžu byť stimulované z periférnych tkanív a osobitne z receptorov monitorujúcich krvný tlak. Nervové mechanizmy môžu zvýšiť citlivosť artériových baroreceptorov. Metabolické zmeny, ako hypoxia, hyperkapnia a acidóza vedú ku stimulácii sympatika. Tieto mechanizmy sa uplatňujú pri prolongovanom krvácaní a pri zlyhaní srdca.

4.2 Srdcové zlyhanie - účasť vegetatívneho systému

Patofyziológia srdcového zlyhania je charakterizovaná hemodynamickými abnormalitami, ktoré vedú k neurohormonálnej aktivácii a dysbalancii autonómneho systému, a to vzostupom sympatickej aktivity a poklesom parasympatikovej aktivity. Aktivácia sympatického nervového systému a inhibícia parasympatického systému sú dlhodobo považované za prejavy klinického syndrómu srdcového zlyhania. Vegetatívny nervový systém je svojou činnosťou zásadne zapojený pri akútnych ako aj dlhodobých hemodynamických dejoch a zohráva dôležitú úlohu pri zmenách funkcie srdca a patofyziológii srdcového zlyhania.

Teória popisujúca zapojenie autonómneho systému do patofyziológii srdcového zlyhania, bola formulovaná v deväťdesiatych rokoch dvadsiateho storočia. Hlavnými dôkazmi podporujúcimi túto teóriu boli zistenia, že inhibícia sympatikovej stimulácie srdca prostredníctvom blokády β -receptorov mala pozitívny vplyv na priebeh kardiálneho ochorenia. Následne bolo experimentálne študované početné množstvo liekov a

intervencií, ktoré by mohli potenciálne pozitívne ovplyvniť respektíve aktivovať protektívne mechanizmy a pozitívne ovplyvniť priebeh kardiálneho zlyhania.

Kardiálny autonómny nervový systém tvorí sympatiková a parasympatiková nervová sieť, v ktorej obidve zložky harmonicky spolupracujú, avšak každá z nich pôsobí výsledným protichodným efektom. Základný neurotransmitter pregangliového neurónu sympatiku aj parasympatiku je acetylcholín. Neurotransmitterom postgangliového sympatiku je noradrenalín (pôsobiaci na adrenergné receptory). Postgangliový neurotransmitter parasympatiku je acetylcholín (pôsobiaci na muskarínové receptory). Výsledkom nervového prenosu je buď stimulačný alebo inhibičný účinok na danej bunke. Sympatikový a parasympatikový systém tvorí množstvo aferentných a eferentných vlákien medzi centrálnym nervovým systémom a periférnymi tkanivami. Zároveň medzi obidvoma systémami existujú bohaté interneuronálne prepojenia. Sympatikové ganglia inervujúce srdce pochádzajú prevažne z pravého a ľavého ganglion stellatum. Tieto vlákna sprevádzajú epikardiálne cievy, ďalej pokračujú a penetrujú cez myokard až k endokardu. Sympatikové terminálne vlákna končia v myokardiálnom tkanive predsieni a komôr. Prechádzajú cez sinoatriálny (SA), atrioventrikulárny uzol (AV) a Purkyneho vlákna. Sympatiková stimulácia zvyšuje kontraktilitu, srdcovú frekvenciu a zrýchľuje elektrickú aktiváciu cez AV uzol a Purkyneho vlákna.

Parasympatiková inervácia sa uplatňuje prevažne v predsieniach, a to v SA a AV uzle. Malá koncentrácia parasympatikových vlákien sa zároveň vyskytuje v komorách, v okolí koronárnych artérií a v Purkyneho vláknach. Výsledkom aktivácie parasympatika je spomalenie frekvencie akcie srdca, spomalenie postupu elektrickej aktivácie cez AV uzol a Purkyňové vlákna a zníženie kontrakility predsiení.

Efekt parasympatika je zabezpečený pravým a ľavým blúdivým nervom (n. X), vystupujúcim z mozgového kmeňa. Blúdivý nerv sa ďalej delí na horné a dolné rami cardiaci, ktoré sa spájajú s postgangliovými sympatickými neurónmi a vytvárajú plexu cardiacus.

Miestom interakcie noradrenalínu sú adrenoreceptory. Pôsobením na týchto receptoroch vyvoláva centrálnu a periférnu účinky.

Adrenoreceptory sú spojené s G-proteínom, čo znamená, že svoje účinky uplatňujú prostredníctvom komplexného mechanizmu so zapojením druhého posla do kaskády intracelulárnych interakcií. Alfa-2 receptory majú zvyčajne inhibičné účinky. Mnohé sú umiestnené presynapticky (t.j. na povrchu buniek, ktoré uvoľňujú noradrenalín), takže čistým efektom alfa-2 aktivácie je zníženie množstva uvoľneného noradrenalínu. Alfa-1

receptory a hlavné typy srdcový beta receptorov (β_1 , β_2 - receptory) majú zvyčajne excitačné účinky.

Adrenoreceptory (AR) sú rozdelené do 3 skupín: α_1 -AR, α_2 -AR a β -AR, pričom každá z nich je ďalej rozdelená do niekoľkých podtypov. V srdci sú hlavnými adrenoreceptormi β -AR, ktoré tvoria približne 90% a α_1 -AR, ktoré tvoria približne 10% z celkového počtu kardiálnych adrenoreceptorov.

Dôkazy z predklinických a klinických štúdií poukazujú nato, že α_1 -AR sprostredkovávajú adaptívne a ochranné účinky v srdci a aktivujú pleiotropné (viacúčelové) signály, ktoré bránia patologickej remodelácii srdca pri srdcovom zlyhaní. Tieto účinky môžu byť obzvlášť dôležité pri chronickom srdcovom zlyhaní, keď sú hladiny katecholamínov zvýšené a receptory β -AR sú dysfunkčné, respektívne inaktivované (down-regulácia).

Podskupiny receptorov β_1 and β_2 - receptory v srdci koexistujú a funkčne spolupracujú. Receptory β_1 sú v myokarde predominantné a tvoria 75% to 80% z celkového množstva β -AR. Aktivácia srdcových β -adrenergných receptorov zvyšuje srdcovú frekvenciu, kontraktilitu myokardu, vedenie impulzov cez atrioventrikulárny uzol a aktivitu sínusového uzla v srdci.

Hlavným mediátorom parasympatikového systému je acetylcholín, ktorý je uložený vo vezikulách v presynaptických nervových zakončeníach a uvoľňuje sa pri stimulácii parasimpatika. Aktivuje postsynaptické muskarínové a pregangliové nikotínové receptory. Účinok acetylcholínu je ukončený jeho rozkladom enzýmom acetylcholinestérou. Parasympatiková stimulácia znižuje srdcovú frekvenciu ovplyvňovaním vedenia vzruchov v sinoatriálnom uzle a atrioventrikulárnom uzle bez signifikantného ovplyvnenia kontraktility srdca.

Existujú experimentálne dôkazy o tom, že stimulácia muskarínových receptorov v srdci inhibuje uvoľňovanie noradrenalínu z adrenergných nervových zakončení. Tieto výsledky naznačujú, že kardiovaskulárne muskarínové receptory by mohli zohrávať úlohu v miestnej modulácii sympatickej aktivity srdca pri srdcovom zlyhaní.

Jednou z prvých reakcií pri záťaži alebo poškodení myokardu je aktivácia sympatikového nervového systému, čo vedie k zvýšenému uvoľňovaniu a zníženému vychytávaniu noradrenalínu na adrenergných nervových zakončeníach.

Tieto mechanizmy pri srdcovom zlyhaní sú riadené centrálné a ovplyvňujú okrem srdca aj ďalšie systémy a orgány ako napríklad periférnu cirkuláciu a následnú perfúziu tkanív

a orgánov. Klinicky sa odpoveď primárne prejavuje poklesom funkcie obličiek, vedúcej k poklesu diurézy a postupným zvýšením močoviny a kreatinínu v krvi.

V akútnej fáze katecholamíny indukujú zvýšenie kontrakility komôr a srdcovej frekvencie, čo pomáha udržať srdcový výdaj. Systémová vazokonstrikcia a tonizácia žilového systému sú v úvodnej fáze zvýšené a prispievajú k udržaniu krvného tlaku zvyšovaním systémovej vaskulárnej rezistencie a preloadu srdca. V obličkách dochádza ku renálnej vazokonstrikcii, ktorá je vyvolaná pôsobením angiotenzínu II, čo umožňuje relatívne dobré udržanie glomerulárnej filtrácie, napriek poklesu renálneho krvného obehu. Noradrenalín a angiotenzín II stimulujú v proximálnom tubule reabsorpciu sodíka, čo prispieva k reabsorpcii sodíka a následnej kumulácii tekutín, čo je príznačné pre kardiálne zlyhanie. Srdce reaguje na zvýšený venózný návrat zvýšením end-diastolického objemu a zvýšením vývrhového objemu Frank-Starlingovým mechanizmom. (Frank-Starlingový zákon, popisuje schopnosť srdca reagovať na zvýšenie objemu krvi. Tento zákon konkrétne uvádza, že sila vyvinutá vo svalovom vlákne, teda sila kontrakcie, závisí od stupňa jeho natiahnutia.

Chronická sympatiková stimulácia indikuje zväčšenie myocytov, zhrubnutie medzibunkového tkaniva a remodeláciu srdcových komôr, čo môže viesť k zväčšeniu ľavej komory. Aktivovaný sympatikový nervový systém vedie ku zvýšeniu hladín noradrenalínu a adrenalinu počas chronického srdcového zlyhávania. Následkom čoho dochádza ku chronickej pretrvávajúcej stimulácii receptorov β -AR, ktoré majú zásadný význam pri srdcovom zlyhávaní.

Počas srdcového zlyhávania je konštantne narušená funkcia β -AR receptorov kardiomyocytov, vrátane nimi sprostredkovanej signalizácie, čo vedie k dlhodobému vyčerpaniu adrenergných rezerv srdca. Dysfunkcia kardiálnych β -receptorov počas srdcového zlyhávania je charakterizovaná na molekulárnej úrovni selektívnou redukciou hustoty β 1-receptorov na plazmatických membránach myocytov (downregulácia) a rozpojením prepojení β 1 a β 2 – receptorov od s nimi spriahnutými G-proteínmi (funkčná desenzibilizácia).

Ochranným mechanizmom pri dlhodobej stimulácii β -receptorov je reakcia zabezpečená aktivitou enzýmu GRK (G-protein-coupled receptor kinase). GRK sa podieľa na procese desenzibilizácie. Tento mechanizmus prebieha na podklade fosforylácie aktivovaných beta-adrenergných receptorov, čo vedie k ich oddeleniu od G-proteínu, čím sa zníži schopnosť reagovať na ďalšiu stimuláciu. Tento proces pomáha regulovať bunkovú odpoveď na katecholamíny a udržiavať homeostázu.

Najdôležitejšie v tomto procese sú subpopulácie kináz GRK2 a GRK5, ktoré sa dominantne vyskytujú v myokarde.

Aktuálnym konsenzom je, že pri chronickom srdcovom zlyhaní sa tvorí nadmerné množstvo katecholamínov, ktoré pochádzajú zo sympatického nervového systému. Katecholamíny extracelulárne stimulujú kardiálne β -adrenergné receptory. Výsledkom je intracelulárna upregulácia GRK2 v kardiomyocytoch. Tento dej v konečnom dôsledku vedie k zníženiu hustoty a citlivosti kardiálnych β – receptorov a k vyčerpaniu inotropnej rezervy srdca. Nárast GRK2 pravdepodobne funguje ako homeostatický ochranný mechanizmus, ktorého cieľom je chrániť srdce pred nadmernou katecholamínovou toxicitou. Sumárne platí, že zvýšená aktivita sympatického nervového systému pri chronickom srdcovom zlyhaní spôsobuje zvýšenú desenzitizáciu kardiálnych β_1 a β_2 -adrenergných receptorov a downreguláciu β_1 -AR. To vedie k progresívnej strate adrenergných a inotropných rezerv srdca, čo je charakteristickou molekulárnou abnormalitou tohto ochorenia.

Menej objasnená je úloha parasympatikového nervového systému v patofyziológii srdcového zlyhania. Je známe, že u pacientov so srdcovým zlyhaním je aktivita parasympatikového systému znížená čo prispieva ku tachykardii a zníženej variabilite srdcového tepu, v prípade srdcového zlyhania sa tieto faktory spájajú s vyššou mortalitou. Stimulácia muskarínových receptorov v srdcovom svalu má preukázateľný negatívny lusitropný efekt a antagonizujúci efekt na β -adrenergnu stimuláciu. U jednotlivcov s hypertenziou môže zvýšená aktivita sympatického nervového systému zohrávať úlohu pri vzniku diastolickej dysfunkcie ľavej komory, čím sa zvyšuje riziko srdcového zlyhania. Početné predklinické a klinické štúdie preukázali súvislosť medzi zvýšenou aktivitou sympatikového nervového systému a diastolickou dysfunkciou.

Okrem farmakologickej terapie, ktorá je bežnou praxou pri liečbe srdcového zlyhania, aktuálne viaceré klinické štúdie sledujú potenciál unilaterálnej a bilaterálnej hrudnej sympatektómie na priebeh srdcového zlyhania, pričom z predbežných výsledkov sa zdá byť bilaterálna sympatektómia perspektívnou terapiou.

Ďalšou možnosťou ovplyvnenia sympatikového systému u pacientov so srdcovým zlyhaním, je srdcová resynchronizačná terapia (CRT). CRT zlepšuje funkciu sympatiku u pacientov so SZ sprevádzaným zníženou systolickou funkciou. Ukázalo sa, že biventrikulárna stimulácia znižuje aktivitu svalových sympatických nervov efektívnejšie ako samotná stimulácia pravej komory alebo stimulácia pravej predsieň.

Literatúra

Cohn JN. Abnormalities of peripheral sympathetic nervous system control in congestive heart failure. *Circulation*. 1990 Aug;82(2 Suppl):I59-67. PMID: 1973641.

Borovac JA, D'Amario D, Bozic J, Glavas D. Sympathetic nervous system activation and heart failure: Current state of evidence and the pathophysiology in the light of novel biomarkers. *World J Cardiol*. 2020 Aug 26;12(8):373-408. doi: 10.4330/wjc.v12.i8.373.

Hering D, Lachowska K, Schlaich M. Role of the Sympathetic Nervous System in Stress-Mediated Cardiovascular Disease. *Curr Hypertens Rep*. 2015 Oct;17(10):80. doi: 10.1007/s11906-015-0594-5. PMID: 26318888.

Hulín I. Patofyziológia 6. prepracované a doplnené vydanie, 2002, Bratislava SAP 2002, s. 725. ISBN 80-89104-05-3.

Kishi T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. *J Cardiol*. 2012 Mar;59(2):117-22. doi: 10.1016/j.jjcc.2011.12.006.

Kiss A, Wu P, Schleder M, Pilz PM, Szabo PL, Li J, Weber L, Vranka C, Pichler V, Mitterhauser M, Zhang X, Zins K, Abraham D, Li S, Podesser BK, Hacker M, Li X. Sympathetic nerve innervation and metabolism in ischemic myocardium in response to remote ischemic preconditioning. *Basic Res Cardiol*. 2022 Aug 25;117(1):42. doi: 10.1007/s00395-022-00946-3.

Lasica R, Djukanovic L, Vukmirovic J, Zdravkovic M, Ristic A, Asanin M, Simic D. Clinical Review of Hypertensive Acute Heart Failure. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Jan 10;60(1):133. doi: 10.3390/medicina60010133.

Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

5 CHEMORECEPTORY

MUDr. Ladislav Kočan PhD., FIPP

Chemoreceptory sú špecializované zmyslové bunky, ktoré detegujú zmeny v chemickom zložení vnútorného prostredia organizmu. V ľudskom tele sa chemoreceptory nachádzajú v rôznych orgánoch a tkanivách a zohrávajú kľúčovú úlohu pri regulácii fyziologických procesov, najmä tých, ktoré súvisia s výmenou plynov a rovnováhou pH. Rozlišujeme dva hlavné typy podľa lokalizácie a to periférne a centrálné.

Periférne chemoreceptory sú vysoko zastúpené v takzvaných karotických telieskách, umiestnených v blízkosti bifurkácie arteria carotis communis známych aj ako Glomus caroticum. Sú tvorené zhlukmi chemoreceptorových buniek, ktoré sú vysoko citlivé hlavne na zmeny hladiny parciálneho kyslíka (PaO_2), a aj oxidu uhličitého (PaCO_2) a pH v arteriálnej krvi. Glomus caroticum je prepojené so sympatikovými vláknami krčného sympatiku a parasympatikovými vláknami z nervus vagus.

Tento systém funguje na základe vysokej metabolickej aktivity senzorických buniek, ktoré majú vysokú spotrebu kyslíka a v prípade nedostatočnej dodávky O_2 (pokles SaO_2 , pokles Hb, pokles perfúzie MOS) signalizujú tieto zmeny do dychového centra. Aktivácia periférnych chemoreceptorov je rýchlou reakciou na patologické zmeny.

Ďalšie periférne významné zhľuky baroreceptorov sú lokalizované v aoartálnom oblúku a sú označované ako aortálne telieska. V reakcii na zmeny krvných plynov a pH zohrávajú kľúčovú úlohu pri regulácii respiračných a kardiovaskulárnych funkcií.

Centrálné chemoreceptory sú umiestnené v mozgovom kmeni v predĺženej mieche a sú súčasťou komplexnej senzorickej siete zmyslových receptorov. Centrálné lokalizované chemoreceptory sú primárne citlivé na kolísanie hladín CO_2 cestou zmien pH spôsobených kolísaním CO_2 v cerebrospinálnej tekutine v oblasti predĺženej miechy a štvrtej mozgovej komory. Systém centrálnych receptorov pracuje s časovým omeškaním a so zotrvačnosťou niekoľkých hodín. Tento zložitý systém chemoreceptorov spoločne prispieva k vyladenej regulácii respiračných a kardiovaskulárnych procesov, čím zabezpečuje adaptáciu organizmu na chemické zmeny prostredia.

Súhra medzi chemoreceptormi a vegetatívnym (autonómnym) nervovým systémom je kľúčovým prvkom v regulačných mechanizmoch tela. Tieto špecializované zmyslové bunky sú citlivé na zmeny v chemickom zložení krvi a cerebrospinálneho likvoru a majú signifikantný vplyv na aktivitu autonómného nervového systému. Aktivované

chemoreceptory modulujú rovnováhu medzi sympatikovým a parasympatikovým nervovým systémom.

Sympatikový systém sa môže aktivovať v reakcii na špecifické stimuly detekované chemoreceptormi. Napríklad pri nízkej hladine kyslíka (hypoxia) alebo zvýšenej hladine oxidu uhličitého (hyperkapnia) detekovanej v krvnom riečisku, sympatický nervový systém svojím pôsobením zrýchľuje srdcovú frekvenciu, dýchanie a prietok krvi v dôležitých vitálnych orgánoch.

Naopak, v určitých scenároch môže byť parasympatický nervový systém aktivovaný, aby vyvážil (stlmil) alebo ukončil účinky sympatickej odpovede. Názorným príkladom je parasympatická odpoveď po detekcii fyziologických hladín krvných plynov chemoreceptormi, ktorou je spomalenie srdcovej frekvencie a spomalenie dýchania.

Primárnym cieľom interakcie medzi autonómnym nervovým systémom a spracovaním informácií z chemoreceptorov je udržanie homeostázy v organizme. Táto homeostáza je dosiahnutá dynamickým doladňovaním autonómnych funkcií v reakcii na chemické potreby tela. Táto presná regulácia zabezpečuje, že základné fyziologické parametre, ako sú krvné plyny a pH, sú starostlivo udržiavané v optimálnom rozsahu.

Literatúra

Felippe ISA, Río RD, Schultz H, Machado BH, Paton JFR. Commonalities and differences in carotid body dysfunction in hypertension and heart failure. *J Physiol*. 2023 Dec;601(24):5527-5551. doi: 10.1113/JP284114.

Ganong, William F. *Přehled lékařské fyziologie*. 20. vydání. Praha : Galén, 2005. 890 s. ISBN 80-7262-311-7.

Hall, John C, et al. *Textbook of Medical Physiology*. 12. vydání. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2011. 1091 s. ISBN 978-1-4160-4574-8.

Lazovic B, Zlatkovic Svenda M, Durmic T, Stajic Z, Duric V, Zugic V. THE REGULATION ROLE OF CAROTID BODY PERIPHERAL CHEMORECEPTORS IN PHYSIOLOGICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL CONDITIONS. *Med Pregl*. 2016 Nov;69(11-12):385-390. doi: 10.2298/mpns1612385l.

6 VEGETATÍVNA INERVÁCIA PĽÚC A JEJ ÚČASŤ V PATOGENÉZE VYBRANÝCH PĽÚCNYCH OCHORENÍ

MUDr. Ladislav Kočan PhD., FIPP

Autonómna regulácia pľúc je veľmi dôležitá z hľadiska schopnosti tela prispôbiť sa rôznym náhlym zmenám, pri ktorých je nevyhnutná adekvátne adaptácia dýchacieho systému ku danej situácii. Pľúca disponujú bohatou zásobu senzorických, sympatických a parasympatických vlákien. Mechanizmy lokálnej inervácie pri dýchaní sú dobre zdokumentované, v posledných rokoch pribúdajú dôkazy o účasti vegetatívnej inervačnej zložky pri riadení imunitných dejov a jej účasti na patogenéze pľúcnych ochorení.

6.1 Autonómna regulácia pľúc

Sympatické nervy tvoria menšiu zložku autonómneho nervového systému v pľúcach. Pochádzajú z horných segmentov hrudnej miechy (Th1 – Th6) a vydávajú noradrenergné signály do bronchiálnych krvných ciev a submukózných žliaz. Po stimulácii sympatické nervy vyvolávajú bronchodilatáciu (rozšíreniu priemeru priedušiek) a zníženie sekrécie hlienu. Neurotransmitter sympatikových vlákien je noradrenalin a jeho cieľovým miestom pôsobenia v respiračnom trakte sú alfa-adrenergné a beta-adrenergné receptory.

Alfa-1 receptory ($\alpha 1$ -AR): Tieto receptory sa nachádzajú na bunkách hladkého svalstva v dýchacích cestách (bronchioly) a krvných cievach. Aktivácia $\alpha 1$ -AR vedie ku kontrakcii hladkého svalstva, vazokonstrikcii a zníženiu prietoku krvi.

Alfa-2 receptory ($\alpha 2$ -AR): Tieto receptory sú tiež prítomné v pľúcach, ale ich účinky sú komplexnejšie. Aktivácia $\alpha 2$ -AR vo všeobecnosti inhibuje uvoľňovanie noradrenalinu a iných neurotransmiterov, čo vedie k relaxácii hladkého svalstva.

Beta-2 receptory ($\beta 2$ -AR): Tieto receptory sa primárne nachádzajú na bunkách hladkého svalstva bronchiolov v pľúcach. Pri aktivácii $\beta 2$ -AR spôsobujú relaxáciu hladkého svalstva priedušiek, čo vedie k bronchodilatácii. Tento účinok je dôležitý na uľahčenie zvýšeného prúdenia vzduchu a zlepšenie dýchania.

Parasympatické nervy, ktoré zohrávajú hlavnú úlohu v dýchacom systéme, pochádzajú z nervus vagus. Uvoľňovaným mediátorom je acetylcholín. Nervus vagus sa v svojom priebehu delí na dve vetvy a to: nervus laryngeus superior a nervus laryngeus recurrens. Nervus vagus pôsobením cez muskarínové receptory kontroluje dôležité pľúcne funkcie akými sú kašľový reflex, produkciu hlienu a zmeny bronchiálneho priemeru, zohráva kľúčovú úlohu v regulácii lokálnych a systémových zápalových reakciách. Figuruje v patogenéze vzniku autoimunitných ochorení, ako napríklad pri rozvoji respiračného ochorenia astma bronchiale. Pravdepodobné príčiny vzniku astmy spočívajú v kombinácii nadmernej stimulácie n.X a zápalovej reakcie.

Muskarínové receptory, cez ktoré sa prejavujú jeho účinky v pľúcach, patria do rodiny receptorov spriahnutých s G-proteínom a sú aktivované neurotransmitterom acetylcholínom. Z názvu „muskarínový receptor“ vyplýva to, že môžu byť selektívne aktivované muskarínom, látkou nachádzajúcou sa v niektorých hubách.

Existuje päť podtypov muskarínových receptorov, M1 až M5, a sú distribuované v rôznych tkanivách v tele, vrátane dýchacieho systému. V pľúcach sú hlavnými podtypmi muskarínových receptorov M2 a M3.

Receptory M3 sú spriahnuté s G-proteínom, konkrétnou podskupinou označovanou ako Gq. Pri bližšie vysvetlenie problematiky G-proteínov, boli doteraz zistené 4 hlavné skupiny (rodiny) G-proteínov (Gi, Gs, G12/13 a Gq). Pre funkciu muskarínových M3 receptorov v pľúcach je kľúčová rodina Gq, ktorá sa delí do 4 podskupín (podrodín). Spomedzi nich sú najdôležitejšie a všadeprítomne exprimované izoformy Gaq a Gaq/11, ktoré sú takmer na 88 % podobné vo svojej aminokyselinovej sekvencii a sú vysoko zastúpené v hladkom svalstve dýchacích ciest. Receptor M3 je spojený práve s Gq podrodinou G-proteínov.

Muskarínové receptory M2 sú primárne spriahnuté s G-proteínmi podtypu Gi/o. Aktivácia M2 receptorov vedie k inhibícii adenylátcyklázy, zníženiu hladín cyklického adenosínmonofosfátu (cAMP) a modulácii iónových kanálov, čo prispieva k rôznym fyziologickým účinkom, ako je regulácia negatívnej spätnej väzby uvoľňovania acetylcholínu. Inhibičné pôsobenie M2 receptorov na adenylátcyklázu je charakteristickým znakom G-proteínov podtypu Gi/o.

M2 receptory sa primárne nachádzajú na presynaptických nervových zakončeníach a určitých postsynaptických bunkách v pľúcach.

Aktivované M2 receptory inhibujú uvoľňovanie acetylcholínu. Čo predstavuje mechanizmus negatívnej spätnej väzby, regulujúci tonus parasympatiku. Aktivácia M2

receptorov môže viesť ku kontrakcii hladkého svalstva v dýchacích cestách, ale ich celkový účinok v porovnaní s M3 receptormi sa považuje za zanedbateľný. Aktivácia M2 receptorov vyvoláva protichodný efekt ako je popisovaný pri aktivácii M3 receptorov. Efekt spočíva v inhibícii uvoľňovania acetylcholínu. Táto inhibícia slúži na obmedzenie cholinergnej indukovanej bronchokonstrikcie.

M3 receptory sa nachádzajú prevažne na povrchu buniek hladkého svalstva v prieduškách a bronchioloch, ako aj na žľazových bunkách v dýchacom systéme.

Aktivácia M3 receptorov vedie ku kontrakcii hladkého svalstva, sekrécii žliaz a tvorbe hlienu. V dýchacích cestách to vedie k bronchokonstrikcii a zvýšenej tvorbe hlienu, čo prispieva k zvýšeniu odporu dýchacích ciest.

Účinky aktivácie muskarínových receptorov sú opačné ako účinky beta-adrenergických receptorov v pľúcach. Zatiaľ čo stimulácia sympatiku (beta-adrenergná aktivácia) vedie k bronchodilatácii a zvýšenému prietoku vzduchu, stimulácia parasympatiku (aktivácia muskarínov) spôsobuje bronchokonstrikciu a sekréciu hlienu.

Lieky, ktoré interagujú s muskarínovými receptormi, sa nazývajú anticholinergiká alebo antimuskariniká. V súvislosti s respiračnými ochoreniami, ako je astma a chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP), sa anticholinergné lieky často používajú na blokovanie bronchokonstrikčných účinkov acetylcholínu, podporujúce bronchodilatáciu a zlepšujúce prúdenie vzduchu.

V posledných rokoch sa stal atraktívny výskum zameraný na vplyv autonómneho nervového systému na imunitné procesy počas vírusových infekcií. Keďže bolo zistené, že pľúcne makrofágy exprimujú na svojich biologických membránach M2 a M3 receptory. Táto skutočnosť naznačuje priamy vplyv acetylcholínu na aktivitu makrofágov a priebeh zápalovej reakcie. Ďalej bolo zistené, že cytokíny ako IFN γ , TNF a IL-1p ovplyvňujú expresiu a aktivitu M2 receptorov.

