

Anatomska organizacija aferentnih vlakana vagusa u gastrointestinalnom traktu

Miličević, Hrvoje

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:483857>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-31**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Hrvoje Miličević

ANATOMSKA ORGANIZACIJA AFERENTNIH VLAKANA VAGUSA U

GASTROINTESTINALNOM TRAKTU

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Hrvoje Miličević

ANATOMSKA ORGANIZACIJA AFERENTNIH VLAKANA VAGUSA U
GASTROINTESTINALNOM TRAKTU

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Tanja Čelić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv. prof. dr. sc. Juraj Arbanas, dr. med.

2. Doc. dr. sc. Vanja Licul, dr. med.

3. Izv. prof. dr. sc. Tamara Šoić-Vranić, dr. med.

Rad sadrži 37 stranica i 45 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Prije svega zahvalio bih se mentorici, doc. dr. sc. Tanji Čelić, na nesebičnoj pomoći pri pisanju diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji, posebice roditeljima Mariji i Miroslavu, na neizmjerne podršci tokom cijelog školovanja.

Zahvalio bih se i svim svojim prijateljima i kolegama s kojima sam bio okružen tokom studiranja, uz vas su dani bili veseliji.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA	3
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU	4
3.1. VAGUS	4
3.1.1. O vagusu	4
3.1.2. Anatomija i topografija vagusnog živca.	5
3.1.3. Područje inervacije vagusnog živca.....	11
3.1.4 Gangliji vagusa	15
3.2. AFERENTNA VAGALNA VLAKNA GASTROINTESTINALNOG SUSTAVA 16	
3.2.1. Općenito o vagalnim aferentnim vlaknima.....	16
3.2.2 Podtipovi vagalnih aferentnih vlakana.....	17
3.2.3 Klinička primjena.....	23
4. RASPRAVA	27
5. ZAKLJUČAK	29
6. SAŽETAK	30
7. SUMMARY	31
8. LITERATURA	32
9. ŽIVOTOPIS	37

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

AgRP – engl. *Agouti-related protein*; Agouti-povezan protein

AŽS – autonomni živčani sustav

CKK – engl. *cholecystokinin*; kolecistokinin

CN – engl. *cranial nerve*; kranijalni živac

DRG - engl. *dorsal root ganglion*; spinalni ganglij

ECC – engl. *enteroendocrine cells*; enteroendokrine stanice

ENS – engl. *enteric nervous system*; crijevni živčani sustav

GIT – gastrointestinalni trakt

GLP1 – engl. *glucagon like peptide 1*; peptid 1 nalik glukagonu

GLP1R – engl. *glucagon-like peptide-1 receptor*; glukagonu sličan peptidni 1 receptor

GPR65 – engl. *G protein receptor 65*; G proteinski receptor 65

HbA1c – hemoglobin A1c, glikozilirani hemoglobin

ICC – engl. *interstitial Cajal cells*; intersticijske Cajalove stanice

IGLE – engl. *intraganglionar laminar endings*; intraganglionarni laminarni završeci

IMA – engl. *intramuscular arrays*; intramuskularni završeci

KMB – krvno-moždana barijera

MA – engl. *musocal afferents*; sluznični aferentni završeci

OXTR+ – engl. *oxytocin receptor*; oksitocinski receptor

SŽS – središnji živčani sustav

VNS – engl. *vagus nerve stimulation*; elektrostimulacija vagusnog živca

1. UVOD

Vagus, X. moždani živac, mješoviti je živac sastavljen od 20% eferentnih i 80% aferentnih vlakana. Eferentna kolinergična vlakna vagusa glavna su parasimpatička sastavnica autonomnog živčanog sustava (AŽS), no prenošenje i/ili posredovanje u prijenosu osjetnih informacija iz periferije tijela u mozak putem aferentnih vlakana također predstavlja važnu funkciju vagusnog živca (1). Aferentna vlakna vagusa provode osjetne informacije iz gastrointestinalnog trakta (GIT), srca, pluća, jetre i gušterače, dok su eferentna uključena u reguliranje motoričke funkcije prenošenjem informacija iz središnjeg živčanog sustava (SŽS) do visceralnih organa (2). Velika količina informacija koje vagus primi iz perifernih organa rezultira njegovom ulogom u kontroli širokog spektra fizioloških funkcija, poput kardiovaskularnog tonusa, respiracije, gastrointestinalnog motiliteta, probave, apsorpcije i osjećaja sitosti, ali i u upali (2).

Dvosmjerna komunikacija između mozga i gastrointestinalnog trakta, tzv. os crijeva-mozak (engl. *brain-gut axis*), temelji se na kompleksnom sustavu interakcija vagusa, simpatičkog, endokrinog i imunološkog sustava, uz utjecaj crijevne mikrobiote, kako bi se održala homeostaza gastrointestinalnog sustava. Crijevni živčani sustav (engl. *enteric nervous system*, *ENS*) proizvodi više od trideset neurotransmitera, a hormoni i peptidi koje ispušta u krvotok prelaze krvno-moždanu barijeru (KMB) i mogu djelovati sinergijski s vagusnim živcem, primjerice na regulaciju unosa hrane i apetita (3). Crijevni živčani sustav omogućava određen stupanj autonomije nad gastrointestinalnim funkcijama, poput motiliteta, sekrecije i apsorpcije, no središnji živčani sustav putem vanjskih signala regulira i modulira te funkcije. Simpatički živčani sustav ima pretežno inhibitorni utjecaj na gastrointestinalno mišićje i mukoznu sekreciju, istovremeno vazokonstrikcijom regulirajući protok krvi. Nasuprot tome, parasimpatički sustav pruža i ekscitatornu i inhibitornu kontrolu nad funkcijom GIT-a, što sugerira složeniju homeostatsku regulaciju (4).

Vagusni osjetni putevi omogućavaju prijenos signala iz visceralnih završetaka u crijevima kroz vagalne ganglije, gdje su locirana tijela osjetnih stanica, do moždanog debla. Visceralna projekcija vagalnih aferentnih vlakana široko je rasprostranjena u gornjem gastrointestinalnom sustavu, dok im gustoća opada pri spuštanju u donji dio. Donji dio GIT-a gusto je pokriven spinalnim aferentnim vlaknima, čija su stanična tijela u spinalnom gangliju (engl. *dorsal root ganglion, DRG*). Stanična tijela vagalnih aferentnih vlakana GIT-a smještena su u nodoznim ganglijima. Glavna uloga ovoga puta je prijenos signala hranom pobuđenih podražaja u GIT-u (5). Nadalje, vagalna aferentna vlakna također stvaraju direktne monosinaptičke veze i indirektno interakcije (putem neurona 2. reda) s eferentnim vlaknima u nucleus tractus solitarii, kako bi regulirali vagovagalni refleks. Vagalna eferentna vlakna, čija su stanična tijela smještena u stražnjoj motornoj jezgri vagusa, provode signale iz mozga u crijeva, koordinirajući motorički odgovor za održanje probavne funkcije (5).

Vagalna aferentna vlakna imaju veliku ulogu u regulaciji fizioloških funkcija GIT-a. Istraživanja su pokazala da podraživanje želučanih vagalnih aferentnih vlakana inicira nekolicinu vagusom posredovanih refleksa, uključujući potiskivanje uzimanja hrane, inhibiciju pražnjenja želuca, stimulaciju lučenja želučane kiseline i gušteračinih sokova. Vagalna aferentna vlakna mogu biti stimulirana rastezanjem želuca, nizom crijevnih hormona oslobođenih iz enteroendokrinih stanica kao odgovor na unos hrane ili se mogu izravno podražiti hranjivim tvarima poput glukoze, soli ili masnim kiselinama u crijevima (6).

2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada pobliže je prikazati anatomiju i topografiju vagusnog živca, s posebnim osvrtom na aferentna vlakna u gastrointestinalnom sustavu. Cilj je ovoga rada opisati tipove i funkciju aferentnih vlakana vagusa u GI traktu te njihovu potencijalnu primjenu u klinici.

3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

3.1. VAGUS

3.1.1. O vagusu

Vagus, X. moždani živac, sastoji se od eferentnih i aferentnih vlakana čije područje inervacije obuhvaća glavu, vrat, grudnu i trbušnu šupljinu. Inervira brojne visceralne organe i mišiće, poput ždrijela, grkljana, srca, pluća, glatku muskulaturu bronha i crijeva (7, 8). Vagusni živac potječe iz produljene moždine, a lubanjsku šupljinu napušta kroz jugularni otvor (9). Nakon što prošavši kroz jugularni otvor napusti lubanjsku šupljinu, prolazi kroz vrat unutar karotidne vezivne ovojnice, zatim kroz stražnji medijastinum grudne šupljine te se naposljetku, prošavši kroz ošit, široko rasprostire po gastrointestinalnom sustavu (10). Vagus je najduži kranijalni živac, čije ime zbog složenosti puteva kojima doseže ciljne organe za inervaciju prevedeno s latinskog znači "lutajući živac". Vagusni živac i njegove centralne veze služe kao „nesvjesni unutarnji mozak” koji sabire „osjećaje” iz tijela i osigurava metaboličku homeostatsku regulaciju različitih organa. Kontrolira brzinu otkucaja srca, vaskularni otpor i krvni tlak, promjer dišnih puteva, disanje i hranjenje. Radi njegove uključenosti u rad autonomnog živčanog, kardiovaskularnog, respiratornog, gastrointestinalnog, imunološkog i endokrinog sustava, naziva se „Velikim lutajućim zaštitnikom” (11, 12). Vagus je mješoviti živac građen od somatomotornih, osjetnih i velike količine parasimpatičkih vlakana. 80-90% živca čine aferentna (osjetna) vlakna, dok eferentna čine udio od svega 10-20%. Vagusni je živac glavni živac parasimpatičkog dijela autonomnog živčanog sustava. Parasimpatički dio autonomnog živčanog sustava naziva se još i kraniosakralni sustavom, a čine ga kranijalni živci III., VII., IX. i X. (*engl. cranial nerves, CNs*) i spinalni živci iz predjela sakruma (S2-S4) (7, 12).

