

**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE  
JESSENIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE  
Ústav fyziológie a Martinské centrum pre biomedicínu**

**PSYCHOFYZIOLÓGIA:  
RESPIRAČNÁ SÍNUSOVÁ ARYTMIA  
V KONTEXTE POLYVAGOVEJ TEÓRIE**

**Ingrid Tonhajzerová**

**Vysokoškolské skriptá**



**Martin, 2015**

**Psychofyziológia: Respiračná sínusová arytmia v kontexte polyvagovej teórie**  
Vysokoškolské skriptá

**Autor:**

**doc. MUDr. Ingrid Tonhajzerová, PhD.**

Ústav fyziológie a Martinské centrum pre  
biomedicínu

**Recenzenti:**

doc. MUDr. Alexander Jurko, PhD.  
PhDr. Tomáš Divéky, PhD.

Pediatrická kardiológia v Martine  
Fakultná nemocnica, Trenčín

Vydanie: prvé

Počet strán: 79

Text neprešiel jazykovou korektúrou, za odbornú a jazykovú stránku zodpovedá autor

Zverejnené na <http://portal.jfmed.uniba.sk>

ISBN: 978-80-89544-92-9 EAN 9788089544929

Podpora: VEGA 1/0087/14



Moderné vzdelávanie pre vedomostnú spoločnosť/Projekt je  
spolufinancovaný zo zdrojov EÚ

Modern education for modern society/Project is co-financed from EU  
sources

Vydanie vysokoškolských skrípt *Psychofyziológia: Respiračná sínusová  
arytmia v kontexte polyvagovej teórie*  
bolo podporené projektom

**„Virtuálna a simulačná výučba ako nová forma vzdelávania na JLF  
UK v Martine“, ITMS kód projektu: 26110230071**

spolufinancovaným zo zdrojov EÚ a Európskeho sociálneho fondu

Publishing of these university textbook: *Psychophysiology: Respiratory sinus  
arrythmia in the context of polyvagal theory*  
was supported by project

**„Virtual and Simulation Tuition as a New Form of Education at JFM  
CU in Martin ”, ITMS: 26110230071“**

**co-financed from EU sources and European Social Fund.**



## OBSAH

ZOZNAM OBRÁZKOV A TABULIEK.....	6
ZOZNAM SKRATIEK .....	7
ÚVOD .....	8
1. FUNKČNÁ ANATÓMIA N. VAGUS V KONTEXTE REGULÁCIE CHRONOTROPNEJ ČINNOSTI SRDCA .....	9
2. MECHANIZMY RESPIRAČNEJ SÍNUSOVEJ ARYTMIE .....	12
2. 1. Centrálny mechanizmus .....	13
2. 2. Periférne vplyvy .....	14
2. 3. Neurofyziologický model respiračnej sínusovej arytmie .....	16
3. HODNOTENIE RESPIRAČNEJ SÍNUSOVEJ ARYTMIE .....	20
3. 1. Hlboké dýchanie.....	21
3. 1. 1. Hodnotené parametre testu hlbokého dýchania .....	22
3. 1. 2. Vplyv veku na test hlbokého dýchania .....	23
3. 1. 3. Náležité hodnoty .....	24
3. 2. Spektrálna analýza variability frekvencie srdca vo vysokofrekvenčnom pásme .....	25
3. 2. 1. Vplyv veku .....	26
3. 2. 2. Náležité hodnoty HF-VFS.....	27
3. 3. Dychový vzor .....	28
3. 3. 1. Vplyv respiračných parametrov na respiračnú sínusovú arytmiu .....	29
3. 3. 2. Kontrolované vs. spontánne dýchanie.....	30
3. 3. 3. Respiračná sínusová arytmia ako marker kardiálneho vagového tonusu.....	31
4. POLYVAGOVÁ TEÓRIA .....	34
4. 1. Vagový paradox .....	35
4. 2. Fylogenetický princíp.....	38
4. 3. Sociálny adaptívny/komunikačný systém .....	42
4. 4. Neurocepcia.....	49
4. 5. Kritický pohľad na polyvagovú teóriu .....	52
5. PSYCHOFYZIOLÓGIA EMÓCIÍ.....	56
5. 1. Emócie – základná charakteristika .....	56
5. 1. 1. Rozdelenie emócií .....	57
5. 2. Mozgové štruktúry zodpovedné za emočné správanie.....	58
5. 3. Respiračná sínusová arytmia v kontexte emočnej regulácie/dysregulácie.....	60
5. 4. Respiračná sínusová arytmia v kontexte odpovede na emočný stres.....	61
6. KLINICKÁ IMPLIKÁCIA .....	67
6. 1. Respiračná sínusová arytmia v kontexte emočnej dysregulácie pri depresívnej poruche .....	67

6. 1. 1. Etiopatogenéza depresie .....	68
6. 1. 2. Respiračná sínusová arytmia v kontexte depresívnej poruchy.....	71
ZÁVER.....	75
LITERATÚRA.....	76

## ZOZNAM OBRÁZKOV A TABULIEK

<b>Obr. 1</b> EKG záznam, z ktorého možno detekovať vplyv dýchania na RR intervaly (frekvenciu srdca) .....	13
<b>Obr. 2</b> Výstupný protokol kardiovaskulárneho testu – hlboké dýchanie - u zdravého mladého človeka .....	21
<b>Obr. 3</b> Test hlbokého dýchania u pacientky s obezitou.....	22
<b>Obr. 4</b> Priemerné hodnoty parametrov hlbokého dýchania I/E v celej skupine chlapcov a dievčat vo veku 15-19 rokov .....	23
<b>Obr. 5</b> Priemerné hodnoty parametrov hlbokého dýchania I-E v celej skupine chlapcov a dievčat vo veku 15-19 rokov .....	24
<b>Obr. 6</b> Hodnotenie respiračnej sínusovej arytmie (RSA) použitím spektrálnej analýzy variability frekvencie srdca .....	26
<b>Obr. 7</b> Vývoj spektrálneho výkonu vo vysokofrekvenčnej oblasti variability frekvencie srdca (HF-VFS) v skupine 15-19 ročných chlapcov a dievčat .....	27
<b>Obr. 8</b> Sociálny adaptívny/komunikačný systém (social engagement system).....	49
<b>Obr. 9</b> Respiračná sínusová arytmia (RSA) ako psychofyzologický marker.....	52
<b>Obr. 10</b> Grafický protokol spektrálnej analýzy VFS.....	72
<b>Tab. 1</b> Hodnoty pre parameter hlbokého dýchania I-E .....	24
<b>Tab. 2</b> Hodnoty spektrálneho výkonu v oblasti vysokej frekvencie (HF-VFS) .....	28
<b>Tab. 3</b> Vagový systém podľa polyvagovej teórie .....	37
<b>Tab. 4</b> Fylogenetické stupne kardiálnej nervovej regulácie podľa polyvagovej teórie .....	39
<b>Tab. 5</b> Klasifikácia depresívnej epizódy (podľa MKCH-10) .....	67

## ZOZNAM SKRATIEK

A-D	analógovo-digitálny
ANS	autonómny nervový systém
CNS	centrálny nervový systém
CO <sub>2</sub>	oxid uhličitý
EKG	elektrokardiografia
FS	frekvencia srdca
HF	vysokofrekvenčná (high-frequency)
MKCH	medzinárodná klasifikácia chorôb
n.	nerv (nervus)
nc.	jadro (nucleus)
O <sub>2</sub>	kyslík
PAG	periaqueduktálna sivá hmota
rr.	vetvy (rami)
RSA	respiračná sínusová arytmia
VFS	variabilita frekvencie srdca
vIPAG	ventrolaterálna periaqueduktálna sivá hmota

## ÚVOD

Poznatok, že hodnotenie prítomnosti tepu a jeho zmeny sú využiteľné pre posúdenie života a smrti, choroby či zdravia, patrí k najstarším poznatkom medicíny. Prvé zmienky o meraniach tepovej frekvencie pochádzajú už **zo starého Egypta a Číny**. Už v staroveku bol opísaný význam psychických vplyvov na činnosť srdca: Hippokrates (5.- 4. stor. p.n.l.) opisuje zrýchlenie pulzu a búšenie srdca v záchvatoch zlosti (podľa Javorku a spol., 2008). Otázka interakcie mozog-srdce zaujímala viacerých vedcov; Wolf (1967) vo svojej práci opísal vzťahy centrálného nervového systému a srdcovej činnosti a tak položil dôležitý pomyselný mostík medzi klinickým výskumom a psychofyziológiou, na čo nadviazali ďalšie významné práce z danej oblasti (napr. Porges, 1995). V posledných rokoch hľadanie interakcií medzi centrálnym-periférnym nervovým systémom pri rôznych psychických poruchách, možnosť ovplyvnenia autonómnych funkcií kognitívnymi procesmi, prechádza obdobím dynamického rozvoja, rozširovania poznatkov od neurobiológie až po patofyziologické procesy a mechanizmy vzniku psychických porúch až ku samotnej aplikácii v klinickej praxi.

Cieľom týchto skrípt je podať komplexný pohľad kľúčovej úlohy n. vagus z hľadiska polyvagovej teórie, ktorá je zásadná v novom chápaní stresovej reakcie, emočných a kognitívnych funkcií, adaptívneho a maladaptívneho správania, psychologických a psychopatologických stavov. Skriptá usporiadané do jednotlivých kapitol s následným zhrnutím a kontrolnými otázkami sú určené pre študentov pregraduálneho a postgraduálneho štúdia v oblasti fyziológie, psychofyziológie, psychiatrie, neurológie a ďalších interdisciplinárnych odborov.



# 1. FUNKČNÁ ANATÓMIA N. VAGUS V KONTEXTE REGULÁCIE CHRONOTROPNEJ ČINNOSTI SRDCA

Už v roku 1872 **Darwin** poukázal na dôležitosť n.vagus (označovaný ako pneumogastrický nerv) v obojstrannej komunikácii medzi mozgom a srdcom. To znamenalo prelom v chápaní emotivity, mimiky, sociálne adaptívneho správania sa, behaviorálnej adaptability a flexibility, ako aj v samotnej funkcii autonómneho nervového systému (ANS). Darwin predstavil unikátny vzor autonómnej reaktivity v súvislosti s emóciami: *„keď je myseľ silno excitovaná, okamžite reaguje srdce; a následne stav mozgu reaguje na činnosť srdca prostredníctvom pneumogastrického nervu (n.vagus) ... a tak pod stavom excitácie je vzájomná úzka spojitosť medzi mozgom a srdcom“* (voľne preložené podľa Porgesa, 1995).

**Okrem zdôraznenia interakcie „mozog – srdce“ Darwin položil dva základné body:**

1. Aferentná spätná väzba zo srdca do mozgu realizovaná prostredníctvom n.vagus je nezávislá na spinálnom nervovom vedení a sympatikovom nervovom systéme.
2. N. vagus zohráva významnú úlohu v expresii emócií.

Z toho vyplýva, že činnosť srdca je extrémne senzitívna na regulačné vplyvy prostredníctvom autonómneho nervového systému, a to predovšetkým na vagové (parasympatikové) modulačné vstupy. Parasympatikové vlákna inervujúce srdce majú svoje kardiainhibičné centrum v predĺženej mieche v nucleus (nc.) dorsalis n. vagi a v nc. ambiguus. Parasympatikové srdcové nervové vlákna prichádzajú z n. vagus a odstupujú ako rr. cardiaci cervicales superiores a ako stredné a dolné kardiálne vetvy (rr. cardiaci medii a inferiores). Ich gangliá ležia priamo v srdci, hlavne v epikardiálnom nervovom plexe, lokalizovanom prevažne v sulcus atrioventricularis v hĺbke približne 0,25 – 0,5 mm pod povrchom. Krátke postgangliové parasympatikové vlákna prechádzajú v spomenutej sympatikovo-parasympatikovej spleti plexus cardiacus hlavne do

sinoatriálneho a atrioventrikulárneho uzla. Morfológická blízkosť nervových vlákien a zakončení umožňuje ich priame vzájomné ovplyvňovanie (Čalkovská a Javorka, 2008).

Tonický vplyv n. vagus na sinoatriálny uzol má za následok nižšiu frekvenciu srdca ako je samotná frekvencia sinoatriálneho uzla (tzv. intrinsic frekvencia). Tento **inhibičný vplyv** je sprostredkovaný mediátorom **acetylcholín**, ktorý je uvoľňovaný zo zakončení n. vagus. **Acetylcholín** výrazne **zvyšuje permeabilitu pre draslík**, čo umožňuje únik draslíka z vodivých vlákien a spôsobuje zvýšenú negativitu vnútri vlákien, čo má za následok **hyperpolarizáciu**. V **sínusovom uzle** sa hyperpolarizácia prejavuje **znížením pokojového membránového potenciálu** vlákien uzla na negatívne hodnoty -65 až -75 mV (norma je -55 až -65 mV). To má za následok **zníženie frekvencie srdca, pričom silná stimulácia n. vagus môže rytmickú bunkovú excitáciu sínusového uzla úplne zastaviť** (Javorka a spol., 2014).