Na základe predchádzajúceho opisu autonómnej inervácie pľúc odhalili neskoršie výskumy komplexnú cestu, ktorá zahŕňa účasť neurotransmiterov secerňovaných z vegetatívnych nervových vlákien inervujúcich dýchacie cesty. Tieto neurotransmitery sa zúčastňujú zložitých interakcií po viazaní na svoje cieľové receptory. Predovšetkým sa podarilo získať podrobné poznatky o neurotransmiteroch ako sú serotonín (5-hydroxytryptamín), acetylcholín, peptidy skupiny CGRP (Calcitonin gene-related peptid), substancia K, substancia P, oxid dusnatý a ich príslušných receptoroch.

Zabezpečenie rovnováhy medzi sympatickou a parasympatickou aktivitou je kľúčové pre optimálnu funkciu pľúc. Aktivácia sympatiku umožňuje zvýšený prietok vzduchu a

znižuje sekréciu hlienu počas situácií, ktoré vyžadujú zvýšenú respiračnú kapacitu, ako napríklad cvičenie alebo stres. Naopak, aktivácia parasympatiku obmedzuje prietok vzduchu a zvyšuje sekréciu hlienu počas obdobia odpočinku alebo nízkej fyzickej aktivity.

6.2 Vplyv vegetatívnej inervácie pľúc na imunitné deje

Pľúca ako životne dôležitý orgán sú vystavené neustálym noxám, tým že sú v priamom kontakte s vonkajším prostredím. Lokálne imunitné procesy preto musia byť nielen vysoko účinné, ale aj prísne kontrolované. Dysregulácia lokálnej imunitnej odpovede v pľúcach by mala za následok smrteľnú infekciu, astmu a iné ťažké choroby. Štúdie poukazujú na závery že narušenie sympatikovej inervácie pľúc, a to či už je spôsobené genetickými faktormi, farmakoterapiou, alebo chirurgickou abláciou, zvyšuje reakčnú schopnosť vrodenej imunity vyvolanú lipolysacharidom. Vrodená imunita je prvou líniou obrany organizmu pred infekciou a zahŕňa nešpecifické imunitné reakcie. Lipolysacharid je súčasťou bunkových membrán prevažne gramnegatívnych baktérií a pôsobí ako endotoxín. LPS je rozoznaný imunitnými bunkami prostredníctvom TLR4 receptorov (Toll-like receptor 4). Po naviazaní endotoxínu na TLR4 receptory na povrchu makrofágov a iných imunokompetentných buniek sa spúšťajú signalizačné kaskády ktorých výsledkom je aktivácia rôznych imunitných odpovedí, ktoré vedú k eliminácii patogénu.

Zároveň dochádza pri strate alebo oslabení lokálnej sympatikovej inervácie v pľúcach k amplifikácii vrodenej imunity typu II, ktorá je vyvolaná interleukínom 33 (IL-33).

IL-33 je uvoľnený do cirkulácie ako odpoveď na poškodenie tkaniva, infekcie alebo iné zápalové signály. Zohráva kľúčovú úlohu pri propagácii a regulačných mechanizmoch vrodenej imunity typu 2, ktorá je charakterizovaná aktiváciou imunokompetentných buniek akými sú prirodzené lymfoidné bunky ILC2s (innate lymphoid cells type 2), eozinofily a mastocyty. Následne tieto bunky produkujú ďalšie zápalové cytokíny akými sú interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5) a interleukin-13 (IL-13).

Na strane druhej noradrenalin alebo špecifický antagonisti β 2-adrenergného receptora môžu pľúcach inhibovať imunitnú odpoveď vyvolanú lipolysacharidom v primárnych alveolárnych makrofágoch alebo imunitnú odpoveď vyvolanú IL-33 v prirodzených lymfoidných bunkách ILC2 (innate lymphoid cells type 2).

6.3 Vplyv vegetatívnej dysfunkcie pri rozvoji a priebehu ochorenia astma bronchiale

Astma je chronické zápalové ochorenie dýchacích ciest. Astma je ale komplexné ochorenie s rôznymi prispievajúcimi faktormi. Predpokladá sa, že je spôsobená kombináciou genetických a environmentálnych faktorov. Medzi bežné spúšťacie faktory patria alergény (ako sú peľ a roztoče), infekcie dýchacích ciest a vystavenie dráždivým látkam, ako je tabakový dym. Tento stav je charakterizovaný opakovanou alebo chronickou dýchavicou a/alebo kašľom, spojeným s variabilitou obštrukcie dýchacích ciest na podklade bronchiálnej hyperaktivity a zápalu. Zvýšená bronchiálna dráždivosť dýchacích ciest u astmatikov je spôsobená viacerými patofyziologickými mechanizmami, medzi ktorými dôležitú úlohu zohráva autonómna dysbalancia. Táto nerovnováha vychádza zo zníženej β_2 -adrenergnej aktivity, čo vedie k zvýšeniu cholinérgnej a α -adrenergnej odpovede na rôzne vyvolávajúce faktory, akými sú alergény, prach, stres, chlad a iné iritujúce činitele.

V tomto procese sa v rôznych stupňoch okrem cholinérgnych a adrenergnych mediátorov uplatňujú aj ďalšie početné signálne molekuly (akými sú NO – oxid dusnatý, brydykinin, tachykinin, prostaglandíny, neuropeptyd Y a ďalšie), ktoré majú regulačný vplyv na funkciu dýchacích ciest. Tieto mediátory zohrávajú úlohu v patogenéze astmy nielen moduláciou tonusu hladkého svalstva v dýchacích cestách, ale vplývajú aj na prietok krvi v pľúcach, permeabilitu endotelu a sekréciu dýchacích ciest.

Dysbalancia autonómneho nervového systému je jedným patofyziologických mechanizmov uplatňujúcich sa pri astmatickom ochorení. Vyznačuje sa zvýšenou bronchiálnou senzitivitou na cholinérgné mediátory vyvolávajúce bronchokonstrikciu a potenciálnym znížením citlivosti na β_2 -adrenergné dilatátory. (Ako bolo vyššie spomínané, v bronchiálnom strome je zastúpená z β -receptorov len podskupina β_2 -receptorov).

Stimulácia α_1 -receptov môže vyvolať bronchokonstrikciu, ale to len za určitých podmienok. Cholinérgná neurotransmisia môže byť inhibovaná cestou α_2 -receptorov. β_2 -receptory zohrávajú dôležitú úlohu v rámci medikamentóznej liečby astmy, ich stimulácia vedie ku bronchodilatácii a zvyšuje mukociliárny klírens. Na strane druhej ich stimulácia znižuje vaskulárnu permeabilitu, uvoľňovanie acetylcholínu, zápalových mediátorov a neuropeptidov.

6.4 Dysfunkcia autonómneho nervového systému u pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) je ochorenie, charakterizované trvalým obmedzením prietoku vzduchu. Zvyčajne je progresívne a sprevádza ho zvýšená zápalová odpoveď dýchacích ciest a pľúc na inhalačné škodliviny. Odhaduje sa, že postihuje až 10% svetovej populácie. CHOCHP zahŕňa:

1. Chronickú bronchitídu: prejavuje sa chronickým kašľom s expektoráciou.
2. Emfyzém: ide o ireverzibilné rozšírenie dýchacích ciest periférne od terminálneho bronchiolu.
3. Chronickú obštrukciu dýchacích ciest: spoločným znakom je pomaly postupujúca, nevratná obštrukcia so spomalením vyprázdňovania pľúc pri úsilnom výdychu .

Rizikové faktory CHOCHP sú multifaktoriálne. Fajčenie je jednoznačne doloženým rizikovým faktorom a jeho následky sa prejavajú až po dlhodobej expozícii cigaretovému dymu, aj u nefajčiarov (pasívna expozícia). Okrem toho môže prispievať aj znečistenie životného prostredia uhoľným, kremičitým a cementovým prachom a exhalátmi fosílnych palív. Medzi genetické rizikové faktory patrí napríklad nízka hladina alfa1-antitrypsínu

- 1.

Príznaky CHOCHP zahŕňajú dýchavicu, pretrvávajúci kašeľ, nadmernú tvorbu a vykašliavanie hlienu a zadýchavanie sa pri veľkej námahe. Diagnostika spočíva v spirometrickom potvrdení obštrukcie dýchacích ciest.

Obmedzenie expiračného prietoku u pacientov s CHOCHP je výsledkom progresívneho zápalu dýchacích ciest. Histologickým nálezom je deštrukcia pľúcneho parenchýmu, prítomnosť slizničného edému a prestavba dýchacích ciest. U pacientov je zaznamenaná excesívna hlienotvorba a zvýšený tonus hladkého svalstva dýchacích ciest, ktorý vzniká vplyvom nadmernej cholínergnej stimulácie. Z doterajších poznatkov patogenézy ochorenia CHOCHP vyplýva jej komplexný charakter, ktorý je výsledkom viacerých faktorov vedúcich ku progresívnej obštrukcii dýchacích ciest. CHOCHP je systémové ochorenie, ktoré negatívne ovplyvňuje viaceré orgánové sústavy vrátane kardiovaskulárneho a autonómneho nervového systému. Autonómna dysfunkcia zohráva dôležitú úlohu v patofyziológii vzniku CHOCHP, keďže v tejto situácii sú narušené viaceré mechanizmy, ktoré sú pod kontrolou autonómneho nervového systému. U pacientov s CHOCHP môže byť aktivita autonómneho nervového systému ovplyvnená

rekurentnými epizódami hypoxémie, hyperkapniou, zvýšenými výkyvmi vnútrohrudného tlaku, ktoré vznikajú v dôsledku obštrukcie dýchacích ciest, zvýšeným respiračným úsilím, systémovým zápalom, ako aj samotnou liečbou, ktorej stratégiou je aplikácia betamimetík. Okrem toho experimentálne zistenia naznačujú, že autonómna dysfunkcia charakterizovaná prevahou sympatickej aktivity môže významne modulovať zápalové reakcie. Navodená autonómna dysfunkcia môže v konečnom dôsledku ovplyvňovať a spúšťať rozvoj ďalších ochorení, medzi tie najdôležitejšie patrí zvýšený výskyt kardiovaskulárnych ochorení u pacientov s CHOCHP. Hoci niekoľko štúdií doteraz preukázalo, že ventilačná odpoveď na záťažový výkon je u pacientov s CHOCHP obmedzená, úloha autonómnej dysfunkcie pri intolerancii záťaže je zatiaľ predmetom klinického výskumu. Zvýšená aktivita sympatiku sa v klinických štúdiách sledovala najmä prostredníctvom variability srdcovej frekvencie a variability krvného tlaku, ďalej stanovením plazmatických hladín katecholamínov a hodnotenia aktivity svalových sympatických nervov „muscle sympathetic nerve activity“ - MSNA. (MSNA zahŕňa prenos signálov z sympatického nervového systému do ciev v svaloch. Tento proces reguluje prietok krvi a hrá kľúčovú úlohu v odpovedi tela na rôzne fyziologické požiadavky, ako je cvičenie alebo stres).

U pacientov s CHOCHP, u ktorých sa preukázala zvýšená aktivita sympatiku, zároveň došlo aj k rozvoju chronického srdcového zlyhania. U týchto pacientov bol preukázaný úbytok svalovej hmoty a zhoršená tolerancia fyzickej záťaže.

Presný vzťah medzi autonómnou dysfunkciou a patofyziologickými mechanizmami pri rozvoji ochorenia CHOCHP nie je doposiaľ presne opísaný, avšak nepriame dôkazy naznačujú ich koreláciu. Liečba zameraná na obnovenie autonómnej nervovej rovnováhy smerom k zníženiu pokojovej aktivity sympatiku môže modulovať zápalový stav a pravdepodobne prispieť k zlepšeniu zdravotného stavu pri CHOCHP. Liečba CHOCHP je multikomponentná a zahŕňa bronchodilatanciá a protizápalovú liečbu. Jej cieľom je spomaliť postup ochorenia.

Literatúra:

Jartti T. Asthma, asthma medication and autonomic nervous system dysfunction. *Clin Physiol*. 2001 Mar;21(2):260-9. doi: 10.1046/j.1365-2281.2001.00323.x.

Maeda S, Qu Q, Robertson MJ, Skiniotis G, Kobilka BK. Structures of the M1 and M2 muscarinic acetylcholine receptor/G-protein complexes. *Science*. 2019 May 10;364(6440):552-557. doi: 10.1126/science.aaw5188.

Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, Cruz AA, Duijts L, Drazen JM, FitzGerald JM, Fleming LJ, Inoue H, Ko FW, Krishnan JA, Levy ML, Lin J, Mortimer K, Pitrez PM, Sheikh A, Yorgancioglu AA, Boulet LP. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur Respir J*. 2021 Dec 31;59(1):2102730. doi: 10.1183/13993003.02730-2021.

Russo MA, Santarelli DM, O'Rourke D. The physiological effects of slow breathing in the healthy human. *Breathe (Sheff)*. 2017 Dec;13(4):298-309. doi: 10.1183/20734735.009817.

Spiesshoefer J, Regmi B, Ottaviani MM, Kahles F, Giannoni A, Borrelli C, Passino C, Macefield V, Dreher M. Sympathetic and Vagal Nerve Activity in COPD: Pathophysiology, Presumed Determinants and Underappreciated Therapeutic Potential. *Front Physiol*. 2022 Jun 23;13:919422. doi: 10.3389/fphys.2022.919422.

De Virgiliis F, Di Giovanni S. Lung innervation in the eye of a cytokine storm: neuroimmune interactions and COVID-19. *Nat Rev Neurol*. 2020 Nov;16(11):645-652. doi: 10.1038/s41582-020-0402-y.

Weijs TJ, Ruurda JP, Luyer MD, Nieuwenhuijzen GA, van Hillegersberg R, Bleys RL. Topography and extent of pulmonary vagus nerve supply with respect to transthoracic oesophagectomy. *J Anat*. 2015 Oct;227(4):431-9. doi: 10.1111/joa.12366.

7 HRUDNÝ SYMPATIKUS

MUDr. Ladislav Kočan PhD., FIPP

Hyperaktivita sympatikového nervového systému je spojená s mnohými patologickými stavmi. Blokády hrudných sympatických ganglií lokálnymi anestetikami a ablačné techniky sa využívajú pri liečbe bolesti, ktorá je sprostredkovaná sympatikovaným nervovým systémom, akými sú komplexný regionálny bolestivý syndróm, postherpetická neuralgia, fantómové bolesti po amputácii prsníkov a ochorenia periférnych ciev horných končatín.

7.1 Blokáda hrudného sympatiku

Truncus sympaticus je bilaterálny reťazec vzájomne prepojených susedných ganglií, ktoré vzájomne komunikujú a podieľajú sa inervácii priľahlých ale aj vzdialených tkanív. Inferiórne cervikálne ganglion je spojené so superiorným hrudným gangliom a spoločne vytvárajú vyššie opísané cervikotorakálne ganglion (ganglion stellatum), ktoré je významné pre inerváciu tkanivových štruktúr nachádzajúcich sa na krku, hornej končatine a sympatikovej inervácii srdca.

Distálne uložené gangliá vysielajú postgangliové vlákna do vegetatívnych nervových spletí okolo srdca, bronchov, pažeráka, sú súčasťou spinálnych nervov, ktoré formujú interkostálne nervy. Distálne sa formujú do splanchnických nervov, ktoré vegetatívne inervujú orgány brušnej dutiny.

V klinickej praxi sa v anatomickej oblasti hrudníka tiež vykonávajú intervencie zamerané na hrudný sympatikový nervový systém. Jedná sa o sympatikové blokády, chemické a termo/rádiofrekvenčné ablácie (RF) zamerané na liečbu patologických stavov, akými sú napríklad hyperhydróza, komplexný regionálny bolestivý syndróm a periférne vaskulárne ochorenia. Predmetom klinického výskumu je aj sledovanie benefitu tejto terapie u pacientov s kardiálnym zlyhaním.

Hrudné sympatikové intervencie je možné realizovať chirurgickou torakoskopickou metódou alebo miniinvazívnou intervenčnou metódou pod skiaskopickou navigáciou. Sympatiková blokáda predstavuje testovaciu intervenciu, pri ktorej sa aplikuje k hrudnému sympatikovému kmeňu lokálne anestetikum. Pri RTG navigovanej blokáde je

pacient pri vedomí, leží v polohe na bruchu, zadným prístupom sa zavádza tenká ihla v dvoch úrovniach a to popri tele hrudného stavca vo výške stavca Th2 a Th3. Výkon sa kontroluje v AP, bočnej a naklonenej projekcii. Ihla v bočnej projekcii nesmie prekročiť hranicu v polovici hrudného stavca, pre riziko pneumotoraxu. Po potvrdení správnej polohy ihly vo všetkých troch vyššie spomínaných projekciách a podaní kontrastnej látky sa podáva lokálne anestetikum, ktoré zabezpečuje nervovú blokádu. Najčastejšie sa aplikuje 2 ml 1% lidocain alebo 2ml 0,5% bupivacaine pri diagnostickej blokáde alebo pred rádiofrekvenčnou abláciou.

Po aplikácii liečiva sa sleduje efekt, podľa výsledku ktorého je možné odvodiť predpokladaný efekt chemickej lýzy alebo termickej/rádiofrekvenčnej ablácie. Po pozitívnej testovacej blokáde je možné vykonať chemickú abláciu, pri ktorej sa aplikuje k cieľovým nervovým štruktúram 96% alkohol, 6% fenol alebo sa vykoná rádiofrekvenčná ablácia nervov RF elektródami. Pri rádiofrekvenčnej denervácii sa využíva tepelná energia pri + 75°C až + 90°C, ktorá je presne aplikovaná na sympatické nervy, čím sa vytvára kontrolovaná lézia na účinnejšie prerušenie nervových signálov. Metóda sa realizuje u ležiaceho pacienta v pronačnej polohe, takzvaným zadným prístupom. Pacient je počas výkonu pri plnom vedomí, komunikuje s operátorom, miesto vstupu je infiltrované lokálnym anestetikom. Výkon si vyžaduje zaistenie cievneho prístupu a monitorovania krvného tlaku, pulzovej frekvencie a kyslíkovej saturácie.

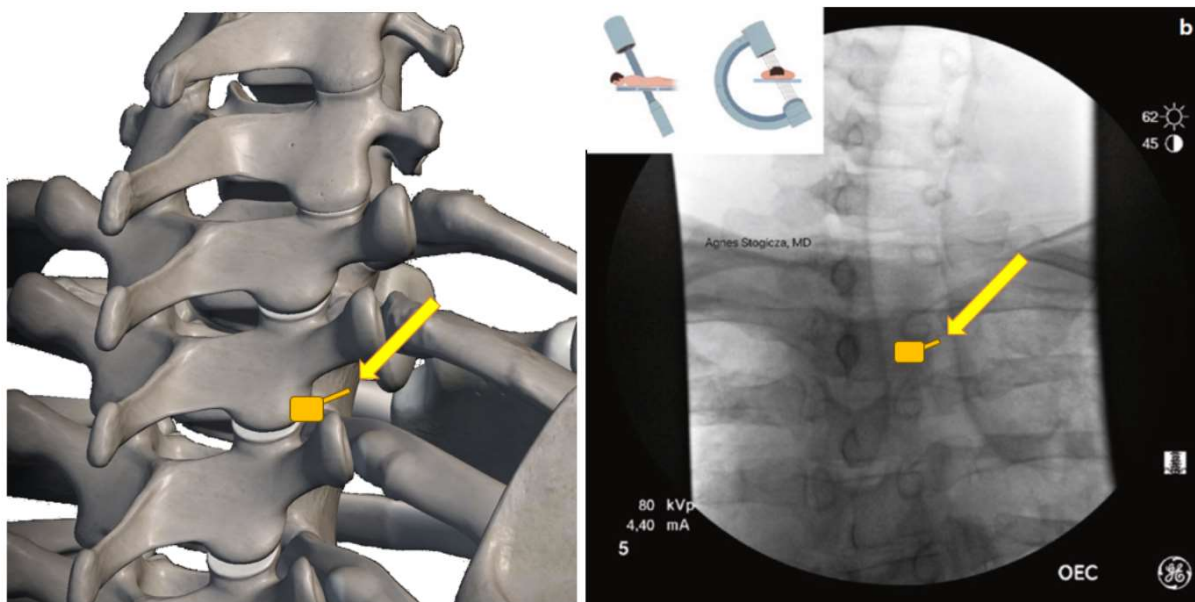
Ďalšou možnosťou realizácie sympatektómie je chirurgická videosasistovaná denervácia. Patrí medzi výkony realizované hrudným chirurgom v laterálnom prístupe, v celkovej anestézii. Výkon je kontrolovaný optickou vizualizáciou, čo umožňuje bezpečnejšiu a precíznejšiu realizáciu prerušenia sympatických nervov.

Video asistovaná torakoskopická metóda a intervenčné rádiofrekvenčné/termoablačné techniky patria medzi sofistikované intervencie, pri ktorých je možné dosiahnuť presnejšie a trvácnejšie terapeutické účinky.

Progres technickej úrovne intervenčných techník do budúcnosti umožňuje skĺbenie benefitov oboch spôsobov liečby a vytvorenia hybridnej procedúry, pri ktorej je možné zaviesť tenký a rigidný endoskop pod ultrazvukovou alebo skiaskopickou navigáciou zadným prístupom a realizovať ablačné techniky pod optickou kontrolou.



Obrázok č.11: Ultrazvukom navigovaný endoskop. (zdroj: EvoTouch+7StarScope: Ultrasound guided Micro-Endoscopy - Quantel Medical - Interventional Imaging - PDF Catalogs | Technical Documentation (medicalexpo.com)).



Obrázok č.12: Skiaskopická navigácia ihly pri hrudnej sympatikovej blokáde, šikmá projekcia (spracované podľa Stogicza A, 2020).

Podľa publikačných dôkazov EBM platia pre hrudnú sympatikovú blokádu pri liečbe KRBS odporúčania: **trieda odporúčania IIb, úroveň dôkazu B.**

7.2 Interkostálna neuralgia

Interkostálne nervy sú súčasťou somatického nervového systému, motorické vlákna inervujú interkostálne svaly, senzitívne aferentné vetvy vedú informácie z kože a parietálnej pleury. Anatomicky odstupujú z predných koreňov spinálnych nervov Th1 až Th12. Sú umiestnené pod príľahlým rovnomenným rebrom. Dvanásty torakálny nerv je situovaný pod 12 rebrom a vstupuje do brušnej steny. Je označovaný aj ako subkostálny nerv.

Medzi interkostálnymi nervami a sympatikovým nervovým systémom, pochádzajúcim z hrudného sympatikového kmeňa, existujú bohaté prepojenia. Preto je možné predpokladať úlohu sympatiku v percepcii a transdukcii bolestivých podnetov pri rôznych patologických stavoch vedúcich ku interkostálnej neuralgii.

Vyvolávajúcimi príčinami interkostálnej neuralgie môžu byť rôzne príčiny, ako napríklad útlakový syndróm interkostálnych nervov, pooperačná bolesť po torakotomických výkonoch, operáciách na prsníkoch, fraktúry rebier, pleuritída, diabetická polyneuropatia, akútny herpes zoster, diabetická polyneuropatia a iné.

Interkostálnu blokádu je možné vykonávať pod ultrazvukovou alebo skioskopickou kontrolou za pomoci RTG prístroja. Nervovocievny zväzok prebieha subkostálne, pod príľahlým rebrom. Výkon sa realizuje u pacientov v pronačnej polohe. Pri ultrazvukom navigovanej procedúre je najvhodnejšia 6 - 13 MHz lineárna ultrazvuková sonda.

Zobrazenie dvoch susedných rebier sa najlepšie zobrazuje v skenovacej rovine v krátkej osi. Rebrá sú ľahko identifikovateľné svojím typickým oválnym tieňom. Kľúčovými stacionárnymi štruktúrami sú okrem rebier vnútorné a vonkajšie medzirebrové svaly. Ďalšími viditeľnými štruktúrami v USG obraze sú pleura a pľúca, dobre rozlíšiteľné pri pohybových exkurziách hrudníka počas inšpiria a expíria. Skioskopický výkon sa vykonáva u pacientov v pronačnej polohe, kľúčová je kontrola počas zavádzania ihly v antero-posteriórnej a bočnej projekcii a verifikácia finálnej polohy ihly kontrastnou látkou.

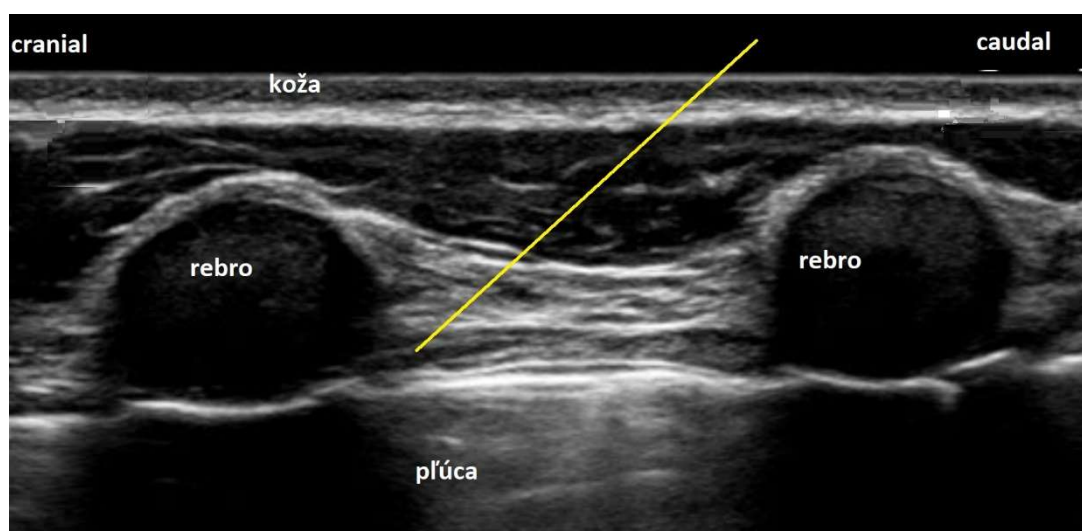
Selektívne blokády medzirebrových nervov poskytujú spoľahlivú unilaterálnu analgéziu v dermatóme daného nervu, na ktorom sa blokáda vykonáva. Spoľahlivo zlepšujú funkciu

dýchania u pacientov s bolesťou hrudnej steny a umožňujú skorú rekonvalescenciu po operáciách hrudníka. Interkostálna blokáda predstavuje technicky jednoduchšiu alternatívu oproti paravertebrálnym nervovým blokádam alebo hrudným epidurálnym zvodovým anestéziám. Avšak existuje pri nich zvýšené riziko intravaskulárnej aplikácie liečiva s následným možným rozvojom systémovej toxicity vyvolanej lokálnym anestetikom, ako aj vyššie riziko vzniku pneumotoraxu.

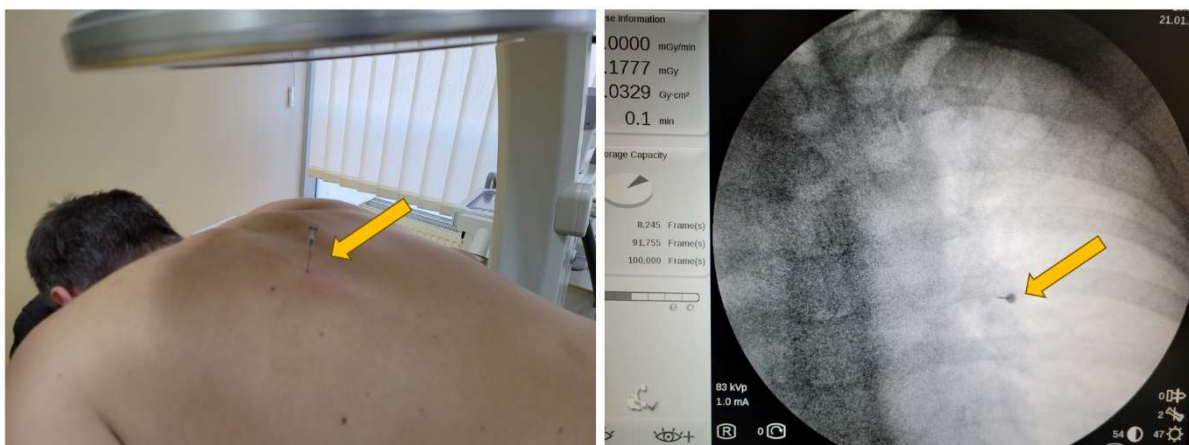
Potenciálnou nevýhodou v porovnaní s blokádou paravertebrálneho nervu alebo hrudnou epidurálnou blokádou je nutnosť vykonania niekoľkých blokády, ak sa vyžaduje viac ako jedna úroveň alebo obojstranné analgetické krytie. Interkostálne blokády neposkytujú kompletnú chirurgickú analgéziu pre hrudnú chirurgiu, takže ak sa majú použiť na perioperačnú analgéziu, musia byť súčasťou multimodálneho pooperačného analgetického plánu.