Jezgru vagusnog živca čine četiri jezgre smještene u produljenoj moždini. Tri su glavne jezgre: stražnja motorna jezgra vagusa, ambiguusna i jezgra solitarnog traktusa. Četvrta jezgra, spinalna trigeminalna jezgra (*spinal trigeminal nucleus*), većinu informacija prima putem

trigeminalnog živca (CNs V), a samo mali dio informacija ulazi putem vagusa (13). Od stražnje motorne jezgre vagusa potiču visceralna eferentna vlakna putem kojih parasimpatičke informacije dopiru do srca i pluća. Ta vlakna također sudjeluju u inervaciji glatke muskulature i žlijezda gastrointestinalnog trakta. (13). Stražnja motorna jezgra putem aferentnih vlakana prima informacije iz sluznice ždrijela, grkljana, dušnika, jednjaka, srca i probavnog trakta zaključno s poprečnim debelim crijevom (12, 14). U ambiguusnoj jezgri smještena su tijela stanica motornih vlakana koja inerviraju ipsilateralnu muskulaturu mekog nepca, ždrijela, intrinzičnu muskulaturu grkljana i gornjeg dijela jednjaka. Odgovorna je prvenstveno za procese gutanja i govora, a smještena je unutar retikularne formacije produljene moždine. (15) Jezgra solitarnog traktusa jezgra je u kojoj završavaju vlakna koja provode osjet okusa, a to su vlakna triju kranijalnih živaca (CNs VII, IX i X) (12). Spinal trigeminalna jezgra izdužena je siva masa koja se spušta kroz produljenu moždinu i prima informacije o grubom osjetu boli i temperaturi iz tvrde moždane ovojnice (smještene u stražnoj lubanjskoj jami), vanjskog uha i sluznice grkljana (7, 12).

3.1.2. Anatomija i topografija vagusnog živca.

Ishodište jezgara od kojih potiču vlakna vagusnog živca nalazi se u moždanom deblu, točnije u produljenoj moždini. Moždano je deblo najkaudalniji dio mozga. Pruža se kontinuirano kaudalno prema leđnoj moždini, a rostralno prema međumozgu (lat. *diencephalon*). Sastoji se od tri dijela, koji idući od kranijalno prema kaudalno jesu: srednji mozak (lat. *mesencephalon*), most i produljena moždina. U moždanom deblu smještene su jezgre svih moždanih živaca, izuzev njušnog (CN I), vidnog (CN II) te jednog dijela jezgara akcesornog živca (CN XI) (16). Produljena moždina spaja leđnu moždinu i most, a ta je veza smještena u razini velikog otvora (lat. *foramen magnum*). Na prednjoj površini produljene moždine nalazi se prednja središnja fisura, koja se nastavlja kontinuirano prema dole u prednju središnju fisuru leđne moždine. Sa svake strane medijane fissure nalaze se dvije izbočine nazvane piramide, čije je izbočenje

zapravo posljedica prolaska aksona iz precentralne vijuge kore mozga do sive tvari leđne moždine, što se naziva kortikospinalnim putem. Bočno i straga od piramida nalaze se dva ovalna i dugačka izbočenja, zvana olive, za čiji je ovalan oblik odgovorna olivarna jezgra smještena ispod izbočenja. U brazdi koja se nalazi iza ovalnih izbočenja izbijaju korijeni glosofaringealnog, vagusnog i kranijalnog dijela akcesornog živca, od kojih živci dalje nastavljaju svoj put, napustivši moždano deblo. U produljenoj moždini smještene su jezgre četiriju moždanih živaca (CNs IX, X, XI i XII). Sam je položaj jezgri takav da su najmedijalnije smještene jezgre od kojih polaze somatomotorna vlakna koja sudjeluju u inervaciji poprečnoprugaste muskulature, zatim one jezgre od kojih polaze visceromotorna parasimpatička vlakna koja prenose impulse do glatke muskulature i žlijezda, nakon njih jezgre koje primaju informacije putem visceroaferentnih i najlateralnije somatoaferentnih vlakana (17). Vagusni je živac mješoviti živac sastavljen od motornih, osjetnih i parasimpatičkih vlakana. Njegova živčana vlakna počinju ili završavaju na nekoj od četiriju jezgara koje su smještene u produljenoj moždini. (7)

Ambiguusna jezgra, glavna motorna jezgra, smještena je u dubini produljene moždine unutar retikularne formacije (17). Ona je zajednička jezgra od koje polaze eferentna motorna vlakna glosofaringealnog i vagusnog živca, a ime je dobila po tome što ju je teško locirati u pojedinim vrstama (15). Aksoni stanica ambiguusne jezgre motorno inerviraju mišiće koji sudjeluju u procesima gutanja i fonacije. Ambiguusna jezgra daje motorna eferentna vlakna koja u sklopu vagusnog živca inerviraju mišiće mekog nepca, grkljana, ždrijela, kao i vlakna putem kojih su inervirani stilofaringealni mišić i konstriktori ždrijela od strane glosofaringealnog živca (15). Od nje također počinje dio vlakana koja zajedno s vlaknima iz gornjih dijelova kralježnične moždine sudjeluju u izgradnji akcesornog živca (13). Tvori više veza sa susjednim jezgrama moždanog debla, radi koordinacije gutanja i kašljanja (10).

Stražnju motornu jezgru vagusa prvotno je opisao Stilling 1843. godine, a predstavlja najveći izvor parasimpatičkih preganglionarnih neurona smještenih u donjem dijelu moždanog debla. Njezina je točna pozicija dorzomedijalni kaudalni dio produljene moždine; zauzima dorzolateralan položaj u neposrednoj blizini središnjeg kanala. U njoj završavaju brojna mijelinizirana i nemijelinizirana vagusna aferentna vlakna s periferije, ali i podražaji iz struktura SŽS-a (18). Od neurona stražnje motorne vagusne jezgre polaze pretežito visceroeferentna motorna vlakna koja, između ostalog, inerviraju glatku muskulaturu srca, dušnika, jednjaka, želuca, jetre, gušterače i proksimalnog dijela crijevnog trakta sve do lijevog zavoja debelog crijeva (17). Od visceroeferentnih motornih vlakana neurona stražnje motorne jezgre 80% otpada na preganglionarna vlakna koja inerviraju organe GIT-a. Eferentna komponenta stražnje motorne jezgre, koja je odgovorna za inervaciju organa abdomena, organizirana je u serije uzdužno posloženih podjedinica koje odgovaraju posebnim ograncima abdominalog dijela vagusa (18). Osim što prima aferentna vlakna koja vode osjetne podražaje iz kože stražnje i donje stijenke vanjskog slušnog hodnika, sluznice ždrijela, grkljana, dušnika, jednjaka, želuca, crijeva i drugih organa, na njoj završavaju brojna vlakna koja vode podražaje iz drugih dijelova središnjega živčanog sustava. To su primjerice informacije koje stižu iz područja kore inzule, amigdale, paraventrikularne hipotalamičke jezgre, lateralne hipotalamičke jezgre, dorzomedijalne hipotalamičke jezgre, središnje sive tvari srednjega mozga, A5 kateholaminske grupe stanica, nuklearnog solitarnog traktusa te retikularne tvari produljene moždine (12).

Jezgra solitarnog traktusa vertikalni je stupac sive tvari u dorzomedijalnom dijelu produljene moždine, u kojem završavaju brojna klupka mijeliniziranih živčanih vlakana. Prima okusne informacije iz prednjih dviju trećina jezika putem chorde tympani (grane facijalnog živca), stražnje trećine jezika putem glosofaringealnog živca, a iz područja korijena jezika ispred grkljanskog poklopca putem vagusa (13). Jezgra solitarnog traktusa putem vlakana glosofaringealnog živca prima informacije od mehanoreceptora i kemoreceptora smještenih u

karotidnom tijelu i karotidnom sinusu, a putem vagusnih vlakana prima informacije iz aortnog tjelešca i sinuatrijskog čvora (12, 13). Ima važnu ulogu u brojnim refleksima, kao što su refleks kašlja, karotidnog sinusa i povraćanja. Način na koji sudjeluje u refleksu povraćanja je sljedeći: informacija u samu jezgru dolazi iz areje postreme, vestibularnog sustava i GIT-a. Primivši signale koji potiču refleks povraćanja, prosljeđuje ih dalje u druge jezgre produljene moždine: stražnju motornu jezgru vagusa, ambiguusnu jezgru te rostralni dio produljene moždine, za koordinaciju procesa povraćanja. U suštini, jezgra solitarnog traktusa primarna je i najveća nakupina sive tvari, u kojoj završavaju vlakna koja provode visceralne aferentne informacije iz tijela, dok je jezgra trigemina najveća jezgrena nakupina u kojoj završavaju vlakna koja provode somatska aferentna vlakna iz područja glave i lica (13).

Jezgra spinalnog trigeminalnog traktusa izdužena je siva masa koja se spušta kroz produljenu moždinu do drugog vratnog segmenta (12). Prima informacije o dubokom osjetu dodira, boli i temperature. Informacije stižu s područja vanjskog uha (ušne školjke), tvrde moždane ovojnice stražnje lubanjske jame te dijela sluznice grkljana (7, 13).

Moždano deblo filamenta vagusa napuštaju na lateralnoj površini leđne moždine, kaudalnije od vlakana glosofaringealnog živca, a zatim zajedno sa njima prolaze kroz jugularni otvor gdje probijaju tvrdi moždani ovojnicu (7, 12). U jugularnom otvoru, i neposredno ispod njega smještena su dva ganglija povezana s vagusnim živcem: gornji (jugularni) i donji (nodozni) ganglij (7). Prošavši kroz jugularni otvor, desni i lijevi vagus spuštaju se unutar karotidne vezivne ovojnice okomito prema korijenu vrata (14). Karotidna ovojnica, vezivna opna s bitnom ulogom u zaštiti struktura koje se unutar nje nalaze, olakšava im prolazak iz grudne šupljine kroz vrat u područje glave i lica. Unutar karotidne ovojnice nalaze se zajednička i unutarnja karotidna arterija, unutarnja jugularna vena i vagusni živac. Smještena je u vratu, iza sternokleidomastoidnog mišića, te predstavlja dio duboke vratne fascije. Pruža se od vrha sternuma i prvog rebra sve do baze lubanje (19). Unutar karotidne ovojnice odnosi su takvi da

se jugularna vena nalazi lateralno od karotidne arterije, dok je vagusni živac smješten iza obiju struktura, iako treba uzeti u obzir moguću prisutnost različitih anatomskih varijacija (19, 20).