Aktivita parasympatikovej inervácie srdca má teda za následok uvoľnenie *acetylcholínu*, ktorého účinok sprostredkujú **muskarínové receptory kardiomyocytov**. Vzhľadom k rýchlej inaktivácii acetylcholínu acetylcholinesterázou *tento mechanizmus umožňuje parasympatikovú kontrolu srdcového rytmu od úderu k úderu (beat-to-beat), čiže rýchle zmeny (short-term) variability frekvencie srdca (Van Ravenswaaij-Arts a spol., 1993). Okrem tohto efektu môže parasympatikus ovplyvňovať frekvenciu srdca aj „presynaptickým účinkom“, keď acetylcholín inhibuje uvoľňovanie noradrenalínu zo zakončení sympatikových nervov.*

V súčasnosti sa upriamuje pozornosť na **vnútorný (intrakardiálny) nervový systém** srdca (Kukanová a Mravec, 2006), ktorý je tvorený komplexnou sieťou intrakardiálnych neurónov, ganglií a vlákien spoločne s ich vzájomnými komunikáciami a prepojeniami, tiež nazývaný **„mozog srdca“** (Randall a spol., 1996, Randall, 2000). Tento intrakardiálny nervový systém sa spoločne s extrakardiálnymi autonómnymi neurónmi podieľa na modulácii srdcovej aktivity nielen za fyziologických, ale aj patologických okolností a vyznačuje sa aj sekrečnou funkciou (syntéza niektorých látok – napr. oxid dusnatý, dopamín, noradrenalin atď.). Keďže vlákna

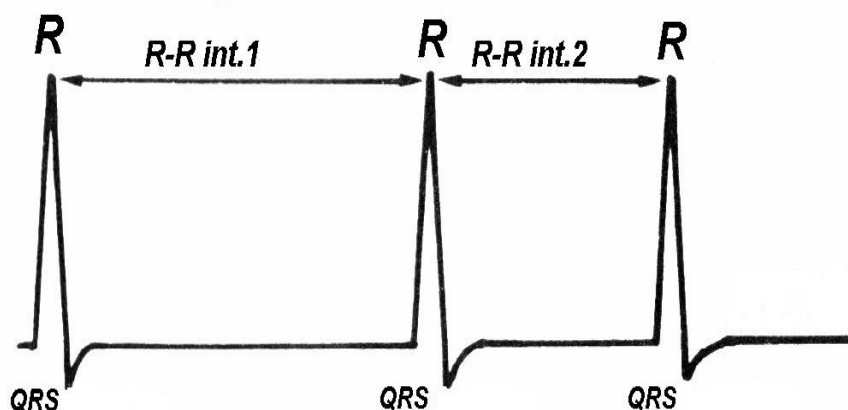
vnútorného systému inervujú predominantne sinoatriálny a atrioventrikulárny uzol, možno predpokladať, že aktívne regulujú frekvenciu srdca, a to i za podmienok vyradenia extrakardiálnej nervovej regulácie, napr. po transplantácii (podľa Tonhajzerovej, 2007).

Senzitívnym parametrom, ktorý môže poskytovať informácie o regulačných vplyvoch činnosti srdca prostredníctvom parasympatického nervového systému, je **frekvencia srdca**. Avšak, frekvencia srdca (FS) je daná reguláciou oboch subsystemov – sympatika i parasympatika, preto sa pozornosť sústreďuje na analýzu jej oscilácií okolo priemernej hodnoty – **krátkodobej variability frekvencie srdca**, ktorá poskytuje informácie predovšetkým o **parasympatikovej regulácii chronotropnej činnosti srdca**. Tieto informácie je možné získať na základe hodnotenia interakcie medzi kardiálnym a respiračným rytmom – **respiračná sínusová arytmia**.

## **2. MECHANIZMY RESPIRAČNEJ SÍNUSOVEJ ARYTMIE**

**Respiračná sínusová arytmia (RSA)** patrí medzi univerzálne fyziologické fenomény, ktorý sa vyskytuje nielen u človeka, ale bol pozorovaný aj u iných živočíšnych druhov (podľa Javorku a spol., 2008). **Pionerska práca v tejto oblasti Heringa (1910) po prvýkrát poukázala na vzťah RSA a kardiálnej vagovej regulácie**, na čo nadväzovali priame klinické pozorovania, ktoré po prvýkrát popísali interakciu medzi vagotóniou a veľkosťou RSA v súvislosti s klinickými ochoreniami. Niet sa čo čudovať, že RSA patrí medzi najdiskutovanejšie fyziologické mechanizmy, pretože analýza RSA a klinická implikácia poznatkov fascinuje odborníkov z rôznych oblastí (napr. psychiatria, pediatria, psychológia). Z dôvodov multidisciplinárneho začlenenia je dôležité poznať charakteristiku a mechanizmy prispievajúce ku vzniku RSA, ako aj faktory ovplyvňujúce interpretáciu tohto fenoménu z pohľadu rôznych aspektov.

**Respiračná sínusová arytmia ako kardiorespiračný fenomén je charakterizovaný zmenami frekvencie srdca, resp. RR intervalov z EKG záznamu, v súvislosti s dýchaním – počas nádychu (inspíria) sa frekvencia srdca zvyšuje (RR intervaly sa skracujú) a opačne, počas výdychu (expíria) frekvencia srdca klesá (RR intervaly sa predlžujú, obr. 1).** Daný fyziologický fenomén je výsledkom interakcie centrálnych nervových a periférnych vplyvov, ktoré pracujú komplexne na základe spätnoväzobných mechanizmov (tzv. “feedback”), čo je aj podstatou neurofyziologického konceptu RSA.



**Obr. 1** EKG záznam, z ktorého možno detekovať vplyv dýchania na RR intervaly (frekvenciu srdca). Časové trvanie prvého RR intervalu je dlhšie ako časové trvanie druhého RR intervalu, čo znamená zníženie frekvencie srdca (expiračná fáza) nasledované zvýšením frekvencie srdca počas inšpiria.

## 2. 1. Centrálny mechanizmus

Anrep a spol. (1936) poukázal na význam centrálného mechanizmu ako generátora vzniku RSA. Títo autori zistili, že oscilácie vo frekvencii srdca zotrývajú v približnej respiračnej frekvencii aj v prípade chýbania dýchacích pohybov, resp. periférnych vplyvov (napr. chýbanie pľúcnych reflexov po deaferentácii). Tieto prvé zistenia podporili koncepciu centrálného kardiorespiračného centra ako jedného z najdôležitejších mechanizmov vzniku RSA.

**Centrálny generátor** sa podieľa na vzniku RSA na základe iradiácie impulzov z respiračného do kardiomotorického centra. To znamená, že medulárne inspiračné neuróny svojou aktivitou menia aktivitu vagových kardiomotorických pregangliových neurónov. Počas každého inšpiria vzniká inhibičný postsynaptický potenciál (vplyvom acetylcholínu), čím nastáva hyperpolarizácia kardiainhibičných pregangliových neurónov, klesá vplyv parasympatika a frekvencia srdca stúpa (Javorka a spol., 2008).

Je dôležité poznamenať, že **centrálny generátor** je aktivovaný zvýšením **centrálného respiračného “drive”** na základe cerebrálnej hyperkapnie a opačne, hypokapnia má **tlmivý vplyv na aktivitu centrálného generátora** (Berntson et al., 1993). Hoci zastavenie

dýchania (apnoe) môže mať za následok oslabenie amplitúdy RSA, charakteristické fluktuácie frekvencie srdca s dýchaním môžu zotrvať aj po úplnom zadržaní dýchania (Hirsch and Bishop, 1981). To znamená, že dôležitú úlohu zohrávajú aj **periférne vplyvy** (diskutované nižšie) **modulujúce veľkosť RSA**. Konečnú veľkosť a vzor RSA modifikujú aj **vplyvy ďalších hierarchicky postavených vyšších štruktúr, ako je mozgová kôra, limbický systém a ďalšie časti centrálného nervového systému**. Táto otázka bude diskutovaná ako samostatná kapitola v kontexte polyvagovej teórie.

## 2. 2. Periférne vplyvy

Práca Anrepa z r. 1936 okrem centrálnych vplyvov na vznik RSA odhalila ďalšie dôležité zistenia, a to z hľadiska existencie dvoch odlišných kardiálnych rytmov – **jeden rytmus bol viazaný na centrálny generátor a druhý bol spojený s respiračnými pohybmi**. Táto experimentálna práca položila základný kameň pre štúdium periférnych vplyvov prispievajúcich ku vzniku kardiorespiračnej interakcie prezentujúcej sa ako RSA.

### *Aferentné impulzy z receptov rozpätia pľúc*

Nádych (inspírium) alebo **mechanické rozpätie pľúc** (napr. inflácia na základe ventilácie) má za následok tlakové a objemové zmeny v dýchacích cestách a pľúcach. Tieto zmeny **podráždia inflačné pomaly sa adaptujúce receptory rozpätia pľúc s následným útlmom inspiračného a kardioinhibičného centra v predĺženej mieche**. Frekvencia srdca sa teda zvýši (Javorka a spol., 2008).

### *Vplyv baroreceptorov:*

Zmeny tlaku krvi pri dýchaní sú monitorované **baroreceptormi, ktorých vplyv na dýchanie je považovaný ako jeden z najdôležitejších mechanizmov prispievajúcich ku vzniku RSA**. **Baroreceptorové reflexy s následkom vagovej excitácie sú inhibované počas inspiria, čo má za následok zvýšenie frekvencie srdca počas inspiračnej fázy dychového cyklu** (Berntson a

spol., 1993). Niektoré práce poukazujú, že baroreceptorový stimul (napr. “neck suction”) (Eckberg, 1980) alebo priama stimulácia oblasti lokalizácie baroreceptorov (sinus caroticus) u zvierat (Warzel a spol., 1989) vyvoláva maximálnu vagovú excitáciu počas expíria, pričom minimálne efekty sa zjavujú počas včasnej inspiračnej fázy (Daly, 1985, Vatner a Uemura, 1991). Možno teda uzavrieť, že **citlivosť baroreflexov sa počas respiračného cyklu mení**. Počas inspieia sa vagové motoneuróny stávajú parciálne/úplne refraktérne na aferentáciu informácií z baroreceptorov, pričom počas expíria je tento dej opačný: baroreceptorové regulačné vplyvy sa zvyšujú a činnosť srdca sa spomaľuje (Eckberg DL a Eckberg MJ, 1982).

### *Vplyv chemoreceptorov*

**Oscilácie parciálneho tlaku krvných plynov ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{O}_2$ )** prispievajú ku vzniku respiračnej sínusovej arytmie a ku zmenám amplitúdy RSA. Kým **hyperkapnia** (zvýšenie parciálneho tlaku  $\text{CO}_2$ ) **zvyšuje veľkosť a amplitúdu RSA** (avšak bezo zmien vo frekvencii srdca), **hypoxia vyvoláva vzostup priemernej frekvencie srdca a znižuje veľkosť RSA** (Sandrone a spol., 1994, Yasuma a spol., 2001). To možno vysvetliť **zmenou dynamickej rovnováhy sympatika a parasympatika na stranu sympatikovej excitácie spojenej s útlmom parasympatikovej aktivity počas hypoxie**, ktorá predstavuje stav ohrozenia pre organizmus. To má za následok stresovú reakciu s následným vyplavením katecholamínov z drene nadobličky, zvýšením frekvencie srdca, tlaku krvi, redistribúcie krvi do vitálnych orgánov, ktoré sú najviac ohrozené nedostatkom kyslíka (t.j. mozog, srdce). Dychový vzor sa modifikuje v zmysle zrýchlenia respiračnej frekvencie a skrátenia respiračného cyklu. Vplyv hyperkapnie s následkom zvýšenia RSA môže mať fyziologický význam, pretože napomáha vylučovaniu oxidu uhličitého z pľúc (Javorka a spol., 2008).

### Ďalšie vplyvy:

Medzi ďalšie vplyvy prispievajúce ku vzniku RSA patria **reflexy a efekty z receptorov pravej predsene, lokálne mechanizmy zmien sinoatriálneho uzla** (napr. mechanické napínanie sinoatriálneho uzla vyvoláva rýchlejšiu spontánnu depolarizáciu, a tým aj zvýšenie rýchlosti tvorby vzruchov). Avšak lokálne môže byť daná aktivita ovplyvnená aj zmenami prekrvenia cez a. centralis alebo priamym mechanickým dráždením prostredníctvom zmien objemu pľúc (Javorka a spol., 2008). Konkrétne, **sinoatriálny uzol** obklopuje a. centralis, ktorá je prvou vetvou pravej koronárnej artérie alebo prvou vetvou ramus circumflexus ľavej koronárnej artérie. Pri kolapse cievy (napr. pri znížení vývrhového objemu) sa ovplyvňuje prietok krvi a perfúzia sinoatriálneho uzla, čo môže mať za následok zmeny jeho aktivity. Podobne, **zvýšenie intratorakálneho tlaku** (napr. pri inflácii pľúc počas umelej ventilácie) môže zvyšovať tlak, pôsobiaci na bunky sinoatriálneho uzla a ovplyvňovať frekvenciu srdca (Javorka a Tomori, 1976).