Terapeuticky prínosnou dlhotrvajúcou alternatívou interkostálnej blokády je kryoblácia interkostálneho nervu, ktorú je možné vykonať priamo pod vizuálnou kontrolou perioperačne ako prevenciu vzniku pooperačnej bolesti po torakotomickom výkone alebo ambulantne pod skiaskopickou a ultrazvukovou kontrolou.

Úroveň dôkazov založená na prehľade literatúry Americkej spoločnosti intervenčných lekárov bolesti (ASIPP), udáva pre interkostálny blok pri liečbe interkostálnej neuralgie úroveň dôkazu IV. Doterajšie získané dôkazy vychádzajú len z kazuistík a malých klinických štúdií. Avšak táto liečba sa javí ako vysoko perspektívna.



Obrázok č.13: Ultrazvuková vizualizácia interkostálneho priestoru. Žltá línia znázorňuje smerovanie ihly pri blokáde (z archívu autora).



Obrázok č.14: Skiaskopicky navigovaná blokáda interkostálneho nervu v posterioanteriornej projekcii (z archívu autora).



A



B

Obrázok č.15: A. Perioperačná kryoablácia interkostálnych nervov po minitorakotomickom výkone. B. Perkutánná kryoablácia interkostálneho nervu realizovaná hybridnou technikou. Lokalizácia miesta inzercie pod kombinovanou ultrazvukovou a skiaskopickou vizualizáciou (z archívu autora).

7.3 Splanchnické nervy

Hrudné splanchnické nervy sú súborom sympatických nervov, ktoré prispievajú k autonómnemu zásobovaniu brucha a panvy.

Napriek tomu že inervujú anatomické štruktúry v brušnej dutine a panve, ich nervy vychádzajú z prevažne hrudných segmentov miechy a kraniálnych segmentov lumbálnej miechy, oblasť Th1 - L2, ich pregangliové vlákna (rami communicantes albi) prechádzajú cez ganglia hrudného sympatiku. Pokračujú ako 3 skupiny párových sympatikových nervov, n. splanchnicus thoracicus major z Th5(6)-9, n. splanchnicus thoracicus minor z Th10, 11, splanchnicus thoracicus imus z Th12.

Z klinického hľadiska sú prínosné intervencie zamerané na blokádu veľkého splanchnického nervu, a to pri liečbe chronickej bolesti u takých závažných ochorení, akými sú karcinóm pankreasu a chronická pankreatitída. Medzi ďalšie klinické stavy zmienené v literatúre, pri ktorých bola použitá blokáda splanchnických nervov, boli funkčné ochorenia gastrointestinálneho traktu, spojené s pretrvávajúcim paralytickým ileom. Avšak jedná sa len o publikované kazuistiky.

Prvú chirurgickú operáciu zahŕňajúcu resekciu distálnych subfrenických splanchnických nervov vykonal francúzsky chirurg Pierre Mallet-Guy v roku 1943. Splanchniektómie v hrudnej dutine cestou otvorenej torakotómie sú popísané od roku 1990. Prvé správy o miniinvazívnych torakoskopických intervenciách na splanchnických nervoch boli popísané od roku 1993. Od polovice 90 rokov minulého storočia sa začínajú v hrudnej chirurgii vykonávať operácie mini-invazívnym prístupom. Výhodou výkonu vedeného cez mini-invazívny prístup je menšia operačná trauma, menšia pravdepodobnosť vzniku zrastov a menšia pooperačná jazva.

Video-asistovaná torakoskopická splanchniektómia (VATS) je v súčasnosti bežnou operačnou metódou na priblíženie sa ku splanchnickým nervom. Pri operáciách sa využíva insuflácia hrudnej dutiny inertným plynom, ktorým je oxid uhličitý. Vedenou selektívnou intubáciou sa dosahuje kolaps pľúc na požadovanej strane hrudníka, čo umožňuje zavedenie chirurgických nástrojov a požadovaný priestor na prácu v operačnom poli. Systematický prehľad klinických štúdií zaoberajúci sa sledovaním výsledkov torakoskopických splanchniektómií z roku 2008 zdôraznil diskusiu o účinnosti jednostranných verzus bilaterálnych transekcii splanchnických nervov.

Väčšina pacientov, ktorí podstúpia splanchniektómiu zaznamená významné zníženie v sledovanom skóre bolesti a mnohí pacienti po splanchniektómii redukujú spotrebu opiátových analgetík. Efekt tejto liečby však závisí od anatomických variácií priebehu splanchnických nervov, čím sa môže vyskytnúť refraktérna bolesť v niektorých prípadoch zlyhania daného výkonu.

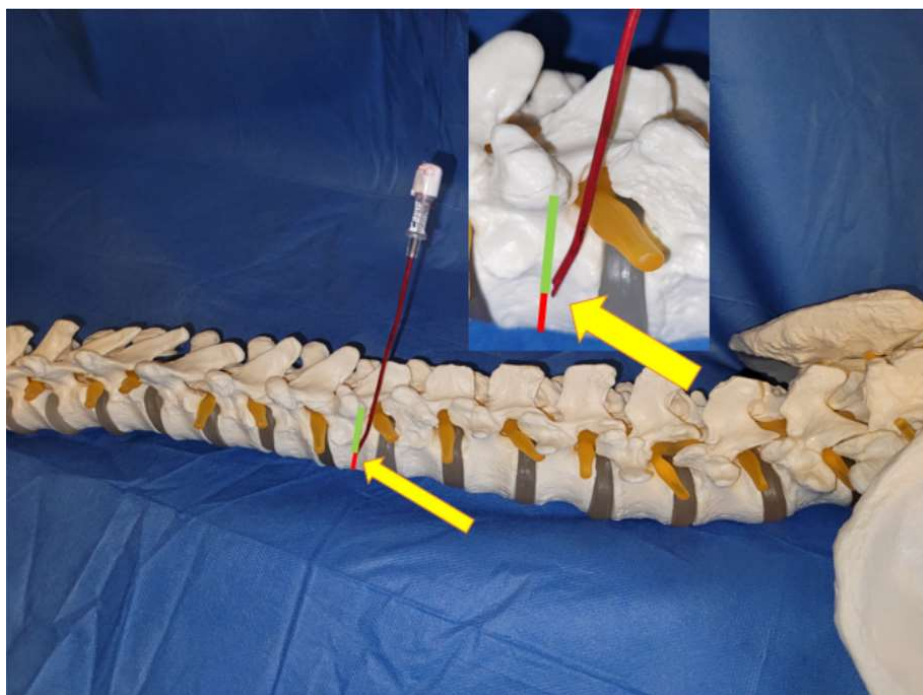
Medzi pomerne časté vedľajšie účinky vo včasnom období po splanchektómii patria zvýšená motilita čriev a ortostatická hypotenzia. Tieto prejavy sa časom vytratia a to zvyčajne do 18 mesiacov od realizácie výkonu.

Pre pacientov s neresekovateľnými nádormi má operácia opodstatnenie. Dve tretiny pacientov uvádzajú, že by opäť podstúpili splanchniektómiu.

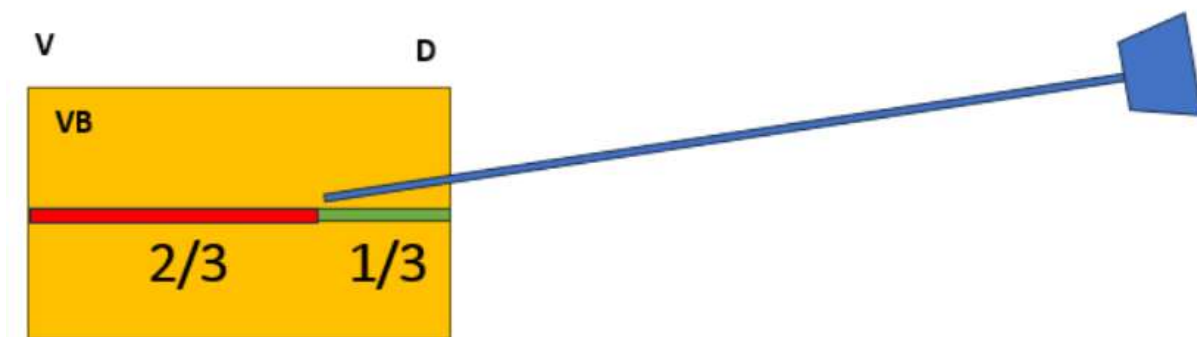
Menej invazívnou alternatívou chirurgickej operačnej denervácie sú intervenčné blokády, zamerané na splachnické nervy, ktoré sa realizujú pod skiaskopickou kontrolou. Po pozitívnej blokáde sa vykonáva rádiofrekvenčná ablácia, pričom pri onkologických pankreatických bolestiach je preferovaná bilaterálna blokáda.

Počas výkonu pacient leží na bruchu (v pronačnej polohe), monitorujú sa základne vitálne funkcie (krvný tlak, EKG, SpO₂), pacient má zaistený intravenózný prístup. Na rtg obraze (v strede obrazu) si intervenčný lekár vykonávajúci výkon vizualizuje telo hrudného stavca Th11. Počas výkonu sa využívajú pri navigovaní a zavádzaní ihly 3 projekcie: AP (anterio-posteriórna) projekcia, naklonená (oblique) projekcia a bočná projekcia. Počas blokády sa popri tele stavca zavádza 15 cm 20-22G ihla, pričom cieľovou pozíciou ihly je rozhranie, ktoré sa nachádza medzi zadnou 2/3 a prednou 1/3 časťou tela stavca v bočnej projekcii. Po verifikácii pozície ihly vo všetkých zobrazovacích projekciách a aplikácii kontrastnej látky sa aplikuje lokálne anestetikum zväčša bupivacaine 0,25% 5-10 ml. Po pozitívnej klinickej odpovedi na blokádu sa môže po niekoľkých dňoch až týždňoch vykonať rádiofrekvenčná (RF) ablácia. Realizácia RF lézie spočíva v ablácii pri teplote 80 °C a trvaní lézie 60–90 sekúnd, následnom otočení RF ihly o 180° a vykonaní opakovanej lézie. Výkon sa realizuje bilaterálne.

Podľa publikačných dôkazov EBM platia pre hrudnú sympatikovú blokádu pri liečbe KRBS odporúčania: **trieda odporúčania IIb, úroveň dôkazu B.**



Obrázok č.16: Šikmá projekcia zobrazujúca umiestnenie ihly pri splanchnickej blokáde (z archívu autora).



Obrázok č.17: Schéma bezpečného uloženia ihly v laterálnej projekcii pri splanchnickej blokáde. VB- telo stavca, V- ventrálna strana, D- dorzálna strana (z archívu autora).

Literatúra

Al-Kutoubi A. How i do it: Celiac and splanchnic plexus neurolysis. The Arab Journal of Interventional Radiology. 2018; roč. 2, č. 1, s. 4.

Dong D, Zhao M, Zhang J, Huang M, Wang Y, Qi L, Wan CF, Yu X, Song T. Neurolytic Splanchnic Nerve Block and Pain Relief, Survival, and Quality of Life in Unresectable Pancreatic Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2021 Oct 1;135(4):686-698. doi: 10.1097/ALN.0000000000003936. PMID: 34398950.

Drott C, Göthberg G, Claes G. Endoscopic procedures of the upper-thoracic sympathetic chain. A review. *Arch Surg*. 1993 Feb;128(2):237-41. doi: 10.1001/archsurg.1993.01420140114019. PMID: 8431126.

Hashmonai M, Cameron AE, Licht PB, Hensman C, Schick CH. Thoracic sympathectomy: a review of current indications. *Surg Endosc*. 2016 Apr;30(4):1255-69. doi: 10.1007/s00464-015-4353-0. Epub 2015 Jun 27. PMID: 26123342.

Kočan L, Rapčan R, Rapčanová S, Varhol J, Vašková J. Cryoablation of the intercostal nerve after mini-thoracotomy procedures: Pilot prospective interventional clinical study. *Medical Science* 27, e384ms3258 (2023)

Stogicza A, Mansano A, Trescot A, Staats P. *Interventional Pain - A Step-by-Step Guide for the FIPP Exam*. Springer Nature Switzerland AG 2020. 79-85 ISBN 978-3-030-31741-6 (eBook). <https://doi.org/10.1007/978-3-030-31741-6>.

Tung B, Frishman WH. Splanchnic Nerve Block: An Emerging Treatment for Heart Failure. *Cardiol Rev*. 2024 Mar-Apr 01;32(2):170-173. doi: 10.1097/CRD.0000000000000505. Epub 2022 Dec 27. PMID: 36409744.

Vanlommel J, Van Look L, Peetermans M, Uyttebroek L, van Nassauw L, Van Schil P. Anatomical variations of the upper thoracic sympathetic chain: a review. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022 Feb 18;61(3):515-522. doi: 10.1093/ejcts/ezab445. PMID: 34676399.

Van Zundert J, Hartrick C, Patijn J, Huygen F, Mekhail N, van Kleef M. Evidence-Based Interventional Pain Medicine According to Clinical Diagnoses. *Pain Practice*. 2011b; roč. 11, č. 5, s. 423–429.

8 ONKOLOGICKÁ ABDOMINÁLNA BOLEŠŤ

MUDr. Ladislav Kočan PhD., FIPP

Problematika liečby onkologickej bolesti je v súčasnosti aktuálnou témou. Svetová zdravotnícka organizácia - World Health Organization (WHO) zaradila liečbu bolesti medzi základné priority v oblasti onkológie, keďže bolesť je najčastejším symptómom spájajúcim sa s onkologickým ochorením a zároveň jedným z najobávanejších príznakov malígneho ochorenia, hlavne v pokročilých štádiách. Onkologická bolesť má negatívny dopad na samotný priebeh ochorenia a výrazne znižuje kvalitu života pacienta. Neurofyziológia nádorovej bolesti je komplexná. Zahŕňa zápalové, neuropatické, ischemické a kompresné mechanizmy, ktoré častokrát pôsobiace synergicky. Terapia bolesti zahŕňa kombinovanú farmakoterapeutickú liečbu a využitie širokého spektra intervenčných algeziologických techník zameraných na blokády periférnych nervov, nervových plexov a blokád sympatikových nervových štruktúr.

8.1 Blokáda hrudného sympatiku

Neurolytické sympatikové blokády sú veľmi účinným terapeutickým nástrojom pri liečbe ťažko kontrolovateľnej malígnej, viscerálnej bolesti. Predstavujú dôležitý doplnujúci prvok komplexnej analgetickej terapie u onkologických pacientov, pričom je nutné zdôrazniť, že liečba onkologickej bolesti je multiodborovou doménou.

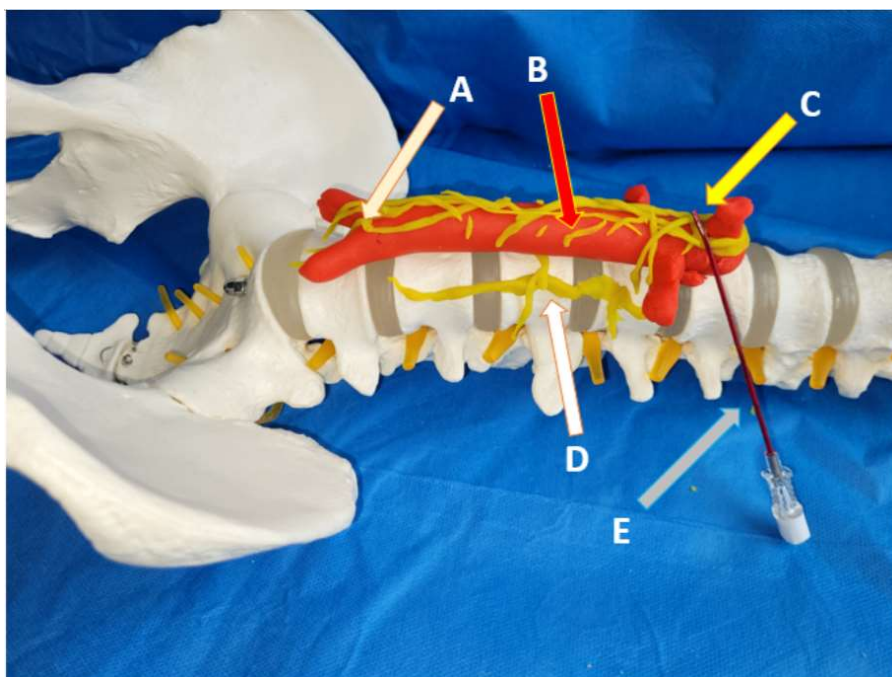
Napriek pozitívnemu analgetickému vplyvu sympatikové nervové blokády nedokážu bolesť úplne eliminovať, pretože bolesť u onkologických pacientov je viaczožková. Okrem úlohy vegetatívnych nervov pri nocicepcii (nocicepcia - vnímanie potenciálne škodlivého podnetu) bolesti, onkologická bolesť spravidla ďalej pozostáva zo somatickej, viscerálnej a neuropatickej komponenty (tzv. totálna bolesť). Liečba bolesti vyžaduje napriek úspešne vykonanej sympatikovej nervovej blokády ďalšie pokračovanie vo farmakoterapii bolesti, hoci bude veľmi pravdepodobne možné redukovať celkovú dávku analgetík. Touto stratégiou sa okrem zníženia spotreby opioidných a neopoidných analgetík redukuje výskyt nežiaducich účinkov liekov a zlepšuje kvalita života pacientov.

8.2 Blokáda plexus coeliacus

Plexus coeliacus predstavuje sieť sympatikových a parasympatikových vlákien, ktoré pochádzajú zo splanchnických nervov, z nervových vlákien hrudného truncus sympathicus a z nervus vagus. Plexus coeliacus môže byť tvorený jedným až piatimi väčšími gangliami. Je lokalizovaný retroperitoneálne, pred aortou vo výške truncus coeliacus a obkolesuje arteria coeliaca a arteria mesenterica superior. Autonómne inervuje pečeň, pankreas, žlčník, žalúdok, slezinu, obličky, črevo, nadobličky a cievy.

Indikáciu pre blokádu plexus coeliacus predstavuje malígna, ale aj nemalígna bolesť z orgánov v epigastriu. Najčastejšou indikáciou sú intenzívne bolesti pri malígnych ochorenia pankreasu, žlčníka, žľazových ciest, nádorových ochorenia pečene, prípadne bolestivých metastázach v pečeni. Ďalšou indikáciou sú bolestivé stavy pri chronickej pankreatitíde, hoci v tejto indikácii je táto blokáda používaná relatívne málo. Vykonanie blokády pri onkologických ochoreniach je limitované prítomnosťou metastáz. Metastatický proces môže mechanicky brániť dostupnosti k nervovým štruktúram plexus coeliacus, preto je dôležité pred výkonom zhodnotiť rozsah metastatického procesu.

Táto blokáda sa dá v princípe realizovať tromi technikami, na základe zobrazovacej techniky, a to CT, RTG alebo USG navigovanou technikou. V minulosti bol viac preferovaným takzvaný zadný prístup, ktorý je technicky náročnejší. Pri realizácii výkonu zadným prístupom je väčšinou nutná bilaterálna blokáda. V súčasnosti je častejšie využívaný predný prístup cez brušnú stenu. Tento prístup je lepšie prevediteľný pod CT navigáciou, avšak možná je aj RTG a USG navigácia. Aj technicky správne vykonaný blok nemusí garantovať úplnú úľavu, niekedy ho je nutné aplikovať opakovane. Tak isto dĺžka trvania je variabilná, od niekoľkých týždňov až do jedného roka. Pred každým výkonom je potrebné individuálne zhodnotiť pomer cost/benefit danej terapie, teda riziká a prínosy. Samotný výkon sa v súčasnosti vykonáva u pacientov s nepriaznivou prognózou, kde zlyháva komplexná farmakologická terapia. Blokáda sa realizuje lokálnym anestetikom, definitívna lýza sa realizuje aplikáciou 96% alkoholu alebo 6% fenolu. Štúdie porovnávajúce onkologických pacientov s malignitou abdominálnych parenchymatóznych orgánov na opiátovej liečbe (ktorá predstavovala kontrolnú skupinu) verzus pacientov po vykonaní chemickej lýzy plexus coeliacus, poukazujú na významnú redukciu bolesti po aplikácii blokády, hoci medzi skupinami nebola zaznamenaná zmena dĺžky prežívania. Tieto výsledky boli potvrdené v prospektívnych observačných štúdiách, rovnako ako aj v randomizovaných prospektívnych štúdiách.



Obrázok č.18: Ventrálny pohľad pozície ihly pri blokáde plexus coeliacus. A: plexus hypogastricus, B: abdominálna aorta, C: plexus coeliacus, D: truncus sympathicus v lumbálnej oblasti, E: ihla (z archívu autora).

Výskyt niektorých komplikácií spojených s touto blokádou závisel do určitej miery od použitej metodiky, pričom niektoré komplikácie sa vyskytli nezávislé od použitej metodiky a zobrazovacej techniky. Medzi najčastejšie komplikácie výkonu patrí prechodná, niekoľko dní trvajúca ortostatická hypotenzia, ktorá po aktivácii kompenzačných vaskulárnych reflexov postupne odoznieva. Ďalšou pomerne častou komplikáciou je hnačka súvisiaca so sympatikovou blokádou čreva. Pri správnej liečbe (hydratácia a antidiarrhoiká) nepredstavuje pre pacienta závažnejší problém a tiež sa väčšinou upraví. Medzi ďalšie komplikácie patrí bolesť chrbta, ktorá môže byť spôsobená lokálnou traumou pri zavádzaní ihly a retroperitoneálnym hematómom, iritáciou retroperitoneálnych štruktúr použitým lytickým agensom (alkohol), poranením lumbálneho plexu, prípadne poranením obličky. V literatúre bola opísaná aj paraplégia a prechodná motorická paralýza, pravdepodobne spôsobená spazmom lumbálnych segmentálnych artérií.

Podľa publikačných dôkazov EBM platia pre intervenčnú liečbu onkologickej abdominálnej bolesti lokalizovanej v epigastriu nasledujúce odporúčania, podľa systému hodnotenia prínosu/rizika:

Neurolytická blokáda plexus coeliacus **trieda odporúčania 2A+**

Neurolytická blokáda splanchnických nervov **trieda odporúčania 2B+**

8.3 Blokáda plexus hypogastricus superior

Medzi ďalšie intervenčné techniky, ktoré sa využívajú pri symptomatickej liečbe onkologických a nenádorových bolestí v oblasti malej panvy, patrí blokáda plexus hypogastricus superior. Plexus hypogastricus superior je lokalizovaný v retroperitoneu a rozprestiera sa bilaterálne od dolnej tretiny prednej strany L5 až po hornú tretinu prednej časti S1. Cez tento plexus prechádzajú aferentné vlákna orgánov panvy. Podobne ako pri iných blokoch sympatiku, blokáda ovplyvňuje viscerálnu bolesť. Somatickú bolesť pochádzajúcej z oblasti sakrálnej chrbtice, svalov, ako aj neuropatickú bolesť spôsobenú kompresiou alebo infiltráciou nervov tento blok neovplyvňuje. Hlavnou indikáciou je teda bolesť pochádzajúca z orgánov panvy. Medzi najčastejšie indikácie blokády patria bolesti pri karcinómoch krčka maternice, kolorektálnych a urogenitálnych nádoroch lokalizovaných v malej panve. Existujú aj údaje pre použitie pri nemalígnej bolesti, to sú ale skôr anekdotické prípady.

Stručný popis výkonu:

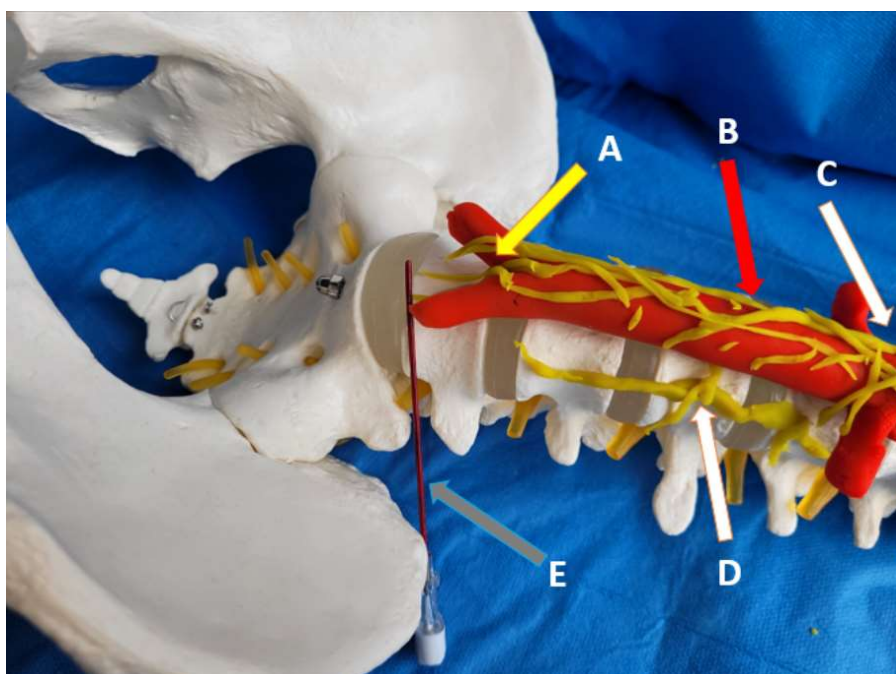
Pred bifurkáciou abdominálnej aorty je uložený plexus intermesentericus, ktorý kaudálne pokračuje ako horný hypogastrický plexus. Blokádu je možné vykonať pod skioskopickou kontrolou najčastejšie posterolaterálnym prístupom vedenia ihly. Ďalším možným prístupom je zadný transdiskálny prístup (opäť začíname cez výkon z lumbosakrálnej oblasti, ihla za aseptických podmienok a antibiotickej clony prechádza skrz medzistavcový disk. Niektorí autori uprednostňujú práve túto techniku, jednoduchšia realizácia). V literatúre sa popisuje aj predný, transabdominálny prístup. Cieľom blokády plexus hypogastricus je zavedenie ihly pred medzistavcový disk L5/S1 alebo pred hornú časť stavca L5. Tento výkon je nutné realizovať bilaterálne, preferované sú neurolytické blokády s podaním 6% fenolu alebo 96% alkoholu.

Medzi komplikácie patrí retroperitoneálny hematóm, akútna ischémia nohy pri uvoľnení aterosklerotického plátu z iliackých ciev. Vážnejšie neurologické komplikácie neboli v

súvislosti s týmto blokom v literatúre spomenuté. Pri transdiskálnom prístupe sú rizikom výkonu infekčné komplikácie medzistavcového disku a discitída.



Obrázok č.19: Dorzálny pohľad pozície ihly pri blokáde plexus hypogastricus. E: ihla (z archívu autora).



Obrázok č.20: Ventrálny pohľad pozície ihly pri blokáde plexus hypogastricus. A: plexus hypogastricus, B: abdominálna aorta, C: plexus coeliacus, D: truncus sympathicus v lumbálnej oblasti, E: ihla (z archívu autora).

Podľa publikačných dôkazov EBM platia pre intervenčnú liečbu lokalizovanej onkologickej bolesti pri pelvických tumoroch nasledujúce odporúčania, podľa systému hodnotenia prínosu/rizika:

Neurolytická blokáda plexus hypogastricus **trieda odporúčania 2C+**

Úroveň dôkazov založená na prehľade literatúry Americkej spoločnosti intervenčných lekárov bolesti (ASIPP), udáva pre neurolytickú blokádu plexus hypogastricus superior pri liečbe onkologickej bolesti pri pelvických tumoroch **úroveň dôkazu III**.