Od mjesta gdje korijeni živca napuštaju produljenu moždinu do gornjeg otvora grudnog koša vagusni živac sa svojim granama pokazuje simetrične odnose (21). Aurikularni ogranak koji izlazi iz gornjeg (jugularnog) ganglija usmjerava se lateralno kroz mastoidni kanalić te putem timpanomastoidnog procijepa završava u koži stražnje i donje stijenke vanjskog slušnog hodinika (12). Ždrijelna grana, putujući između unutarnje i vanjske karotidne arterije, ulazi u ždrijelo na gornjoj granici srednjeg konstriktornog mišića, a zatim se njezini ogranci putem ždrijelnog pleksusa pružaju do ždrijelne i nepčane muskulature (8, 14). Gornji grkljanski živac napušta deblo vagusa distalno od ždrijelne grane i spušta se lateralno uz ždrijelo, naprijed prema grkljanu. U području karotičnog trokuta u dubini s medijalne strane križa unutarnju i vanjsku karotidnu arteriju te se dijeli u 2 grane. Vanjska se grana spušta po vanjskoj strani grkljana do krikotireoidnog mišića, dok unutarnja grana zajedno s gornjom grkljanskom arterijom prolazi kroz tireohoidnu membranu i ulazi u grkljan, u područje iznad glasnica. Jedan sitniji ogranak unutarnje grane gornjeg laringealnog živca pruža se do okusnih tjelešaca smještenih na korijenu jezika, ispred grkljanskog poklopca (8, 9, 12). Gornji srčani ogranci napuštaju deblo vagusnog živca ispod nodoznog ganglija ili izlaze iz gornjeg grkljanskog živca, da bi uzduž većih arterija odveli parasimpatička vlakna do srčanog živčanog spleta smještenog oko luka aorte (12). Ispod razine potključne arterije smjer i odnosi desnog i lijevog vagusa bitno se razlikuju (14). Na desnoj se strani povratni grkljanski živac odvaja od debla vagusa nakon što vagusni živac ukriža potključnu arteriju s prednje strane (14, 21). Nakon što napusti deblo živca, desni povratni grkljanski živac obilazi potključnu arteriju s donje i stražnje strane i zatim se usmjerava kranijalno prema grkljanu, prolazeći brazdom između dušnika i jednjaka. Kada dođe u blizinu donjeg pola štitnjače ukrsti donju tireoidnu arteriju te se nastavlja penjati uz medijalnu površinu reznja štitnjače prema grkljanu, u koji kao donji povratni živac ulazi iza krikotireoidnog zgloba

(12). Lijevi povratni grkljanski živac odvaja se od debla vagusa nakon križanja aortnog luka, prolazeći ispod arterioznog ligamenta, a zatim obilazi aortu i zavija natrag prema gore, kao i desni povratni živac uložen u brazdi između dušnika i jednjaka (14). U brazdi između dušnika i jednjaka, i lijevi i desni povratni grkljanski živac daju pobočne ogranke, koji sudjeluju u inervaciji obaju organa. Također se i donji srčani ogranci odvajaju jednako na obje strane iz početnog dijela povratnog grkljanskog živca, ali i iz susjednog odsječka samog vagusa, a oni se dalje kao istoimeni ogranci iz gornjeg grkljanskog živca usmjeruju u srčani splet (lat. *plexus cardiacus*) smješten oko luka aorte (12, 21).

Na ulasku u grudnu šupljinu valja obratiti pozornost na tri mjesta bitna za topografiju torakalnog vagusa. Prvo je mjesto već spomenuto križanje potključne arterije s desne strane, a s lijeve aortnog luka. Druga dva mjesta jesu: križanje živca s plućnim korijenom te njegov pristup na jednjak (21). Distalno od mjesta izlazišta obaju povratnih živaca vagus je građen isključivo od parasimpatičkih vlakana (12). Desni vagus, nakon što ukriža potključnu arteriju s prednje strane, u grudnu šupljinu nastavlja prolazeći sa stražnje strane brahiocefaličnog debla. Dalje se spušta prolazeći s desne strane dušnika do trenutka nailaska na plućni korijen, kojeg obilazi sa stražnje strane (9). Na mjestu križanja plućnog korijena daje ogranke za desni plućni živčani splet, a zatim pristupa na stražnju stranu jednjaka (21). Lijevi vagus ulazi u grudnu šupljinu prolazeći između lijeve zajedničke karotidne i lijeve potključne arterije. Nakon što ukriža aortu s prednje strane, nastavlja se spuštati kroz medijastinum prolazeći s lijeve strane dušnika do lijevog plućnog korijena. Također zaobilazi korijen sa stražnje strane i na tome mjestu daje ogranke za formiranje lijevog plućnog živčanog spleta. Nastavlja se dalje spuštati medijalno prema jednjaku, na koji pristupa s prednje strane (9, 21). Pristupivši na prednju i stražnju stranu jednjaka, oba vagusa daju završne ogranke za formiranje jednjačnog živčanog spleta. Iz jednjačnog živčanog spleta formiraju se na prednjoj i stražnjoj strani jednjaka dva snopa živčanih vlakana, prednji i stražni vagalni snop živčanih vlakana. Oba živčana snopa sadrže

vlakna lijevog i desnog vagusa (21). Ti se snopovi usporedno s jednjakom spuštaju u trbušnu šupljinu, u koju ulaze zajedno s jednjakom, prolazeći kroz jednjačni otvor u dijafragmi. Prednji vagusni trunkus prelazi na prednju, a stražnji na stražnju stranu želuca i brzo završavaju, dijeleći se u terminalne ogranke. Iz prednjeg vagusnog trunkusa želučani ogranaci idu na prednju stijeku želuca, a jetreni u jetru. Stražnji vagusni trunkus također daje želučane ogranke, koji za razliku od želučanih ogranka prednjeg trunkusa idu na stražnju stijenu želuca. Dalje je teško pratiti tijek živca, ali se od stražnjeg vagalnog trunkusa odvajaju celijačni ogranaci kao parasimpatički korijeni celijačnog živčanog spleta (14, 21). Celijačni živčani splet glavni je splet za inervaciju organa trbušne šupljine, a nalazi se ispred trbušnog dijela aorte, oko izlazišta arterijskog celijačnog debla i gornje mezenterične arterije. Pruža se kranijalno do aortalnog otvora dijafragme, kaudalno do mjesta izlazišta bubrežne arterije, a lateralno do blizine nadbubrežnih žlijezda. Prema gore anastomozira sa živčanim spletom grudne aorte, dok se dolje nastavlja u intermezenterični živčani splet. Njegovi ogranaci formiraju sekundarne živčane spletove, koji prateći grane abdominalne aorte dolaze do organa abdominalne šupljine irigiranih tih žilama (21).

3.1.3. Područje inervacije vagusnog živca

Područje inervacije vagusa široko je i obuhvaća glavu, vrat, grudnu i trbušnu šupljinu. Eferentnim somatomotornim vlaknima inervira sve prugaste mišiće ždrijela i grkljana, izuzev stilofaringealnog mišića inerviranog glosofaringealnim živcem te mišića zatezivača mekog nepca inerviranog mandibularnom granom trigeminalnog živca. Motorna vlakna napuštaju deblo živca putem triju grana (8). Ždrijelna grana provodi motorne ogranke, koji zajedno s ograncima istomenih grana glosofaringealnog živca i vratnog dijela simpatičkog lanca (lat. *truncus sympathicus*) tvore ždrijelni živčani splet smješten na vanjskoj strani ždrijela, odgovoran za senzomotornu inervaciju sluznice i mišića ždrijela te motornu inervaciju mišića mekog nepca, izuzev navedenog mišića zatezivača mekog nepca (8, 12). Gornji laringealni

živac napušta deblo distalno od ždrijelne grane te se dijeli na vanjsku i unutarnju granu. Vanjska grana daje ogranke za krikotireoidni mišić, dok unutarnja grana inervira sluznicu supraglotičkog prostora sve do razine glasnica (8, 9). Jedan je ogranak gornje grkljanske grane odgovoran za prijenos okusnih podražaja s područja korijena jezika ispred grkljanskoga poklopca (12). Motorni ogranaci povratnog grkljanskog živca odgovorni su za inervaciju komplementne intrinzične muskulature grkljana, izuzev krikotireoidnog mišića, koji je inerviran od vanjske grane gornjeg grkljanskog živca. Osjetni podražaj iz sluznice ispod glasnica provodi se posredstvom povratnih grkljanskih živaca, dok su u provođenje informacija iz glotičnog područja uključena oba živca, gornji grkljanski (unutrašnjom granom) te povratni grkljanski živac (8, 9).

Vagus sadrži mnoštvo parasimpatičkih vlakana, što ga čini glavnim živcem parasimpatičkog odsječka perifernog živčanog sustava (7). Dok jedan dio parasimpatičkih vlakana pristupa ciljnim područjima inervacije putem nekih od nabrojanih grana, koje provode motorna i senzibilna vlakna, drugi i ujedno veći dio nastavlja samostalno putovati do organa trbušne šupljine nakon što se od debla vagusa odvoje desni i lijevi povratni grkljanski živac (12). Prvi dio parasimpatičkih vlakana odvaja se direktno od debla, netom ispod nodoznog ganglija, a drugi izlazi iz gornjeg grkljanskog živca. Ta vlakna formiraju gornje srčane ogranke i čine, uz donje srčane ogranke koji izlaze iz početnog dijela povratnog grkljanskog živca i susjednog dijela vagusa, parasimpatičke korijene srčanog živčanog spleta (12, 21).