### 2. 3. Neurofyziologický model respiračnej sínusovej arytmie

Denver a spol. (2007) na základe systematického prehľadu prác zdôrazňujú **neurobiologický a neurofyziologický model RSA**. Tento model predpokladá, že **RSA a respiračná frekvencia sú paralelné výstupy spoločného kardiopulmonálneho oscilátora**. Podľa týchto predpokladov frekvencia pre daný spoločný oscilátor je dôležitou charakteristikou spoločného nervového okruhu, ktorý zahrnuje štruktúry mozgového kmeňa, paralelné vagové eferentné vlákna do sinoatriálneho uzla, a následnú aferentáciu z oblastí myokardu, chemoreceptorov, baroreceptorov a receptorov rozpätia pľúc (stretch receptorov). Na základe tohto modelu frekvencia RSA by mohla byť rovnaká ako frekvencia dýchania. Avšak modifikácia dychového vzoru môže výrazne ovplyvniť veľkosť RSA, a preto interpretácia RSA ako markera kardiálnej



vagovej regulácie môže byť komplikovanejšia, najmä z pohľadu psychofyzologickej interpretácie.

**RSA** je sprostredkovaná **predovšetkým fluktuáciami vo vagových kardiálnych eferentných vláknach vznikajúcich najmä predovšetkým v nc. ambiguus, ktoré môžu byť následne ovplyvňované centrálnymi vplyvmi** (mozgová kôra, limbický systém, hypotalamus, amygdala). Napriek tomu, že RSA je považovaná mnohými autormi ako index kardiálnej vagovej regulácie (napr. Porges, 1995, 2007), **sympatiková aktivita** môže taktiež vplývať **na RSA – sympatiková aktivita sa zvyšuje počas inspiria s vrcholom počas neskorej časti inspiria a začiatku postinspiračnej aktivity**. Na druhej strane, **blokáda muskarínových receptorov použitím atropínu mala za následok takmer kompletnú redukciu autonómne podmienených vplyvov RSA**. Otázka, do akej miery je RSA indexom vagovej regulácie chronotropnej činnosti srdca je v súčasnosti intenzívne diskutovaná (napr. práca Grossman a Taylor, 2007).

Nie zanedbateľnú úlohu zohráva **receptorová úroveň**, ktorej sa venuje čoraz väčšia pozornosť. Súčasná práce poukazujú na **rôznu senzitivitu muskarínových receptorov, pričom tento periférny faktor môže do istej miery modifikovať vyjadrenia o RSA ako neinvazívnom parametri odrážajúcom vplyv centrálnych vagových regulačných mechanizmov**. **Efektorová odpoveď** (napr. bradykardia) môže byť modifikovaná **rôznymi zmenami na úrovni postgangliových postsynaptických muskarínových receptorov, ktoré predstavujú konečný krok ku prejavu účinku**. Táto otázka je v súčasnosti veľmi aktuálna a elektrofyziologické štúdie sa intenzívne zaoberajú problematikou na receptorovej úrovni vrátane ich zmien/poškodenia vplyvom ochorení. Napríklad „downregulation“ muskarínových receptorov bola zistená pri hypoxii, experimentálnom diabete, či imobilizačnom strese (Myslivecek et al., 2004). Grossman a Taylor (2007) zdôraznili, že **RSA môže byť odrazom konečných cholinergných vplyvov na efektor**, a teda otázka, do akej miery skutočne odráža

vplyv centrálnych vagových vplyvov, zostáva nejasná. Zdá sa, že aspekt **receptorovej úrovne** je dôležité brať do úvahy, ak interpretujeme RSA ako marker centrálnno-perfiérnych vzťahov.

## **ZHRNUTIE**

**Respiračná sínusová arytmia predstavuje súčinnosť medzi dýchacím a kardiovaskulárnym systémom**, ktorá sa prejavuje zmenami frekvencie srdca: frekvencia srdca počas nádychu stúpa (RR intervaly na EKG sa skracujú) a počas výdychu je tento dej opačný, t.j. frekvencia srdca sa znižuje (RR intervaly na EKG sa predlžujú). Tento **kardiorespiračný fenomén** je výsledkom **interakcie centrálnych ako aj periférnych vplyvov** vrátane **receptorovej úrovne**, kde komplexné chápanie RSA postavené na modulácii spätných väzieb („feedback“) prostredníctvom aferentných a eferentných dráh je základom *neurofyzilogického modelu*, ktorý sa uplatňuje v psychofyziológii. Porozumenie jednotlivým mechanizmom RSA je pre psychofyzilogický výskum kľúčové.

### **Kontrolné otázky:**

1. Čo je respiračná sínusová arytmia?
2. Čo je podstatou centrálného mechanizmu prispievajúceho ku vzniku RSA?
3. Uved'te aspoň 3 periférne vplyvy, ktoré sa významnou mierou podieľajú na synchronizácii kardiorespiračného rytmu.

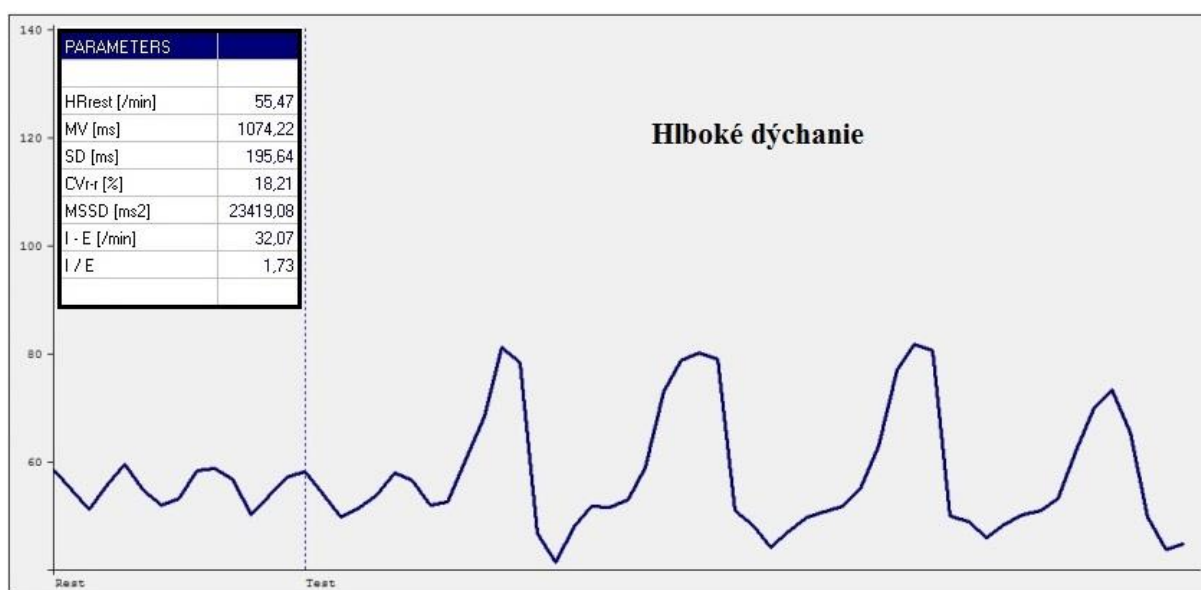
### 3. HODNOTENIE RESPIRAČNEJ SÍNUSOVEJ ARYTMIE

Je zaujímavé, ako súčasné technické možnosti a matematické analýzy môžu prispieť ku presnej interpretácii RSA. Na začiatku sa R-R vzdialenosť merala jednoducho použitím pravítka, pričom sa používal Grassov a Offnerov polygraf a kardiograf (podľa Porgesa, 2007). Neskôr boli vyvinuté rôzne elektrické okruhy, ktoré detekovali R kmity s určovaním časovej vzdialenosti medzi jednotlivými údermi srdca s takmer milisekundovou presnosťou, čo sa už mohlo považovať na analýzu kontinuálnych „beat-to-beat“ úderov srdca. Avšak prelom nastal v období počítačovej techniky a A-D prevodníkov, čo umožnilo získavať presné údaje o osciláciách a okamžitých zmenách kardiovaskulárnych parametrov. Na základe týchto technických možností sa výskumné zameranie a následná klinická aplikácia poznatkov kardiorespiračných vzťahov so zameraním na RSA začali rozvíjať viacerými smermi: snaha porozumieť a špecifikovať fyziologické mechanizmy podieľajúce sa na vzniku RSA; v psychofyziológii objasnenie vzťahu medzi neurofyziologickými mechanizmami a psychologickými procesmi na základe neinvazívneho stanovovania biomarkerov určujúcich autonómnú aktivitu vrátane RSA; následne v klinickej medicíne identifikovať špecifické vzťahy medzi prediktívnou hodnotou RSA a klinickým stavom pacienta s hodnotením terapeutických intervencií a benefitu pre pacienta (podľa Porgesa, 2007).

V súčasnosti sa **veľkosť RSA dá kvantifikovať viacerými spôsobmi**, pričom medzi najviac overené a najpoužívanéjšie metódy patrí **test hlbokého dýchania** (ako časť tzv. Ewingovej batérie kardiovaskulárnych testov) a **spektrálna analýza krátkodobej variability frekvencie srdca**.

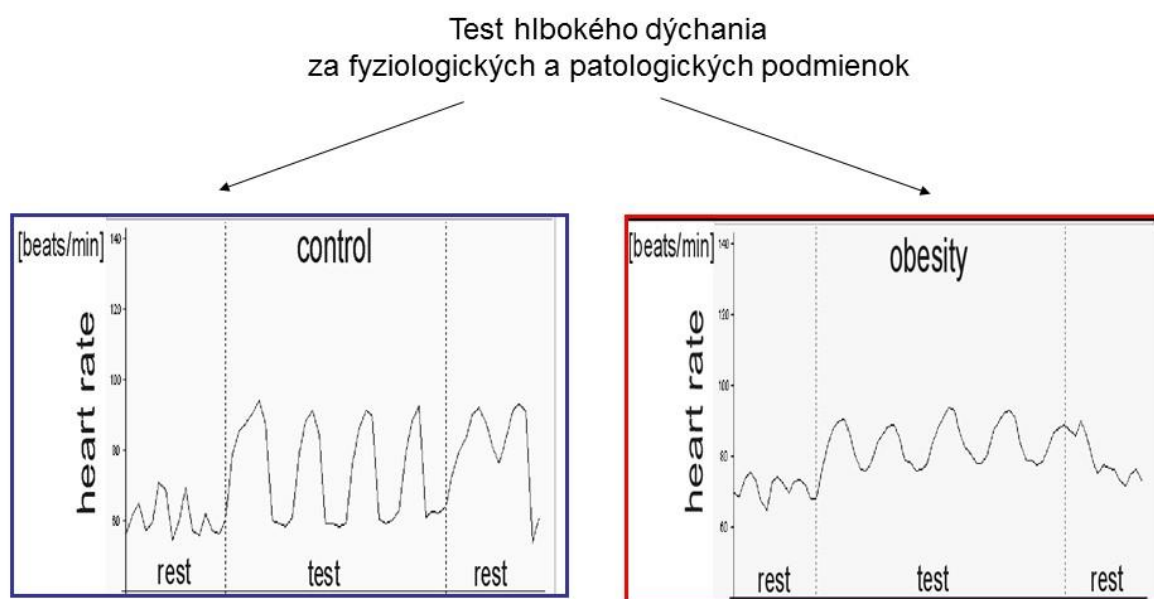
### 3. 1. Hlboké dýchanie

Pri normálnom dýchaní sú zmeny frekvencie srdca malé, preto je výhodnejšie sledovať vagové vplyvy pri zvýraznení RSA. **Test hlbokého dýchania** (obr. 2) sa berie za *index vagovej regulácie chronotropnej činnosti srdca*. Jednoduchou metodikou na zvýraznenie RSA sú **opakované nádychy a výdychy**. Donedávna sa doporučovalo použiť frekvenciu dýchania 6 dychov/min., kde viacerí autori konštatovali, že RSA je najvýraznejšia práve pri tomto dychovom vzore (Linden a Diehl, 1996). Novšie práce v skupine mladých zdravých ľudí (priemerný vek 29 rokov) však poukázali, že RSA je najvýraznejšia pri frekvencii dýchania 4 dychy/min (Song a Lehrer, 2003), čo môže súvisieť s rýchlosťou metabolizmu acetylcholínu. Opavský a Salinger (1995) považujú 4 dychové cykly za dostačujúce k získaniu priemerných hodnôt, kde pri takto skrátenom teste nehrozia nepríjemné subjektívne pocity z hypokapnie a cerebrálnej vazokonstrikcie. Ďalšie práce okrem dodržania vhodnej metodiky zdôrazňujú podmienky vyšetrenia – poloha v ľahu, tiché príjemné prostredie s primeranou izbovou teplotou, dôsledná inštrukcia a upokojujúci prístup vyšetrujúcich, čo je základom získania hodnoverných výsledkov (Javorka a spol., 2005).