Odporúčanie podľa dôkazov EBM podľa systému hodnotenia prínosu/rizika pre lumbálnu sympatikovú blokádu pri liečbe ochorenia - komplexný regionálny bolestivý syndróm, je vyjadrené **odporúčaním triedy 2B+**

8.4 Chronická bolesť malej panvy - „Chronic pelvic pain“

Chronická bolesť malej panvy označovaná ako „chronic pelvic pain“ je definovaná ako bolesť, ktorá trvá dlhšie ako 6 mesiacov a je situovaná v rovnomennej anatomickej lokalizácii. Jedná sa o multifaktoriálne ochorenie postihujúce viac ženy ako mužov. Vzhľadom na rozličné vyvolávajúce príčiny tento syndróm predstavuje komplexný zdravotný problém. Z hľadiska periodicity výskytu bolesti v priebehu dňa môže byť bolesť konštantná alebo intermitentná. Podľa lokalizácie bolesti sa môže prejavovať vulvodýniou a/alebo perianálnou bolesťou, bolesťami močového mechúra, respektíve nešpecifickou bolesťou v malej panve. Môže súvisieť s onkologickou bolesťou sprevádzajúcou nádory v malej panve alebo stavy po onkochirurgických zákrokoch, akými sú napríklad kolorektálne operačné zákroky. Vyvolávajúcou príčinou môže byť častokrát len jedna choroba, v iných prípadoch môže bolesť prameniť z viac ako jedného zdravotného stavu.

Medzi ďalšie možné periférne príčiny vedúce k rozvoju chronickej bolesti malej panvy patria, ochorenia spojivového tkaniva, patológie v oblasti pubického kĺbu, chronické zápalové ochorenia panvy častokrát súvisiace s prenosnými pohlavnými chorobami, rezídua tkaniva ovárií po rozsiahlych gynekologických operáciách, myómy, endometrióza, varixy v oblasti maternice a vaječníkov. Ďalšími možnými ochoreniami sú syndróm dráždivého čreva, fibromyalgia, ochorenia uropoetického traktu, ako napríklad intersticiálna cystitída a iné. U mužov sa syndróm častokrát spája s chronickou

prostatitídou. Rizikovými faktormi sú depresia, psychická záťaž, sexuálne zneužívanie v anamnéze a podobne. Emocionálny stres zhoršuje bolesť a prognózu ochorenia. Liečba zahŕňa komplexnú farmakoterapiu bolesti, z intervenčných techník je vhodná blokáda alebo ablácia plexus hypogastricus, je možné konzultovať špecializované centrá pre liečbu chronickej bolesti ohľadom implantácie miechového stimulátora.

8.5 Blok ganglion impar

Ganglion impar (ganglion Walthera) je solitárne retroperitoneálne ganglion, ktoré vzniká fúziou terminálnych bilaterálnych sympatikových ganglií do jedného. Je uložené kaudálne v stredovej línii na rozhraní posledného krížového stavca a prvého stavca kostrče. Blokáda ganglia impar má terapeutický význam pri liečbe „sympatikom udržiavanej“ bolesti v pelvickej a perineálnej oblasti spôsobenej malígnou intrapelvickou patológiou (napr. rakovina prostaty, krčka maternice a hrubého čreva) alebo nemalígnou patológiou (coccygodynia). Pri novovzniknutých bolestiach lokalizovaných v malej panve je nutné pokúsiť sa zistiť základnú príčinu bolesti, pred samotnou blokádou. Vyšetrenie by malo zahŕňať skríning na základné zhubné nádory panvy.

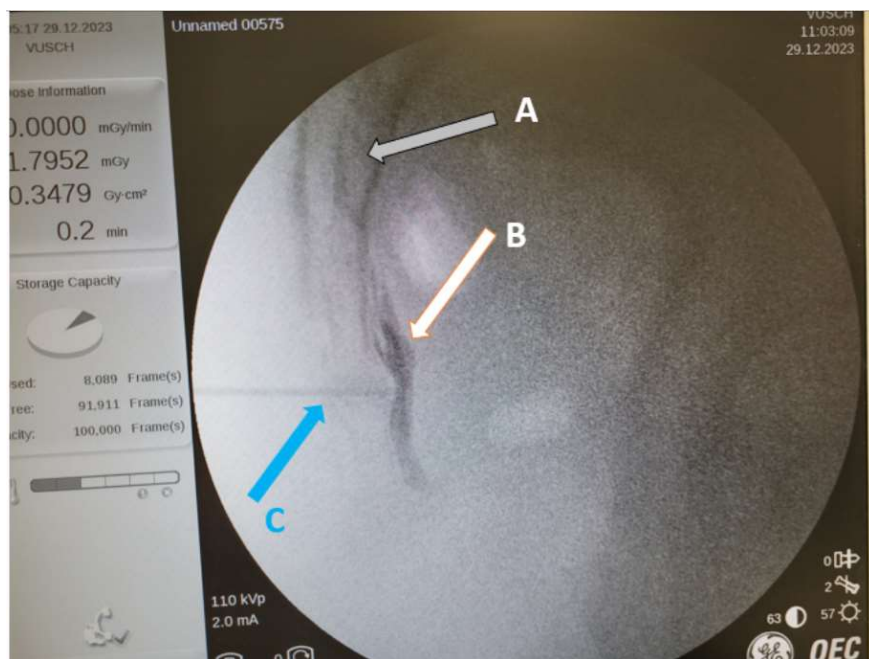
Blokáda ganglion impar môže byť realizovaná laterálnym prístupom cez anokokcygeálne ligamentum alebo transdiskálnym prístupom obvykle v úrovni S5/Co1. Najčastejšie sa blokáda ganglion impar realizuje transdiskálnym prístupom. Po pozitívnej blokáde lokálnym anestetikom je možné vykonať lytické alebo rádiovýfrekvenčné ablačné výkony s perspektívne dlhodobým účinkom.

Stručný popis výkonu:

Transdiskálna blokáda ganglion impar sa obvykle realizuje u pacientov v pronačnej polohe pod skiasopickou kontrolou najčastejšie v úrovni S5/Co1. Po vizualizácii medzistavcového disku S5/Co1 sa zavádza v laterálnej projekcii tenká ihla cez medzistavcový disk, pričom distálny koniec ihly vo finálnej polohe diskkrétne presahuje ventrálnej okraj disku. Možný, aj keď nie prefrovaný prístup, je z oblasti konca kostrče cez rekto-kokcygeálny priestor.

Následne sa aplikuje kontrastná látka, ktorej distribúcia má lemovat' ventrálnej obrýs tiel stavcov. Po verifikácii správnej šírenia kontrastu sa pri blokáde ganglia aplikuje lokálne anestetikum, v prípade neurolyzy sa aplikuje 6% fenol alebo 96% alkohol.

Indikáciou pre blokádu a neurolyzu sympatického ganglia impar je páľivá, neuropatická bolesť neznámej etiológie, lokalizovaná v regióne perinea. Možnosť využitia tejto blokády je pri idiopatickej kokcygodýnii (syndróm kostrče) a nádorových bolestiach pochádzajúcich z konečníka, perinea a vonkajších rodidiel. V špecifických prípadoch má zmysel využitie kombinovanej neurolyzy ganglion impar spolu s lýzou plexus hypogastricus.



Obrázok č.21: Bočný pohľad (laterálna projekcia) pozície ihly a šírenia kontrastu pri blokáde ganglion impar. A: kostrč, B: šírenie kontrastu, C: ihla (z archívu autora).

Literatúra

Al-Kutoubi A. How i do it: Celiac and splanchnic plexus neurolysis. *The Arab Journal of Interventional Radiology*. 2018;2(1)4.

Bhaskar AK. Interventional management of cancer pain. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*. 2012;6(1):1-9.

Bogduk N. Ganglion Impar Blocks for Coccydynia: A Case Series Prerequisite for Efficacy Trial. *Pain Medicine*. 2015;16(7):1245-1245.

Deer TR, Smith, HS, Burton, AW, et al. Comprehensive Consensus Based Guidelines on Intrathecal Drug Delivery Systems in the Treatment of Pain Caused by Cancer Pain. *Pain Physician*. Vol. 14, s. E283–E312.

Foley KM, Kathleen M. The Treatment of Cancer Pain. *New England Journal of Medicine*. 1985;313(2):84-95.

Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *British Journal of Cancer*. 2001;84(5):587-593.

Jadad AR, Browman GP. The WHO Analgesic Ladder for Cancer Pain Management: Stepping Up the Quality of Its Evaluation. *JAMA*. 1995;274(23):1870-1873.

MARTULIAK, I.:Vegetatívny nervový systém. In: Martuliak, I., Patofyziológia bolesti, Martimed, s.r.o. 2014, s. 80 - 82, ISBN 978-80-971753-0-6.

Portenoy RK, Russell K, Kathleen M. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain*. 1990;43(3):273-286.

World health organization, 1996. Cancer pain relief : with a guide to opioid availability, 2nd ed. [cit. 22. marec 2019].

Plancarte R, de Leon-Casasola OA, El-Helaly M, et al. Neurolytic Superior Hypogastric Plexus Block for Chronic Pelvic Pain Associated With Cancer. *Reg Anesth Pain Med*. 1997;22(6):562:568.

Swerdlow M. Intrathecal neurolysis. *Anaesthesia*.1978;33(8):733-740.

Van Zundert J, Hartrick C, Patijn J, et al. Evidence-Based Interventional Pain Medicine According to Clinical Diagnoses: Editorial. *Pain Practice*. 2011a;11(5):423-429.

Stearns, L, Boortz-Marx R, Du SP et al. Intrathecal drug delivery for the management of cancer pain: a multidisciplinary consensus of best clinical practices. *The journal of supportive oncology*. 2005;3(6):399-408.

Turchan A, Fahmi A, Subianto H. Impar ganglion block with combination of neurolysis drugs and radiofrequency thermocoagulation for perineal pain. Asian Journal of Neurosurgery. 2018;13(3):838.

Van Dongen M, Crul P. Paraplegia following coeliac plexus block. Anaesthesia. 1991;46(10):862-863.

Plancarte R, Amescua C, Patt R. et al. Superior hypogastric plexus block for pelvic cancer pain. Anesthesiology. 1990;73(2):236-239.

Van Zundert J, Hartrick C, Patijn J, et al. Evidence-Based Interventional Pain Medicine According to Clinical Diagnoses. Pain Practice. 2011b;11(5):423-429.

9 LUMBÁLNY SYMPATIKUS

MUDr. Ladislav Kočan PhD., FIPP

Podobne ako v hrudnej oblasti, časť postgangliových sympatikových vlákien lumbálneho sympatikového nervového systému po výstupe z ganglií, sprevádza priebeh lumbálnych miechových nervov k cieľovým anatomickým štruktúram, akými sú napríklad koža a svaly. Ďalšie postgangliové nervové vlákna sa v priebehu oddeľujú od spoločného nervového zväzku a pripájajú sa k cievam, okolo ktorých vytvárajú bohaté nervové splete.

Perivaskulárna lokalizácia ma významný vplyv na reguláciu vazokonstrikcie sprevádzajúcich ciev a ich vetví, ktoré zásobujú dolné končatiny.

Intervencie zamerané na lumbálny sympatikový kmeň majú význam pri diagnostike a liečbe rôznych patologických stavov spojených so sympatikom sprostredkovanou bolesťou a stavov spojených s poruchami perfúzie tkanív dolnej polovice tela, pri ktorých je hlavným patofyziologickým javom narušená mikrocirkulácia.

Najväčšia časť lumbálnych sympatických ganglií sa nachádza v oblasti druhého a tretieho bedrového stavca preto je cieľom blokád, ablačných a lytických techník prevažne táto pozícia. štruktúr.

9.1 Mikrocirkulácia

Mikrocirkulácia je terminálnou cievnu sieťou systémového obehu pozostávajúcou z ciev s priemerom menším ako 20 μm . Tieto mikrocievy tvoria arterioly, postkapilárne venuly, kapiláry a ich subcelulárne zložky. Technicky je terminálnym miestom kardiovaskulárneho systému, kde dochádza ku prenosu kyslíka z erytrocytov k cieľovým bunkám, čím sú zabezpečené energetické potreby tkanivových buniek, ktoré slúžia na vykonávanie ich funkčnej aktivity. Dysfunkcia mikrocirkulácie (MVD) je charakterizovaná poruchou autoregulácie prietoku krvi a tonusu ciev, čo vedie k poruche dodávky kyslíka do tkaniva, zvýšenému oxidačnému stresu a redukcii kapilárneho riečiska. Práve na úrovni mikrocirkulácie sa javí byť úloha vegetatívneho sympatikového nervového systému veľmi významná. Bolo publikovaných množstvo prác, ktoré popisujú efektivitu sympatikových blokád pri diagnózach, pri ktorých je narušená perfúzia tkanív.

Medzi ochorenia s markantným narušením mikrocirkulácie patrí kritická končatinová ischémia.

Intervencie zamerané na lumbálny systém majú široké využitie vrátane podpornej terapie u pacientov s kritickou končatinovou ischémiou. Hlavným efektom týchto intervencií je zlepšenie mikrocirkulácie periférnych tkanív. Efekt liečby je možné očakávať najmä ak pacient disponuje kapacitou responzibilných ciev. Účinnosť lumbálnej sympatikovej blokády, ablačných a lytických metód je možné hodnotiť meraním zmeny teploty kože alebo meraním hodnôt tkanivového kyslíka. Dlhodobý efekt liečby je najlepšie hodnotiteľný technikami zameranými na dodávku kyslíka periférnym tkanivám.

9.2 Blokády lumbálnych sympatikových ganglií

Blokády lumbálnych sympatikových ganglií sa používajú v diagnostike a liečbe diagnóz, ktoré súvisia so sympatikom udržiavanou (súvisiacou) bolesťou, lokalizovanou prevažne v oblasti dolných končatín. Sympatikový nervový systém sa signifikantne podieľa na udržiavaní vazomotorických mechanizmov mikrocirkulácie ciev.

Lumbálny sympatický reťazec typicky prekrýva anterolaterálny aspekt prvého až štvrtého bedrového stavca. Axóny lumbálnych sympatických pregangliových neurónov opúšťajú miechu cez ventrálne korene prvých štyroch bedrových miechových nervov a vysielajú svoje vlákna prostredníctvom rami communicantes albi do respondujúceho lumbálneho sympatického ganglia. Postgangliové vlákna potom opúšťajú sympatický reťazec a spájajú sa s vaskulárnym plexom, respektíve sa pripájajú k miechovým nervom cez sivé rami communicantes. Najväčšia časť lumbálnych sympatických ganglií sa nachádza v oblasti druhého a tretieho bedrového stavca. Preto zvyčajne postačuje jednoúrovňová blokáda alebo chemická lýza, ktorá sa vykonáva v úrovni dolnej tretiny stavca L2 alebo hornej tretiny stavca L3. Radiofrekvenčná ablácia sa vykonáva v troch úrovniach a to vo výške tiel stavcov L2, L3 a L4.

Sympatiková blokáda je indikovaná pri bolestivých stavoch, pri ktorých sa predpokladá alebo je evidentné zapojenie vegetatívneho systému do spracovania bolesti, napríklad pri hyperaktivite sympatiku. Laboratórne dôkazy poukazujú nato, že sympatikové postgangliové neuróny nevykonávajú len funkciu eferentných terminálnych nervových vlákien (odstredivých, vedúcich impulzy od nervového centra na perifériu), ale zároveň vedú vzruchy spätne do nervových centier ako primárne aferentné vlákna. Vegetatívny

nervový systém vytvára komplexný premost'ujúci systém spojení s ďalšími motorickými a senzitívnymi nervovými vláknami. Blokáda sympatikového systému pravdepodobne z fyziologického hľadiska má za následok dvojaký efekt:

1. Prerušenie pregangliových a postgangliových sympatikom prenášaných eferentných nervových impulzov, čím dochádza k blokáde prevodu senzitívnych impulzov z CNS do viscerálnych orgánov a periférnych tkanív.
2. Druhý predpokladaný efekt je blokáda viscerálnych aferentných signálov z orgánov a tkanív končatín do CNS.

Indikácie pre lumbálnu sympatikovú blokádu môžeme rozdeliť do troch kategórií:

1. Cirkulačná insuficiencia končatín, vrátane aterosklerotického vaskulárneho ochorenia, diabetickej gangrény, Buergerovej choroby, Raynaudovho fenoménu a ochorenie, stavy po rekonštrukčných vaskulárnych výkonoch, stavy po arteriálnych embolických oklúziách
2. Bolesť pri renálnej kolike, komplexný regionálny bolestivý syndróm typ I a II, nezvládateľná urogenitálna bolesť, postamputačné fantómové bolesti, omrzliny
3. Iné klinické stavy, ako sú omrzliny, phlegmasia alba dolens, erythromelalgia, akrocyanóza a iné.

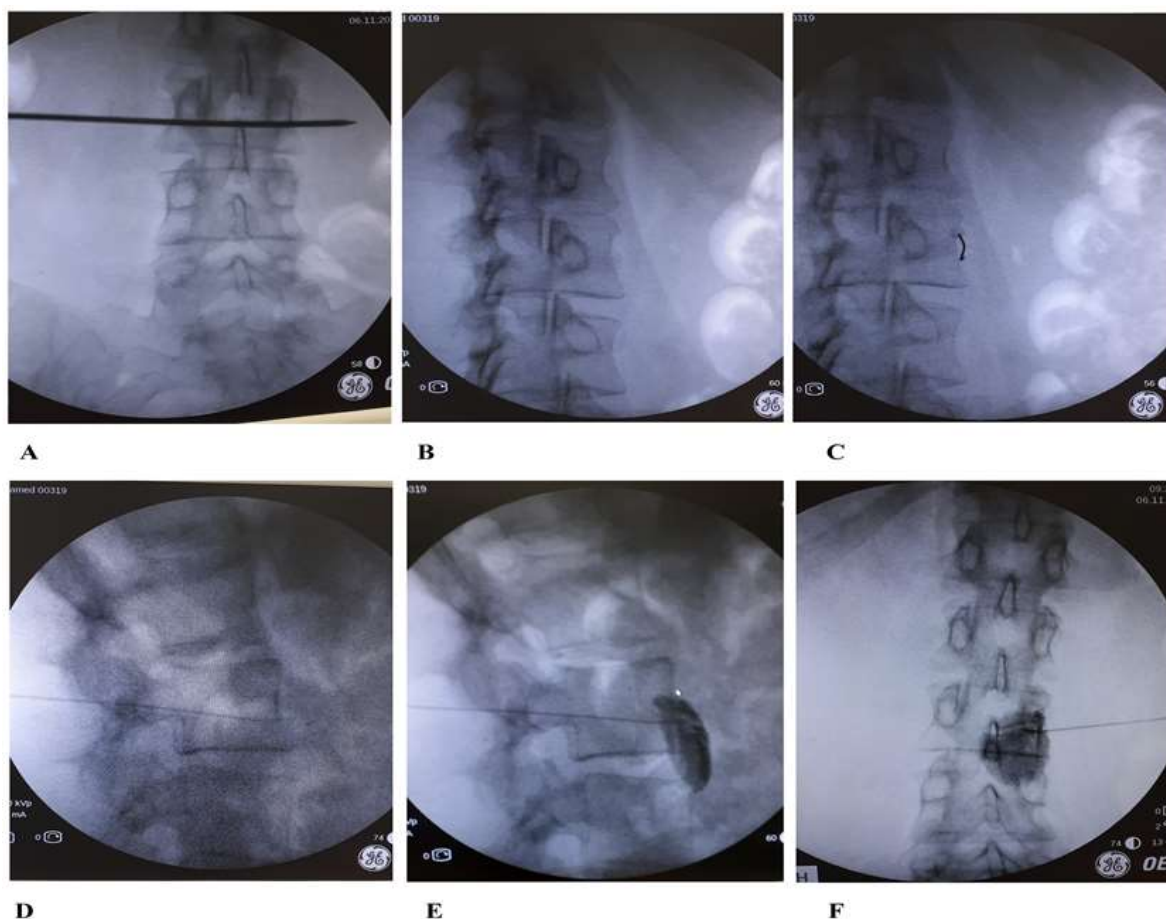
Metodika sympatikovej blokády a sympatikovej lýzy:

Pred sympatikovou lýzou alebo abláciou je nutné vykonať testovaciu blokádu lumbálneho autonómneho systému, na podklade ktorej sa určí predpokladaný prínos lýzy alebo ablácie. Princípom testovacej nervovej blokády je dočasné (na 12h - 48h) zabránenie prenosu nervového signálu spôsobené blokádou sodíkových kanálov po aplikácii lokálneho anestetika.

Technické prevedenie lumbálnej sympatikovej blokády je realizované pod RTG navigáciou u pacienta v pronačnej polohe:

1. Prvým krokom je vizualizácia L3 stavca v AP projekcii a zarovnanie hornej krycej plôšky (tzv. endplate) stavca L3 (touto projekciou sa zabezpečí správny náklon C ramena v kraniálnom smere) (obrázok A).
2. Druhým krokom je v danom náklone získanie oblique projekcie, pri ktorej dochádza k prekrytiu processus transversus L3 telom stavca L3 (obrázok B).

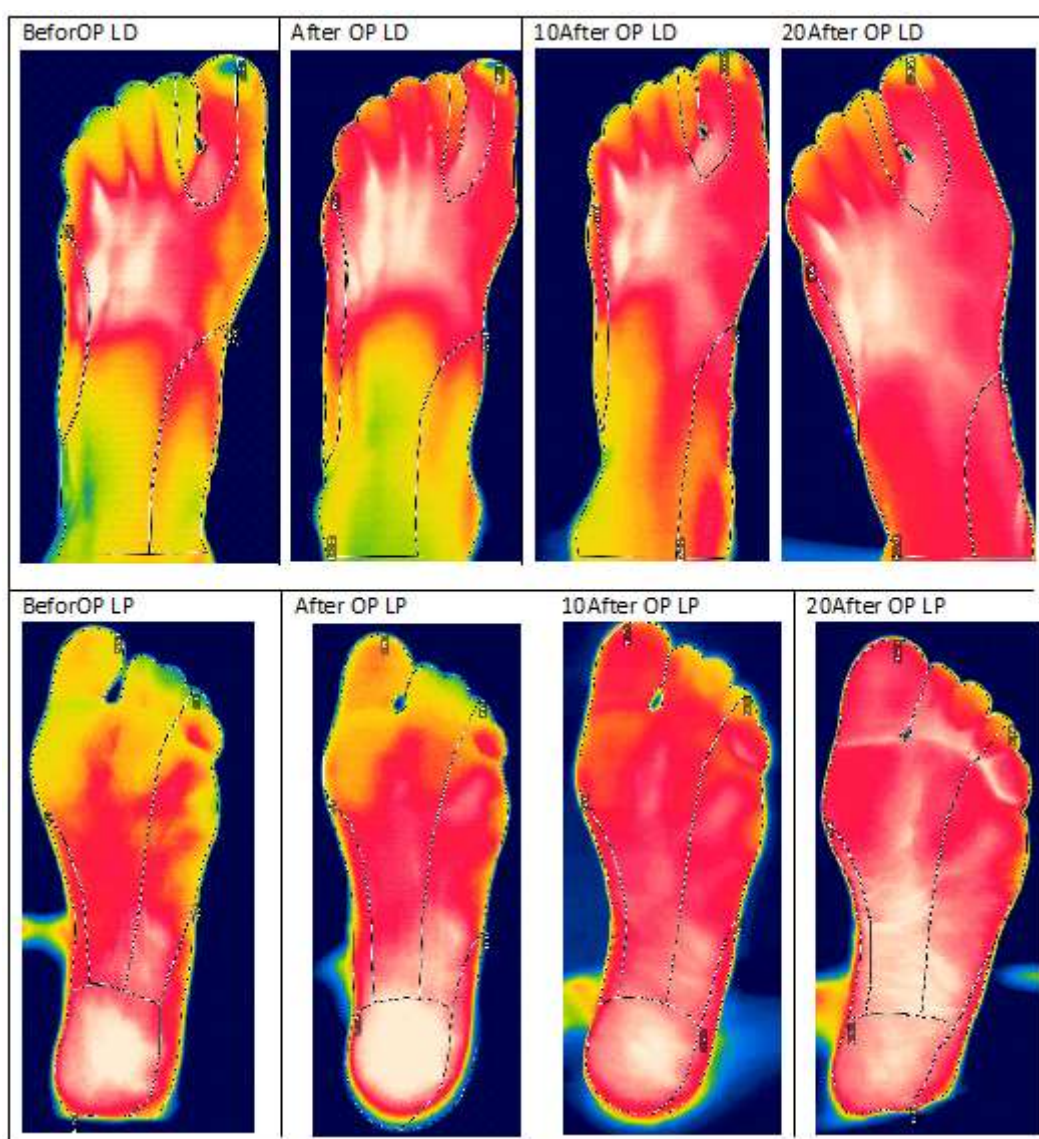
3. Tretím krokom je inzercia ihly v tzv. "tunnel view" popri tele stavca L3 (zobrazenie tunnel view - pozeráme sa akoby skrz cez priebeh ihly, ihla sa zobrazuje ako malý bod) (obrázok C).
4. Pozícia ihly je kontrolovaná postupne v bočnej a AP projekcii a zároveň verifikovaná malým množstvom kontrastu (obrázok D).
5. Po kontrastnom zobrazení lumbálnych sympatikových štruktúr môže byť aplikované liečivo (6% fenol), RF ablácia, alebo kryoablácia (obrázok E a F).
Poznámka: v našom nemocničnom zariadení preferujeme 6% fenol v objeme 5ml.
6. Efekt blokády je možné hodnotiť na podklade regionálnych teplotných zmien v časových úsekoch a hodnotením zmien tkanivového kyslíka. Vhodné je subjektívne hodnotenie zmien intenzity bolesti a dotazníkmi kvality života pred výkonom a v časových úsekoch po výkone.



Obrázok č.22: Skioskopicky navigovaná lumbálna sympatiková blokáda v P-A projekcii, naklonenej projekcii a bočnej projekcii A: zarovnanie endplate cieľového stavca, B: rotácia ramena do šikmej projekcie, C: inzercia ihly, D: kontrola ihly v

laterálnej projekcii, E: šírenie kontrastu v laterálnej projekcii, F: šírenie kontrastu v A-P projekcii (z archívu autora).

Na monitorovanie efektu sympatikových blokáď na mikrocirkuláciu sa využívajú zmeny teploty na končatinách a dynamické zmeny tkanivového kyslíka. Transkutánne monitorovanie parciálneho tlaku tkanivového kyslíka ($tcpO_2$) je metóda, pri ktorej sa meria s veľkou presnosťou hodnota parciálneho tlaku kyslíka na podklade polarografického princípu detekcie difundujúceho kyslíka z kapilárneho nutritívneho riečiska cez tkanivá do povrchových vrstiev kože.



Obrázok č.23: Snímanie dolných končatín infračervenou kamerou Thermal Imaging Camera FLIR SC660 s vysokým rozlíšením v spektrálnom rozsahu dlhých vln. Ľavá noha

pred ľavostrannou sympatikovou blokádou, 5, 10 a 20 minút po sympatikovej blokáde (z archívu autora).



Obrázok č.24: Vyšetrenie tkanivového kyslíka, monitoring a naloženie Clarkovej sondy (z archívu autora).

9.3 Kritická ischémia dolných končatín

Kritická končatinová ischémia dolných končatín (CLTI) predstavuje konečné štádium periférnej artériovej choroby (PAD). V súčasnosti štatistické údaje poukazujú na stúpajúcu prevalenciu CLTI v spoločnosti. CLTI je klinický syndróm definovaný prítomnosťou periférnej artériovej choroby (PAD) v kombinácii s pokojovou bolesťou dolných končatín trvajúcou viac ako 2 týždne, v pokročilých štádiách v spojení s gangrénou alebo ulceráciami na dolných končatinách a pridruženými abnormalitami v sledovaných hemodynamických parametroch. Prognóza pacientov s CLTI je alarmujúca. Vykazuje významnú úmrtnosť, častokrát vedie k amputácii dolných končatín, pacienti trpia bolesťou a zhoršenou kvalitou života. Metaanalýza sledujúca podskupiny pacientov s neliečeným CLTI poukázala na závery, kde počas 12 mesiacov sledovania bola stredná miera úmrtnosti 22%. Prognosticky nepriaznivou okolnosťou spojenou so zvýšenou prevalenciou úmrtnosti bola predošlá amputácia končatiny.