Srčani živčani splet spada u prevertebralne spletove, a smješten je oko aortnog luka. Simpatički korijen toga spleta čine ogranaci vratnog dijela simpatičkog lanca, dok parasimpatičke korijene čine navedeni gornji i donji srčani ogranaci. Dio vlakana srčanog živčanog spleta impulse za inervaciju srca prenosi putem sekundarnih spletova, lijevog i desnog koronarnog srčanog spleta, koji prate put koronarnih arterija. Drugi se dio vlakana srčanog spleta u obliku izravnih ogranaka usmjerava u stijenke srca. Sam utjecaj vagusa na srce usporavanje je frekvencije srca

i vazokonstrikcija koronarnih arterija. U sklopu parasimpatičkih korijena putuju i osjetna vlakna, vodeći osjetne podražaje iz srca u centralne živčane organe (21).

U sklopu gornjih srčanih ogranaka jedan ogranak vagusa vodi podražaje iz presoreceptornog područja zvanog aortno tjelešće, smještenog na aortnom luku. Drugo presoreceptorno područje na mjestu je proširenja završetka zajedničke i početka unutarnje karotidne arterije i iz njih podražaj provodi ogranak glosofaringealnog živca. Treće je područje na početku lijeve plućne arterije. Na spomenutim mjestima živčana su vlakna obilato razgranata u slobodne živčane završetke. Kod povišenog krvnog tlaka aferentni krak refleksnog luka vodi podražaj u produljenu moždinu, iz koje eferentnim krakom dolaze podražaji koji dovode do vazodilatacije arterija i usporenja frekvencije srca (12).

Brnohalni ogranci koji formiraju plućni živčani splet nakon što vagus ukriža korijen pluća sa stažnje strane, odgovorni su za bronokonstrikciju, odnosno kontrakciju glatke muskulature stijenke bronha, koja dovede do njihova suženja (21).

Nakon što ukrižaju plućne korijene sa stražnje strane, vlakna vagusa dolaze na prednju i stražnju stranu jednjaka i formiraju jednjačni živčani splet (lat. *truncus vagalis*), čiji ogranci inerviraju glatku muskulaturu jednjaka i potiču peristaltiku jednjaka. Iz spleta zatim nastaju dva vagalna trunkusa, prednji i stražnji, koji kroz jednjačni otvor u dijafragmi dolaze u trbušnu šupljinu (9, 14, 22). Bolus hrane u orofaringealnoj regiji aktivira centar za gutanje u mozgu, koji započinje odašiljanje signala posredovanih vagusom odgovornih za kontrakcije prugaste i glatke muskulature jednjaka (22). Jednjak je u svome početnom gornjem dijelu građen od poprečnoprugastih mišićnih vlakana, koja inerviraju motorna vlakna iz ambiguusne jezgre. Nakon križanja broha javljaju se glatka vlakna u kružnom sloju, da bi od donje polovice mišićnicu jednjaka tvorila samo glatka muskulatura (15, 21).

Prednji i stražnji vagusni trunkus, kao i njihovi završni ogranci, odgovorni su za parasimpatičku inervaciju želuca i drugih organa trbušne šupljine. Nakon što daje nekoliko manjih ogranaka za inervaciju abdominalnog dijela jednjaka i kardijačne regije želuca, prednji se vagusni trunkus podijeli u nekoliko glavnih grana s direktnom opkrbom gornjeg dijela male krivine; kao takve ne ulaze u sastav živčanog spleta te se mogu izolirati (23).

Iz stražnjeg vagalnog trunkusa izlaze želučani ogranci za inervaciju stražnje strane želuca i završni celijačni ogranci, koji čine parasimpatičke korijene celijačnog živčanog spleta (21). Celijačni živčani splet, sačinjen od simpatičkih i parasimpatičkih neurona i njihovih simpatičkih odnosno parasimpatičkih korijena, osnovni je splet za inervaciju organa trbušne šupljine. U sastav simpatičkih korijena ulaze ogranci simpatičkog lanca, izlazeći od šestog do jedanaestog grudnog ganglija, te grane gornjih lumbalnih ganglija. Parasimpatičke korijene izgrađuju završni ogranci stražnjeg vagalnog trunkusa (celijačni ogranci), spuštajući se u živčani splet uzduž lijeve želučane arterije. Celijačnim spletom također prolaze i aferentna vlakna (21). Ovisno o njihovoj ulozi, razlikujemo nekoliko tipova vlakana tog spleta: 1. visceromotorna vlakna za inervaciju glatke muskulature visceralnih organa, 2. sekretorna vlakna za inervaciju žlijezda, 3. vazomotorna vlakna koja inerviraju krvne žile i 4. aferentna vlakna koja provode interoceptivne podražaje, za reflekse, a samo djelomično dolaze do svijesti (21).

Vlakna celijačnog spleta dalje se pružaju zrakasto na sve strane i izgrađuju sekundarne živčane spletove koji prate neizravne i izravne grane trbušne aorte. Putem grana trbušne aorte dolaze do utrobnih organa s njihovom irigacijom. Neparni sekundarni živčani spletovi su želučani, slezenski, jetreni te gornji mezenterični živčani splet, a parni nabubrežni živčani splet, bubrežni i testikularni, odnosno ovarijski za spolnu žlijezdu (21).

Parasimpatička inervacija jetre i žučnog mjehura odvija se putem jetrenog živčanog plexusa, ali dio vlakana odvojenih od prednjeg vagalnog trunkusa kao jetreni ogranci dolazi direktno do

jetre kroz mali omentum (21). Gušterača parasimpatička vlakna prima putem triju sekundarnih spletova. Vlakna mu dovode jetreni, slezenski i gornji mezenterični splet (21). Na želudac parasimpatički podražaji dolaze putem želučanih ogranaka, koji izlaze iz prednjeg i stražnjeg vagalnog trunkusa. Parasimpatički podražaj pojačava peristaltičko gibanje i sekreciju želučanih žlijezda (21). Slezenski živčani splet daje vlakna za parasimpatičku inervaciju slezene, iako ona još nije sa sigurnošću utvrđena (21). Bubrežni i abdominalni dio mokraćovoda parasimpatička vlakna primaju putem bubrežnog živčanog spleta; podražaj parasimpatikusa pospešuje peristaltičke kretnje mokraćovoda (21). Nadbubrežni živčani splet donosi vlakna koja sudjeluju u inervaciji nadbubrežne žlijezde (21).

Najveće područje parasimpatičke inervacije od sekundarnih spletova otpada na gornji mezenterični živčani splet. Ono obuhvaća tanko, debelo i slijepo crijevo sve do lijevog zavoja debelog crijeva. Parasimpatikus potiče kontrakciju crijevne glatke muskulature, a osim toga aferentna parasimpatička vlakna služe osjetu rastezanja i napetosti crijevne stijenke, vodeći podražaj putem vagusnog živca u mozak (21).

3.1.4 Gangliji vagusa

U samom jugularnom otvoru i ispod njega smjestila su se dva ganglija povezana s vagusnim živcem. To su gornji (jugularni) ganglij i donji (nodozni ganglij) (7, 14). Oba se ganglija nalaze unutar ovojnice vagusnog živca (24). Unutar oba ganglija smještene su pseudounipolarne stanice, što znači da nema sinaptičkog prijenosa informacija unutar tih ganglija. Aksoni pseudounipolarnih stanica podijeljeni su u dva kraka: periferni koji provodi informaciju s periferije do ganglija te centralni koji podražaj dalje vodi u jezgre SŽS-a (7). Taj kompleks ganglija sadrži neurone kojima pripadaju somatosenzorna i viscerosenzorna vlakna iz različitih ciljnih područja, od kože glave pa sve do unutarnjih organa. U jugularnom gangliju nalaze se neuroni koji provode somatski osjet prvenstveno iz vanjskog uha, dok su u nodoznom gangliju smješteni pretežito oni neuroni povezani s refleksnom kontrolom organske funkcije i

homeostaze tijela kroz aktivaciju AŽS-a (7, 24). Zahvaljujući raznolikim funkcijama, vagalni neuroni sposobni su primiti i reagirati na razne podražaje, uključujući istežanje, pritisak i štetne temperaturne, kemijske i upalne medijatore (24).

Osim navedenih ganglija, postoje i intramuralni gangliji koji su ime dobili zbog svog smještaja u blizini ili u samoj stijenci organa kojeg inerviraju. Preganglionarna parasimpatička vlakna počinju od neurona smještenih u stražnjoj motornoj vagusnoj jezgri i putuju sve do organa kojeg inerviraju; prolaze kroz jugularni i nodozni ganglij bez stvaranja sinapsi. Kada dođu do neurona smještenih u intramuralnim ganglijima, dolazi do sinaptičkog prijenosa informacija, koje dalje putem kraćih postganglionarnih vlakana dolaze do ciljnog mjesta inervacije (7).

3.2. AFERENTNA VAGALNA VLAKNA GASTROINTESTINALNOG SUSTAVA

3.2.1. Općenito o vagalnim aferentnim vlaknima

Vagalna aferentna vlakna primaju osjetne informacije putem visceralnih završetaka i prenose ih dalje kroz vagalne ganglije, u kojima su smještena tijela stanica, do moždanog debla gdje im put završava. Gustoća vagalnih aferentnih vlakana opada kako se trakt približava lijevom zavoju debelog crijeva. Tijela aferentnih vagalnih vlakana GIT-a smještena su uglavnom u donjem gangliju. Ta su aferentna vlakna zapravo periferni krak aksona pseudounipolarnih neurona nodoznog ganglija; došavši do ganglija, ne stvaraju sinapse, već nastavljaju dalje kao centralni krak u moždano deblo do jezgrara solitarnog traktusa (5, 7).

Periferna vagalna aferentna vlakna specijalizirana su za detekciju mehaničkih i kemijskih podražaja u GIT-u, pobuđenih uzimanjem hrane. Ti signali prenose se do moždanog debla i zatim procesuiraju u različitim regijama mozga ili refleksno putem parasimpatičkih eferentnih vlakana dalje utječu na motilitet crijeva i sekreciju enzima (5, 25). Poznato je da postoje različiti podtipovi gastrointestinalnih vagalnih aferentnih vlakana ovisno o morfologiji i odgovoru posredovanom uzimanjem hrane (5).