**Obr. 2** Výstupný protokol kardiovaskulárneho testu – hlboké dýchanie - u zdravého mladého človeka (DiANS PF8, Ústav fyziológie).

Test hlbokého dýchania patrí medzi relatívne jednoduché kardiovaskulárne testy, ktoré sa používajú v klinickej praxi na zistenie novej vagovej dysregulácie chronotropnej činnosti srdca, ktorá je nie je detekovaná štandardným kardiologickým vyšetrením. Na obrázku č. 3 je uvedený príklad pacientky s obezitou, kde znížená veľkosť RSA v teste hlbokého dýchania poukazuje na jemné abnormality v regulácii činnosti srdca. To predstavuje zásadný význam pre ďalší manažment pacientky.



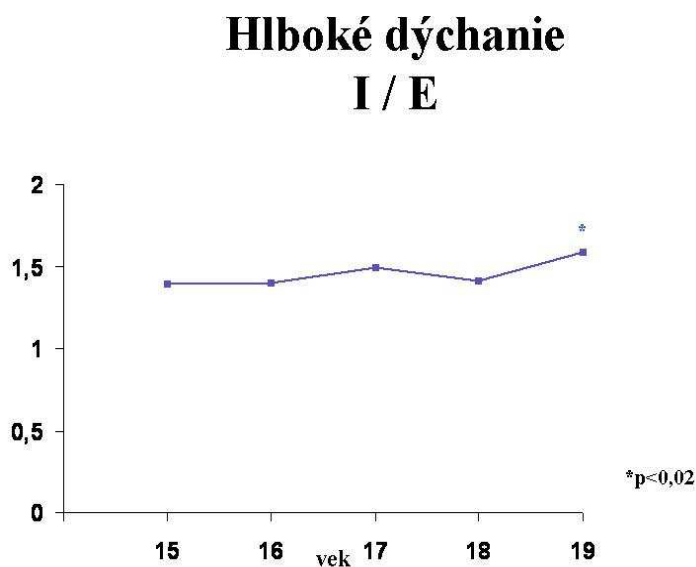
**Obr. 3** Test hlbokého dýchania u pacientky s obezitou (Ústav fyziológie, JLF UK Martin)

### 3. 1. 1. Hodnotené parametre testu hlbokého dýchania

Medzi najčastejšie hodnotené parametre testu hlbokého dýchania patrí pomer priemernej hodnoty frekvencie srdca počas 4 maximálnych nádychov (inspíria) ku priemernej hodnote frekvencie srdca počas 4 maximálnych výdychov (expíria); I/E, resp. ich rozdiel (I-E). Oba parametre sú vyjadrením veľkosti RSA, pričom podliehajú vývojovým zmenám.

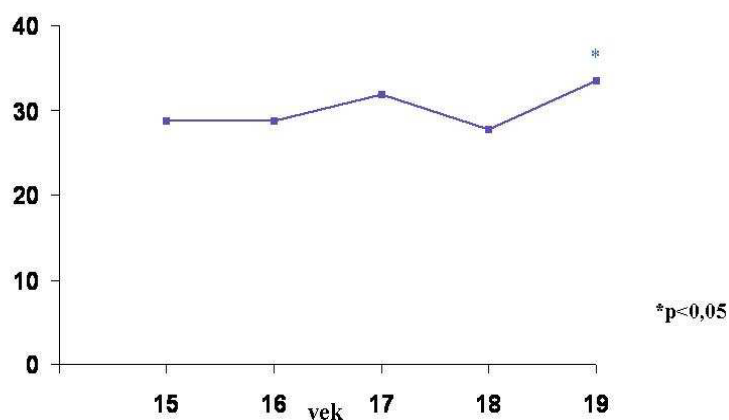
### 3. 1. 2. Vplyv veku na test hlbokého dýchania

Kardiovaskulárna reaktivita sa mení vekom a na hodnotenie parametrov testu hlbokého dýchania je potrebné použiť štandardné hodnoty pre daný vek. Naša práca (Tonhajzerová a spol., 2002) poukázala na zvyšovanie základných parametrov I/E a I-E v období 15-19 rokov, kde signifikantný rozdiel bol v skupine 19-ročných adolescentov v porovnaní s 15-ročnou skupinou (obr. 4, 5). Mechanizmy týchto vývojových zmien zahŕňajú komplexné vyzrievanie predovšetkým vagovej regulácie činnosti srdca od centrálnej po periférnu úroveň a v neposlednom rade aj životný štýl, ktorý sa modifikuje práve v tomto vulnerabilnom období, napr. preferovanie fyzickej aktivity, ktorá má za následok zvyšovanie aktivity parasympatického nervového systému (Tonhajzerová a spol., 2002).



**Obr. 4** Priemerné hodnoty parametrov hlbokého dýchania I/E v celej skupine chlapcov a dievčat vo veku 15-19 rokov. Hviezdička označuje signifikantný rozdiel medzi 19-ročnou a 15-ročnou vekovou skupinou (podľa Tonhajzerovej a spol., 2002).

## Hlboké dýchanie I-E



**Obr. 5** Priemerné hodnoty parametrov hlbokého dýchania I-E v celej skupine chlapcov a dievčat vo veku 15-19 rokov. Hviezdička označuje signifikantný rozdiel medzi 19-ročnou a 15-ročnou vekovou skupinou (podľa Tonhajzerovej a spol., 2002).

### 3. 1. 3. Náležité hodnoty

Pre klinické a praktické využitie danej metodiky sa zdá byť najprijateľnejšia forma **percentilového rozsahu**, použitím ktorého sa dá predpokladať stupeň závažnosti autonómnej neuropatie. Do úvahy je potrebné brať aj rozdiely v metodike v prácach rôznych autorov (napr. rozdiely v použitej frekvencii a hĺbke dýchania pri teste hlbokého dýchania) ako aj dĺžku analyzovaného záznamu. V tabuľke č. 1 uvádzame hodnoty pre parameter hlbokého dýchania I-E od rôznych autorov.

**Tab. 1** Hodnoty pre parameter hlbokého dýchania I-E

	I-E
Wieling a spol.,1982*	20
Krahulec, 1995**	> 14
Faulkner a spol., 2003 <sup>+</sup>	31
Tonhajzerová a spol., 2002 <sup>++</sup>	> 23

\* dolná hranica normy v skupine 10-29 ročných ľudí (n=64)

\*\* náležité hodnoty pre vek 30 rokov

<sup>+</sup> hodnoty pre chlapcov vo vekovej skupine 15-17 rokov

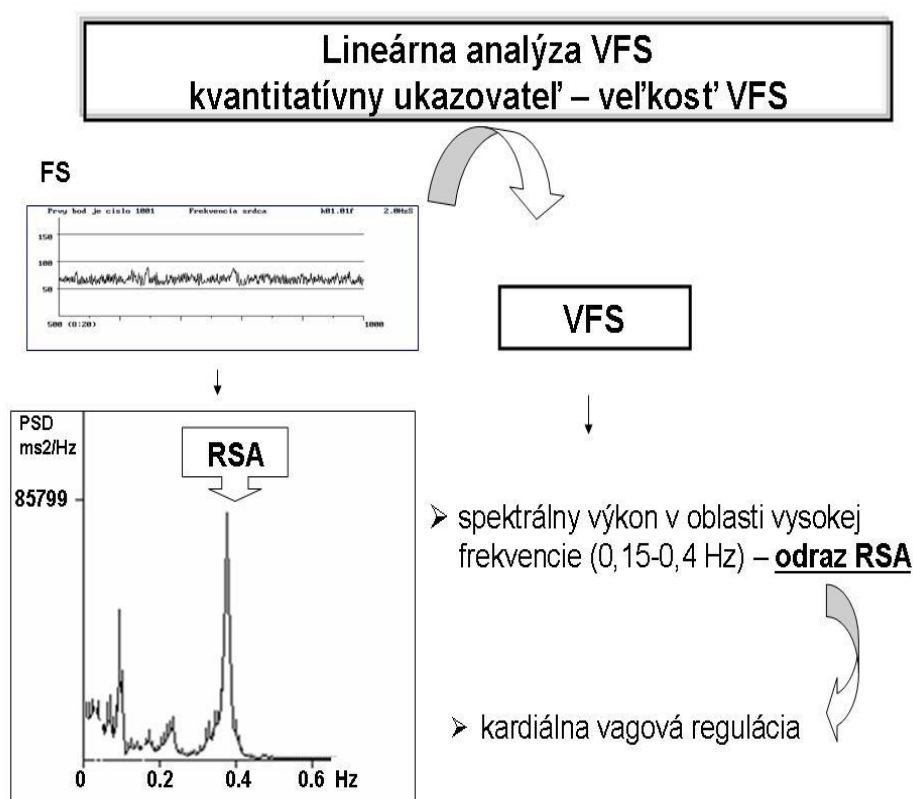
<sup>++</sup> hodnoty (25. percentil) pre chlapcov a dievčatá vo veku 15-19 rokov (n=206)



### 3. 2. Spektrálna analýza variability frekvencie srdca vo vysokofrekvenčnom pásme

**Oblasť vysokej frekvencie** (obr. 6) v rozsahu 9-30 cyklov/min. (HF-VFS: 0,15-0,40 Hz) je mnohými autormi charakterizovaná ako odraz **respiračnej sínusovej arytmie**, t.j. kolísania frekvencie srdca v súvislosti s dýchaním (Akselrod a spol., 1981, Berntson a spol., 1997, Porges, 2007). Spektrálna aktivita v danej vysokofrekvenčnej oblasti je dynamická a mení sa v závislosti od daných fyziologických ako aj patologických okolností. Napríklad **manévry spojené so sympatikovou aktiváciou** (ortostatický test, mentálna záťaž) **sú väčšinou sprevádzané poklesom spektrálneho výkonu vysokofrekvenčnej oblasti, kým vagové testy sa vyznačujú zvýraznením HF zložky** (napr. pri klinostáze) **a farmakologicky je výrazne znížené podaním atropínu** (Pomeranz a spol., 1985, Opavský, 2002). Hodnotenie spektrálnej aktivity v tomto pásme sa tak berie ako **index vagovej aktivity**. Hedman a spol. (1995) stimuláciou pravého n.vagus tróna rozdielnymi frekvenciami u anestetizovaných psov zistili, že stimulácia konštantnou frekvenciou nevyvolávala signifikantné zmeny vo vysokofrekvenčnom pásme, kým kolísanie frekvencie v rozmedzí 4-17 Hz počas 5-sekundovej periódy vyvolali signifikantný nárast HF. Z toho uzatvárajú, že oblasť vysokej frekvencie odráža viac moduláciu parasymptikového vstupu ako tonus parasymptika. Vysvetľujú to koncentráciou acetylcholínu, ktorá sa pri modulácii frekvencií spolu s okamžitou stimuláciou mení. **RSA**, ovplyvňujúca dané pásmo, **vzniká kombináciou viacerých mechanizmov, centrálnym generátorom, reflexami z rozpätia pľúc, baroreceptorov, chemoreceptorov, ako aj lokálnymi mechanizmami – mechanickým napínaním sinoatriálneho uzla a tlakovými zmenami pôsobiacimi priamo na pacemaker. Parasymptikus má pri vzniku RSA rozhodujúci fázičný regulačný vplyv.** Napriek tomu, že úlohu zohráva aj sympatikus tonickým modulačným vplyvom, RSA - hodnotená použitím spektrálneho výkonu HF-VFS - sa akceptuje ako index parasymptikovej srdcovej excitability (Ursino a Magosso, 2003,

Porges, 2009). V závislosti od frekvencie dýchania je respiračná sínusová arytmia pozorovaná v pásme 0,2-0,5 Hz, čo je vysvetľované aj krátkym účinkom acetylcholínu a jeho rýchlym odbúravaním (Moser a spol., 1994). **Parasympatikus** vďaka rýchlemu metabolizmu mediátora acetylcholínu pracuje ako filter s relatívne vysokou obmedzujúcou frekvenciou a efektívne moduluje frekvenciu takmer až do 1 Hz (60/min). Na druhej strane, **sympatikus** ako filter pracuje s omnoho nižšou frekvenciou a je schopný biologicky významne modulovať frekvenciu srdca len pod 0,15 Hz (9/min).