Základnou liečbou pacientov s CLTI je revaskularizácia postihnutého cievneho riečiska. Revaskularizačné techniky dosiahli pozoruhodný pokrok počas posledných desaťročí. Napriek tomu je riziko amputácie stále vysoké u pacientov s CLTI, dokonca aj u tých, ktorí podstúpili úspešnú revaskularizáciu. V štúdií podľa Baubeta et al. miera amputácií

dolných končatín dosiahla 12% počas prvých 6 mesiacov, a to aj napriek úspešnej revaskularizácii.

Prehľad doterajšej odbornej literatúry poukazuje vo všeobecnosti na vysokú mieru amputácií po revaskularizačných výkonoch na dolných končatinách a to 15-20% počas 1 roka. Amputácie sú vykonané aj napriek nekomplikovanému priebehu predošlej revaskularizácie. Jedným z možných vysvetlení týchto nevyhnutných amputácií je prítomnosť trvajúcej mikrocirkulačnej dysfunkcie.

Úlohou cievnych revaskularizačných chirurgických výkonov a endovaskulárných techník je zlepšenie tkanivovej perfúzie končatín, ktorá vedie k zlepšenej dodávke kyslíka tkanivám. U pacientov s CLTI je možné ďalej vykonať miniinvazívne intervencie zamerané na lumbálny sympatikový systém, ktorých efektom je zníženie sympatikotónie, vedúcej k vazodilatácii respondujúceho periférneho arteriálneho riečiska. Od výkonov ako lumbálna sympatiková blokáda, sympatiková lýza alebo ablácia je možné očakávať zlepšenie perfúzie, zníženie percepcie bolesti a zlepšenie hojenia rán na dolných končatinách.

Liečebná stratégia záchrany dolných končatín pred amputáciou sa desaťročia sústredila na revaskularizáciu veľkých ciev. Problematiku mikrocirkulácie a jej vplyv na riziko amputácie pilotne skúmal Behroozian a kol. Záverom týchto prác bolo konštatovanie, že prítomnosť MVD zvýšila 3,7-násobne riziko amputácie ako aj to, že 1 zo 6 amputácií pod kolenom nastala len v prítomnosti MVD.

Jednou z možností podpornej liečby CLTI je lumbálna sympatektómia alebo sympatikolýza, ktorú je možné vykonať v prípade pozitívneho testu zameraného na lumbálny vegetatívny systém. Lumbálna sympatektómia (LS) je miniinvazívny intervenčný postup, ktorého hlavným cieľom je dlhodobo narušiť lumbálny sympatického kmeň, respektíve znefunkčniť jeho neurálnu transmisiu. Sympatikový kmeň tvoria anatomicky a funkčne prepojené lumbálne sympatikové gangliá L1-L5.

Miera komplikácií daného výkonu je podľa dostupných literárnych zdrojov nízka. Po prvýkrát ju vykonali v roku 1923 Royle a Hunter v Sydney. LS znižuje periférny odpor (ovládaný sympatickou aktivitou) a otvára arteriovenózne anastomózy, čo vedie ku zvýšeniu prietoku krvi cievami.

Teplotné zmeny na koži dolných končatín, ktoré sú spôsobené vazodilatáciou zvýšenou v dôsledku sympatektómie, môžu byť objektivizované termografickým meraním pomocou termovízie. Viaceré kohortové štúdie systematicky preukázali subjektívne

zlepšenie príznakov, ako aj objektívne meraných parametrov hodnotiacich tkanivovú perfúziu dolných končatín po výkone, čo bolo zaznamenané u 60% až 70% pacientov.

Podľa publikačných dôkazov EBM platia pre jednotlivé intervencie pri liečbe ischemických vaskulárnych ochorení odporúčania podľa systému hodnotenia prínosu/rizika:

Sympatiková blokáda **trieda odporúčania 2B±**

Miechová stimulácia (SCS) **trieda odporúčania 2B±**

Úroveň dôkazov založená na prehľade literatúry Americkej spoločnosti intervenčných lekárov bolesti (ASIPP), udáva pre lumbálnu sympatikovú blokádu pri liečbe ischemických vaskulárnych ochorení **úroveň dôkazu IV**.

Odporúčanie podľa dôkazov EBM podľa systému hodnotenia prínosu/rizika pre lumbálnu sympatikovú blokádu pri liečbe ochorenia - komplexný regionálny bolestivý syndróm, je vyjadrené **odporúčaním triedy 2B+**

Literatúra

Duff S, Mafilios MS, Bhounsule P, Hasegawa JT. The burden of critical limb ischemia: a review of recent literature. Vasc Health Risk Manag. 2019;15:187-208.

Fernández-Cuevas, I.; Marins, J.C.B.; Lastras, J.A.; Carmona, P.M.G.; Cano, S.P.; García-Concepción, M.Á.; Sillero-Quintana, M. Classification of factors influencing the use of infrared thermography in humans: A review. Infrared Phys. Technol. 2015, 71, 28–55.

Guven G, Hilty MP, Ince C. Microcirculation: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Application. Blood Purif. 2020;49(1-2):143-150.

Kočan L, Rajtůková V, Rašiová M, Kočanová H, Rapčanová S, Rapčan R, Martuliak I, Hudák R, Rybár D, Vašková J, Hudák M. Thermovision controlled lumbar sympathetic blockade in chronic limb-threatening ischemia treatment - pilot trial. Vasa. 2023 Mar;52(2):133-135. doi: 10.1024/0301-1526/a001053. PMID: 36872886.

MARTULIAK, I.:Vegetatívny nervový systém. In: Martuliak, I., Patofyziológia bolesti, Martimed, s.r.o. 2014, s. 80 - 82, ISBN 978-80-971753-0-6.

Nickinson ATO, Dimitrova J, Houghton JSM, Rate L, Dubkova S, Lines H, Gray LJ, Nduwayo S, Payne TJ, Sayers RD, Davies RSM. Does the Introduction of a Vascular Limb Salvage Service Improve One Year Amputation Outcomes for Patients with Chronic Limb-Threatening Ischaemia? Eur J VascEndovasc Surg. 2021 Apr;61(4):612-619.

Sabia M, Mathur R. Interventional Pain Procedures. 2018. Demos Medical Publishing. ISBN: 9781620701027

Scarpino_JH, Delaney_JP. Lumbar sympathectomy and arteriovenous shunting. Surgical Forum 1971;22:176-8.

Scheffler A, Rieger H. O₂-Inhalation und Beintieflagerung als Provokationstests für die transkutane Sauerstoffpartialdruckmessung (tcpO₂) bei fortgeschrittener peripherer arterieller Verschlusskrankheit [O₂ inhalation and lowering leg position as a provocation test for transcutaneous measurement of partial oxygen pressure (tcpO₂) in advanced peripheral arterial occlusive disease]. Vasa Suppl. 1991;33:269-70.

Wang Z, Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, Tsapas A, Prokop L, et al. A systematic review and meta-analysis of tests to predict wound healing in diabetic foot. J Vasc Surg 2016;63: 29S-36S.e2.

10 DYSFUNKCIE KRANIÁLNEHO PARASYMPATIKOVÉHO SYSTÉMU

MUDr. Ladislav Kočan PhD., FIPP

Vegetatívnu parasympatickú kraniálnu inerváciu zabezpečujú 4 hlavové nervy, ktorými sú okulomotorický, tvárový, glosofaryngeálny a blúdivý nerv. Táto inervácia sa podieľa na komplexnom riadení fyziologických funkcií, akými sú vegetatívne reakcie oka, funkcie slzných a slinných žliaz a je súčasťou niektorých obranných reflexných oblúkov. Zároveň je tento nervový systém zapojený do patofyziológie priebehu niektorých ochorení a vzniku symptómov, medzi ktoré najvýznamnejšie patria bolesti hlavy.

10.1 Hlavový parasympatikus

Hlavový parasympatikus je súčasťou autonómneho nervového systému. Obsahuje visceromotorické a viscerosenzitívne vlákna, ktoré zabezpečujú vnímanie viscerálnej bolesti. Tieto vlákna sú súčasťou dôležitých aferentných dráh niektorých reflexov akými sú napríklad kašľací, vyprázdňovací reflex.

Kraniálne parasympatické vlákna v centrálnom nervovom systéme vychádzajú zo štyroch jadier umiestnených v mozgovom kmeni. Z každého jadra vystupujú nervové vlákna, ktoré prispievajú k formovaniu štyroch kraniálnych nervov (okulomotorický, tvárový, glosofaryngeálny a blúdivý nerv). Zmienené hlavové nervy obsahujú okrem parasympatických vlákien aj motorické a senzorické vlákna. Po výstupe z mozgu sa pregangliové parasympatické vlákna prepájajú v gangliách (ciliárne, otické, pterygopalatínové a submandibulárne) na postgangliové neuróny, ktoré ďalej vedú k cieľovým orgánom (oko, slzné žľazy, slinné žľazy). Parasympatickú vegetatívnu inerváciu hlavy zabezpečuje prevažne okulomotorický, tvárový a glosofaryngeálny nerv. N. vagus je hlavným parasympatickým nervom, ktorý inervuje orgány v oblasti hrudníka a brucha. Jeho somatosenzitívne vlákna v oblasti hlavy vchádzajú do koreňa jazyka, do malej časti zadnej spodnej steny zvukovodu a hornej časti ušného lalôčika.

Parasympatická inervácia hlavových nervov zabezpečuje akomodáciu oka, zmenu šírky zreníc, sekreto-motorickú inerváciu slzných žliaz a sekréciu slinných žliaz. Zároveň zohráva dôležitú úlohu pri percepcii niektorých typov bolesti, akými sú migrény,

klastrová bolesť hlavy (Cluster Headache), tenznej bolesti hlavy a perzistentnej idiopatickej bolesti tváre. Pre bolesti hlavy, pri ktorých zohráva úlohu parasympatikus sú charakteristické unilaterálne (jednostranné) autonómne reakcie (autonómne symptómy), ktoré sú spojené s aktivitou kraniálnych parasympatických neurónov akými sú mióza a/alebo ptóza, lakrimácia (slzenie), slinenie, nazálna kongescia a/alebo výtok z nosa (rinorea), potenie jednej strany tvár alebo čela a opuch viečka.

Funkciu parasympatiku v oblasti hlavy vyvažuje sympatikový nervový systém, ktorého vlákna vychádzajú z horného krčného sympatikového ganglia (najvyššie uložené párové ganglia truncus sympaticus, vychádzajúce z jadier medulárnej oblasti C1-C4). Okrem toho určité nervové sympatikové vlákna zásobujúce vertebrálne a bazilárne artérie pochádzajú z dolných ganglií vrátane ganglion stellatum.

Tieto nervové vlákna sprevádzajú kraniálne cievy nachádzajú sa v blízkosti parasympatikových nervov a ganglií. Cez gangliá sympatikové nervy častokrát prechádzajú, avšak sa v nich neprepájajú. Ich cieľovými orgánmi sú - očná guľa, tvár, hltan, žľazy podnebia a nosovej dutiny, slinné, slzné, potné žľazy, epifýza, hladké svaly tepien, dilatátor zrenice, horný viečkový sval, hltan, karotické telieska, srdce. Je dokázané prepojenie trigeminálnych nervových dráh s autonómnymi nervovými mechanizmami.

Procesy nocicepcie a percepcie bolesti sú zložité, existujú početné prepojenia medzi visceromotorickými, somatosenzitívnymi nervami a autonómnym nervovým systémom. Príkladom je prepojenie trigeminálnych nervových dráh s autonómnymi nervovými mechanizmami. Aktivácia trigeminálnych nervov a následná nociceptívna signalizácia spúšťajú aktivitu parasympatiku, čo vedie k uvoľňovaniu vazoaktívnych peptidov, čím je ovplyvnená perfúzia mozgového tkaniva.

10.2 Bolesť hlavy

Bolesti hlavy vzhľadom na rozličnú etiopategenézu a pestrosť klinických prejavov predstavujú z hľadiska diferenciacie veľmi rozsiahlu a zložitú problematiku. Diagnostikou, klasifikáciou a primárnou liečbou akýchkoľvek bolestí hlavy, okrem epizodických, sa zaoberá neurológ. Štúdiom bolestí hlavy sa zaoberá Medzinárodná spoločnosť pre bolesť hlavy (International Headache Society; IHS), ktorá vypracovala a zverejnila už v poradí tretiu aktualizáciu klasifikácie bolestí hlavy, na základe nových

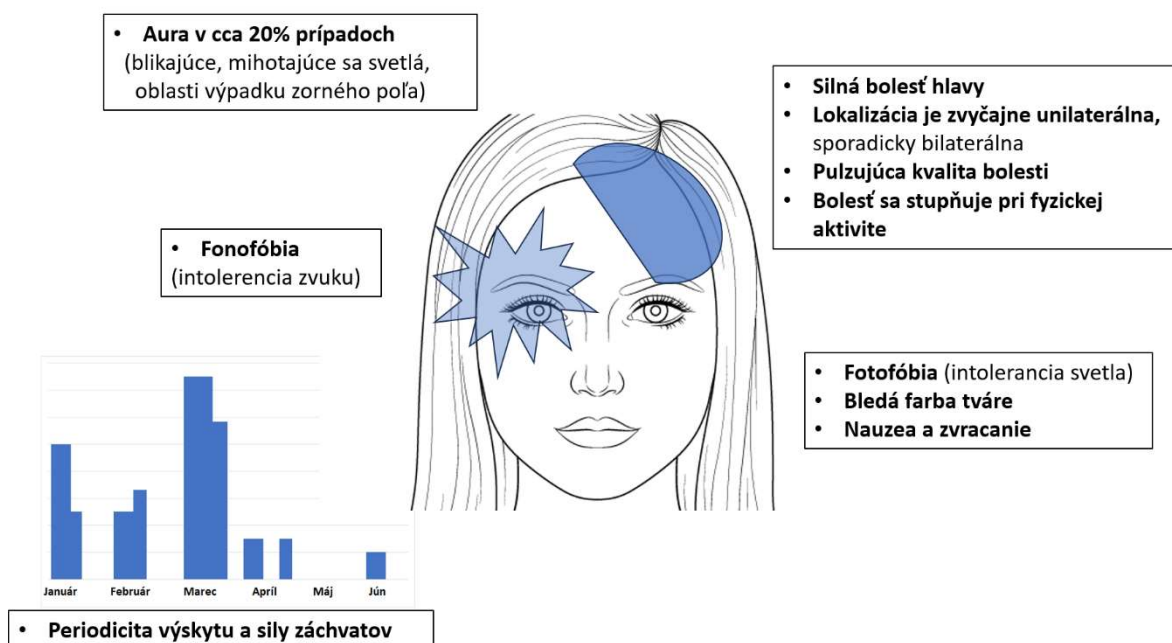
vedeckých poznatkov. Aktuálna klasifikácia je oficiálne platná od januára 2018, a to po 5-ročnom období platnosti jej beta verzie. Táto klasifikácia rozlišuje 3 veľké kategórie bolesti hlavy (I. primárne bolesti hlavy, II. sekundárne bolesti hlavy a III. neuropatie spojené s bolesťou v oblasti tváre), ktoré sú rozdelené do skupín. Základnú klasifikáciu bolesti hlavy rozdelenú do skupín a podskupín uvádzame v prílohe tejto publikácie.

10.3 Bolesti hlavy asociované s poruchami autonómneho nervového systému

10.3.1 Migréna

Klinický priebeh migrény môžeme rozdeliť do 4 fáz. V prvej fáze cca 24 hodín pred samotným atakom bolesti sa u niektorých pacientov začínajú objavovať nešpecifické prodrómy, akými sú problémy s vyjadrovaním sa, zvýšený apetít, excesívne zívanie, podráždenosť a podobne. V druhej fáze sa objavuje aura, ktorá sa môže prejavovať fotopsiou (blikanie svetiel, scintilačným skotómom) a senzorickými symptómami (pichanie ihličiek v rukách, trpnutie, alebo dysfáziou).

V 3. fáze sa objavuje bolesť hlavy, ako najpravidelnejší a najobťažujúcejší príznak. Bolesť je typicky unilaterálna, avšak môže sa vyskytovať aj na oboch stranách hlavy, respektíve presúvať sa zo strany na stranu. Tretia fáza môže trvať od 2 do 72 hodín. Medzi sprievodné symptómy patrí nauzea, zvracanie, fotofóbia, sonofóbia, chladné ruky a nohy. Štvrtú fázu tvoria postdrómy. Môžu trvať aj 24 hodín po ukončení migrenózneho ataku, prejavujú sa pocitmi „prázdnoty“, únavou, bolesťami svalov alebo paradoxne eufóriou.



Obrázok č.25: Schematické znázornenie symptómov, periodicity atakov a priebehu migrény (spracované podľa Kulichová, 2006).

10.3.2 Tenzná cefalea (*tension-type headache*)

Tenzná cefalea sa označuje aj ako kontrakčno-svalová bolesť hlavy. Tenzné bolesti hlavy sú tupé alebo zvieravé, väčšinou bilaterálne bolesti hlavy, sú miernej až strednej intenzity. Medzi sprievodné príznaky patrí zvracanie, poruchy zraku, fokálne neurologické príznaky. Podľa frekvencie výskytu sa tenzné bolesti delia na epizodické (menej ako 15 dní v mesiaci) a chronické (viac ako 15 dní v mesiaci). Pretrvávanie bolesti je variabilné, od 30 minút až do 7 dní. Bolesť sa začína objavovať spravidla neskôršie cez deň s postupne stupňujúcim sa trendom.

Tenzné bolesti hlavy sa môžu vyskytovať aj v kombinácii inou primárnou alebo sekundárnou cefaleou. U niektorých jedincov sú tenzné bolesti spojené so zvýšeným tonusom kraniálneho a krčného svalstva.

V rámci diferenciálnej diagnostiky je základným klinickým rozdielom medzi tenznou bolesťou hlavy a migrénou absencia senzitivity na provokujúce faktory (svetlo či pohyb) pri tenznej bolesti.

10.3.3 Trigemínové autonómne bolesti hlavy (trigeminal autonomic cephalalgia)

Trigemínálna autonómna cefalgia (TAC) je skupinou primárnych bolestí hlavy, ktoré sú charakterizované jednostrannou bolesťou hlavy v trigeminálnej distribúcii a ipsilaterálnymi vegetatívnymi prejavmi. TAC sú relatívne zriedkavé a preto sú často prehliadané v primárnej diagnostike. Všetky choroby zo skupiny TAC sa vyskytujú aj pediatrickej praxi.

Správnej diagnostiky pri TAC je dôležitá pre voľbu následnej adekvátnej liečby.

Do skupiny trigeminových autonómnych bolestí hlavy patria klinické jednotky:

- Cluster headache
- Paroxysmálna hemikrania
- Krátko trvajúca jednostranná neuralgiformná bolesť hlavy (SUNCT/SUNA)
- Hemicrania continua
- Pravdepodobná trigeminálna autonómna bolesť hlavy

(pozri prílohu Klasifikácia bolestí hlavy podľa International Headache Society)

Sú charakterizované neprijemnou, bodavou bolesťou hlavy strednej až silnej intenzity a s jednostrannými autonómnymi príznakmi na tvári, akými sú slzenie oka, začervenanie spojiviek, opuch očného viečka, ptóza, mióza, rinorea a kongescia nosovej sliznice. Jednotlivé syndrómy trigeminovej autonómnej bolesti hlavy sa medzi sebou líšia trvaním a frekvenciou atakov bolestí.

V rámci diferenciálnej diagnostiky je potrebné TAC odlíšiť od trigeminálnych bolestí. Trigemínálne bolesti sú lokalizované na tvári a vyskytujú sa bez autonómnych príznakov. Medzi patognomické charakteristiky TAC patrí: 1. účasť trigeminovaskulárneho systému, 2. periodicita (väzba na spánok) a 3. autonómne príznaky.

Predpokladá sa, že TAC sú skôr centrálnym typom bolesti než periférnym typom bolesti (miestom vzniku centrálnej bolesti je CNS, kým periférnej bolesti je periférny nervový systém). Tieto závery podporujú dôkazy, akými sú rodová väzba, cirkadiánná rytmicita a vedúca úloha trigeminovaskulárneho systému podobne ako pri migréne. Zásadnú úlohu v týchto centrálnych mechanizmoch zohráva hypotalamus.

Vzhľadom na lokalizáciu bolesti sa predpokladá účasť oftalmickej časti trojklanného nervu s účasťou príslušného perivaskulárneho autonómneho nervového systému.

Prejavom dysfunkcie sympatikovej časti je Hornerov syndróm. Zvýšená iritácia parasympatikového nervového systému sa prejavuje lakrimáciou a rinoreou. Vegetatívne prejavy na tvári pretrvávajú ešte určitý čas po odznení bolesti a sú výsledkom aktivácie trigeminoparasympatikového reflexu (TPR).

Do reflexného oblúka TPR je zaradený nucleus salivatorius superior a ganglion sphenopalatinum s postganglionickým vplyvom na žľazy, sliznice a cievy v danej oblasti. Aktivácia parasympatiku vedie ku zvýšenému uvoľňovaniu mediátorov, akými sú vazodilátantný intestinálny peptid (VIP), calcitonin gene related peptide (CGRP) a oxid dusnatý (NO).

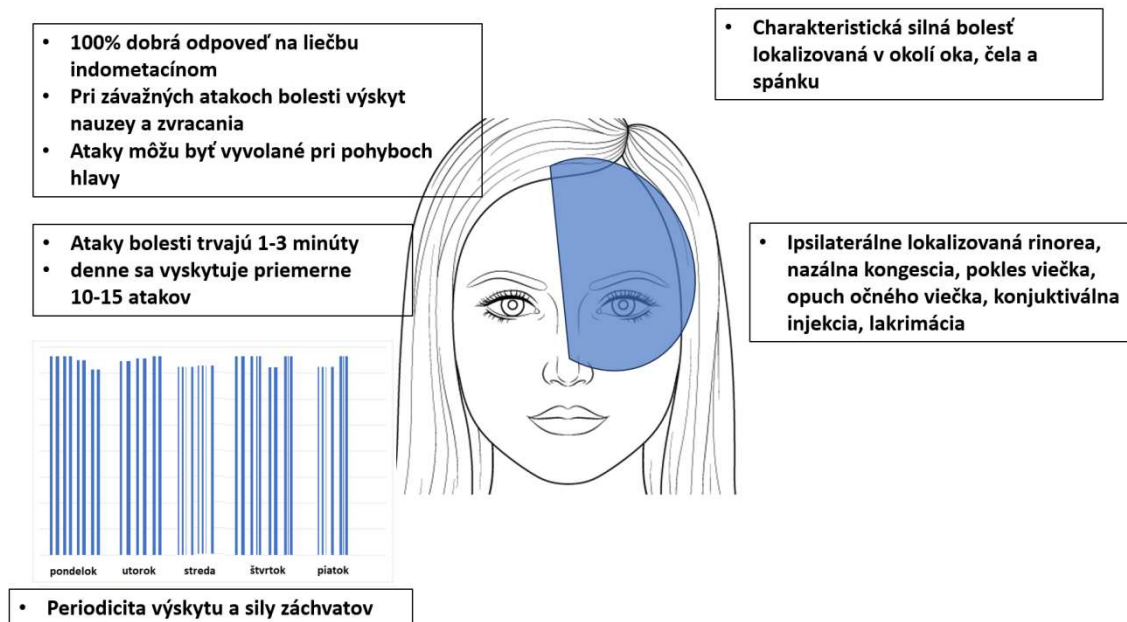
10.3.4 Chronická paroxyzmálna hemikrania

Chronická paroxyzmálna hemikrania je primárna bolesť hlavy, ktorá sa vyskytuje častejšie u žien a je charakterizovaná nasledujúcimi symptómami:

aspoň 20 atakov silnej bolesti s frekvenciou 5 atak za deň (alebo menej) lokalizované unilaterálne v orbite, supraorbitálne alebo temporálne a trvajúce 2 - 30 minút. Spolu s bolesťou hlavy sa objaví aspoň jeden z nasledujúcich príznakov:

- Ipsilaterálna konjunktiválna injekcia, slzenie alebo oboje
- Ipsilaterálna nazálna kongescia, rinorrhea alebo oboje
- Ipsilaterálne opuch viečka
- Ipsilaterálne potenie na čele a tvári
- Ipsilaterálna mióza, ptóza alebo oboje

V terapii je liekom voľby indometacin, zvyčajne 75-150 mg/deň vo viacerých dávkach. Pri neznášanlivosti indometacínu je liekom druhej voľby kyselina acetylsalicylová alebo verapamil v rámci profylaxie. Chronická paroxyzmálna hemikrania môže spontánne odznieť alebo pretrvávať celoživotne.



Obrázok č.26: Schematické znázornenie symptómov, periodicity atakov a priebehu chronickej paroxyzmálnej hemikranie (spracované podľa Kulichová, 2006).

10.3.5 Cluster Headache

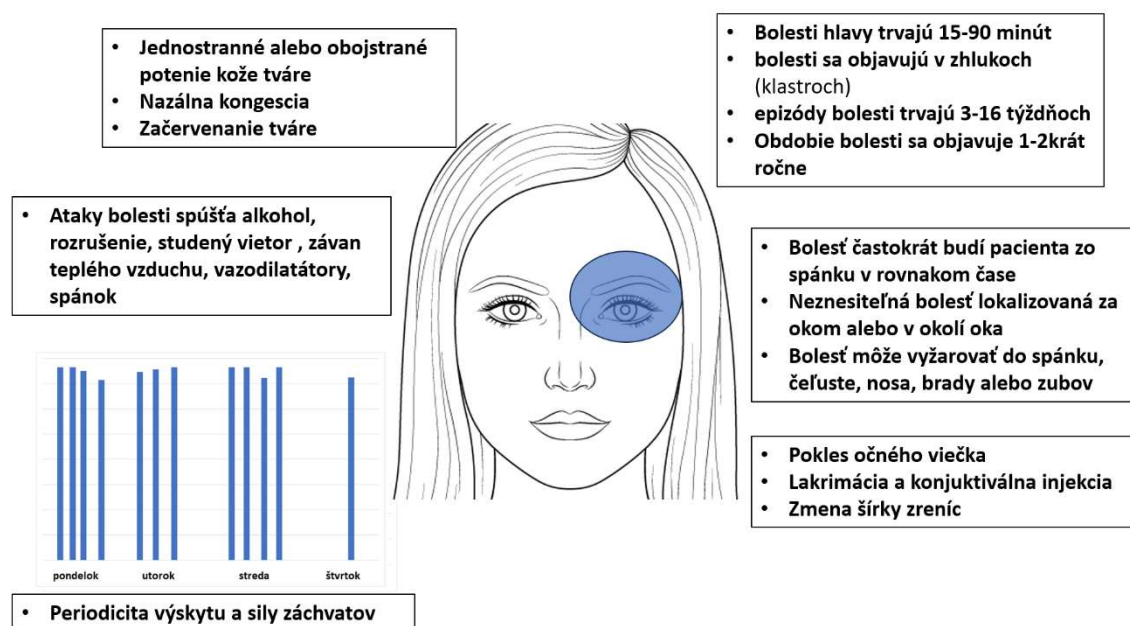
Cluster Headache - Klastrové bolesti hlavy sa vyznačujú jednostrannou bolesťou prevažne okolo oka a na spánkoch. Anglický výraz slova „cluster“ (zhluk, strapec, nahromadenie sa, zhluknúť, zhromaždiť sa) poukazuje na charakter výskytu bolestí. Často trvajú niekoľko týždňov alebo mesiacov a môžu sa vyskytovať sezónne (jar, jeseň). Počas niektorých období alebo mesiacov nie sú vôbec prítomné. Bolesť sa sústreďuje okolo oka, vystreľuje do čeľuste, prípadne do zadnej strany hlavy.

Sú sprevádzané postihnutím oka (začervenanie, slzenie), poklesom očného viečka, nosovou kongesiou a zvýšenou sekréciou, zvýšeným potením tváre. Prítomný parciálny Hornerov syndróm svedčí pre supresiu sympatikového nervového systému prechádzajúceho v priebehu oblasti intrakraniálnej časti a. carotis interna a zvýšenú aktivitu parasympatikovej inervácie.

Hodinová pravidelnosť poukazuje na úlohu hypotalamu v patogenéze ochorenia.

Epizódy bolesti trvajú 15 minút až 3 hodiny, častokrát v noci. Interval medzi jednotlivými atakmi trvá dva dni až niekoľko hodín. Interval výskytu bolestí môže trvať niekoľko hodín až niekoľko dní.