3.2.2 Podtipovi vagalnih aferentnih vlakana

Vagalna aferentna vlakna mogu se klasificirati na razne načine: prema embrionalnom podrijetlu, brzini provodljivosti impulsa, anatomskoj i morfološkoj organizaciji, odgovoru na primarni podražaj, izraženosti molekularnih markera, a u novije vrijeme i prema ekspresiji gena i neuronskih krugova kojima pripadaju (5). Česta je klasifikacija vlakana prema brzini provodljivosti signala, s podjelom na brzo provodljiva vlakna A-tipa (mijelinizirana), vlakna B-tipa (djelomično/umjereno mijelinizirana) i sporo vodljiva vlakna C-tipa (nemijelinizirana). (5, 26).

Gotovo sva vlakna vagalnih osjetnih neurona s područjem inervacije ispod dijafragme predstavljaju nemijelinizirana vlakna C-tipa. Vlakna koja inerviraju strukture grudne šupljine, primjerice jednjak, podijeljena su tako da otprilike polovicu vlakana čine vlakna A-tipa, a drugu polovicu vlakna C-tipa. (7)

Čini se da brzina provodnje nije direktno povezana s vagalnom aferentnom funkcijom; glavna je odrednica vagalne aferentne funkcije lokacija inervacije. Nadalje, prag aktivacije aferentnih vlakana vagusa također je povezan s njihovom fiziološkom funkcijom. Niži prag podražljivosti povezan je s ne-nociceptivnom funkcijom, kao što je ona mehanoosjetljivih tenzijskih i sluzičnih receptora. S druge strane, visok prag podražljivosti povezan je s nociceptivnim karakteristikama, kao što su one vlakana A i C-tipa koje inerviraju jednjak (5).

Specifičnija je klasifikacija aferentnih vagalnih vlakana ona temeljena na morfologiji specijaliziranih vagalnih aferentnih završetaka u stijenci probavnog trakta. Prema njoj razlikujemo tri podtipa aferentnih završetaka. Intraganglionarni laminarni završeci (engl. *Intraganglionar laminar endings, IGLE*) smješteni su unutar mijenteričkog plexusa i laminarno okružuju mijenteričke ganglije, gdje arboriziraju u obliku ploča koje su u kontaktu s površinom ganglija. Sam mijenterički splet smješten je između cirkularnog i longitudinalnog sloja mišića. Ti su završeci raspoređeni duž GIT-a bez neke posebne regionalne raspodjele (27,

28). Za razliku od njih, intramuskularni završetci (engl. *intramuscular arrays, IMA*) smješteni su na određenim lokacijama, poput longitudinalnog i cirkularnog sloja mišićnice u području sfinktera i želuca. Cirkularni intramuskularni završeci dominiraju u području male krivine želuca, dok se u području velike krivine nalazi obilata količina longitudinalnih IMA (5, 28). S obzirom na strukturu završetaka intramuskularnih završetaka, pokazuju razlike ovisno o dijelu gdje se nalaze. Razlike mogu biti u samom arboriziranju i gustoći završetaka te dubini do koje živčani završeci dopiru (5). Arhitektura ovih aferentnih nizova završetaka varira u svrhu prilagodbe različitom okruženju tkiva, a njihova istaknutost u području sfinktera naglašava njihovo ključno sudjelovanje u funkciji želuca (28). Sluznični sloj stijenke trakta inerviran je sluzničnim aferentnim završecima (engl. *musocal afferents, MA*), koji ulaze u laminu propriju i dolaze u kontakt s epitelnim stanicama, ali ne i s lumenom (5).

Različita specijaliziranost završetaka i postojanje više podstruktura u različitim regijama GIT-a ide u prilog specifičnoj funkciji aferentnih vagalnih vlakana (5). S obzirom na podražaj koji registriraju, završeci vagalnih aferentnih vlakana dijele se u tri glavne skupine: mehanoreceptore, kemoreceptore i termoreceptore. Unutar tih triju glavnih skupina postoje još detaljnije podjele pojedinih receptora (5).

Prva od navedenih skupina receptora, mehanoreceptori, ima bitnu ulogu u fiziologiji probavne funkcije, prvenstveno želuca. Mehanoreceptori, smješteni u sluzničnom i mišićnom sloju probavne stijenke, osjećaju podražaje napetosti i taktilne podražaje (5, 29). S obzirom na različiti tip mehaničkog podražaja, kategorizirani su u nekoliko skupina, među kojima je bitno istaknuti receptore napetosti (engl. *tension receptors*), sluznične receptore i receptore istezanja (engl. *stretch receptors*). Receptore koji registriraju napetost prvi je opisao Iggo (5). Općenito, receptori napetosti identificirani su kao sporo prilagođavajući receptori, reagirajući na cirkularnu promjenu napetosti s niskim pragom podražljivosti (5, 29). Uloga receptora napetosti u osjećanju promjene napetosti povezana je s regulacijom unosa hrane. Istraživanja su pokazala

da mehaničko rastezanje želuca ograničava unos hrane izazivanjem zasićenja i osjećaja sitosti (5). 2000. godine je stigao prvi dokaz korelacije tenzijskih receptora sa specijaliziranim završecima; riječ je bila o intraganglionarnim laminarnim završecima (5).

Genetski dokazane studije u želucu su pokazale populaciju IGLE, koja izražava glukagonu sličan peptidni 1 receptor (engl. *glukagon-like peptide-1 receptor, GLP1R*). Taj je podskup IGLE posebno aktiviran mehaničkim rastezanjem stijenke želuca, što pojačava vjerojatnost teze intraganglionarnih laminarnih završetaka kao mjesta mehanotransdukcije (5).

Na životinjskim modelima (miševima) prikazano je da aktivacija vagusnih GLP1R podtipova inhibira neurone koji izražavaju Agouti-povezan protein (engl. *Agouti-related protein neurons, AgRP neurons*) u hipotalamusu i ograničava unos hrane. Ta inhibicija nastupa brzo, ali je prolazna (30). Također je prikazano da i aktivacija mehanoosjetljivih IGLE unutar crijeva (Oxtr+) inhibira unošenje hrane, putem inhibicije AgRP neurona (30). Zanimljivo je da aktivacija Oxtr+ podtipova rastezanjem stijenke tankog crijeva dovodi do brze i održive inhibicije AgRP neurona i značajno smanjuje unos hrane, što sugerira potencijalnu ulogu crijevne mehanoosjetljivosti u centralnoj kontroli unosa hrane (5, 30).

Predmet je brojnih rasprava ideja registriranja podražaja napetosti i istežanja od strane neovisnih vagalnih mehanoreceptora (5, 31). Mehanoosjetljivi vagalni aferentni završeci u želucu isprva su opisani kao receptori istežanja. Receptori koji registriraju podražaj napetosti bili su opisani kao homogena populacija aferentnih završetaka vlakana koji registriraju oboje, mišićno istežanje i napetost mišića. Istežanje i napetost dva su različita tipa sila. Sila istežanja izražava se kao sila potrebna za produljenje ili kontrakciju mišića, dok je sila napetosti ona koja nastoji zadržati duljinu mišića (5, 32).

Otkriće dvaju različitih završetaka u mišićnom sloju probavnog trakta povećava vjerojatnost postojanja nezavisnih receptora istezanja. Phillips i Powley smatraju da je riječ o IMA kao receptorima istezanja (32).

1893. godine španjolski nobelovac, fizičar i neuropatolog Santiago Ramon Y Cajal prvi je opisao stanice koje se nalaze između živčanih završetaka i glatke muskulature u GIT-u. Njihova im je lokacija dala ime intersticijske stanice (Cajalove) (33). Istraživanja su pokazala da intramuskularni aferentni završeci ulaze u interakciju sa intersticijskim Cajalovim stanicama (engl. *interstitial Cajal cells, ICC*) putem sinaptičkih veza u mišićnom sloju. Spoj intramuskularnih vagalnih aferentnih završetaka i Cajalovih stanica igra ključnu ulogu u započinjanju i koordinaciji gastrointestinalne motorne aktivnosti (5).

Sluznični receptori brzo su adaptirajući mehanoreceptori, niskog praga podražljivosti, koji se aktiviraju taktilnim podraživanjem sluznice. Za razliku od vagalnih aferentnih završetaka u mišićnom sloju, fiziološka uloga mehanosenzitivnih sluzničnih aferentnih završetaka u gastrointestinalnom traktu relativno je previđena. U zadnjih nekoliko desetljeća napravljeno je svega nekoliko studija o sluzničnoj mehanosenzaciji (5). Neke od tih studija predložile su model uloge sluzničnih receptora u želučanom pražnjenju, registriranjem veličine čestica hrane, te u regulaciji refleksa povraćanja, ali ni jedna nije direktno pokazala njihovu ulogu na živom modelu. Nadalje, vagalni aferentni završeci u sluzničnom sloju nalaze se u različitim morfološkim podoblicima i imaju mogućnost otkrivanja različitog tipa dodirnog mehaničkog podražaja, što je slična karakteristika kožnih dodirnih receptora (5).

Što se tiče druge skupine, kemoreceptora, vagalni aferentni završeci igraju ključnu ulogu u kemosenzitivnom osjetu u crijevima, a smješteni su u lamini propriji sluznice. Ovaj tip završetaka aferentnih vagalnih vlakana registrira širok raspon kemijskih podražaja, kao što su hormoni probave, hranjivi sastojci, promjene osmolarnosti i pH vrijednosti (5). Modulacija aktivnosti vagalnog kemoreceptora može nastati apsorpcijom hranjivih tvari ili povećanjem

propusnosti sluznice. Kako sluznični aferentni završeci ne stvaraju kontakte s luminalnim sadržajem, mehanizam kemosenzacije facilitiran je putem epitelnih stanica stijenke crijeva (5). Ranije studije podijelile su vagusne kemoreceptore na podskupine prema njihovoj aktivaciji putem specifičnih sastojaka; tako razlikujemo vagalne glukoreceptore, aminokiselinske receptore i receptore masnih kiselina te druge (5, 34).