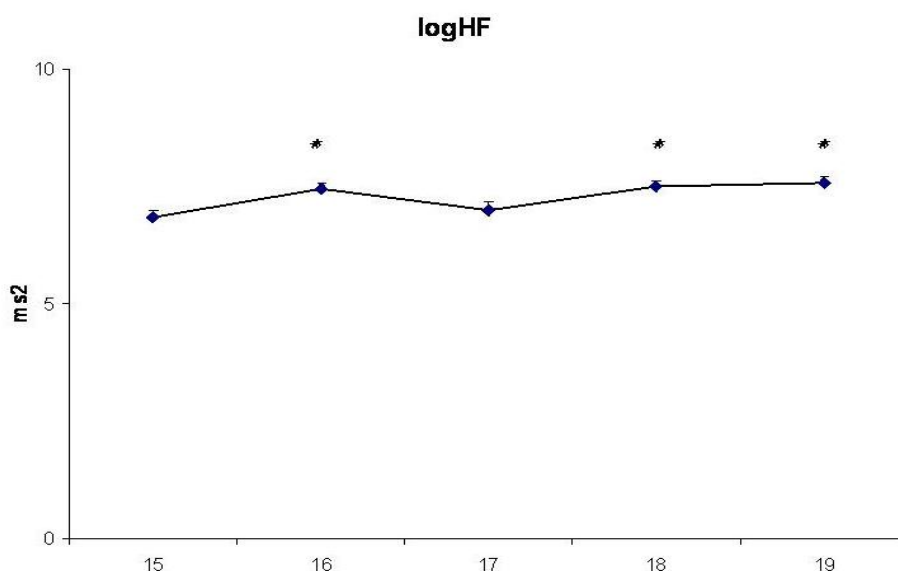


**Obr. 6** Hodnotenie respiračnej sínusovej arytmie (RSA) použitím spektrálnej analýzy variability frekvencie srdca. Spektrálne pásmo odrážajúce vplyv dýchania – RSA je od 0,15-0,4 Hz. FS - frekvencia srdca, VFS-variabilita frekvencie srdca (záznam je od zdravého probanda, Ústav fyziológie JLF UK Martin).

### 3. 2. 1. Vplyv veku

Vplyv **veku** na reguláciu chronotropnej činnosti srdca je široko diskutovaný. Spomenieme iba **základné princípy vývoja vagovej regulácie**. Hoci je RSA detekovaná už **v intrauterinnom živote**, po narodení je veľkosť parasympatikovej regulácie malá. V detstve a adolescencii

**sa zvyšuje**, pričom jednotlivé nálezy od rôznych autorov sa môžu odlišovať, napr. Finley a Nugent (1995) v skupine 61 zdravých jedincov vo veku 1 mesiac – 24 rokov zistili, že HF-VFS sa zvyšoval do šiestich rokov a už od školského veku klesal, naopak, naša práca poukázala na zvyšovanie HF-VFS v skupine 15-19 ročných chlapcov a dievčat (Tonhajzerová a spol., 1999, obr. 7). Podobne ako bolo diskutované pri teste hlbokého dýchania, **dominantnú úlohu zohráva dozrievanie jednotlivých centrálnych a periférnych štruktúr ANS vrátane receptorov.**



**Obr. 7** Vývoj spektrálneho výkonu vo vysokofrekvenčnej oblasti variability frekvencie srdca (HF-VFS) v skupine 15-19 ročných chlapcov a dievčat. Hviezdičky označujú signifikantné rozdiely medzi jednotlivými vekovými skupinami v porovnaní s 15-ročnou skupinou (podľa Tonhajzerovej a spol., 1999).

### 3. 2. 2. Náležité hodnoty HF-VFS

Podobne ako pri teste hlbokého dýchania pre klinickú prax sú doporučované **náležité hodnoty HF-VFS**. V tabuľke č. 2 uvádzame jednotlivé hodnoty pre spektrálny výkon v oblasti vysokej frekvencie (HF-VFS) od rôznych autorov.

**Tab. 2** Hodnoty spektrálneho výkonu v oblasti vysokej frekvencie (HF-VFS)

	<b>Spektrálny výkon v oblasti HF (ms<sup>2</sup>)</b>
Jensen-Urstad a spol., 1997 <sup>1</sup>	988× 1273°
Stejskal a spol., 1999 <sup>2</sup>	7,65 <sup>a</sup> 5,66 <sup>b</sup>
Galeev a spol., 2002 <sup>3</sup>	830 <sup>c</sup> 835 <sup>e</sup> 976 <sup>d</sup> 863 <sup>f</sup>
Faulkner a spol., 2003 <sup>4</sup>	7,32 <sup>g</sup> 6,99 <sup>j</sup> 6,56 <sup>h</sup> 6,24 <sup>k</sup> 8,17 <sup>i</sup> 7,79 <sup>l</sup>

<sup>1</sup> Absolútne hodnoty pre skupinu žien<sup>×</sup> a mužov<sup>°</sup> vo veku 20-29 rokov (24-hodinový záznam)

<sup>2</sup> Logaritmované hodnoty pre vekovú skupinu 12-24<sup>a</sup> a 43-70<sup>b</sup> rokov (krátkodobý záznam)

<sup>3</sup> Hodnoty vo forme mediánu pre skupinu 13, 14 a 15-ročných chlapcov<sup>c,d</sup> a dievčat<sup>e,f</sup> (krátkodobý záznam)

<sup>4</sup> Logaritmované hodnoty pre vekovú skupinu 13-15, 15-17, 17-19 ročných chlapcov<sup>g,h,i</sup> a dievčat<sup>j,k,l</sup>

### 3. 3. Dychový vzor

**Dychový vzor** patrí medzi citlivé **fyziológické parametre s veľkou inter- a intravariabilitou**.

**Ventilácia**, ktorá musí byť regulovaná tak, aby bolo efektívna a zodpovedala požiadavkám organizmu, sa **môže meniť úpravou viacerých parametrov – frekvencie dýchania, dychového objemu, trvania dychového cyklu, trvania inšpiria a expíria, vzájomného pomeru, ako aj rôznymi kombináciami týchto zmien** (Javorka a spol., 2014). Nie je teda žiadnou zvláštnosťou, že problematika dychového vzoru a amplitúdy RSA je predmetom intenzívneho výskumu. Nastávajú viaceré otázky, ktoré sú neustále predmetom intenzívnej vedeckej diskusie:

1. *Do akej miery je RSA ovplyvnená dvoma základnými parametrami, t.j. frekvenciou a hĺbkou dýchania?*
2. *Aké sú výhody a nevýhody kontrolovaného dýchania?*
3. *Do akej miery možno RSA interpretovať ako neinvazívny index kardiálnych vagových regulačných vplyvov?*

### 3. 3. 1. Vplyv respiračných parametrov na respiračnú sínusovú arytmiu

**Spontánne dýchanie** u zdravých ľudí sa vyznačuje vysokou variabilitou, napríklad fyziologické rozpätie **frekvencie dýchania u dospelých zdravých ľudí je v rozmedzí 12-18 dychov za minútu a dychový objem v pokoji predstavuje približne 0,5 litra. Veľkosť RSA je závislá na oboch parametroch v zmysle negatívneho vzťahu ku frekvencii dýchania** (čím vyššia frekvencia dýchania, tým nižšia amplitúda RSA) **a priamo úmerná ku dychovému objemu** (čím vyšší objem, tým vyššia amplitúda RSA). Inými slovami, *rýchle plytké dýchanie* má za následok **zníženie amplitúdy RSA**, a *pomalé hlboké dýchanie* je spojené so **zväčšovaním amplitúdy RSA** (Grossman a Taylor, 2007, Quintana a Heathers, 2014). Z toho vyplýva, že už malá **zmena** vo fyziologickom rozmedzí **daných parametrov charakterizujúcich individuálny stav** (napr. mentálna aktivita, emócie, fyzická aktivita) môže ovplyvniť **veľkosť RSA**. Napríklad, zvýšenie frekvencie dýchania len o 3-4 dychy/minútu (napr. pri zmene dychového vzoru pri mentálnom teste) môže významne znížiť amplitúdu RSA. Podobne, emočná aktivácia spojená s poklesom frekvencie dýchania a zvýšením dychového objemu má za následok významný nárast RSA, napr. počas meditácie. Na základe týchto skutočností niektoré práce predpokladajú, že zmeny veľkosti RSA sú **odrazom výlučne zmien respiračných parametrov**, nie aktivity vo vagových regulačných eferentných vláknach (Grossman a Taylor, 2007).

Na druhej strane, Denver a spol. (2007) na základe systematického spracovania výsledkov jednotlivých štúdií poukazuje, že **amplitúda RSA nie je ovplyvnená frekvenciou dýchania**. Vychádza pritom z prác, ktoré **nezistili významný vplyv frekvencie dýchania a dychového objemu na veľkosť RSA** (napríklad Rottenberg a spol., 2003). Podobne ďalšia práca, ktorá zisťovala rozdiely medzi nekorigovanou a korigovanou amplitúdou RSA na základe dychového objemu počas kontrolovaného dýchania, uzatvára, že veľkosti RSA počas týchto meraní boli podobné a významne sa neodlišovali (Ritz a spol., 2000).

**Je teda veľkosť RSA ovplyvnená výlučne zmenami respiračných parametrov? Je nutné kontrolovať dychový vzor pri štandardizácii merania RSA? Sú rozdiely v amplitúde RSA počas kontrolovaného a spontánneho dýchania? Skúsime sa pozrieť na túto oblasť.**

### 3. 3. 2. Kontrolované vs. spontánne dýchanie

Otázka využitia **kontrolovaného a spontánneho dýchania** je vo výskume či klinickej praxi **stále otázná a diskutovaná**. **Dychový vzor** je už za fyziologických okolností variabilný a viaceré práce poukázali na fakt, že zmeny frekvencie dýchania majú vplyv na dané frekvenčné pásmo (HF-VFS). Rôzne frekvencie **spontánneho dýchania môžu meniť pásmo, do ktorého sa premieta RSA**. Napríklad u ľudí, ktorí dýchajú menej ako 10/min., sa vrchol posúva k oblasti nízkej frekvencie (okolo 0,15 Hz) a naopak - pri fyzickej námahe, ak sa frekvencia dýchania zvýši nad 30/min., RSA sa v HF pásme (0,15 - 0,40 Hz) neobjaví. **Kontrolovaným dýchaním sa dá rozlíšiť a zvýrazniť aktivita n.vagi**, pričom vysokofrekvenčné pásmo (HF) má maximum ekvivalentné frekvencii dýchania (t.j. pri kontrolovanom dýchaní 15/min. je vrchol frekvencie 0,25 Hz), a tým pásmo kontrolovaného dýchania je kompletne oddelené od pásma nízkej frekvencie (Sinnreich a spol., 1998). Avšak, **niektoré práce zistili podobné spektrálne výkony medzi spontánnym a kontrolovaným dýchaním** (napríklad Patwardhan a spol., 1995). Denver a spol. (2007) diskutuje, že ak je predpokladaný **rovnaký centrálny**

**pôvod pre respiračné a kardiálne oscilácie, potom kontrolované dýchanie nemusí byť nevyhnutné za pokojových podmienok.**

Otvorenou otázkou však zostáva vplyv *kontrolovaného dýchania* ako **stresového podnetu**, na ktorý sa musí subjekt koncentrovať a tým ovplyvňovať variabilitu frekvencie srdca. Napríklad, **kardiorespiračné spriahnutie („coupling“) počas kognitívneho testu môže byť ovplyvnené aktivitou motorického kortexu, ktorý znižuje kardiorespiračnú aktivitu, alebo kardiorespiračný rytmus je modifikovaný na základe zvýšenia sympatikovej aktivity po ukončení daného testu** (Zhang a spol., 2010). Všeobecne je akceptovaný názor, že **najväčším problémom kontrolovaného dýchania je nevyhnutnosť kognitívnych kortikálnych procesov na koncentráciu a prekonanie spontánneho dychového vzoru, čo vyžaduje mentálne úsilie spojené so zvýšením sympatikovej aktivity a tento proces následne ovplyvňuje kardiorespiračné spriahnutie** (Bernardi a spol., 2000). Na základe týchto poznatkov zostáva otázka spontánneho vs. kontrolovaného dýchania nevyriešená, zvlášť v psychofyziologickom výskume.