Liečba je limitovaná, aplikujú sa lieky na liečbu migrény (triptány), symptómy výrazne zmierňuje inhalácia kyslíka.



Obrázok č.27: Schematické znázornenie symptómov, periodicity atakov a priebehu klastrovej bolesti hlavy (spracované podľa Kulichová, 2006).

10.3.6 Hemicrania continua

Hemicrania continua je primárnou bolesťou hlavy, ktorá sa častejšie vyskytuje u žien, trvá minimálne 3 mesiace bez úľavy, je jednostranná s menlivým priebehom stredne ťažkej až ťažkej intenzity. Sprievodnými symptómami sú hyperémia spojiviek, lakrimácia, nazálna kongescia, rhinorea, ptóza, mióza. Od migrény a cluster headache ju odlíši nález na zobrazovacom vyšetrení PET (pozitrónovej emisnej tomografii), na ktorom sú pri Hemicrania continua preukázateľné zmeny na mesencefale, zároveň pacienti s touto diagnózou dobre reagujú na liečbu indometacínom.

10.3.7 Možnosti liečby

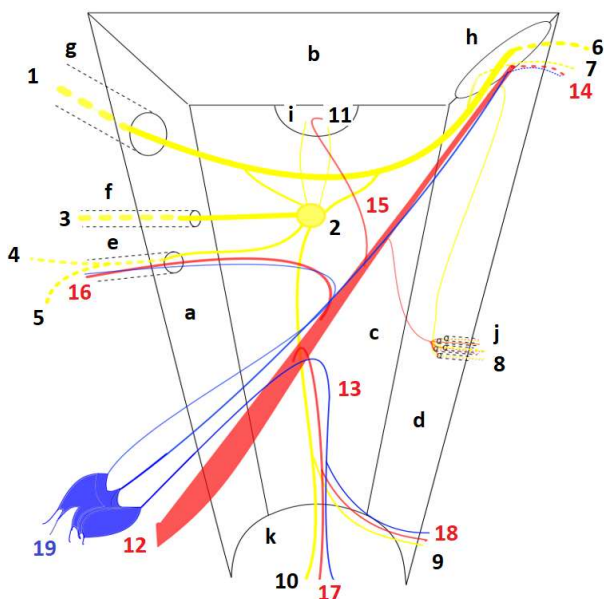
Liečba bolestí hlavy závisí od typu bolestí, pričom základom je správna diagnostika. Stratégia liečby bolestí s autonómnou zložkou pozostáva z niekoľkých línií.

Pri liečbe bolestí hlavy sa využíva symptomatická (abortívna) liečba, ktorej cieľom je zmiernenie bolestivých, ako aj ďalších negatívnych sprievodných symptómov. Pri migréne a klastrovej bolesti sú odporúčané farmaká: ergotamin a triptány. Okrem tejto liečby a pri klastrovej bolesti odporúča inhalácia 100% kyslíka v trvaní 15-30 minút, s odporúčaným prietokom 7l/min.

Ďalšou terapeutickou líniou je profylaktická farmakologická liečba. Ordinuje sa pri epizodických bolestiach. Príkladom sú klastrové bolesti, pri ktorých sa profylakticky využíva kalciový blokátor - verapamil.

Pri zlyhaní konzervatívnej liečby, ako ďalšie možnosti prichádzajú v úvahu intervencie, ktoré sú zamerané na blokádu, respektíve vytvorenie lézií na parasimpatikovom gangliu - ganglion pterygopalatinum (PPG) nazývané tiež ganglion sphenopalatinum.

Ganglion pterygopalatinum je uložené v anatomickej lokalite, vo fossa pterygopalatina (FPP), ktorá má tvar obrátenej pyramídy (cca 2 cm vysokej s 1 cm širokou bázou). FPP je uložená za zadnou stenou maxilárneho sínusu, laterálne komunikuje s fossa infratemporalis. Superolaterálne nad FPP sa nachádza foramen rotundum, cez ktoré prechádza n. maxilaris (druhá vetva n. V). Mediálne pred FPP sa nachádza concha nasalis media.



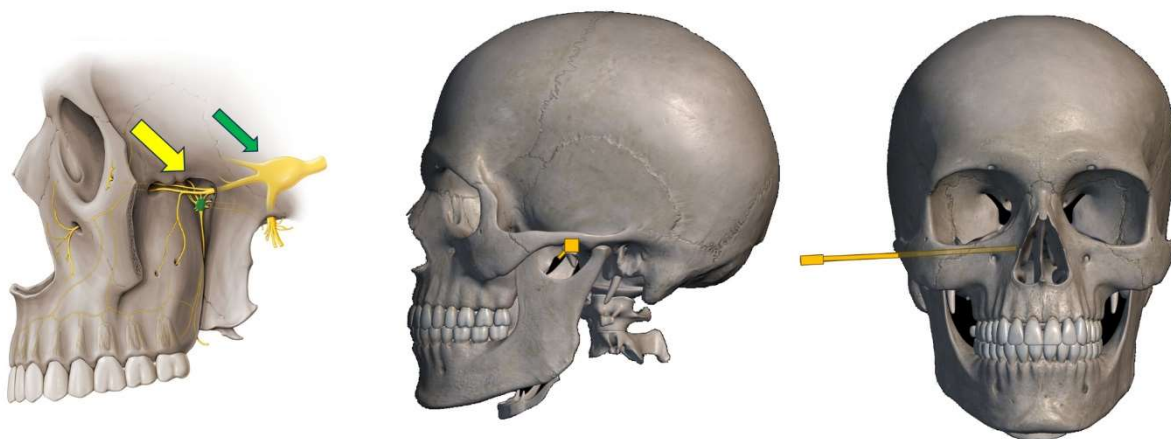
Obrázok č.28: Schematické znázornenie anatómie fossa pterygopalatina

a – processus pterygoideus; **b** – facies maxillaris alae majoris o. sphenoidalis; **c** – lamina perpendicularis o. palatini; **d** – facies infratemporalis maxillae; **e** – canalis pterygoideus; **f** – canalis palatinovaginalis; **g** – foramen rotundum; **h** – fissura orbitalis inferior; **i** – foramen sphenopalatinum; **j** – foramina alveolaria; **k** – canalis palatinus major; **1** – n. maxillaris; **2** – ganglion pterygopalatinum; **3** – ramus pharyngeus; **4** – n. petrosus major; **5** – n. petrosus profundus; **6** – n. zygomaticus; **7** – n. infraorbitalis; **8** – nn. alveolares sup. post.; **9** – nn. palatini minores; **10** – n. palatinus major; **11** – nn. nasales posteriores; **12** – a. maxillaris; **13** – a. palatina descendens; **14** – vasa infraorbitalia; **15** – vasa sphenopalatina; **16** – vasa canalis pterygoidei; **17** – vasa palatina majora; **18** – vasa palatina minora; **19** – plexus pterygoideus (zdroj: https://www.wikiskripta.eu/w/Fossa_ptyergopalatina).

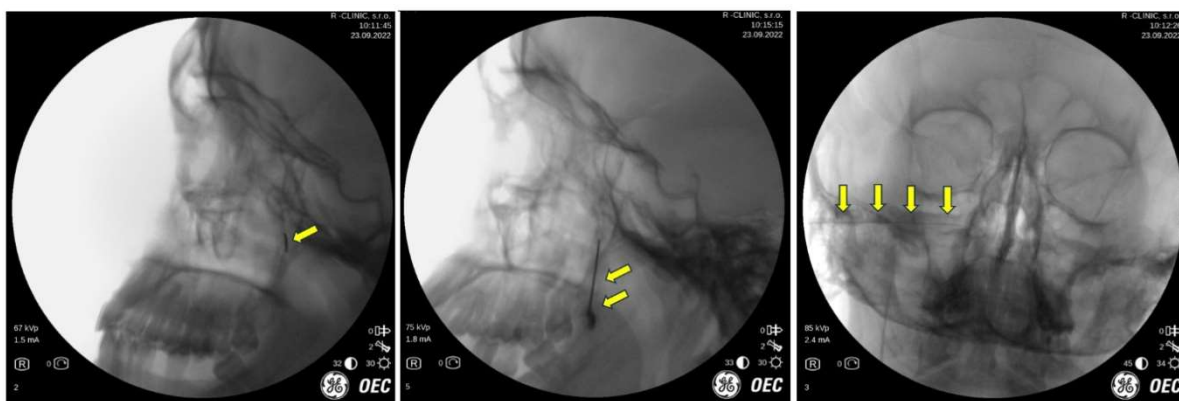
Medzi intervencie zamerané na ganglion pterygopalatinum patria testovacie blokády a terapeutické intervencie. Po úspešnej blokáde je možné vykonať rádiofrekvenčný denervačný výkon. Všetky tieto výkony sa vykonávajú pod skiaskopickou kontrolou.

Pacient počas výkonu leží v supinačnej polohe s fixovanou hlavou, má zaistený intravenózný prístup, počas výkonu je monitorovaný krvný tlak, EKG, a pulzná oxymetria. Pacient je pri vedomí, dýchajúci spontánne, inhalujúci kyslík kyslíkovou maskou, je ľahko sedovaný. Miesto vpichu sa infiltruje lokálnym anestetikom. Po korekcii polohy hlavy v laterálnej projekcii, má v RTG obraze byť zobrazená sumácia ľavej a pravej FPP. Po optimálnej vizualizácii FPP v laterálnej projekcii sa zavádza inzerčná ihla tesne pod zygomatický kostný oblúk. Počas procedúry ihla postupuje mierne kraniálnym a anterio-posteriornym smerom. Postup ihly je opakovane kontrolovaný RTG zobrazovaním v bočnej (laterálnej) a zadoprednej (posteroanteriórnej) projekcii. Vo finálnej pozícii sa ihla má dotýkať laterálnej steny fossa nasalis, a to v úrovni concha nasalis medialis. Následne sa buď aplikuje lokálne anestetikum ku gangliu (v rámci testovacej blokády) alebo sa cez RF ihlu zavádza RF elektróda (za účelom dlhotrvajúcej lézie ganglia). Pri RF výkonoch sa v úvode realizuje testovacia motorická a senzorická stimulácia, po ktorej nasleduje buď pulzná rádiofrekvenčná denervácia pri 42°C alebo konvenčná rádiofrekvenčná denervácia pri 80°C v trvaní 60s.

Hlavným možným rizikom RF výkonu je totálna deštrukcia PPG, ktorého následkom môže vzniknúť pretrvávajúca suchosť oka. Medzi ďalšie potencionálne, menej závažné komplikácie patrí dočasná hypestézia mäkkého podnebia, krvácanie z nosa, opuch a hematóm líca.



Obrázok č.29: Schematické znázornenie anatómie fossa pterygopalatina s ganglion sphenopalatinu (žltá šípka) trigeminálne ganglion - ganglion gasseri (zelená šípka). Anatomické znázornenie inzercie ihly pri blokáde ganglion sphenopalatinum v laterálnej a AP projekcii (spracované podľa Stogicza, 2020).



Obrázok č.30: Intervenčný výkon blokáda ganglion sphenopalatinum pod skiaskopickou navigáciou v laterálnej a AP projekcii (z archívu autorov).

Ako záchranný ambulantný výkon pri intenzívnych bolestiach hlavy a tváre (migréna, klastrová bolesť, idiopatická faciálna bolesť) je možné vykonať aj jednoduchú blokádu ganglia s limitujúcou dĺžkou trvania. Výkon sa realizuje transnazálnym zavedením výterovej tyčinky cez nosové priechody (rovnakým spôsobom akým sa vykonáva výter z nosa). Cez dutú tyčinku sa aplikuje lokálne anestetikum, ktoré sa vstrebáva cez sliznicu a infiltruje ganglion PPG, čím sa ovplyvní jeho činnosť (Kováčová, 2023).



ANESTETIKÁ	
NÁZOV	SKUPINA
0,25% bupivakaín	Amidy
4% lidokaíniumchlorid monohydrát	Amidy

Obrázok č.31: Infiltrácia ganglion sphenopalatinum lokálnym anestetikom. Materiál: výterová tyčinka, vhodné lokálne anestetiká pre daný výkon (Kováčová, 2023).

Intervenčná bolesť hlavy z pohľadu EBM

Podľa publikačných dôkazov EBM, hodnoteného systémom prínosu/rizika, platia pre intervenčnú liečbu bolesti hlavy a idiopatickej tvárovej bolesti nasledujúce odporúčania vydané Organizáciou Svetového inštitútu bolesti (World Institute of Pain - Benelux section) pre intervencie zamerané na ganglion sphenopalatinum :

Perzistujúca idiopatická bolesť tváre - Pulzná RF PPG - **odporúčanie 2C+**

Perzistujúca idiopatická bolesť tváre – RF denervácia PPG - **odporúčanie 2C+**

Klastrová bolesť tváre – RF denervácia PPG - **odporúčanie 2C+**

Úroveň dôkazov založená na prehľade literatúry Americkej spoločnosti intervenčných lekárov bolesti (ASIPP), pri intervenčných výkonoch cielených na ganglion sphenopalatinum:

Termálny rádiofrekvenčný výkon – klastrová bolesť hlavy - **úroveň dôkazu IV**

Termálny rádiofrekvenčný výkon – PPG neuralgia tváre - **úroveň dôkazu IV**

Literatúra

Ahmed F. Headache disorders: differentiating and managing the common subtypes. Br J Pain. 2012 Aug;6(3):124-32. doi: 10.1177/2049463712459691.

Čihák R. Anatomie I. 2. vydání. Praha : Grada, 2001. 516 s. s. 201. ISBN 978-80-7169-970-5.

Grim, M. Druga R, et al. Základy anatomie : 5. Anatomie krajín těla. 1. vydání. Praha: Galén, 2008. 119 s. s. 21. ISBN 978-80-7262-179-8.

Gevirtz R. The Role of the Autonomic Nervous System in Headache: Biomarkers and Treatment. Curr Pain Headache Rep. 2022 Oct;26(10):767-774. doi: 10.1007/s11916-022-01079-x.

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. Cephalalgia 2018; 38 (1): 1–211. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.07.018.

Iser C, Arca K. Headache and Autonomic Dysfunction: a Review. Curr Neurol Neurosci Rep. 2022 Oct;22(10):625-634. doi: 10.1007/s11910-022-01225-3. Epub 2022 Aug 22.

Kulichová M. Bolesti hlavy v ambulanci praktického lékaře. Via Practica, 2006 (4), 170-172.

Kováčová M. Už nemusím na urgent - naša skúsenosť s aplikáciou bloku ggl. sphenopalatinum pri bolesti hlavy. Paliatívna medicína a liečba bolesti. 2023. 16 13-13. ISSN 1339-4193.

MARTULIAK, I.: Mediátory bolesti. In: Martuliak, I., Patofyziológia bolesti, Martimed, s.r.o. 2014, s. 50 - 58, ISBN 978-80-971753-0-6.

Stogicza A, Mansano A, Trescot A, Staats P. Interventional Pain - A Step-by-Step Guide for the FIPP Exam. Springer Nature Switzerland AG 2020. 79-85 ISBN 978-3-030-31741-6 (eBook). <https://doi.org/10.1007/978-3-030-31741-6>.

https://www.wikiskripta.eu/w/Fossa_pterygopalatina

11 KLINICKÝ VÝZNAM PÔSOBNIA BLÚDIVÉHO NERVU

MUDr. Ladislav Kočan PhD., FIPP

Nervus vagus je významným hlavovým nervom, ktorý sa podieľa na komplexnej inervácii anatomických štruktúr krku, orgánov hrudníka a brucha. Jeho aktivita je dôležitou súčasťou fyziologických regulačných mechanizmov v celom ľudskom tele. Na druhej strane je nutné poznamenať, že dysbalancia vegetatívneho nervového systému (zahrňujúca inerváciu nervus vagus) zohráva v patogenéze rozličných ochorení variabilnú úlohu (pozitívne versus negatívne dopady jeho pôsobenia).

11.1 Nervu vagus

Nervus vagus obsahuje vlákna visceromotorické, somatomotorické, somatosenzitívne, viscerosenzitívne a vlákna chuťové.

Viscerosenzitívne vlákna n. vagus privádzajú signály z faryngu, laryngu a vnútorných orgánov hrudnej a brušnej dutiny do centrálnej nervovej sústavy. Somatosenzitívne vlákna n. vagus prebiehajúce v aurikulárnej vetve nervu, inervujú malú oblasť zadnej a spodnej steny vonkajšieho zvukovodu a hornú časť ušnice priliehajúcu k zvukovodu. Špeciálne senzitivné vlákna n. vagus prenášajú chuťové podnety z oblasti epiglottis a príľahlej časti koreňa jazyka. Visceromotorické vlákna n. vagus končiace v orgánových gangliách tráviaceho traktu (komunikujú s enterickým nervovým systémom), ďalej v intramurálnych gangliách dýchacích ciest, srdca, veľkých ciev a ďalších orgánov. Z týchto ganglií vystupujú krátke postgangliové vlákna inervujú efektorové bunky orgánov ako myokard, žľazy a hladké svalstvo. Somatomotorické vlákna nervus vagus spoločne s vláknami nervus glossopharyngeus, inervujú väčšinu svalov mäkkého podnebia a faryngu a svaly laryngu.

Nervus vagus je hlavnou súčasťou parasympatikového nervového systému. Podieľa sa na riadení dôležitých telesných funkcií akými sú regulácia činnosti pľúc, srdca, vazomotorické funkcie ciev, trávenia a imunitných odpovedí. Jeho činnosť je zapojená v riadení psychických funkcií, medzi ktoré patrí modulácie pocitov a nálady. Jeho funkcia je zapojená aj pri niektorých reflexných dejoch akými sú kašľanie, kýchanie, prehĺtanie a zvracanie.

Nervus vagus vedie parasympatické vlákna k orgánom hrudnej a brušnej dutiny a dopĺňa tak hlavový a sakrálny parasympatikus. Zásobuje parasympatikovou inerváciou rozsiahlu časť tela, vrátane anatomických štruktúr krku, orgánov hrudníka, brucha, a ako aj časti orgánov panvy. Pregangliové vlákna nervus vagus vychádzajú z nucleus nervi vagi, ktoré sa nachádza v predĺženej mieche. Tieto vlákna opúšťajú lebku cez foramen jugulare a kopírujú priebeh arteria carotis communis a vena jugularis interna a zostupujú kaudálne k cieľovým orgánom. Nervus vagus je tvorený pregangliovými vláknami, ktoré sú veľmi dlhé. K prepojeniu na postgangliové vlákna dochádza až v mikroskopických gangliách, ktoré sú uložené v blízkosti alebo v stenách orgánoch. Na druhej strane postgangliové vlákna sú veľmi krátke a prebiehajú už len v tkanive orgánov.

Základným neurotransmitterom pregangliových a postgangliových neurónov nervus vagus je acetylcholín. Acetylcholín uvoľnený z pregangliových neurónov účinkuje prostredníctvom nikotínových receptorov, čím vyvoláva rýchle postsynaptické zmeny na postgangliových neurónoch autonómnych ganglií. Acetylcholín, uvoľnený z nervových zakončení postgangliových vagových neurónov, pôsobí hlavne prostredníctvom 5 typov muskarínových receptorov M1-M5, ktoré sú funkčne spriahnuté s G-proteínom.

Parasympaticková aktivita nervus vagus ovplyvňuje činnosť srdca, pľúc, gastrointestinálneho traktu, exokrinných a endokrinných žliaz a imunitných procesov, ktorá súvisí s vegetatívnymi procesmi spojenými so získavaním energie, akými sú trávenie, resorpcia živín a ukladanie zásob energie do makroenergetických molekúl. Táto nepretržitá neuronálna regulácia výdaja a obnovy energetických zdrojov organizmu je zásadná pre udržanie homeostázy.

Nervus vagus v oblasti krku inervuje hltan, hrtan, priedušnicu, pažerák a štítnu žľazu. V hrudníku zásobuje vegetatívnymi vláknami životne dôležité orgány akými sú srdce a pľúca, okolo ktorých jeho vlákna vytvárajú parasympatickú časť nervových spleť plexus cardiacus a plexus pulmonalis. Rami cardiaci spomaľujú činnosť srdca, preto sa označujú aj ako nervi retardantes. Nervus vagus má úzky topografický vzťah k hrudníkovej časti pažeráka, okolo ktorého sa rovnako podieľa na vytvorení nervovej splete plexus oesophageus. V dutine brušnej inervuje žalúdok, tenké črevo, hrubé črevo (po flexura coli sinistra), pečeň, žľčník, pankreas, slezinu, obličky a abdominálnu časť močovodov. V panve vegetatívne inervuje u žien vaječníky u mužov semenníky.

11.2 Terapeutické možnosti ovplyvnenia blúdivého nervu

Farmakologicky je možné negatívne ovplyvniť (blokovat') účinky blúdivého nervu parasimpatikolytickými látkami. Parasimpatikolytiká pracujú ako kompetitívne antagonisy acetylcholínu na muskarínovom receptore. Najznámejším a najpoužívanejším parasimpatikolytikom v klinickej praxi je atropín, ktorý blokádou M-receptorov v rôznej miere antagonizuje muskarínové účinky acetylcholínu. Veľmi malé dávky atropínu naopak dráždia nervus vagus. Atropín pôsobí spazmolyticky na hladké svalstvo, znižuje sekréciu slinných, potných žliaz a žliaz dýchacích ciest. Do atropínovej skupiny parasimpatikolytík okrem atropínu patrí homatropín (využíva sa v očnom lekárstve), skopolamín (má antiemetické účinky), benzatropín a biperiden sa využívajú pri liečbe parkinsonizmu. Druhou veľkou skupinou sú syntetické parasimpatikolytiká, ktoré sa využívajú v klinickej praxi ako spazmolytiká a antiparkinsoniká.

Naopak zvýšený parasimpatikový efekt dosiahnutý farmakologickou cestou vzniká po podaní parasimpatikomimetík. Parasimpatikomimetiká sa delia do dvoch skupín na základe ich pôsobenia, a to buď priamou interakciou na muskarínovom M-receptore (acetylcholín a jeho deriváty) alebo nepriamo, inhibíciou acetylcholinesterázy (reverzibilné a ireverzibilné inhibítory).

Okrem farmakologických možností zvýšenia parasimpatikovej aktivity je možné funkciu blúdivého nervu ovplyvniť aj neurostimulačnými technikami. Stimulačné techniky zamerané na nervus vagus sa v súčasnosti v klinickej praxi využívajú pri liečbe niektorých neurologických ochorení, akým je napríklad epilepsia a ďalej pri liečbe niektorých psychiatrických ochorení, akým je napríklad depresia.

11.3 Nervus vagus a imunitná odpoveď

Imunitný systém je jeden zo základných mechanizmov udržiavania homeostázy a integrity organizmu. Hlavná funkcia imunitného systému je rozpoznávať vlastné a cudzie bunky, antigény, proteíny a ďalšie potenciálne škodlivé látky. Táto schopnosť rozlíšiť vlastného od cudzieho je nevyhnutná pri ochrane organizmu pred napádajúcimi patogénmi a pri odstraňovaní poškodených alebo inak zmenených buniek organizmu akými sú napríklad malígne bunky. Imunitný systém pozostáva z dvoch hlavných subdivízií, a to vrodeneho (nešpecifického) a získaného (špecifického) imunitného

systemu. Pri vrozenom je odpoveď organizmu je nezávislá od typu antigénu a obranné reakcie sú všeobecného charakteru. Získaný imunitný systém reaguje na špecifický antigén. Imunitný systém podlieha komplexným regulačným mechanizmom na viacerých úrovniach.

Do regulácie imunitných dejov je okrem iných mechanizmov zahrnutý humorálny systém cestou hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi a centrálny nervový systém, známy aj ako cholinérgna protizápalová dráha, ktorú tvoria eferentné dráhy nervus vagus. Mediátorom cholinérgnej protizápalovej dráhy je acetylcholín, ktorý pôsobí na cieľové nikotínové acetylcholinové receptory, pričom špecificita regulácie je lokálna. Na druhej strane mediátormi humorálnej regulácie, ktorá je aktivovaná prostredníctvom hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej osi sú kortikosteroidy a špecificita tejto kontroly je globálna. Mechanizmy podieľajúce sa na protizápalovom pôsobení blúdivého nervu môžu byť aktivované dvoma spôsobmi, a to buď aktiváciou neuronálnych štruktúr súvisiacich s protizápalovou dráhou nervus vagus alebo priamym ovplyvnením cholinergickej transmisie prostredníctvom aktivácie nikotínových receptorov exprimovaných na imunitných bunkách.

Aktivácia môže viesť k obmedzeniu rozsahu zápalových procesov s prospešným výsledným efektom na priebeh septického a hemoragického šoku, ischemicko-reperfúzneho poškodenia tkanív a ďalších stavov, kedy nadmerná aktivácia imunitných buniek pôsobí poškodzujúco. Predklinické štúdie poukazujú na možný vplyv imunitnej regulácie prostredníctvom descendentných dráh nervus vagus v priebehu septického šoku a redukcii rozvoja hypotenzie.

Na druhej strane inhibícia imunitných funkcií, môže mať negatívny vplyv pri obrane organizmu proti invazívnym patogénom, napríklad v prvých štádiách bakteriálnej peritonitídy, alebo v období po prekonaní náhlej cievnej mozgovej príhody.

Aktivácia cholinérgnej protizápalovej dráhy bola experimentálne sledovaná pri ischemicko-reperfúznom poškodení tkanív. Indukované imunitné zmeny boli sledované ako na lokálnej, tak aj na úrovni orgánových systémov. Z údajov predklinických štúdií zameraných na sledovanie ischemicko-reperfúzneho poškodenie srdca a pečene vyplývajú závery, pri ktorých cholinérgna aktivácia vedie k poklesu voľných radikálov v krvi a má potenciálny protektívny vplyv pred rozvojom oxidačného stresu.

Ďalším príkladom súvisiacim s reguláciou imunitných reakcií je traumatické poškodenie mozgu, ktoré je sprevádzané zvýšenou aktivitou nervus vagus. Výsledkom je znížená imunitná odpoveď, čo môže prispieť ku zvýšenej náchylnosti na infekcie. Na druhej strane

takto indukovaná imunosupresia vzniknutá v dôsledku poškodenia CNS, môže obmedziť prípadnú nežiadúcu reakciu imunitného systému počas situácií, kedy sú epitopy tkanív CNS vystavené bunkám imunitného systému.

Nervus vagus sa ďalej uplatňuje v patogenéze autoimunitných ochorení, ktoré sú spojené s autonómnou dysfunkciou a zníženou aktivitou nervus vagus. Medzi takéto ochorenia patrí reumatoidná artritída, systémový lupus erythematosus a ďalšie chronické zápalové choroby.

Pri astma bronchiale cholinergná protizápalová dráha vykazuje určité špecifikum, pre ktoré je charakteristické zvýšené uvoľňovanie acetylcholínu zo zakončení nervus vagus. Tento faktor má na priebeh ochorenia negatívny vplyv, vzhľadom na bronchokonstrikčný účinok acetylcholínu.

Vplyv vágovej inervácie na respiračný systém je mnohostranný. Je ním zabezpečená senzitivná a motorická inervácia trachey, senzitivne inervuje priedušky a pľúca. Vágové respiračné reflexy vedú k zvýšenému respiračnému úsiliu, ktoré je spojené s výdychom. Rovnako kašlací reflex je aktivovaný stimuláciou senzitivných zakončení nervus vagus. Predpokladá sa, že existujú minimálne dva typy vágových nervov, zodpovedných za aktiváciu kašlacieho reflexu. Fyziologická regulácia nervus vagus a jeho účasť pri patologických stavoch je opísaná v kapitole č. 6 Autonómna regulácia pľúc.

11.4 Nervus vagus a nádorové ochorenia

V onkológii sa predpokladá možná úloha autonómneho nervového systému pri vzniku a raste nádorov. Tieto hypotézy vychádzajú z faktov, medzi ktoré patria: dokázaná inervácia ľudských nádorov, exprimácia receptorov na nádorových bunkách pre neurotransmitery ako aj to, že neurotransmitery ovplyvňujú jednotlivé kroky karcinogenézy a tvorby metastáz. Progresia viacerých typov nádorov je závislá od intenzity zápalovej reakcie, ktorá môže byť regulovaná prostredníctvom mediátorových dráh v ktorých je zapojený nukleárny faktor κB (NF- κB), čo zohráva významnú úlohu v spojení priebehu chronického zápalu a možného vzniku nádorových ochorení. Narušenie dráhy NF- κB vedie k výraznej redukcii tvorby nádorov na modeloch kolorektálneho a hepatocelulárneho karcinómu.