Nedavno je otkriven kemosenzitivni vagalni aferentni podtip, s izraženim G proteininskim receptorom 65 (engl. *G protein receptor 65*, *GPR65*) koji registrira hranjive sastojke prisutne u crijevima (5, 35). GPR65 je proton-osjetljiv pripadnik porodice receptora spregnutih s G proteinom koji registrira izvanstaničnu promjenu pH. Povezan je uglavnom s imunosnim stanicama i upalnim odgovorom. GPR65 izražen u središnjem živčanom sustavu i ganglijima stražnjeg korijena povezan je s homeostazom pH vrijednosti i boli (5).

Vagalni aferentni završeci s izraženim GPR65 receptorom inerviraju proksimalni dio crijevnih resica, u blizini gastroduodenalne spojnice. Aktivacija receptora tih vlakana potaknuta je ulaskom hrane u dvanaesnik, što za posljedicu ima inhibiciju želučanog motiliteta, odnosno ograničava ulazak hrane u tanko crijevo (35). Ulazak hrane u proksimalni dio dvanaesnika uključuje kretanje himusa, kao i promjene osmolariteta i pH. Kao ključni medijator aktivacije GPR65 receptora predložen je serotonin (35). Serotonin oslobađaju enteroendokrine stanice (engl. *enteroendocrine cells*, *ECC*). Primarnim razlogom otpuštanja serotonina predložen je mehanički pritisak na crijevnu stijenku, iako kemijski stimulans poput promjene pH također može uzrokovati oslobađanje serotonina (5).

U distalnom dijelu crijeva vagalna aferentna vlakna tvore sinaptičke veze s ECC putem neuropoda. Neuropodi su nalik aksonu, dugi izdanci citoplazme koji se projiciraju bazolateralno od enteroendokrinih stanica i tvore direktne veze sa sluzničnim vagalnim aferentnim završecima, crijevnom glijom i eferentnim vlaknima lamine proprije (5). U jednoj od studija pokazano je kako ubrizgavanje šećera potiče glutamatom posredovano aferentno vagalno pucanje, pri čemu

se oslobađanje enteroendokrinog glutamata odvija kroz neuropode. Bio je to prvi dokaz kako su vagalna aferentna sluznična vlakna i ECC uspostavile direktan kontakt u hranom posredovanoj osjetnoj transdukciji (36).

Općenito, smatra se da gastrointestinalni hormoni posreduju u komunikaciji između crijevnih epitelnih stanica i sluzničnih vagalnih aferentnih vlakana u osjetljivosti povezanoj s hranjivim tvarima. Primjerice, prisutstvo glukoze u tankom crijevu potiče otpuštanje serotonina i peptida 1 nalik glukagonu (engl. *glucagon like peptide 1, GLP1*), što aktivira receptore vagalnih aferentnih vlakana u crijevnoj sluznici i utječe na želučano pražnjenje, lučenje enzima gušterače i crijevnih sokova. Nadalje, otpuštanje kolecistokinina (engl. *cholecystokinin, CKK*) uzrokovano prisutnošću masnih kiselina i aminokiselina također aktivira receptore vagalnih aferentnih završetaka i potiče sitost (5).

Vagalni aferentni završeci s ulogom termoreceptora opisani su kao nemijelinizirani, mehanoosjetljivi i kemoosjetljivi završeci smješteni u sluzničnom sloju. Imaju mogućnost osjetiti hladne (10-36 °C) ili tople (39-50 °C) temperature, ili u nekim slučajevima oboje. Vagalni termoreceptori imaju ulogu registriranja temperaturnih promjena tijekom ingestije, koja može doprinijeti održavanju regulacije tjelesne temperature i/ili gastrointestinalnoj zaštiti prema štetnim temperaturama (5, 37).

Gastrointestinalna vagalna aferentna vlakna, njihovi visceralni završeci i opažanje različitih podražaja opsežno su proučeni, za razliku od njihovih centralnih sklopova koji su relativno neistraženi (5). Razumijevanje puta vagalnih aferentnih vlakana do SŽS-a postalo je važno otkad se otkrilo da isti tip receptorskih polja u GIT-u može imati različite centralne završetke i stvarati različiti odgovor na povratne informacije (5). U regulaciji uzimanja hrane, vlakna neurona lijevih i desnih vagusnih ganglija pokazalo se završavaju u različitim regijama solitarnog jezgrenog trakta i reguliraju različite aspekte fiziologije kontrole uzimanja hrane (5, 38).

3.2.3 Klinička primjena

Tijela stanica aferentnih vlakana koja potječu iz GIT-a nalaze se unutar nodoznog ganglija i stvaraju sinapse u jezgrama solitarnog trakta (7). Aferentna vagalna vlakna s ulogom u inervaciji želuca najgušće su raspoređena, dok tanko crijevo prima najveću količinu aferentnih vlakana, što je i razumljivo s obzirom na njegovu površinu. Ta vlakna kombinirano sadrže mehanoosjetljive i kemoosjetljive receptore, koji odgovaraju na mehaničke i kemijske, odnosno hormonalne podražaje (39).

Puno je dokaza koji upućuju na važnu ulogu vagusa u prijenosu signala iz GIT-a u mozak. Dokazi sugeriraju da smanjenje sposobnosti reakcije vagusnog živca na prebacivanje između stanja gladi i sitosti, zadržavajući osjetljivost na oreksigene signale kada se hrani ili smanjena sposobnost reagiranja na hormone sitosti, može pridonijeti pojavi pretilosti (39).

Nakon uzimanja obroka, EEC u GIT-u izlučuju brojne hormone koji izazivaju sitost. Kolecistokinin, glukagonu sličan peptid-1 i peptid YY 3-36 najbolje su proučeni hormoni s obzirom na njihov odnos s vagusnim živcem (39). Leptin je hormon kojeg luče stanice masnog tkiva i glavne želučane stanice. Za razliku od leptina, izlučenog od strane adipocita, koji djeluje izravno na neurone hipotalamusa u regulaciji dugotrajne adipoznosti i unosa hrane, želučani derivat leptina luči se kao odgovor na unos hrane i vjeruje se da djeluje lokalno na izazivanje sitosti. Receptore za svaki od tih hormona može se naći na završecima vagalnih aferentnih jezgara kao i u središnjem živčanom sustavu (39).

Kada se ove informacije kombiniraju s podacima o reakciji vagalnih aferentnih završetaka, koji izražavaju GLP-1 receptor, na želučanu distenziju, postoji mogućnost da i leptin i GLP-1 reguliraju zasićenost senzibilizacijom sluzničnih i tenzijskih receptora, signalizirajući mozgu prisutnost i volumen hrane u želucu (39). Kongenitalna delecija leptinskog receptora iz vagalnih aferentnih završetaka kod miševa dovodi do povećanja veličine i trajanja obroka, što ukazuje

na ulogu signala leptina u vagusnom živcu u regulaciji prekida obroka. Također je pokazano da leptin povećava osjetljivost vagalnih aferentnih završetaka na CCK (39).

Povezanost leptina i kolekistokinina dokazana je fiziološki, s time što sitost izazvana leptinom ovisi o aktivnosti vagalnog CCK-a. Le Lartigue i kolege pokazali su da kod posnih mršavih štakora egzogena primjena leptina nije uspjela smanjiti unos hrane. Međutim, kod miševa hranjenih malom količinom hrane za promicanje endogenog oslobađanja CCK, unos hrane značajno je smanjen nakon primjene leptina, a taj je učinak blokiran primjenom antagonista CCK-A receptora (40). Ovi rezultati sugeriraju da leptin može djelovati na vagus, kako bi smanjio unos hrane kroz dva različita mehanizma: povećavajući osjetljivost mehanoreceptora sluznice i povećavajući osjetljivost vagusnog živca na CCK (39, 40).

Fenotip vagusnog živca ovisi o stanju uhranjenosti. U uhranjenom stanju dolazi do povećanja ekspresije anoreksigenih receptora i neuropeptida, dok „posni fenotip“ karakteriziraju nedostatak ekspresije anoreksigeničnog receptora i neuropeptida, i povećanje ekspresije oreksigenih receptora nakon dugotrajnog uskraćivanja hrane (39).

S obzirom na snažne anoreksigeničke učinke specifičnih crijevnih hormona, farmaceutski oponašajući njihove učinke, pretpostavljena je ciljna meta lijekova protiv pretilosti. Ono što ograničava njihovo korištenje u terapijske svrhe je povezanost tih hormona s mučninom i povraćanjem. Razlozi zbog kojih do toga dolazi nisu u potpunosti istraženi, no pretpostavlja se da su za to odgovorni izravni učinci na centralne jezgre, za koje je poznato da potiču mučninu i povraćanje (39). Kako je vagusni živac smješten izvan mozga, farmakološko ciljanje s analogima specifičnih crijevnih hormona, koji ne prolaze krvno moždanu barijeru, moglo bi ponuditi veće terapijske koristi uz slabije izražene nuspojave. Iako nije u potpunosti istraženo, pokazalo se da neuromodulacija vagusnog živca ciljanom električnom stimulacijom, takozvanom elektrostimulacijom vagusnog živca (engl. *vagus nerve stimulation, VNS*), ima pozitivne učinke na gubitak kilograma (39). VNS sustav uređaj je na baterijski pogon, sličan

srčanom stimulatoru. Sastoji se od impulsnog generatora koji se ugrađuje pod kožu i vodiča koji se omota oko vagusnog živca (41). VNS koristi se dugi niz godina za liječenje refraktorne epilepsije, a na studiji koja je izvedena 2002. godine Burneo i suradnici primijetili su da je dio njihovih epileptičnih pacijenata počeo gubiti kilograme nakon početka stimulacije, što je u međuvremenu potaknulo brojne prekliničke i kliničke studije na istraživanje učinkovitosti vagusne elektrostimulacije u liječenju pretilosti (39).

U mršavih štakora subdijafragmatička vagalna stimulacija niske frekvencije (0.05 Hz) značajno je smanjila tjelesnu masu i unos hrane za 26%, odnosno 30% u usporedbi s nestimuliranim kontrolama (39, 42). U pretilih štakora rezultati nisu bili statistički značajni (39, 43). To je za razliku od visokofrekventne (30 Hz) elektrostimulacije vagusnog živca kod pretilih mini-svinja, rezultiralo značajnim gubitkom kilograma i unosom hrane, kao i promjenama u preferencijama prema hrani (39). Ovi podaci upućuju na to da gubitak vagalne osjetljivosti i smanjena početna vagalna aktivnost uočena kod pretilosti mogu zahtijevati visokofrekventne stimulacije za smanjenje unosa hrane i tjelesne mase, za razliku od mršavih individua, koje mogu odgovoriti na stimulaciju niže frekvencije (39).