### **3. 3. 3. Respiračná sínusová arytmia ako marker kardiálneho vagového tonusu**

Z uvedeného vyplýva, že interpretácia RSA ako neinvazívneho markera kardiálnych vagových regulačných mechanizmov zostáva stále diskutovanou otázkou. **Poskytuje neinvazívne hodnotenie RSA informáciu o centrálnych vagových regulačných vplyvoch? Ak áno, do akej miery?**

Grossman a Taylor (2007) kriticky pristupuje k názoru, že **behaviorálne indukované zmeny v kardiálnej vagovej aktivite nie sú jednoznačne sledované zmenami vo veľkosti RSA a - ako už bolo spomenuté - veľkosť respiračnej sínusovej arytmie viac súvisí so zmenami v respiračných parametroch ako so zmenami v kardiálnom vagovom tonuse**. Toto tvrdenie podporuje aj práca, ktorá na základe autonómnej blokády (beta-adrenergná, vagová) zistila, že

zmeny v respiračných parametroch ovplyvňovali veľkosť RSA, avšak nemali žiaden vzťah ku zmenám v kardiálnej vagovej aktivite (Grossman and Kollai, 1993). Možno sa domnievať, že veľkosť RSA odráža skôr *fyzické zmeny* vagových regulačných vplyvov na frekvenciu srdca ako *tonické vplyvy* vagových regulačných mechanizmov (Grossman a Taylor, 2007). Z pohľadu interpretácie RSA ako kardiálneho vagového indexu títo autori doporučujú brať do úvahy nasledovné faktory:

1. **Respiračné parametre** (frekvencia dýchania, dychový objem) môžu značne **ovplyvniť interpretáciu RSA** ako markera kardiálnych vagových vplyvov
2. **Hodnotenie RSA** môže byť ovplyvnené aj **fyzickou aktivitou**, ktorá môže ovplyvniť stanovenie individuálnych rozdielov kardiálneho vagového tonusu
3. Do úvahy je potrebné brať fakt, že **veľkosť RSA je ovplyvnená beta-adrenergickým tonickým vplyvom**
4. **RSA a kardiálna vagová regulácia** za určitých okolností môžu byť považované za **dva nezávislé parametre**.

**Na druhej strane**, Porges (2007) – zakladateľ interaktívnej polyvagovej teórie - vo svojich neustále sa dynamicky vyvíjajúcich prácach ponúka **odlišný pohľad na RSA ako striktné fyziologický**. Vo svojich prácach (1995, 2007, 2009) konštatuje, že **RSA je dôležitým markerom odrážajúcim výstup špecifických vagových vlákien vznikajúcich v nc. ambiguus**, ktoré sú neurofyziologicky ako aj neuroanatomicky spojené s niektorými **psychofyziologickými procesmi**, akými sú **napríklad emócie** (bližšie je tejto problematike venovaná ďalšia kapitola). Tieto poznatky je dôležité brať do úvahy pri správnej interpretácii RSA v psychofyziologickom výskume, zvlášť ako indexu emočnej regulácie/dysregulácie.



## ZHRNUTIE

**Na hodnotenie RSA sa používa test hlbokého dýchania, ktorý je súčasťou tzv. Ewingovej batérie kardiovaskulárnych testov.** Počas tohto testu sa vykonávajú hlboké nádychy a výdychy (najčastejšie 4 hlboké dychy počas 20 sekúnd), kde veľkosť RSA sa kvantifikuje dvoma najpoužívanejšími indexami - pomer priemernej hodnoty frekvencie srdca počas 4 maximálnych nádychoch (inspiria) ku priemernej hodnote frekvencie srdca počas 4 maximálnych výdychoch (expiria); I/E, resp. ich rozdiel (I-E). Ďalším možným hodnotením **veľkosti RSA** je **spektrálna analýza oscilácií frekvencie srdca** okolo svojej priemernej hodnoty, t.j. variability frekvencie srdca, vo vysokofrekvenčnej oblasti (HF-VFS: 0,15-0,4 Hz), ktorá je ovplyvnená dýchaním a spektrálny výkon v danej oblasti podáva informáciu o veľkosti RSA vyjadrujúcej kardiálnu vagovú reguláciu. Existujú však aj ďalšie možnosti hodnotenia RSA, ktoré sú však mimo problematiky, a preto ich neuvádzame.

Dôležitý je tiež vplyv **veku a pohlavia** na dané parametre, čo by sme pri správnom vyhodnocovaní klinických nálezov mali brať do úvahy. Podobne, **veľkosť RSA je ovplyvnená predovšetkým dychovým vzorom**, preto jej interpretácia ako indexu kardiálnej vagovej kontroly musí brať do úvahy aj tento významný faktor.

### Kontrolné otázky:

1. Aké najčastejšie metodiky sú používané na hodnotenie veľkosti RSA?
2. Ako sa mení veľkosť RSA pri plytkom a rýchlom dýchaní?
3. Aké sú výhody a nevýhody kontrolovaného dýchania?
4. Je RSA vyjadrením výlučne tonických vagových regulačných vplyvov na činnosť srdca? Aké faktory môže spochybňovať toto tvrdenie?

## 4. POLYVAGOVÁ TEÓRIA

Profesor **Stephen W. Porges** v roku 1995 prvýkrát predstavil **nové aspekty a pohľad** týkajúci sa **vzťahu ANS a správania**. Táto teória je založená na **pochopení funkcie ANS a jeho reaktivity v zmysle fylogenetického vývoja a pochopení neurobiologických mechanizmov regulujúcich biobehaviorálne procesy**. Táto teória vníma ANS komplexne, a to z aspektu **centrálnych regulačných vplyvov, aferentácie, eferentácie, efektorovej odpovede**, čo vedie ku porozumeniu obojstrannej komunikácii medzi **srdcom a centrálnym nervovým systémom**. Pri obzretí sa do minulosti, **psychofyziológia považovala fyziologické parametre za formu sledovateľného správania**. Psychofyziológovia využívali už spomínaný polygraf za účelom transformácie psychologických a mentálnych procesov do merateľných fyziologických veličín. Pomocou polygrafu získané hodnotiteľné veličiny boli považované za objektívne vyjadrenie foriem správania sa a subjektívneho prežívania jedinca. Dané parametre však boli selektované bez dostatočných vedomostí a záujmu o neurofyziologický model zdôrazňujúci prirodzenú črtu ANS – spätnoväzobnú „feedback“ reguláciu.

Terajšia **polyvagová teória** je založená na **fylogenetickom princípe mozgových štruktúr regulujúcich sociálne a adaptívne behaviorálne vzory**. Predpokladá, že **evolúcia autonómneho nervového systému poskytuje neurofyziologický podklad pre adekvátne emočné a afektívne spracovanie stimulov (tzv. „processing“) ako základný komponent expresie adaptívneho sociálneho správania**. Táto teória sa neustále vyvíja v dynamickej interakcii s novými poznatkami. Pre porozumenie týmto princípom je dôležité objasniť úlohu n. vagus z pohľadu existencie vagových komplexov a následnej interpretácie pre expresiu sociálne adaptívneho správania.

#### 4. 1. Vagový paradox

Pre pochopenie **vagového paradoxu** je dôležité si uvedomiť, že **RSA a priemerná frekvencia srdca** (počas sympatikovej blokády) **odrážajú odlišné aspekty vagovej aktivity**. Napríklad, priemerná frekvencia srdca by mohla byť braná ako index tonických vagových vplyvov, kým RSA odráža predovšetkým fázické vagové vplyvy (Porges, 1995). **Priemerná frekvencia srdca je však ovplyvnená komplexnou a dynamickou interakciou medzi sympatikovou a vagovou zložkou, a teda určiť vagový tonus výlučne na základe zmien priemernej frekvencie srdca je veľmi ťažké** (Berntson a spol., 1993).

Čo vlastne znamená **vagový paradox**? Porges (1995) uvádza **pokles frekvencie srdca spojený s orientačným a pozornosťným spracovaním**, pričom táto **odpoveď** je veľmi rýchla **v priebehu niekoľkých milisekúnd až sekúnd** a obyčajne je nasledovaná **rýchlym návratom ku bazálnej hodnote** (Porges, 1995). Charakteristiku tejto kardiálnej odpovede, ktorú označuje ako „**cardiac orienting response**“ prirovnáva ku ďalším neurogénym reflexom (napr. baroreflex), a preto vymedzil termín **neurogénna bradykardia**. Zároveň vyzdvihuje fakt, že hoci vagová aktivácia vyvolávajúca pokles frekvencie srdca môže byť v interakcii so sympatikovým uvoľnením, **krátka latencia decelerácie** je determinovaná predovšetkým **cez n. vagus**. Preto veľkosť tejto reakcie je považovaná ako **index vagovej regulácie**.

Ak RSA je považovaná ako index vagových regulačných vplyvov na chronotropnú činnosť srdca, logicky sa predpokladá, že pri zvyšovaní vagového tonusu sa frekvencia srdca znižuje a veľkosť RSA narastá. Odpoveď na orientačný a pozornosťný proces je však charakterizovaná bradykardiou (pokles frekvencie srdca) a zároveň redukciou veľkosti RSA. Táto určitá rozporuplnosť založená na predpoklade jedného centrálného vagového pôvodu je označovaná ako **vagový paradox** (Porges, 1995). Vagový paradox označuje (podľa Porgesa, 2007):

- **zvýšený vagový tonus vyvoláva neurogénnu bradykardiu**
- **znížený vagový tonus vyvoláva potlačenie respiračnej sínusovej arytmie**

## - bradykardická reakcia sa vyskytuje súčasne s potlačením veľkosti RSA

Pre porozumenie vagovému paradoxu vznikajú jednotlivé otázky. Napríklad, ak bradykardia počas orientačného reflexu je vagovo sprostredkovaná, prečo je pozorovaná so znížením veľkosti RSA? Ak bradykardia a RSA sú považované za odraz predovšetkým vagových regulačných vplyvov, prečo ich odpoveď na orientačný a pozornosťný reflex nie je rovnaká? Na tieto otázky sa pokúša dať odpoveď práve **polyvagová teória**, ktorá je postavená na viacerých princípoch. Tie základné zahŕňujú nasledovné body:

### 1. Vagový systém neprezentuje jednotný systém (preto je to „polyvagová“ teória) a existujú dva vagové motorické systémy (Tab. 3)

Primárne motorické vlákna n. vagus vznikajú z dvoch oddelených jadier na úrovni predĺženej miechy – **nc. dorsalis n. vagi (dorzálny vagový komplex)** a **nc. ambiguus (ventrálny vagový komplex)**. Descendentné viscerálne eferentné vlákna vystupujúce z nc. dorsalis n. vagi regulujú subdiafragmatickú časť (napr. žalúdok) a vagová inervácia z nc. ambiguus je sústredená do supradiafragmatickej oblasti (t.j. hltan, hrtan, pažerák, bronchy, srdce). Ďalším jadrom lokalizovaným v blízkosti nc. dorsalis n. vagi je **nucleus tractus solitarii**, ktorý predstavuje dôležitú terminálnu „stanicu“ pre príjem aferentných impulzov prostredníctvom n. vagus.

Elektrofyzilogické štúdie ukázali, že dané dve jadrá môžu fungovať nezávisle a vyznačujú sa odlišnými spojeniami s ďalšími oblastami centrálného nervového systému. Konkrétne, kardioinhibičné a bronchokonstrikčné neuróny lokalizované v nc. ambiguus predstavujú myelinizované rýchlo vedúce B-vlákna, kým neuróny lokalizované v nc. dorsalis n. vagi sú charakterizované nemyelinizovanými a pomaly vedúcimi C nervovými vláknami. Z neurofyzilogického hľadiska toto odlišné usporiadanie má za následok opačné vplyvy na efektorový orgán. Je dokázané, že **kardiorespiračný rytmus prejavujúci sa ako RSA**

vychádza predovšetkým z **ventrálneho vagového komplexu** (nc. ambiguus), avšak Machado a Brody (1988) vo svojej práci poukázali, že chronická bilaterálna lézia nc. ambiguus síce redukovala, ale úplne neblokovala baroreflexne sprostredkovanú bradykardiu u potkanov. Na základe týchto poznatkov sa predpokladá, že aktivácia dvoch vagových jadier sa môže prejavovať odlišnými efektorými odpoveďami: nc. dorsalis n. vagi (dorzálny vagový komplex) a jeho eferentné vagové vlákna sú zodpovedné za neurogénnu bradykardiu a zmeny veľkosti RSA sú sprostredkované prostredníctvom vagových vplyvov z nc. ambiguus (ventrálny vagový komplex). To by mohlo byť vysvetlením aj pre spomínaný **vagový paradox** (Porges, 1995).