Na základe vyššie uvedených údajov predpokladáme, že aktivácia cholinergnej protizápalovej dráhy môže inhibovať chronicky zápal a modulovať priebeh nádorového rastu.

11.5 Nervus vagus a kardiovaskulárne ochorenia

Pokles vagovej aktivity je asociovaný so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnej morbidity a mortality. Vagová aktivita bola v klinických štúdiách hodnotená prostredníctvom parametrov, akými sú rozsah pokojovej srdcovej frekvencie, variabilita srdcovej frekvencie, senzitivita baroreflexu. Pričom tento nepriaznivý jav je nezávislý od tradičných rizikových faktorov.

Zároveň vegetatívny systém môže figurovať aj pri rozvoji základných kardiovaskulárnych rizikových faktorov, akými sú ateroskleróza, arteriálna hypertenzia, obezita. V etiopatogenéze aterosklerózy sa okrem nadmernej stimulácie sympatikového nervového systému môže na jej rozvoji podieľať aj dysfunkcia činnosti parasympatikového nervového systému.

Bola preukázaná negatívna korelácia medzi vagovým tonusom a plazmatickými hladinami fibrinogénu, pričom tento vzťah je výraznejší u žien ako u mužov. Tieto zistenia poukazujú na potencionálnu účasť nervus vagus v aterosklerotických procesoch a ich následných trombotických komplikáciách.

Z ďalších zistení je známa pozitívna korelácia medzi zvýšenou vágovou aktivitou a spomalením rozvoja arteriálnej hypertenzie, hypertrofia srdca či rozvojom chronického srdcového zlyhania.

11.6 Nervus vagus a ochorenia gastrointestinálneho traktu

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 a funkcie tráviaceho traktu, akými sú trávenie, sekrécia, motilita, ako aj vnemy a gastrointestinálne reflexy akými sú vnímanie dyskomfortu v epigastriu, nauzea, pocit skorého nasýtenia, vomitus. Pocity vznikajúce v tráviacom trakte sú prenášané aferentnými dráhami nervus

vagus. Elektrická stimulácia abdominálnych aferentných dráh nervus vagus nevyvoláva bolesť, vagové aferentné vlákna môžu nocicepciu modulovať.

Najpodrobnejšie preštudovanou úlohou nervus vagus v regulácii činnosti gastrointestinálneho traktu počas patologických situácií je reflex zvracania. Selektívny antiemetický účinok antagonistov 5-HT₃ receptorov umožnil zavedenie klinicky efektívnych liekov, ktoré účinkujú aj prostredníctvom ovplyvnenia činnosti abdominálnych vagových aferentných dráh.

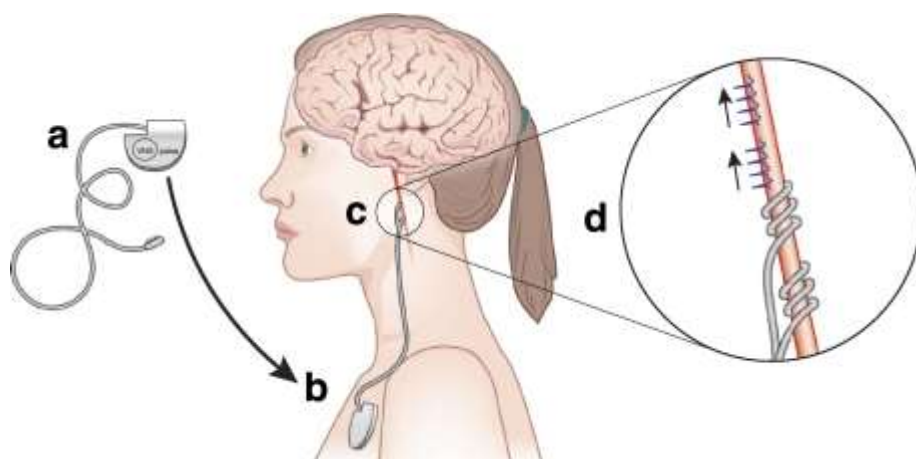
Nervus vagus zohráva úlohu pri vzniku gastrointestinálnych klinických prejavoch, akými sú syndróm dráždivého čreva, gastroezofageálny reflux, pooperačný ileus. Klinické dôkazy poukazujú na jeho účasť pri pankreatitíde, a to v súvislosti s cholinergickou reguláciou tonusu Oddiho sfinktera. Nervus vagus sa podieľa na regulácii glukózovej homeostázy prostredníctvom inervácie pečene, pankreasu a tenkého čreva.

11.7 Neurologické a psychiatrické ochorenia

Medzi choroby asociované s inerváciou nervus vagus patria niektoré neurologické a psychiatrické diagnózy, akými sú: epilepsia, Parkinsonová choroba, Alzheimerová choroba a depresívny syndróm. Terapia týchto chorôb založená na periférnej stimulácii blúdivého nervu má preukázaný pozitívny liečebný efekt. Pri niektorých chorobách sa štandardne využíva v klinickej praxi, kým pri iných je zatiaľ predmetom predklinických a klinických štúdií. Elektrická stimulácia nervus vagus v liečbe neurologických a psychických porúch patrí medzi metódy, ktoré umožňujú moduláciu činnosti mozgu. Princípom liečby je stimulácia ascendentných a descendentných dráh prebiehajúcich v nervus vagus. Zatiaľ čo stimulácia ascendentných dráh sa využíva najmä pri liečbe epilepsie, stimulácia descendentných dráh je sledovaná zatiaľ len v experimentálnych modeloch, v ktorých vykazuje významné protizápalové účinky. Nervus vagus je možné alternatívne stimulovať aplikáciou prúdu do oblasti vonkajšieho zvukovodu

Prvýkrát bola elektrická stimulácia nervus vagus schválená v roku 1997 Americkou Správou potravín a liečiv FDA (Food and Drug Administration) pre terapiu farmakorezistentnej epilepsie. Postupne sa táto liečebná metóda začala používať aj v Európe. V súčasnosti sa elektrická stimulácia nervus vagus 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.



Obrázok č.31: Znáozornenie 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).

Podľa publikačných dôkazov EBM platia pre liečbu refraktérnej epilepsie periférnou stimuláciou nervus vagus odporúčania Americkej spoločnosti pre epilepsiu, vyjadrené podľa systému hodnotenia prínosu/rizika: **trieda odporúčania 2C+**

Literatúra

Austelle CW, O'Leary GH, Thompson S, Gruber E, Kahn A, Manett AJ, Short B, Badran BW. A Comprehensive Review of Vagus Nerve Stimulation for Depression.

Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front Psychiatry*. 2018 Mar 13;9:44. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00044. PMID: 29593576; PMCID: PMC5859128.

MARTULIAK, I.: Dráha bolesti. In: Martuliak, I., Patofyziológia bolesti, Martimed, s.r.o. 2014, s. 77-87. ISBN 978-80-971753-0-6.

Mravec B., Ondičová K. Nervus vagus. FABER 2010, Bratislava, ISBN 978–80–8095–061–3.

Mirossay L, Mojžiš J. Základná farmakológia a farmakoterapia. EQUILIBRIA 2006, Košice, ISBN 80-969224-7-5

Panebianco M, Zavanone C, Dupont S, Restivo DA, Pavone A. Vagus nerve stimulation therapy in partial epilepsy: a review. *Acta Neurol Belg.* 2016 Sep;116(3):241-8. doi: 10.1007/s13760-016-0616-3. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26908034.

Schmidtová K, Rybárová S: Autonómny nervový systém, 2006, Vysokoškolské učebné texty, LF UPJŠ, ...s., ISBN 8070976241

Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part II. Headache. 2016 Feb;56(2):259-66. doi: 10.1111/head.12650. Epub 2015 Sep 18. PMID: 26381725.

12 MOŽNOSTI OVPLYVNENIA SAKRÁLNEJ PARASYMPATIKOVEJ INERVÁCIE

MUDr. Ladislav Kočan PhD., FIPP

Sakrálna časť parasympatikového nervového systému pochádza z miechových segmentov S2-S4. Predné miechové korene, (ktoré sú eferentné motorické vlákna) vystupujú z odpovedajúcich sakrálnych segmentov miechy a sú sprevádzané parasympatikovými vláknami. Z formovaných sakrálnych spinálnych nervov S2-S4 odstupujú pregangliové parasympatikové vlákna, ako nervi splanchnici sacrales, ktoré ďalej vedú k cieľovým orgánom, respektíve sa podieľajú na formovaní zmiešanej (sympatikovej a parasympatikovej) vegetatívnej spleti – plexus hypogastricus inferior. Táto distálna časť vegetatívneho nervového systému má oveľa menší rozsah účinnosti ako pars cranialis, ktorá je zabezpečená blúdivým nervom. Parasympatikovo inervuje zvyšné časti tráviacej rúry od flexura coli sinistra, a to colon descendens, sigmoideum a rectum, ďalej všetky orgány v malej panve okrem vaječníkov a semenníkov, a tiež vonkajšie pohlavné orgány.

V klinickej praxi sa využíva komplexná miechová stimulácia predných sakrálnych miechových koreňov pre zmiernenie nepriaznivých symptómov po poranení miechy.

Poranenie miechy zásadne ovplyvňuje životy postihnutých jedincov a obmedzuje nielen mobilitu, ale aj kľúčové funkcie, ako je kontrola močového mechúra, sexuálne zdravie a funkciu čriev. Bohužiaľ, priama liečba poškodenej miechy zostáva prakticky neriešiteľná a následná terapia je zvyčajne zameraná na zvládnutie sprievodných symptómov.

Primárnym zameraním ďalšej terapie je ovplyvnenie neurogénnej dysfunkcie močového mechúra, respektíve zníženie tlaku močového mechúra. Štandardná terapia často zahŕňa kombináciu anticholinergných liekov a intermitentnú katetrizáciu. V zložitejších prípadoch môžu byť potrebné intervencie, ako sú intravezikálne injekcie botulotoxínu typu-A, augmentácia močového mechúra a postupy na ovplyvnenie tonusu svalových zvieračov močového mechúra.

Alternatívny prístup zahŕňa moduláciu intaktných nervových dráh a ich účinkov zameraných na cieľové orgány (napríklad nervov ktoré zásobujú močový mechúr a jeho svalové zvierače).

V roku 1976 bola zavedená do praxe stimulácia predných sakrálnych miechových koreňov za účelom riešenia dysfunkcie močového mechúra. Neskôr bola táto metóda

rozšírená o rizotómiu zadných miechových povrazcov, ktoré vedú ku deafferentácii, pri ktorej prerušením sakrálneho reflexného oblúka sa prerušia reflexné kontrakcie močového mechúra. Týmto spôsobom sa odstráni inkontinencia moču a výrazne zvýši kapacita močového mechúra a jeho poddajnosť.

Zatiaľ čo stimulácia predných sakrálnych miechových koreňov sa primárne zameriava na neurogénnu dysfunkciu močového mechúra, evidentne ovplyvňuje aj distálne kolorektum a análne zvierače v dôsledku ich spoločného nervového zásobovania zo sakrálnych miechových koreňov (S2–S4). Klinické účinky nervovej stimulácie predných sakrálnych koreňov na neurogénnu dysfunkciu čriev však neboli doposiaľ dostatočne preskúmané.

Literatúra

Stief CG, Sauerwein D, Thon WF, Allhoff EP, Jonas U. The influence of anterior root stimulation (S2) in deafferented spinal cord injury men on cavernous electrical activity. *J Urol.* 1992 Jul;148(1):107-10. doi: 10.1016/s0022-5347(17)36526-6. PMID: 1613847.

Schmidtová K, Rybárová S: Autonómny nervový systém, 2006, Vysokoškolské učebné texty, LF UPJŠ, s., ISBN 8070976241.

Schumacher S, Bross S, Scheepe JR, Alken P, Jünemann KP. Restoration of bladder function in spastic neuropathic bladder using sacral deafferentation and different techniques of neurostimulation. *Adv Exp Med Biol.* 1999;462:303-9. doi: 10.1007/978-1-4615-4737-2_24. PMID: 10599434.

De Wachter S, Knowles CH, Elterman DS, Kennelly MJ, Lehur PA, Matzel KE, Engelberg S, Van Kerrebroeck PEV. New Technologies and Applications in Sacral Neuromodulation: An Update. *Adv Ther.* 2020 Feb;37(2):637-643. doi: 10.1007/s12325-019-01205-z. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31875299; PMCID: PMC7004424.

13 MIECHOVÁ A PERIFÉRNA NERVOVÁ STIMULÁCIA A JEJ VPLYV NA AUTONÓMNY NERVOVÝ SYSTÉM

MUDr. Róbert Rapčan, FIPP, MBA, PhD.

Neuromodulácia je definovaná Medzinárodnou neuromodulačnou spoločnosťou (International Neuromodulation Society, INS) ako ovplyvnenie nervovej aktivity pôsobením elektrickej stimulácie alebo chemických látok na špecificky zvolené miesta v ľudskom tele. Jej cieľom je normalizovať alebo modulovať nervové funkcie.

Neuromodulačné techniky sú súborom terapeutických postupov s rôznymi možnosťami ovplyvňovania dráh bolesti. Môže sa jednať o aplikáciu vybraného liečiva, alebo pôsobenie elektrického signálu v blízkosti periférneho (PNS) alebo centrálného nervového systému (CNS), za účelom modulácie vnímania bolesti. Napriek mnohým teóriám založených na experimentálnych výsledkoch, ich patofyziologický mechanizmus účinku nie je doteraz jednoznačne vysvetlený. Dominantné postavenie medzi neuromodulačnými technikami v liečbe chronickej bolesti predstavujú techniky založené na stimulácii miechových štruktúr, dorzálnych ganglií a periférnych nervov s využitím aplikácie špeciálnych elektród zavedených do zadného alebo aj v špecifických indikáciách, do predného epidurálneho priestoru. Tieto terapeutické metódy sú určené pre chronické bolestivé stavy, ako napríklad komplexný regionálny bolestivý syndróm (KRBS), syndróm zlyhanej operácie chrbtice (failed back surgery syndrome, FBSS) ale aj komplikované ischemické bolesti, najmä končatín. K indikovaniu pacientov na tento druh terapie dochádza spravidla až po vyčerpaní iných liečebných možností.

13.1 Stručná história neuromodulácie

Elektrická stimulácia nervového systému má veľmi dlhodobú históriu, ktorá začala už v starom Ríme, určitým spôsobom progredovala počas 19. storočia a reálny medicínsko – klinický rozmer začala mať v 20. storočí. Za akýsi historický prelom možno určite pokladať predstavenie vrátkovej teórie Melzacka a Walla, ktorá predstavila hypotézu, že stimulácia hrubých myelinizovaných nenociceptívnych vlákien vedie k pomyselnému zatvoreniu vrátok pre prenos bolesti nemyelinizovanými nociceptívnymi vláknami. V roku 1997 Wall a Sweet iniciovali terapeutickú stimuláciu periférneho nervu a Shealy a Mortimer predstavili miechovú stimuláciu v liečbe chronickej bolesti. V roku 1973

Hisobuchi vykonal prvú talamickú stimuláciu a o štyri roky neskôr Richardson a Akil oznámili prvé použitie periventrikulárnej stimulácie pre somatickú bolesť. Postupne dochádza k ďalším pokrokom v stimulačných technikách, terapeutických protokoloch, vylepšujú sa indikačné algoritmy. Miechová a mozgová stimulácia sa stala štandardom v modernej medicíne v mnohých krajinách sveta, vrátane Slovenska.

13.2 Mechanizmus účinku SCS

Elektrická stimulácia s použitím implantovateľných prístrojov začala modernú etapu používania v osemdesiatych rokoch minulého storočia a bez prestávky dochádza k rozvoju nových dizajnov elektród, implantovaných pulzných generátorov a liečebných protokolov. Je zaujímavé, že za približne 50 rokov technických inovácií nedošlo k výraznému zlepšeniu klinického efektu miechových stimulátorov. Vlastný mechanizmus účinku je dnes už ponímaný veľmi komplexne a vysvetľuje sa neurofyziologickými procesmi v oblasti zadných miechových povrazcov, subkortikálnych a kortikálnych štruktúr nervového systému. Tento komplexný účinok vedie k zmene rovnováhy descendných inhibičných a excitačných mechanizmov nervového systému, v prospech inhibície. Veľmi pravdepodobný je aj určitý podiel efektu endogénnych opiátov, aj keď podľa doterajších výskumov je pri miechovej stimulácii podstatné skôr ovplyvňovanie kappa a delta receptorov, mi receptory zohrávajú len okrajovú úlohu. Vrátková teória Walla a Melzaka sa už pokladá za obsolentnú.

13.3 Konvenčná perkutánná stimulácia miechy

Pre pacientov s FBSS je miechová stimulácia (SCS) v súčasnej dobe najpriateľnejšou metódou voľby. Indikovaní sú k tejto forme liečby pacienti, u ktorých predchádzajúca konzervatívna terapia nepriniesla očakávaný efekt úľavy. U týchto pacientov pretrváva bolestivosť dolných končatín a kvôli nepreukázaným štrukturálnym zmenám na chrbtici nie sú indikovaní k ďalšej operačnej liečbe. Preto je u takýchto pacientov cieľom SCS pokryť aspoň 80 % (ideálne 100 %) bolestivej oblasti, ktorou sa šíria parestézie a dosiahnuť najmenej 50% zníženie bolesti spolu so značným zlepšením kvality života v priebehu 1 – 2 rokov užívania. Významný pozitívny účinok má SCS hlavne u neuropatických bolestí. Na základe dôkazov niekoľkých štúdií je zreteľné, že čím skôr sa

po prvej neúspešnej operácii začne liečba neuropatickej bolesti chrbta a dolných končatín pomocou SCS, tým kvalitnejšie výsledky je možné dosiahnuť. Klinické výsledky podporujú vratkovú teóriu bolesti ako základný koncept, ktorý rešpektuje selektívny nábor a stimuláciu nízkoprahových, kolaterálnych nervových vlákien veľkého priemeru, kedy sa blokuje prenos nervových signálov bolesti do mozgu. Zavedenie SCS spočíva v umiestnení elektród do epidurálneho priestoru v príslušnej úrovni chrbtice v analgesedácii a v lokálnej anestézii, pretože perioperačne je obvykle nutná spolupráca s pacientom. Za ideálne sa považuje umiestnenie v oblasti pripojenia zadných miešnych koreňov k mieche. Generátor sa umiestňuje v podkožnej kapse do oblasti brucha alebo gluteov tak, aby pacienta čo najmenej zaťažoval, ale aby ho mohol pohodlne ovládať. Po 6-8 týždňoch od operácie dochádza k fibrotizácii okolo elektródy, ktorá zlepšuje jej fixáciu. Aby bol úspech použitia SCS čo najväčší, je potrebné opakovane otestovať účinnosť elektród počas skúšobného obdobia. Pre pokračovanie v liečbe je dôležité, aby počas tohto obdobia pokryli vyvolané parestézie aspoň 80 % bolestivej oblasti a boli príjemné, a po vypnutí elektrickej stimulácie by mal byť prítomný fenomén poststimulačnej analgézie – analgetický efekt pretrvávať aj po vypnutí stimulácie. Vďaka multipolárnym, viackanálovým a viacprogramovým technikám sa môže stimulácia optimálne prispôbiť špecifickým potrebám každého pacienta. Počiatočná cena zariadenia je síce relatívne vysoká, avšak liečebný efekt trvá dlhodobo niekoľko rokov. Bolo zistené, že po 3,2 rokoch sa SCS stáva cenovo výhodnou v porovnaní s klasickou terapiou. Bolo preukázané, že SCS má značný liečebný efekt, ktorý môže viesť až k neprerušovanej, dlhodobej úľave od bolesti s redukciou spotreby liekov od bolesti (predovšetkým opiátov), k zlepšeniu kvality života a funkčného stavu, v niektorých prípadoch až možnosť návratu do práce a obľúbeným aktivitám, ktorým sa pacient pre bolesti nemohol venovať. Výhodou je aj minimum vedľajších účinkov.

13.4 Vysokofrekvenčná perkutánna stimulácia miechy

Tradičné SCS generátory štandardne fungujú vo frekvenciách od 2 do 1200 Hz, najčastejšie využívané frekvencie sú 40 – 60 Hz. Pri týchto frekvenciách pociťuje pacient pocit mravčenia (parestézií), ktoré by ideálne mali pokrývať distribúciu bolesti u pacienta. Pri tomto type stimulácie sa vyžaduje peroperačné testovanie a nastavenie polohy elektród tak, aby parestézie v čo najväčšej miere pokrývali bolestivú oblasť. Najst

možnosť pokrytia parestéziami bolo a je veľmi ťažké, často nemožné, pri axiálnych bolestiach chrbta. Týmto sa SCS ako taká dlhodobo obmedzovala hlavne na predominantnú bolesť v končatinách.

Vysokofrekvenčná miechová stimulácia využíva krátkodobé trvanie impulzu (30 mcs), vysokú frekvenciu (10 kHz), nízku amplitúdu (1 – 5 mA) bez generovania parestézií, s predpokladom dobrého efektu aj na axiálnu bolesť chrbta. Mechanizmus účinku nie je jasne vysvetlený, ale hypoteticky sa uvažuje, že hlavným efektom stimulácie elektrickým prúdom o vysokej frekvencii je stabilizácia Wide-dynamic range (WDR) neurónov v zadných miechových povrazcoch, a ich konverzia z patologického hyperexcitovaného stavu do fyziologického stavu, pred začatím chronickej bolesti. Tým, že vysokofrekvenčný systém negeneruje parestézie, nevyžaduje peroperačné testovanie polohy elektród a postačuje len anatomické uloženie, čo šetrí operačný čas. Rovnako neprítomnosť parestézií nevyrušuje pacienta v spánku, a to spolu s tlmiacim efektom na bolesť zvyšuje kvalitu spánku, čo je významne pozitívnym činiteľom v rámci akéhokoľvek komplexného bolestivého syndrómu.

13.5 Burst stimulácia

Je dlhodobým úsilím v rámci neuromodulačnej terapie snažiť sa o dosiahnutie čo najkvalitnejšieho efektu tlmenia bolesti u každého jedinca, využívajúceho v liečbe miechový stimulátor. Štandardne sa pracuje s parametrami ako pulzná šírka, frekvencia a amplitúda. Tieto parametre sa snažíme nastaviť podľa pacientových potrieb. Veľmi dôležitým, aj keď často podceňovaným parametrom, je práve frekvencia stimulácie. Mimo konvenčnej frekvencie do 1200 Hz sa dnes používa aj vysokofrekvenčný stimulátor, kde frekvencia stimulácie je až 10 kHz. Ďalším zaujímavým vzorom v programovaní frekvencie stimulátora je kombinácia vysokej frekvencie s konvenčnou, tonickou stimuláciou – takzvaná „burst“ stimulácia. Táto stimulácia využíva sériu piatich vysokofrekvenčných pulzov o frekvencii 500 Hz (500 Hz spike frequency). Každá séria sa opakuje 40- krát za sekundu (40 Hz burst frequency). Pulzná šírka je fixne nastavená na 1 msc a amplitúda je optimalizovaná pre každého pacienta individuálne.

13.6 Neuromodulácia v liečbe viscerálnej bolesti

Viscerálna bolesť sa dlho pokladala za generalizovanú bolesť bez jasnej priamej korelácie medzi viscerálnou inerváciou a lokalitou, kde pacient pociťuje bolesť (Kapural, Cywinski, Sparks, 2011). V skutočnosti je však viscerálna inervácia v podstate analogická s kožnými dermatómami, ktoré kopírujú embryonálny pôvod a pozíciu príslušného orgánu a sú finálne usporiadané v takzvaných viscerotómoch. Bolesťivá viscerálna aferentácia sa dá sledovať smerom k mieche a korešpondujúcemu viscerotómu, a je tiež možné toto následne prepojiť k príslušnému korešpondujúcemu dermatómu. Viscerálna inervácia je sprostredkovaná sympatickým a parasympatickým nervovým systémom. Parasympatické aferentné vlákna vstupujú do vágových povrazcov, kým sympatické aferentné vlákna vstupujú do dolných šiestich hrudných a horných troch drienkových segmentov. Práve implantovanie SCS elektródy do epidurálneho priestoru v tejto úrovni a ovplyvnenie týchto segmentov pôsobením neuromodulačnej liečby by malo viesť k signifikantnému zníženiu vnímania bolestivých impulzov z abdominálnych viscerálnych orgánov. Experimentuje sa aj s implantovaním elektród do predného epidurálneho priestoru za účelom ovplyvnenia viscerálnej bolesti. Využitie miechovej stimulácie v liečbe viscerálnej bolesti je stále pokladané za viac-menej experimentálnu medicínu, ale z roka na rok sa zhromažďuje väčšie a väčšie množstvo faktov, ktoré podporujú myšlienku využitia tejto metódy aj v tomto segmente pokročilej liečby bolesti.

13.7 Autonómny nervový systém a hypotéza jeho ovplyvnenia miechovou stimuláciou

Autonómny nervový systém (ANS) je významným a vôľou neovplyvňovaný nervový systém, ktorý sa podieľa na udržiavaní homeostázy a regulácii vnútorných orgánov. Tento systém je vegetatívny, t.j. zabezpečujúci dôležité životné funkcie. Neurónmi centrálného a periférneho nervstva inervuje hladkú svalovinu vnútorných orgánov, ciev, kože a taktiež srdce a žľazy. V určitej miere pôsobí taktiež na priečne pruhované svalstvo orgánov v spojitosti s vegetatívnymi funkciami ako sú dýchacie svaly a svaly pažeráka.

Hlavnou funkciou ANS je udržanie optimálnych životných funkcií orgánov (napr. srdcová činnosť, tonus a motilita hladkého svalstva) v každej situácii, ktoré zabezpečujú momentálne potreby organizmu. ANS svojou aktivitou reguluje funkcie kardiovaskulárneho, respiračného, tráviaceho, močového a pohlavného systému. Taktiež

ovplyvňuje endokrinné a metabolické funkcie, termoreguláciu, emočné a behaviorálne prejavy a adaptačné reakcie na stres.

Vzhľadom na všetky hypotézy, súvisiace s mechanizmom účinku SCS je pravdepodobné, že pôsobenie miechovej stimulácie má efekt aj na autonómny nervový systém a to vo forme zmien kožnej vodivosti, frekvencie srdca a dychovej frekvencie. Dlhodobá bolesť ovplyvňuje aj rovnováhu autonómneho nervového systému, čo sa prejavuje ako redukcia inhibičných parasymptatických mechanizmov. V rámci klinických príznakov môže dôjsť k určitej variabilite srdcového rytmu, hlavne v smere zvýšenia pulzovej frekvencie. Variabilita srdcového rytmu môže dokonca slúžiť u pacientov s chronickou bolesťou ako parameter monitorujúci klinickú úspešnosť liečby.

Respiračná frekvencia u pacientov s chronickou bolesťou štandardne stúpa a napríklad 3 mesačné cvičenie jogy u určitého druhu pacientov s chronickou bolesťou vedie k signifikantnej úprave tohoto parametra. Miechová stimulácia podľa viacerých výsledkov z rozličných výskumných projektov zosilňuje pôsobenie parasymptatického nervového systému, čo sa prejavuje úpravou srdcového rytmu a úpravou respiračnej frekvencie.

Pri analýze mechanizmu účinku miechovej stimulácie stále narážame na množstvo nejasností. Jedna z nich je aj otázka vplyvu SCS na autonómny nervový systém. Literatúra poskytuje informácie o periférnych a centrálnych systémoch, ktoré regulujú kardiovaskulárne funkcie a systémy modulujúce bolesť, ktoré medzi sebou vytvárajú interakcie cez nucleus tractus solitarius (NTS) prostredníctvom vago – nociceptívnych interakcií. Aferentný vágový efekt sa spája v NTS s impulzami z ascendentných a descendentných nociceptívnych dráh, čo vedie k ovplyvneniu celkového prahu bolesti a určitých autonómnych funkcií. Príkladom je zvýšenie frekvencie srdca u pacientov s chronickou bolesťou, čo je dôsledkom autonómnej dysregulácie a následná redukcia frekvencie srdca posilnením parasymptatického efektu pôsobením SCS. Viaceré štúdie analyzujú aj zmeny v respiračnej frekvencii, kde sa viackrát potvrdilo, že pôsobenie SCS má za následok redukciu respiračnej frekvencie. Dysregulácia sympatického nervového systému, čo sa týka efektu na systém potných žliaz vedie k zvýšeniu kožnej vodivosti v dôsledku nadmerného potenia. Táto forma poruchy regulácie sa predpokladá aj u pacientov s chronickou bolesťou. Viaceré výskumné projekty sa snažili potvrdiť efekt pôsobenia SCS na kožnú vodivosť, ale výsledky sú viac menej rozpačité, bez štatistickej významnosti. Nie je vylúčené, že zmena kožnej vodivosti prebieha len lokálne, v oblastiach postihnutých bolesťou. Tejto hypotéze by sa mohli venovať ďalšie výskumné projekty, ktoré budú mať ambíciu vniesť nové informácie do tejto problematiky. Treba

zmieniť aj hypotézu, že efekt SCS má dominantný vplyv na aktiváciu parasympatikového nervového systému, ale sympatický nervový systém ovplyvňuje len minimálne. Aj táto hypotéza vyžaduje ďalší výskum.