Poduzeta su dva dvostruko slijepa kontrolna ispitivanja koja su istraživala učinke stimulacije vagusnog živca na ljude. U studiji ReCharge, sudjelovalo je 239 pretilih osoba (BMI 35-45), slučajno odabranih za primanje aktivnog VNS-a visoke frekvencije (VBloc) ili implantacije lažnog uređaja. Dvije godine nakon početka ispitivanja, postotak gubitka viška kilograma (tj. gubitak kilograma kao postotak „prekomjerne težine“; „prekomjerna tjelesna masa“ je razlika između tjelesne mase ispitanika i one potrebne za BMI < 25) nakon VBloc-a bio je 21%, u usporedbi s 4% za one koji primaju lažni uređaj. Štoviše kardiovaskularni i metabolički parametri, uključujući krvni tlak, razinu kolesterola i HbA1c, također su bili poboljšani sljedeći VBloc (39, 44). Za razliku od ReCharge studije, EMPOWER studija, provedena na istom VBloc uređaju, nije primjetila značajno smanjenje prekomjerne tjelesne mase u usporedbi s

osobama u koje su ugradili lažne uređaje ($17 \pm 2\%$ u odnosu na $16 \pm 2\%$). Nadalje nisu primjećene niti značajne promjene krvnog tlaka između liječenih i neliječenih osoba (39, 45). Razlozi koji stoje u osnovi ovih razlika, nisu u potpunosti razumljivi, ali ističu potrebu za razumijevanjem mehanizama, koji stoje iza anoreksigeničnih učinaka stimulacije vagusnog živca. Nisu provedene velike studije koje istražuju najprikladnije i najučinkovitije stimulacijske paradigme za VNS, što može ograničiti terapijske koristi ove mogućnosti liječenja. Štoviše, optimalno vrijeme stimulacije nije sveobuhvatno proučeno. VNS uređaji korišteni u dva gore opisana klinička ispitivanja stimulirali su gotovo kontinuirano 12-13 sati dnevno. Nije poznato je li to trajanje stimulacije učinkovito ili rezultira eventualnom tahifilaksijom. Nadalje, stimulacija cijelog živca rezultira aktivacijom svih neuronskih vlakana u živcu, uključujući i eferentna i aferentna vlakna, a moguće je da se preklapajući učinci međusobno poništavaju (39).

4. RASPRAVA

Vagus, najduži kranijalni živac, proteže se od glave do organa trbušne šupljine. Građen je od mješovitih vlakana, čije je ishodište jedna od četiriju jezgara smještenih u produljenoj moždini. Široko područje inervacije vagusa uključuje: poprečnoprugastu muskulaturu grkljana, ždrijela i proksimalnog dijela jednjaka, koja je bitna za govor i gutanje, zatim glatku muskulaturu bronha i gastrointestinalnog sustava, koja je bitna za disanje i motilitet probavnog trakta. Osjetnim vlaknima inervira sluznicu već spomentih organa, ali i brojnih drugih: pluća, jere, gušterače, žučnog mjehura i drugih organa trbušne šupljine. Uz pomoć ogranaka koji vode podražaj iz presoreceptornog područja (aortonog tjelešca) mozak registrira poivšenje tlaka te dovodi do usporenja srčanih otkucaja i žilne vazodilatacije. Na usporenje frekvencije srca utječu vagusni ogranaci koji se pružaju do sinatrijskog čvora.

Aferentna vlakna čine 80% vlakana vagusa, a najveći dio otpada na ona koja vode osjet iz gastrointestinalnog sustava. Njihova gustoća se smanjuje kako se primiče lijevi zavoj debelog crijeva. Vagalna aferentna vlakna gastrointestinalnog sustava specijalizirana su za prijenos mehaničkih i kemijskih podražaja, koji bivaju pobuđeni prisutstvom hrane u probavnom traktu. Ta vlakna mogu se klasificirati na razne načine, a najčešće se grupiraju prema: brzini provodljivosti impulsa, morfologiji specijaliziranih vagalnih aferentnih završetaka u stijenci probavnog trakta i podražaju koji ti završeci registriraju. 2 tipa završetaka nalaze se u mišićnom sloju stijenke (intraganglionarni laminarni završeci i intramuskularni završeci), a jedan u sluzničnom sloju, točnije lamini propriji (sluznični aferentni završeci). Prema podražaju koji ti završeci registriraju dijelimo ih na mehanoreceptore, kemoreceptore i termoreceptore. Mehanoreceptori prvenstveno registriraju promjenu napetosti i istežanje stijenke prilikom prisustva sadržaja u lumenu, a zatim ti impulsi putem vagalnih aferentnih vlakana dalje odlaze u područje hipotalamusa te se smanjuje unos hrane i dolazi do osjećaja sitosti. Što se tiče kemoreceptora, vagalni aferentni završeci igraju ključnu ulogu u kemosenzitivnom osjetu u

crijevima. Ovaj tip završetaka aferentnih vagalnih vlakana registrira širok raspon kemijskih podražaja, kao što su hormoni probave, hranjivi sastojci, osmolarnost i promjene pH vrijednosti. Kako vagalni aferentni završeci nisu u direktnom kontaktu s lumenom, taj proces je facilitiran putem stanica crijevne stijenke. Smatra se da gastrointestinalni hormoni posreduju u komunikaciji između crijevnih epitelnih stanica i završetaka aferentnih vlakana u sluzničnom sloju. Ova saznanja upućuju na to da vagus ima bitnu funkciju u posredovanju između gastrointestinalnog trakta i mozga. Među prvim primjenama ovih znanja u klinici bila je uporaba vagusnog elektrostimulatora (VNS) za liječenje tvrdokorne epilepsije. Kako je u jednoj studiji kod pacijenta s epilepsijom, koji su bili liječeni vagusnim elektrostimulatorom došlo do gubitka kilograma, pokušalo se u dvije studije implementirati VNS radi njegovog isključivog utjecaja na pretilost. U studiji Re-charge došlo je do statistički značajnog gubitka kilograma, dok s druge strane u studiji EMPOWER gubitci kilograma nisu bili klinički značajni. Točni razlozi zbog kojih je došlo do tih razlika rezultata nisu razumljivi, ali potrebno je bolje razumjeti mehanizme, koji su u pozadini anoreksigeničnih učinaka elektrostimulacije vagusa. U budućnosti je potrebno provesti studije na većem broju ispitanika, koje bi dale prikladnije rezultate, koji bi u budućnosti išli u prilog liječenja pretilosti stimulacijom vagusnog živca ili ograničili terapijsku korist ove metode.

5. ZAKLJUČAK

Iako je razumijevanje uloge vagusnog živca u regulaciji unosa hrane i apetita u porastu, tehnička ograničenja još uvijek ometaju sveobuhvatnu procjenu njihove važnosti. Nedavni napredak u provođenju istraživanja omogućio je selektivno ciljanje i razgraničenje aferentne funkcije vagalnih vlakana. Utvrđeno je da zahtjevnost izoliranja vagalnih aferentnih podtipova predstavlja glavnu prepreku napretku u razumijevanju njihove funkcije. Unatoč novijim saznanjima, još se uvijek može puno naučiti o ulozi gastrointestinalnih vagalnih aferentnih vlakana u funkciji gastrointestinalnog trakta i regulaciji unošenja hrane. Od kliničkog bi značaja bilo unaprjeđenje saznanja o međudjelovanju aferentnih vlakana vagusa u GIT-u u reakciji na signale povezane s hranom i održanju funkcije GIT-a.

6. SAŽETAK

Vagus, najdulji kranijalni živac, čije se područje inervacije proteže na strukture glave, vrata, grudne i trbušne šupljine. Mješoviti je živac sastavljen od osjetnih, motornih i parasimpatičkih vlakana. Ishodište jezgara vagusnog živca nalazi se u produljenoj moždini. Osjetna vlakna vagusa teku neprekidno, bez stvaranja sinapsi, izravno od ciljnih efektora do jezgara solitarnog i spinalnog trigeminalnog trakta, gdje se aferentne informacije obrađuju i prenose do stražnje motorne jezgre vagusa i ambiguusne jezgre. Preganglionarni neuroni koji borave u stražnjoj motornoj jezgri projiciraju svoja vlakna na intramuralne ganglije, gdje stvaranju sinapse sa neuronima, od kojih se kraća postganglionarna vlakna pružaju do ciljnog mjesta. Eferentnim vlaknima ambiguusne jezgre inervirana je poprečnoprugasta miškulatura bitna za fonaciju i gutanje. Aferentna vlakna čine 80% vlakana vagusa. Vagus ima gusto raspoređena aferentna vlakna kroz slojeve želuca i tankog crijeva. Završeci tih vlakana reagiraju pretežito na mehaničke i kemijske podražaje da bi pokrenuli signale sitosti. Ta vlakna završavaju u središnjem živčanom sustavu i signali koji se njima provode dovode do aktivacije regija mozga uključenih u regulaciju unosa hrane. Mehanoreceptori registriraju uglavnom hranom uzrokovano rastezanje želuca. Kemoreceptori registriraju razne kemijske podražaje, a kako aferentni završeci u lamini propriji sluznice nisu u kontaktu s luminalnim sadržajem, mehanizam kemosenzacije facilitiran je putem epitelnih stanica crijevne stijenke. S obzirom na vagusnu ulogu u kontroli unošenja hrane i poticanja sitosti, elektrostimulacijom vagusa pokušalo se djelovati na pretilost. Rezultat je bio potreba za boljim razumjevanjem mehanizama, koji stoje iza učinaka elektrostimulacije vagusa.