**Ďalšie princípy vychádzajúce z danej základnej myšlienky existencie dvoch vagových komplexov** sú nasledovné (Porges, 2007):

2. Koncept, že **vagový systém** reprezentuje len jediný alebo spoločný systém môže byť do určitej miery limitujúci z hľadiska fyziologickej hodnoty
3. **Funkčný výstup regulujúci chronotropnú činnosť srdca** je zabezpečený vagovými eferentnými vláknami vznikajúcimi v nc. ambiguus a môže byť neinvazívne hodnotený na základe analýzy **respiračnej sínusovej arytmie**
4. **Veľkosť neurogénnej bradykardie** je sprostredkovaná nc. dorsalis n. vagi
5. Existencia **kardiopulmonálneho oscilátora** je kľúčová
6. **Primárne emócie sú viazané na autonómnu funkciu**

**Tab. 3** Vagový systém podľa polyvagovej teórie

Vagové systémy	Funkčný systém	Výstup
Nc. ambiguus	Ventrálny vagový systém	Respiračná sínusová arytmia
Nc. dorsalis n. vagi	Dorzálny vagový systém	Neurogénna bradykardia

Dané body boli modifikované v interakcii s najnovšími vedeckými poznatkami. Porges rozširuje svoju polyvagovú teóriu v ďalších princípoch:

1. Je dôležité poznať **fylogenetické princípy vývoja autonómnej regulácie srdca**
2. **Funkčný a štrukturálny rozdiel medzi vagovými eferentnými vláknami vznikajúcimi v nc. ambiguus a nc. dorsalis n. vagi má za následok odlišnú interpretáciu**
3. **Princíp hierarchie** je základom adaptívnej funkcie organizmu s udrжанím homeostázy a flexibility
4. Je dôležité poznať pojem „**neurocepcia**“, kde tento nervový proces vyhodnocuje riziko a moduluje vagový výstup prostredníctvom vyšších mozgových štruktúr
5. Neuroanatomické a neurofyzilogické spojenie medzi vagovou reguláciou srdca a nervovou reguláciou svalovej mimiky tváre je predpokladom **sociálne adaptívneho správania sa**
6. „**polyvagová**“ teda znamená zdôraznenie **diverzity vlastností n. vagus**, ktorá zahŕňa eferentáciu vznikajúcu priamo z **dvoch kľúčových jadier (nc. ambiguus a nc. dorsalis n. vagi)** v interakcii s aferentnými vstupmi do centrálnych štruktúr

#### 4. 2. **Fylogenetický princíp**

Ako už bolo spomínané, podľa Porgesa (1995, 2007, 2009) existuje **neurofyzilogický a neuroanatomický rozdiel medzi dvoma vetvami n. vagus**, pričom jednotlivé vetvy podporujú **odlišné adaptívne behaviorálne stratégie**. Dané stratégie sú výsledkom troch fylogenetických stupňov vývoja ANS u cicavcov, pričom každý stupeň je spojený s odlišnou časťou ANS. Tieto subsystemy po sebe fylogeneticky nasledujú a sú behaviorálne navzájom v úzkej interakcii spojené s nasledovnými prejavmi (tab. 4):

1. **imobilizáciou** (predstieranie smrti, behaviorálny útlm). Imobilizačný systém patrí medzi fylogeneticky najstaršie mechanizmy a je závislý od nemyelinizovaného n. vagus (nc. dorsalis nervi vagi)
2. **mobilizáciou** ("boj alebo útek"). Mobilizačný systém je závislý na fungovaní sympatického nervového systému
3. **sociálnou komunikáciou** (výraz tváre, vokalizácia, počúvanie...). **Sociálny adaptívny/komunikačný systém (social engagement system)** je závislý najmä na funkcii **myelinizovaného n. vagus** (nc. ambiguus) a slúži na podporu tzv. pokojových behaviorálnych stavov („calm behavioral states“) s následnou inhibíciou sympatických vplyvov na srdce. Tento systém pracuje v úzkej interakcii s imunitným systémom, ako aj inými systémami, ktoré sú súčasťou generalizovanej sympatickej aktivácie počas stresu a aktivované v stresovo podmienených situáciach (napr. hypothalamus-hypofýza-nadoblička). Na spomínané systémy má n. vagus tiež dôležitý inhibičný vplyv.

**Tab. 4** Fylogenetické stupne kardiálnej nervovej regulácie podľa polyvagovej teórie (podľa Porges, 2001)

Fylogenetický stupeň	ANS komponent	Behaviorálna funkcia	Anatomický korelát
<b>III</b>	<b>Myelinizovaný vagus</b>	<b>Sociálna komunikácia, upokojenie, inhibícia sympatikoadrenálnych vplyvov</b>	<b>nc. ambiguus</b>
<b>II</b>	<b>Sympatikoadrenálny systém</b>	<b>Mobilizácia (aktívne vyhýbanie)</b>	<b>Miecha</b>
<b>I</b>	<b>Nemyelinizovaný vagus</b>	<b>Imobilizácia (pasívne vyhýbanie)</b>	<b>nc. dorsalis n.vagi</b>

So vzrastajúcou komplexnosťou nervového systému, ako výsledkom fylogenetického vývoja, je expresia behaviorálnych a afektívnych reakcií výraznejšia, a tak tieto tri základné okruhy môžu byť ponímané ako dynamické, poskytujúce adaptívne odpovede na bezpečie alebo

nebezpečenstvo. Jackson vo svojom princípe (1958) zdôrazňoval **úlohu inhibície**, čo znamená, že **vyššie centrálna a zároveň fylogeneticky mladšie nervové okruhy pôsobia inhibične na nižšie a fylogeneticky staršie okruhy**. Tento **princíp inhibície** je kľúčový pre **prežitie a behaviorálne stratégie**. V prípade, že sa vyššie štruktúry stanú pod vplyvom určitých okolností (napr. ochorenie) nefunkčné, aktivita vo fylogeneticky starších štruktúrach sa zvýši. To môže mať následok zmenu dynamickej sympatovagovej rovnováhy vo forme prevládnutia sympatikovej aktivity a útlmu parasympatika, čo je pre organizmus vyčerpávajúce a spojené so zvýšenou morbiditou až mortalitou.

V situácii, keď sú **prostredie a najbližšie okolie hodnotené ako bezpečné**, dôjde k **efektívnej regulácii telesného stavu jedinca**, kde z hľadiska autonómnej regulácie kľúčovú úlohu zohráva **myelinizovaný nervus vagus** a ktorého efektom je **pokles frekvencie srdca, inhibícia reakcie “boj/útek”, útlm stresovej reakcie (pokles kortizolu), redukcia zápalových reakcií moduláciou imunitných reakcií prostredníctvom regulácie proinflamačných markerov, napr. cytokínov** (Porges, 2001, 2007). Procesom **evolúcie** sa kmeňové jadrá regulujúce myelinizovaný n. vagus integrovali s kmeňovými jadrami **inervujúcimi priečne pruhované svalstvo tváre a hlavy, ktoré slúžia na vyjadrenie emócií, pohľadu, vokalizácie, počúvania, celkového výrazu a mimiky**. Na základe ich vzájomného funkčného prepojenia došlo súčasne ku spätnej interakcii sociálne adaptívneho správania a telesného stavu jedinca, ktorý sa môže prejavovať na rôznych systémových a orgánových úrovniach.

Je nutné zdôrazniť, že **nervový systém** nie je prirodzene prispôsobený na život výlučne v bezpečnom prostredí. Jeho **základnou funkciou je okamžitá adaptácia na menej priaznivé podmienky a briskne zabezpečená reakcia na nebezpečné a život ohrozujúce situácie**. Na to, aby bolo možné dosiahnuť stav adaptívnej flexibility, nervový systém disponuje dvoma **primitívnejšími nervovými okruhmi**, ktoré podporujú rôzne defenzívne stratégie, ako je napríklad **behaviorálna odpoveď typu “boj/útek”**. Na základe zachovania všetkých troch



nervových mechanizmov pri odpovedi na zmenenú situáciu dochádza u človeka k ich postupnej aktivácii, a to tak, že v rámci **adaptívnej odpovede** a reakcie sa ako prvý aktivuje **fylogeneticky najmladší okruh** a v prípade, že takáto **odpoveď** pri poskytovaní bezpečia **zlyháva**, dôjde ku **následnej aktivácii starších defenzívnych nervových okruhov** (Porges, 2007). Na základe týchto poznatkov Porges (2007) stanovil **štyri základné princípy**:

1. Existuje **fylogenetický posun** v regulácii činnosti srdca, a to smerom od endokrinnnej komunikácie ku nemyelinizovanému a následne ku myelinizovanému n. vagus
2. Okamžitá a dostatočne **rýchla regulačná odpoveď** v zmysle vystupňovaného metabolického výdaja je **výsledkom** rozvoja **protikladne pôsobiacich excitačných a inhibičných nervových mechanizmov**
3. Spojenie „**mimický prejav tváre – srdce**“ sa vyvinulo na základe fylogenetického posunu vagových vlákien zo staršieho nc. dorsalis n. vagi do nc. ambiguus (tzv. „smart“ vagus). To malo za následok **anatomické a neurofyziológické prepojenie medzi nervovou reguláciou srdca prostredníctvom myelinizovaného n. vagus a špecifických viscerálnych eferentných vlákien inervujúcich priečne pruhované svalstvo tváre**
4. S vývojom fylogeneticky najmladších štruktúr **mozgová kôra** prejavuje **väčšiu a významnejšiu kontrolu nad fylogeneticky staršími oblasťami prostredníctvom priamych** (kortikobulbárnych) **a nepriamych** (kortikoretikulárnych) **nervových dráh** vznikajúcich v motorickej časti mozgovej kôry a končiacich v jednotlivých jadrách hlavových nervov následne modulujúc činnosť jednotlivých orgánov a systémov vrátane srdcovej činnosti. Podľa polyvagovej teórie **evolúcia nervového systému človeka determinuje rozsah vyjadrovania emócií, kvalitu komunikácie, schopnosti regulovať telesný a behaviorálny stav jedinca** (Porges, 1997, 2003).

To znamená vyzdvihnutie dvoch princípov:

- fyziologický stav jedinca podporuje určité typy správania sa, napr. redukcia vagového tonusu podporuje mobilizačné formy správania sa – „fight/flight“ (boj/útek) na rozdiel od vyššieho vagového tonusu, ktorý podporuje skôr sociálne adaptívne správanie sa ( tzv. social engagement behaviour)
- funkčné a štrukturálne prepojenie medzi nervovou kontrolou priečne pruhovaného svalstva zodpovedného za mimiku tváre a hladkou svalovinou viscerálnych orgánov, čím je prepojenie medzi somatomotorickou a visceromotorickou zložkou organizmu.

Ako už bolo spomínané viackrát, termín „**polyvagová teória**“ vznikol na základe princípu existencie vagových eferentných dráh z dvoch centrálnych jadier. Táto teória však **vyzdvihuje aj úlohu aferentných spätných väzieb ku mozgovým štruktúram z pohľadu chápania reaktivity a následnej adaptačnej odpovede organizmu na vonkajšie stimuly**. Na základe uvedených poznatkov a princípov prichádzame ku fylogenetickej integrácii behaviorálnych a autonómnych charakteristík označovanej aj ako **Sociálny Adaptívny (komunikačný) Systém (Social Engagement System)**. Táto otázka si vyžaduje samostatnú kapitolu.

#### **4. 3. Sociálny adaptívny/komunikačný systém**

Pôvod **správania sa** v súvislosti so **sociálnym adaptívnym/komunikačným systémom** (obr. 8) je úzko spojený s **fylogenetickým princípom autonómneho nervového systému**. Daný systém vytvára **komplexnú interakciu viacerých zložiek prostredníctvom inervácie – somatomotorickú, ktorá zahŕňa aspekt emotivity v zmysle vyjadrenia emócií pomocou mimických svalov a visceromotorickú, ktorá vyjadruje zmeny na úrovni orgánov a jednotlivých**

systémov (napr. činnosť srdca). Z hierarchického pohľadu je **sociálne adaptívny systém** kontrolovaný mozgovou kôrou, ktorá reguluje nižšie motorické neuróny a jadrá mozgového kmeňa s následným ovplyvnením činnosti očných pohybov (t.j. pozeranie sa), mimických svalov (t.j. emočná expresia, sociálne gestá, celková mimika), svalov stredného ucha (t.j. rozlíšenie ľudského hlasu od iných zvukov), ako aj laryngeálnych a faryngeálnych svalov (t.j. intonácia, prozódia). Z hľadiska visceromotorického, komplexnosť interneuronálnych a neurofyzilogických okruhov zabezpečuje **dôležitý inhibičný vplyv** (sprostredkovaný predovšetkým prefrontálnymi oblasťami), ktorého **výsledkom** je „upokojenie“ aktivity autonómneho nervového systému a podpora pokojového stavu, ako aj útlm aktivity iných systémov (napr. imunitného), čo je nevyhnutnosťou pre zachovanie fyzického a duševného zdravia. Problematika je však oveľa zložitejšia, ako sa na prvý pohľad môže zdať. Sociálny adaptívny/komunikačný systém však nie je iba teoretickou doménou jednotlivých vzťahov na úrovni centrálnu-periférnych interakcií. Porges (2007) poukazuje aj na **klinickú implikáciu sociálne adaptívneho systému**. Bezchybné fungovanie jednotlivých neurofyzilogických a interneurónových prepojení je dôležité pre **behaviorálnu expresiu a fungovanie organizmu**. Napríklad, **deficit v oblasti somatomotorickej** (chýbanie sociálneho kontaktu, chybný rečový prejav, chýbanie prejavu emotivity/afektu), ako aj vo **visceromotorickej zložke** (autonómna dysregulácia prejavujúca sa v narušenej kardiorespiračnej interakcii) sociálneho adaptívneho systému je spojený so **psychickými poruchami**, ako je napr. autizmus. Tento aspekt je v súčasnosti diskutovaný.