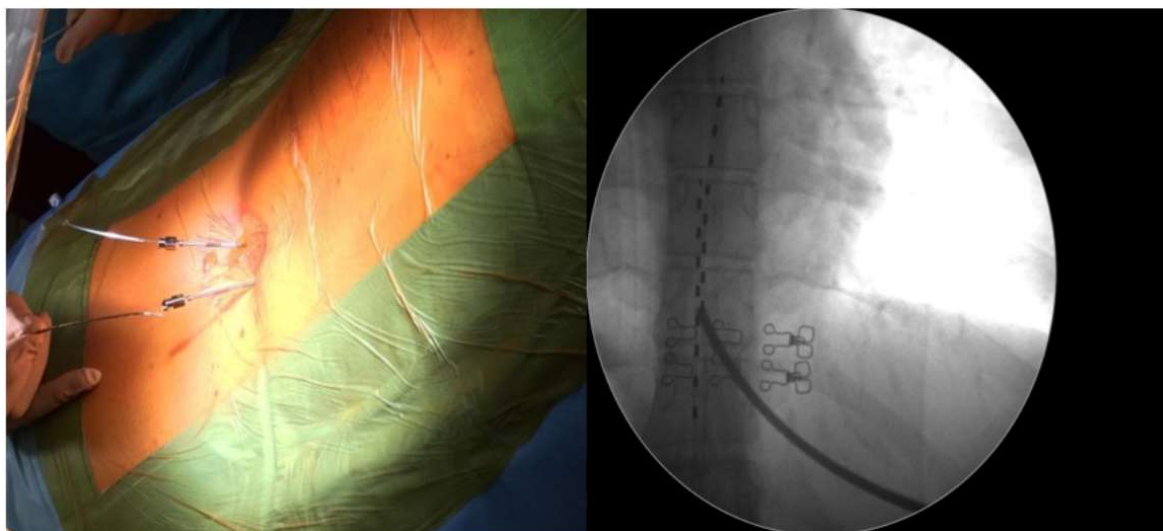
13.8 PNS a autonómny nervový systém

Periférna nervová stimulácia funguje na princípe priameho pôsobenia elektrickej aktivity na periférny nerv. Častou indikáciou je stimulácia veľkého okcipitálneho nervu bilaterálne u určitých bolestí hlavy a vágová stimulácia. Ale aj rozličné iné neuropatické bolesti s postihnutím periférnych nervov sú indikáciou pre využívanie tejto terapie na efektívne zvládnutie bolesti (napr. poškodenie plexus brachialis, interkostálne neuralgie a iné). Napriek uloženiu elektród v tesnej blízkosti periférneho nervu je pravdepodobný mechanizmus účinku veľmi komplexný. Napríklad krčná stimulácia nervus vagus funguje na princípe modulácie periférnych a centrálnych nociceptívnych funkcií. Inhibuje inflamačné kaskády, redukuje TNFA, IL – 1b, IL – 18 a iné cytokiníny. Zároveň efekt vágovej stimulácie znižuje talamickú aktivitu a aktivitu neurónov v oblasti trigeminálneho nucleus caudalis. Toto by malo vysvetľovať redukciiu symptómov pri trigeminálnej neuralgii a migrénach. Ale pozitívny efekt bol pozorovaný i pri reumatoidnej artritíde a Crohnovej chorobe.

13.9 Záver

SCS má pravdepodobne reálny potenciál ovplyvňovať autonómny nervový systém zvyšovaním aktivity parasympatického nervového systému, čo vedie k zníženiu dominancie sympatikového nervového systému. Priamy vplyv na sympatický nervový systém je nepravdepodobný. I keď máme aj štúdie, ktoré študujú pacientov s kardiálnym zlyhávaním, kde SCS pôsobiaci v úrovni Th1 – Th4 spinálnych segmentov síce akútne nezlepšuje variabilitu srdcového rytmu (HRV) a senzitivitu baroreceptorov, ale u pacientov s nízkou štandardnou deviáciou intervalov medzi normálnym údermi (Standard deviation of intervals between normal beats - SDNN) sa môže HRV zlepšiť, čo predsa len naznačuje, že SCS má určitý efekt na autonómny nervový systém u určitého typu pacientov s akútnym kardiálnym zlyhávaním. Pri experimentoch na zvieratách

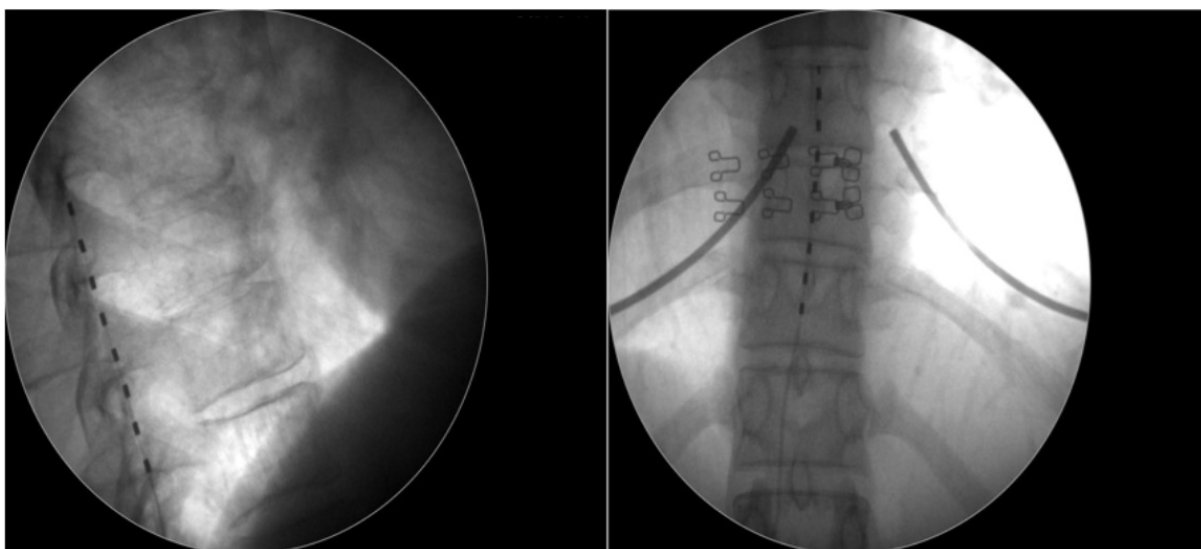
štúdie ukázali pozitívny efekt SCS u infarktu myokardu a to v zmysle redukcie zápalovej reakcie a redukcie myokardiálnej fibrózy, čo svedčí o potenciálne SCS zlepšiť abnormálnu autonómnu aktivitu spojenú s akútnym infarktom myokardu. Dá sa konštatovať, že biologický efekt SCS a rovnako aj PNS na autonómny nervový systém je veľmi pravdepodobný, ale na definovanie jasného klinického použitia SCS a PNS v rámci pôsobenia na autonómny nervový systém je ešte potrebný ďalší výskum.



A

B

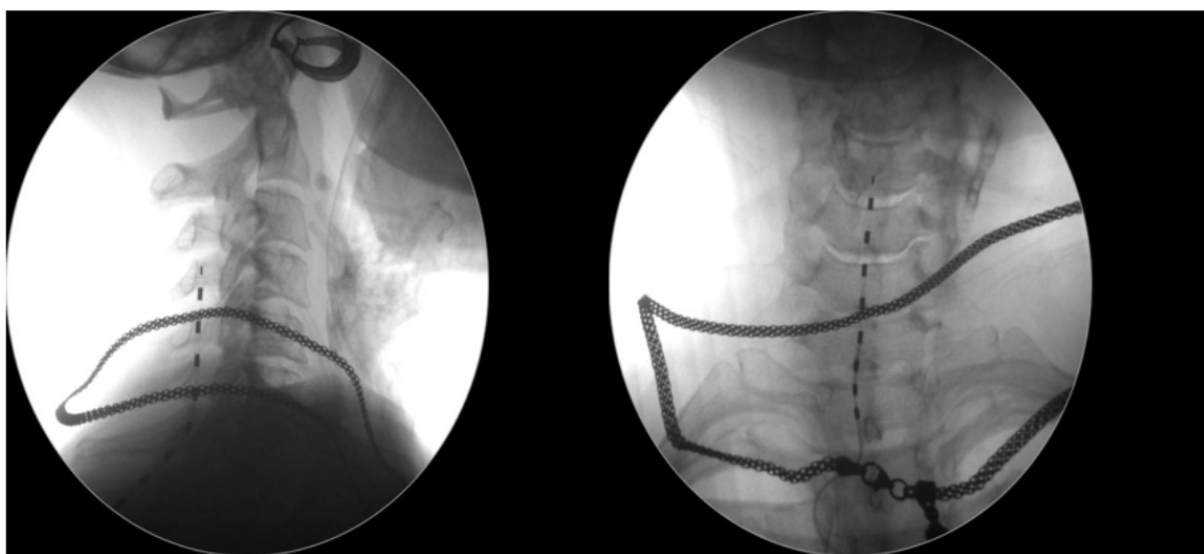
Obrázok č.32: **A** Punkčná implantácia párových elektród miechového stimulátora, pacient ležiaci v pronačnej polohe. **B** Umiestnenie párových elektród miechového stimulátora v hrudnej oblasti chrbtice, AP projekcia (z archívu autora).



A

B

Obrázok č.33: **A** Umiestnenie solitárnej elektródy miechového stimulátora v hrudnej oblasti chrbtice, laterálna projekcia. **B** Umiestnenie solitárnej elektródy miechového stimulátora v hrudnej oblasti chrbtice, AP projekcia (z archívu autora).



A

B

Obrázok č.34: **A** Umiestnenie solitárnej elektródy miechového stimulátora v krčnej oblasti chrbtice, laterálna projekcia. **B** Umiestnenie solitárnej elektródy miechového stimulátora v krčnej oblasti chrbtice, AP projekcia (z archívu autora).

Literatúra

Gildenberg P. History of Electrical Neuromodulation for Chronic Pain, Pain Medicine, Volume 7, Issue suppl_1, May 2006, Pages S7–S13, <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2006.00118.x>

Guidetti M, Ferrucci R, Vergari M, Aglieco G, Naci A, Versace S, Pacheco-Barrios K, Giannoni-Luza S, Barbieri S, Priori A, Bocci T. Effects of Transcutaneous Spinal Direct Current Stimulation (tsDCS) in Patients With Chronic Pain: A Clinical and

Neurophysiological Study. *Front Neurol.* 2021 Sep 6;12:695910. doi: 10.3389/fneur.2021.695910.

He Y, Sun Z, Jiang J, Yin X, Han J, Zhang Y, Zheng L. Spinal Cord Stimulation Attenuates Neural Remodeling, Inflammation, and Fibrosis After Myocardial Infarction. *Neuromodulation.* 2023 Jan;26(1):57-67. doi: 10.1016/j.neurom.2021.09.005.

Linderöth B, Gazelius B, Franck J, Brodin E. Dorsal column stimulation induces release of serotonin and substance P in the cat dorsal horn. *Neurosurgery.* 1992 Aug;31(2):289-96; discussion 296-7. doi: 10.1227/00006123-199208000-00014.

MARTULIAK, I.:Percepcia bolesti. In: Martuliak, I., Patofyziológia bolesti, Martimed, s.r.o. 2014, s. 176 - 178, ISBN 978-80-971753-0-6.

Naar J, Jaye D, Neuzil P, Doskar P, Malek F, Linderöth B, Lind G, Stahlberg M. Acute effect of spinal cord stimulation on autonomic nervous system function in patients with heart failure. *J Appl Biomed.* 2021 Sep;19(3):133-141. doi: 10.32725/jab.2021.012. Epub 2021 May 18.

Poláček H, Kozák J, Vrba I, Vrána J, Stancák A. Effects of spinal cord stimulation on the cortical somatosensory evoked potentials in failed back surgery syndrome patients. *Clin Neurophysiol.* 2007 Jun;118(6):1291-302. doi: 10.1016/j.clinph.2007.02.029. Epub 2007 Apr 23.

Rapčan R, Martuliak I, Lejčko J, Illés R, Krajčovič M, Kočan L. Neuromodulation techniques in the management of vertebrogenic pain syndromes. *Neurologie pro praxi.* 2019. č. 6, 433-438. ISSN 1213-1814.

Rapčan R, Mlaka J, Venglarčík M, Vinklerová V, Gajdos M, Illes R. High-frequency - Spinal Cord Stimulation. *Bratisl Lek Listy.* 2015;116(6):354-6. doi: 10.4149/bll_2015_067.

Rokyta R, Fricová J. Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain. *Physiol Res.* 2012;61(Suppl 2):S23-31. doi: 10.33549/physiolres.932392.

Strand N, D'Souza RS, Hagedorn JM, Pritzlaff S, Sayed D, Azeem N, Abd-Elsayed A, Escobar A, Huntoon MA, Lam CM, Deer TR. Evidence-Based Clinical Guidelines from the American Society of Pain and Neuroscience for the Use of Implantable Peripheral Nerve Stimulation in the Treatment of Chronic Pain. *J Pain Res.* 2022 Aug 23;15:2483-2504. doi: 10.2147/JPR.S362204. PMID: 36039168.

Song Z, Meyerson BA, Linderorth B. Spinal 5-HT receptors that contribute to the pain-relieving effects of spinal cord stimulation in a rat model of neuropathy. *Pain.* 2011 Jul;152(7):1666-1673. doi: 10.1016/j.pain.2011.03.012. Epub 2011 Apr 22. PMID: 21514998.

O'Brien AL, West JM, Saffari TM, Nguyen M, Moore AM. Promoting Nerve Regeneration: Electrical Stimulation, Gene Therapy, and Beyond. *Physiology (Bethesda).* 2022 Nov 1;37(6):0. doi: 10.1152/physiol.00008.2022. Epub 2022 Jul 12. PMID: 35820181.

ZOZNAM OBRÁZKOV

- Obrázok č.1: Spätnoväzbový efekt pulzovej tlakovej vlny na srdcovú frekvenciu
- Obrázok č.2 Autonómna regulácia cirkulácie a jej hlavných parametrov
- Obrázok č.3 Haynesova pyramída sily medicínskych dôkazov.
- Obrázok č.4 RTG zobrazenie pozície implantovaných hrudných SCS elektród pri refraktérnej angíne pectoris
- Obrázok č.5 Ilustračné zobrazenie pozície ultrazvukovej sondy a ihly
- Obrázok č.6 Sonografický obraz tkanív krku pri vizualizácii tkanív, pri blokáde ganglion stellatum.
- Obrázok č.7 Lokalizácia miesta vpichu pri blokáde ganglion stellatum pod RTG kontrolou
- Obrázok č.8 Šírenie sa kontrastu v pozícii ganglion stellatum pod RTG
- Obrázok č. 9 Hornerov syndróm po blokáde ganglion stellatum, pacient s KRBS hornej končatiny
- Obrázok č.10 Stimulácia baroreceptorov v arteria carotis communis
- Obrázok č. 11. Ultrazvukom navigovaný endoskop
- Obrázok č.12 Skiaskopická navigácia ihly pri hrudnej sympatikovej blokáde
- Obrázok č.13 Ultrazvuková vizualizácia interkostálneho priestoru
- Obrázok č.14 Skiaskopicky navigovaná blokáda interkostálneho nervu
- Obrázok č.15 A. Perioperačná kryoablácia interkostálnych nervov po minitorakotomickom výkone. B. Perkutánná kryoablácia interkostálneho nervu realizovaná hybridnou technikou
- Obrázok č.16 Šikmá projekcia zobrazujúca umiestnenie ihly pri splachnickej blokáde
- Obrázok č.17 Schéma bezpečného uloženia ihly v laterálnej projekcii pri splachnickej blokáde
- Obrázok č.18 Ventrálny pohľad pozície ihly pri blokáde plexus coeliacus
- Obrázok č.19 Dorzálny pohľad pozície ihly pri blokáde plexus hypogastricus
- Obrázok č.20 Ventrálny pohľad pozície ihly pri blokáde plexus hypogastricus
- Obrázok č.21 Bočný pohľad pozície ihly a šírenia kontrastu pri blokáde ganglion impar
- Obrázok č.22 Skiaskopicky navigovaná lumbálny sympatiková blokáda
- Obrázok č.23 Snímanie dolných končatín infračervenou kamerou
- Obrázok č.24 Vyšetrenie tkanivového kyslíka, monitoring a naloženie Clarkovej sondy
- Obrázok č.25 Schematické znázornenie symptómov, periodicity atakov a priebehu migrény
- Obrázok č.26 Schematické znázornenie symptómov, periodicity atakov a priebehu chronickej paroxyzmálnej hemikranie
- Obrázok č.27 Schematické znázornenie symptómov, periodicity atakov a priebehu klastrovej bolesti hlavy
- Obrázok č. 28 Schematické znázornenie anatómie fossa pterygopalatine
- Obrázok č. 29 Schematické znázornenie anatómie fossa pterygopalatina s ganglion sphenopalatinu
- Obrázok č.30 Intervenčný výkon bolokáda ganglion sphenopalatinum pod skiaskopickou navigáciou
- Obrázok č.31 Infiltrácia ganglion sphenopalatinum lokálnym anestetikom
- Obrázok č.31 Znázornenie umiestnenia elektród a stimulátora nervus vagus
- Obrázok č.32 A: Punkčná implantácia párových elektród miechového stimulátora B: Umiestnenie párových elektród miechového stimulátora v hrudnej oblasti chrbtice

Obrázok č.33 Umiestnenie solitárnej elektródy miechového stimulátora v hrudnej oblasti chrbtice

Obrázok č.34 Umiestnenie solitárnej elektródy miechového stimulátora v krčnej oblasti chrbtice

ZOZNAM TABULIEK

Tabuľka č.1: Prehľad efektorových funkcií autonómneho nervového systému

Tabuľka č.2 Systém hodnotenia prínosu/rizika.

ZOZNAM PRÍLOH

Príloha

Základná klasifikácia bolesti hlavy vypracovaná podľa Medzinárodnej spoločnosti pre bolesť hlavy (International Headache Society; IHS)

PRÍLOHY

Klasifikácia bolesti hlavy vypracovaná podľa Medzinárodnej spoločnosti pre bolesť hlavy (International Headache Society; IHS, 2023)

I. PRIMÁRNE BOLESTI HLAVY

1. Migréna
 - 1.1. Migréna bez aury
 - 1.2. Migréna s aurou
 - 1.3. Chronická migréna
 - 1.4. Komplikácia migrény
 - 1.5. Pravdepodobná migréna
 - 1.6. Epizodické syndrómy, ktoré môžu byť asociované s migrénou
2. Tenzný typ bolesti hlavy
 - 2.1. Málo frekventná epizodická forma tenzného typu bolesti hlavy
 - 2.2. Frekventná epizodická forma tenzného typu bolesti hlavy
 - 2.3. Chronická forma tenzného typu bolesti hlavy
 - 2.4. Pravdepodobný tenzný typ bolesti hlavy
3. Trigemínové autonómne bolesti hlavy (TACs)
 - 3.1. Cluster headache
 - 3.2. Paroxyzmálna hemikrania
 - 3.3. Krátko trvajúca jednostranná neuralgiformná bolesť hlavy
 - 3.4. Hemicrania continua
 - 3.5. Pravdepodobná trigeminálna autonómna bolesť hlavy
4. Ďalšie primárne bolesti hlavy
 - 4.1. Primárna bolesť hlavy pri kašli
 - 4.2. Primárna bolesť hlavy pri fyzickej záťaži
 - 4.3. Primárna bolesť hlavy spojená so sexuálnou aktivitou
 - 4.4. Primárna prudko nastupujúca bolesť hlavy (thunderclap headache)
 - 4.5. Bolesť hlavy po chladovom podnete
 - 4.6. Bolesť hlavy z vonkajšej kompresie
 - 4.7. Primárna bodavá bolesť hlavy
 - 4.8. Lokalizovaná okrsková bolesť hlavy (num mular headache)
 - 4.9. Hypnická bolesť hlavy
 - 4.10. Nové deň nej trvalé bolesti hlavy

II. SEKUNDÁRNE BOLESTI HLAVY

5. Bolesť hlavy v súvislosti s úrazom hlavy a/alebo krku
 - 5.1. Akútna bolesť hlavy v súvislosti s poranením hlavy
 - 5.2. Perzistujúca poúrazová bolesť hlavy
 - 5.3. Akútna bolesť hlavy v súvislosti s akceleračne deceleračným poranením krčného úseku chrčtice (whiplash injury)
 - 5.4. Perzistujúca bolesť hlavy v súvislosti s akceleračne deceleračným poranením krčného úseku chrčtice (whiplash injury)
 - 5.5. Akútna bolesť hlavy po kraniotomii
 - 5.6. Perzistujúca bolesť hlavy po kraniotomii
 6. Bolesť hlavy v súvislosti s cievnyim ochorením hlavy a/alebo krku
-

- 6.1. Bolesť hlavy v súvislosti s ischemickou CMP alebo tranzitorným ischemickým atakom (TIA)
 - 6.2. Bolesť hlavy v súvislosti s netraumatickým intrakraniálnym krvácaním
 - 6.3. Bolesť hlavy v súvislosti s neporušenou cievnu malformáciou
 - 6.4. Bolesť hlavy spôsobená vaskulitídou
 - 6.5. Bolesť hlavy spôsobená ochorením krčného úseku karotických a/alebo vertebrálnych tepien
 - 6.6. Bolesť hlavy spôsobená ochorením kraniálnych žíl
 - 6.7. Bolesť hlavy spôsobená iným akútnym vnútrolebečným ochorením mozgových tepien
 - 6.8. Bolesť hlavy a/alebo migrenóza aura v súvislosti s chronickou intrakraniálnou vaskulopatiou
 - 6.9. Bolesť hlavy v súvislosti s krvácaním do hypofýzy
 7. Bolesť hlavy vzniknutá v súvislosti s intrakraniálnym ochorením iného ako cievneho pôvodu
 - 7.1. Bolesť hlavy v súvislosti so zvýšením tlaku mozgovomiechového moku
 - 7.2. Bolesť hlavy v súvislosti so znížením tlaku mozgovomiechového moku
 - 7.3. Bolesť hlavy v súvislosti s neinfekčným zápalovým ochorením
 - 7.4. Bolesť hlavy v súvislosti s intrakraniálnym nádorom
 - 7.5. Bolesť hlavy v súvislosti s intratekálnou injekciou
 - 7.6. Bolesť hlavy v súvislosti s epileptickým záchvatom
 - 7.7. Bolesť hlavy v súvislosti s Chiariho malformáciou I. typu (CMI)
 - 7.8. Bolesť hlavy v súvislosti s iným nevaskulárnym intrakraniálnym ochorením
 8. Bolesť hlavy v súvislosti s farmakologicky účinnou látkou alebo s jej vysadením
 - 8.1. Bolesť hlavy v súvislosti s použitím alebo expozíciou účinnej látky
 - 8.2. Bolesť hlavy vyvolaná nadužívaním liečiv
 - 8.3. Bolesť hlavy vyvolaná vysadením farmakologicky aktívnych látok
 9. Bolesť hlavy v súvislosti s infekciou
 - 9.1. Bolesť hlavy v súvislosti s intrakraniálnou infekciou
 - 9.2. Bolesť hlavy v súvislosti so systémovou infekciou
 10. Bolesť hlavy v súvislosti s poruchami homeostázy
 - 10.1. Bolesť hlavy vyvolaná hypoxiou a/alebo hyperkapniou
 - 10.2. Bolesť hlavy v súvislosti s dialýzou
 - 10.3. Bolesť hlavy v súvislosti s arteriálnou hypertenziou
 - 10.4. Bolesť hlavy v súvislosti s hypotyreózou
 - 10.5. Bolesť hlavy v súvislosti s hladovaním
 - 10.6. Kardiálna bolesť hlavy
 - 10.7. Bolesť hlavy v súvislosti s inou poruchou homeostázy
 11. Bolesť hlavy alebo tváre v súvislosti s postihnutím lebky, krku, očí, uší, nosa, paranazálnych dutín, zubov, dutiny ústnej alebo iných tvárových alebo krčných štruktúr
 - 11.1. Bolesť hlavy v súvislosti s postihnutím lebečných kostí
 - 11.2. Bolesť hlavy v súvislosti s postihnutím krku
 - 11.3. Bolesť hlavy v súvislosti s ochorením očí
 - 11.4. Bolesť hlavy v súvislosti s ochorením uší
 - 11.5. Bolesť hlavy v súvislosti s ochorením nosa alebo paranazálnych dutín
 - 11.6. Bolesť hlavy v súvislosti s ochorením zubov alebo čeľuste
-

- 11.7. Bolesť hlavy v súvislosti s ochorením temporomandibulárneho kĺbu
- 11.8. Bolesť hlavy alebo tváre v súvislosti so zápalom štýlohyoidného väzu (Eaglesov syndróm)
- 11.9. Bolesť hlavy v súvislosti s iným ochorením lbi, krku, očí, uší, nosa, paranazálnych dutín, zubov, ústnej dutiny alebo iných tvárových alebo krčných štruktúr

- 12. Bolesť hlavy v súvislosti s psychiatrickou poruchou
- 12.1. Bolesť hlavy v súvislosti so somatizačnou (somatoformnou) poruchou
- 12.2. Bolesť hlavy v súvislosti s psychotickou poruchou

III. NEUROPATIA, Tvárové a iné bolesti hlavy

- 13. Kraniálna neuralgia a ďalšie tvárové bolesti
- 13.1. Bolesť vyvolaná poškodením alebo ochorením trojklaného nervu (trigeminu)
- 13.2. Bolesť vyvolaná poškodením alebo ochorením glos sopharyngeálneho nervu
- 13.3. Bolesť vyvolaná poškodením alebo ochorením intermediálneho nervu
- 13.4. Neuralgia nervi occipitalis (okcipitálna neuralgia)
- 13.5. Neck – tongue syndróme (syndróm šije – jazyk)
- 13.6. Bolesť optická (predtým retrobulbárna) neuritída
- 13.7. Bolesť hlavy v súvislosti s ischemickou léziou okohybných nervov
- 13.8. Tolosa-Huntov syndróm
- 13.9. Paratrigeminálny okulosympatický syndróm (Raederov syndróm)
- 13.10. Rekurentná bolesť oftalmoplegická neuropatia
- 13.11. Syndróm páľčivých úst alebo syndróm pálenia v ústach (glossodynne)
- 13.12. Perzistujúca idiopatická tvárová bolesť
- 13.13. Centrálna neuropatická bolesť

14. Iné bolesti hlavy

- 14.1. Bolesť hlavy inde neklasifikovaná (nesplňajúca žiadne z kritérií klasifikácie ICHD-3)
- 14.2. Bolesť hlavy nešpecifikovaná (nie je možné zaradiť do klasifikácie ICHD-3 pre nedostatok údajov o bolesti)

Literatúra

The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. [online]. Available from URL: <https://ichd-3.org/>.

Autonómny nervový systém v klinickej praxi

Vysokoškolský učebný text

Autori: MUDr. Ladislav Kočan, PhD., FIPP
MUDr. Dušan Rybár, PhD.
MUDr. Róbert Rapčan, FIPP, MBA, PhD.

Vydavateľ: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
Vydavateľstvo ŠafárikPress

Rok vydania: 2024
Počet strán: 145
Rozsah: 6,93 AH
Vydanie: prvé

DOI: <https://doi.org/10.33542/ANS-0304-3>
ISBN 978-80-574-0304-3 (e-publikácia)