7. SUMMARY

Vagus, the longest cranial nerve, whose area of innervation extends to the structure of the head, neck, thoracic and abdominal cavities. Vagus is the mixed nerve that is composed of sensitive, motor, and parasympathetic fibers. The origin of the vagus nerve nucleus is in the medulla oblongata. The sensory fibers of the vagus flow continuously, without forming synapses, directly from the target effectors to the nuclei of the solitary and spinal trigeminal tract, where afferent information is processed and transmitted to the posterior motor nucleus of the vagus and ambiguous nucleus. Preganglionic neurons residing in the posterior motor nucleus project their fibers onto the intramural ganglia, where they form synapses with neurons, of which shorter postganglionic fibers extend to the target site. The afferent fibers of the ambiguous nucleus innervate the striated musculature essential for phonation and swallowing. Afferent fibers make up 80% of vagus fibers. The vagus has densely distributed afferent fibers through the layers of the stomach and small intestine. The terminations of these fibers respond predominantly to mechanical and chemical stimuli to trigger satiety signals. These fibers end up in the central nervous system and the signals conducted by them lead to the activation of the region can be involved in the regulation of food intake. Mechanoreceptors register mainly with food caused by the growth of the stomach. Chemoreceptors register various chemical stimuli, and afferent endings in the lamina propria of the mucosa are not in contact with the luminal contents, so the mechanisms of chemosensation are facilitated by intestinal wall epithelial cells. Given the vagus role in controlling food intake and stimulating posture, obesity was attempted by electrostimulation of the vagus. The result was the need for a better understanding of the mechanisms behind the effect of vagal electrostimulation.

8. LITERATURA

1. Howland RH. Vagus Nerve Stimulation. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2014;1(2):64-73.
2. de Lartigue G. Putative roles of neuropeptides in vagal afferent signaling. *Physiol Behav.* 2014;136:155-69.
3. 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;9:44.
4. Browning KN, Verheijden S, Boeckxstaens GE. The Vagus Nerve in Appetite Regulation, Mood, and Intestinal Inflammation. *Gastroenterology.* 2017;152(4):730-744.
5. Wang YB, de Lartigue G, Page AJ. Dissecting the Role of Subtypes of Gastrointestinal Vagal Afferents. *Front Physiol.* 2020;11:643.
6. Grabauskas G, Owyang C. Plasticity of vagal afferent signaling in the gut. *Medicina (Kaunas).* 2017;53(2):73-84.
7. Thompson N, Mastitskaya S, Holder D. Avoiding off-target effects in electrical stimulation of the cervical vagus nerve: Neuroanatomical tracing techniques to study fascicular anatomy of the vagus nerve. *J Neurosci Methods.* 2019 09 1;325:108325.
8. Erman AB, Kejner AE, Hogikyan ND, Feldman EL. Disorders of cranial nerves IX and X. *Semin Neurol.* 2009;29(1):85-92.
9. Kenny BJ, Bordoni B. Neuroanatomy, Cranial Nerve 10 (Vagus Nerve) [Update 2021 Feb 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537171/>
10. Walker HK. Cranial Nerves IX and X: The Glossopharyngeal and Vagus Nerves. U: Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3rd ed. Boston: Butterworths; 1990. Chapter 63.

11. Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part I. Headache. 2016;56(1):71-8.
12. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka. 3. izd. 2. dio, Pregled građe glave, vrata i leđa: za studente opće medicine i stomatologije. Zagreb: Školska knjiga; 1999.
13. Baker E, Lui F. Neuroanatomy, Vagal Nerve Nuclei. [Updated 2020 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545209/>
14. Ellis H. Clinical Anatomy: Applied Anatomy for Students and Junior Doctors. 11. Izd. Massachusetts: Blackwell publishing; 2006.
15. Petko B, Tadi P. Neuroanatomy, Nucleus Ambiguus. [Updated 2020 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547744/>
16. Sciacca S, Lynch J, Davagnanam I, Barker R. Midbrain, Pons, and Medulla: Anatomy and Syndromes. Radiographics. 2019;39(4):1110-1125.
17. Angeles Fernández-Gil M, Palacios-Bote R, Leo-Barahona M, Mora-Encinas JP. Anatomy of the brainstem: a gaze into the stem of life. Semin Ultrasound CT MR. 2010;31(3):196-219.
18. Mussa BM, Verberne AJ. The dorsal motor nucleus of the vagus and regulation of pancreatic secretory function. Exp Physiol. 2013;98(1):25-37.
19. Garner DH, Kortz MW, Baker S. Anatomy, Head and Neck, Carotid Sheath. 2021 May 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519577/>
20. Rivard AB, Kortz MW, Burns B. Anatomy, Head and Neck, Internal Jugular Vein. [Updated 2020 Jul 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513258/>

21. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka. 3. izd. 3. dio, Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke: za studente opće medicine i stomatologije. Zagreb: Školska knjiga; 1997.
22. Chen JH. Ineffective esophageal motility and the vagus: current challenges and future prospects. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:291-299.
23. Sišu AM, Stana LG, Petrescu CI, Motoc A. Macroscopic, mesoscopic and microscopic morphology of the gastric plexus--ontogeny of the celiac ganglion. *Rom J Morphol Embryol*. 2012; 53(3): 591-6.
24. Kupari J, Häring M, Agirre E, Castelo-Branco G, Ernfors P. An Atlas of Vagal Sensory Neurons and Their Molecular Specialization. *Cell Rep*. 2019; 27(8): 2508-2523.e4.
25. Andrews PL, Sanger GJ. Abdominal vagal afferent neurones: an important target for the treatment of gastrointestinal dysfunction. *Curr Opin Pharmacol*. 2002;2(6):650-6.
26. Gasser HS, Erlanger J. The Action Potential in Fibers of Slow Conduction in Spinal Roots and Somatic Nerves. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1929;26(8):647-649.
27. Berthoud HR, Patterson LM, Neumann F, Neuhuber WL. Distribution and structure of vagal afferent intraganglionic laminar endings (IGLEs) in the rat gastrointestinal tract. *Anat Embryol (Berl)*. 1997;195(2):183-91.
28. Powley TL, Hudson CN, McAdams JL, Baronowsky EA, Phillips RJ. Vagal Intramuscular Arrays: The Specialized Mechanoreceptor Arbors That Innervate the Smooth Muscle Layers of the Stomach Examined in the Rat. *J Comp Neurol*. 2016;524(4):713-37.
29. Brookes SJ, Spencer NJ, Costa M, Zagorodnyuk VP. Extrinsic primary afferent signalling in the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(5):286-96.

30. Bai L, Mesgarzadeh S, Ramesh KS, Huey EL, Liu Y, Gray LA, et al. Genetic Identification of Vagal Sensory Neurons That Control Feeding. *Cell*. 2019;179(5):1129-1143.e23.
31. PAINTAL AS. A study of gastric stretch receptors; their role in the peripheral mechanism of satiation of hunger and thirst. *J Physiol*. 1954;126(2):255-70.
32. Phillips RJ, Powley TL. Tension and stretch receptors in gastrointestinal smooth muscle: re-evaluating vagal mechanoreceptor electrophysiology. *Brain Res Brain Res Rev*. 2000;34(1-2):1-26.
33. Mostafa RM, Moustafa YM, Hamdy H. Interstitial cells of Cajal, the Maestro in health and disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16(26):3239-48.
34. Mei N. Vagal glucoreceptors in the small intestine of the cat. *J Physiol*. 1978;282:485-506.
35. Williams EK, Chang RB, Strohlic DE, Umans BD, Lowell BB, Liberles SD. Sensory Neurons that Detect Stretch and Nutrients in the Digestive System. *Cell*. 2016;166(1):209-21.
36. Kaelberer MM, Buchanan KL, Klein ME, Barth BB, Montoya MM, Shen X, et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science*. 2018; 361(6408): eaat5236.
37. El Ouazzani T, Mei N. Electrophysiologic properties and role of the vagal thermoreceptors of lower esophagus and stomach of cat. *Gastroenterology*. 1982; 83(5): 995-1001.
38. Han W, Tellez LA, Perkins MH, Perez IO, Qu T, Ferreira J, et al. A Neural Circuit for Gut-Induced Reward. *Cell*. 2018;175(3):665-678.e23.
39. Cork SC. The role of the vagus nerve in appetite control: Implications for the pathogenesis of obesity. *J Neuroendocrinol*. 2018 Nov;30(11):e12643.

40. de Lartigue G, Barbier de la Serre C, Espero E, Lee J, Raybould HE. Leptin resistance in vagal afferent neurons inhibits cholecystokinin signaling and satiation in diet induced obese rats. *PLoS One*. 2012;7(3):e32967.
41. González HFJ, Yengo-Kahn A, Englot DJ. Vagus Nerve Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am*. 2019;30(2):219-230.
42. Laskiewicz J, Królczyk G, Zurowski G, Sobocki J, Matyja A, Thor PJ. Effects of vagal neuromodulation and vagotomy on control of food intake and body weight in rats. *J Physiol Pharmacol*. 2003;54(4):603-10.
43. Bugajski AJ, Gil K, Ziomber A, Zurowski D, Zaraska W, Thor PJ. Effect of long-term vagal stimulation on food intake and body weight during diet induced obesity in rats. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58(1):5-12.
44. Apovian CM, Shah SN, Wolfe BM, Ikramuddin S, Miller CJ, Tweden KS, et al. Two-Year Outcomes of Vagal Nerve Blocking (vBloc) for the Treatment of Obesity in the ReCharge Trial. *Obes Surg*. 2017;27(1):169-176.
45. Sarr MG, Billington CJ, Brancatisano R, Brancatisano A, Toouli J, Kow L, et al. The EMPOWER study: randomized, prospective, double-blind, multicenter trial of vagal blockade to induce weight loss in morbid obesity. *Obes Surg*. 2012 Nov;22(11):1771-82.

9. ŽIVOTOPIS

Hrvoje Miličević rođen je 27.06.1996. u Zagrebu. Pohađao je Osnovnu školu Antuna Branka Šimića, nakon čega upisuje VII. gimnaziju u Zagrebu. Maturirao je 2015. godine i upisao studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.

Od 2016. godine do završetka studija obnaša dužnosti demonstratora na Katedri za anatomiju. Na završnoj godini studija postaje demonstrator na Katedri za anesteziologiju, reanimatologiju, hitnu i intenzivnu medicinu.