Po neurofyzilogickej stránke, **deficit sociálne adaptívneho systému** je spojený s redukciou vagových vplyvov na srdce, čo vedie následne **ku zníženiu inhibičných vplyvov a podľa vyššie spomínaného fylogenetického princípu aj k uvoľneniu aktivity starších nervových systémov** (t.j. sympatikový nervový systém a nemyelinizovaný vagus). Táto situácia má za následok **expresiu mobilizačného správania sa (boj/útek) prostredníctvom aktivity**

**sympatického nervového systému alebo expresiu imobilizačného správania sa (predstieranie smrti, „zmrazenie“) prostredníctvom nemyelinizovaného n. vagus.** Jedná sa o **maladaptívne sociálne správanie sa**, ktoré je pre fungovanie organizmu nefyziologické a je súčasťou psychopatológie, napr. pri psychických poruchách (Porges, 2007). Porozumenie jednotlivých vzťahov a princípov tak predstavuje priamu klinickú implikáciu. Jedným zo psychických porúch, kde je významnou mierou narušená **komunikácia**, je **autizmus**.

### *Autizmus*

**Poruchy autistického spektra (autism spectrum disorder)** patria medzi neurovývinové ochorenia neznámej etiológie, ktoré sú definované **narušenou sociálnou komunikáciou a interakciou, prítomnosťou reštriktívnych a repetitívnych prejavov správania**. Pri načretí do histórie sa dozvieme, že slovo autizmus pochádza z gréckeho slova „autos“, čo znamená „sám“. V odbornej literatúre tento výraz prvýkrát použil na začiatku minulého storočia E. Bleuler na označenie jedného z prejavov schizofrénie, extrémneho stiahnutia sa do seba. Následne až v r. 1943 americký psychiater Leo Kanner opísal po prvýkrát autizmus ako narušenie kontaktu a socializovaného správania, na základe čoho bol Kannerov autizmus zaradený do kapitoly detská schizofrénia diagnostického manuálu psychických porúch (DSM-I). O rok neskôr (1944) rakúsky pediater Hans Asperger opísal skupinu detí podobnú tým Kannerovým, no s intelektom a komunikáciou na vyššej úrovni. Práci Hansa Aspergera odborná verejnosť venovala väčšiu pozornosť až v 80-tych rokoch minulého storočia, kedy o jeho poznatkoch písala významná anglická psychiatrická Lorna Wing. Do diagnostických manuálov sa postihnutie pod označením Aspergerov syndróm oficiálne zaradilo až v deväťdesiatych rokoch.

V súčasnosti pri platnosti Diagnostického a štatistického manuálu psychických porúch (DSM-V) existuje diagnóza Poruchy autistického spektra, ktorá zahrnuje diagnózy uvádzané podľa MKCH 10 ako **Detský autizmus, Atypický autizmus a Aspergerov syndróm. Detský**

**autizmus** je definovaný abnormálnym oneskoreným vývinom, ktorý sa prejavuje pred dovŕšením tretieho roku života, ďalej charakteristickými rysmi abnormálneho fungovania vo všetkých troch oblastiach psychopatológie: vo vzájomnej sociálnej interakcii, komunikácii a v obmedzených, stereotypne sa opakujúcich vzorcoch správania. Okrem týchto špecifických diagnostických čŕt bývajú prítomné nešpecifické odlišnosti a komorbidity, napríklad fóbie, poruchy spánku a stravovania, agresivita spojená s nekontrolovateľnými výbuchmi zlosti, ako aj agresívne správanie, ktoré je zamerané proti sebe. **Atypický autizmus** sa odlišuje od detského autizmu odlišným vekovým začiatkom vzniku ochorenia alebo nesplnením všetkých troch základných diagnostických kritérií. **Aspergerov syndróm** charakterizuje rovnako ako pri autizme zhoršenie vzájomnej sociálnej komunikácie spoločne s obmedzeným stereotypným a opakujúcim sa repertoárom záujmov a činností. Medzi základné odlišné črty od autizmu patrí chýbanie oneskorenia v reči alebo v poznávacom vývine a tiež priemernými až nadpriemernými intelektuálnymi schopnosťami.

Ako už bolo spomínané, v americkej literatúre podľa najnovšej verzie DSM-5 (2013) termín Poruchy autistického spektra zahŕňa diagnózy **Autistická porucha, Aspergerovu poruchu a pervazívne poruchy inak nešpecifikované**. Diagnostické kritéria boli zredukované z 3 na 2, pričom dôležitú úlohu zohrávajú deficity sociálnej komunikácie a adaptívnej interakcie a tiež repetitívne vzorce správania a záujmov. Navyše, porucha sa nemusí vyskytovať do 3 rokov veku a diagnostické kritériá boli obohatené o možné senzorické abnormality. Súčasné štúdie poukazujú práve na vzťah RSA a sluchovej percepcie pri autizme, ktorého deficit sa môže prejaviť v narušení integrity sociálneho adaptívneho systému (Porges a spol., 2013). Deficity sluchovej percepcie môžu zahŕňať oneskorenie reči a jazykových schopností, ťažkosti s extrakciou ľudského hlasu, hyperakúzie, čo má za následok celkovo zhoršenie sociálneho adaptívneho správania a schopností.

Porges a spol. (2013) uvádza, že mechanizmy zodpovedné za narušenie sluchovej percepcie a sociálne správanie sa pravdepodobne reprezentujú odlišné systémy. Kým **sociálny adaptívny systém sa manifestuje v behaviorálnych prejavoch, ktoré sú pozorovateľné, sluchová percepcia je manifestovaná v rečových, jazykových a celkovo komunikačných schopnostiach.** U fyziologicky zdravých detí sa obidva systémy vyvíjajú po určitej **vývojovej línii**, t.j. počas prvých rokov života sa jazyk a počúvanie zlepšujú paralelne s vyvíjajúcim sa sociálnym správaním. Pri **autizme a iných psychických poruchách tento vývoj nie je rovnomerný a je charakterizovaný zaostávaním v určitých špecifických oblastiach.** Podľa polyvaguej teórie dôležitú úlohu v tomto vývoji zohráva práve myelinizovaný n. vagus.

Porges a spol. (2013) opísali základné axiomy RSA, ktorými sa odlišovala skupina detí s poruchami autistického spektra od typicky sa vyvíjajúcich detí. Po prvé, **bazálna hodnota RSA bola signifikantne nižšia v skupine autistických detí.** To znamená, že vagová regulácia chronotropnej činnosti srdca sprostredkovaná cez myelinizovaný n. vagus a kvantifikovaná veľkosťou RSA, je narušená. Z klinického pohľadu inhibičný vplyv sprostredkovaný cez n. vagus je znížený s následkom narušeného sociálneho adaptívneho správania. Dôležitým zistením však je, že **vyššia amplitúda RSA u autistických detí je spojená s lepším sociálnym správaním** (Bal a spol., 2010, Patriquin a spol., 2011). Zaujímavosťou však je, že Porges (2009) zdôrazňuje dôležitosť vývojových zmien vagovej regulácie, kde stav myelinizácie n. vagus po narodení môže zohrávať významnú úlohu v manifestácii autistických prejavov. Nastáva otázka, či **alterácia vagovej regulácie, kvantifikovaná veľkosťou RSA, môže predstavovať jeden z etiopatogenetických faktorov autizmu, alebo je skôr následkom neurovývojového ochorenia?** Je potrebné si tiež uvedomiť, že zmeny chronotropnej činnosti srdca sledované na základe frekvencie srdca a jej variability sú odrazom nielen maturácie jednotlivých komponentov autonómneho nervového systému, ale závisia tiež od vývojovo

podmienенých zmien vo veľkosti srdca, kde vekovo podmienený rast je spojený s poklesom frekvencie srdca (Porges a spol., 2013).

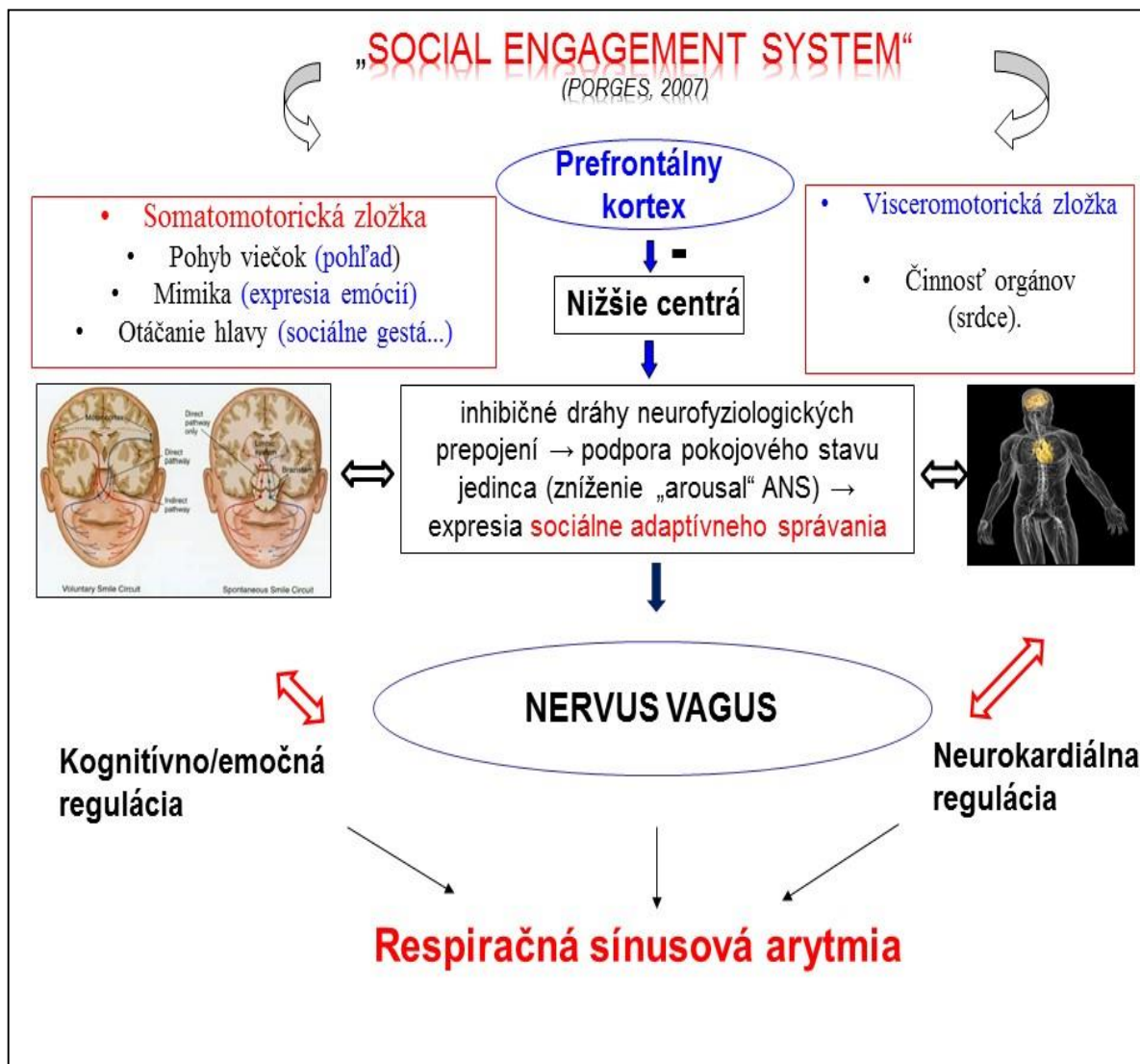
Po druhé, **reaktivita RSA je odlišná pri autizme v porovnaní s kontrolou**. Súčasné štúdie poukázali na **nižšiu RSA reaktivitu na sociálne a kognitívne stresové situácie** u detí s atypickým vývojom (napr. Schmitz a spol., 2011). Je možné predpokladať, že táto abnormálna odpoveď môže byť spojená s **narušením adaptívnej funkcie uvoľnenia vagového inhibičného vplyvu na sinoatriálny uzol a zároveň paralelné uvoľnenie sympatikových vplyvov na činnosť srdca**. Z fyziologického hľadiska, uvoľnenie vagového vplyvu napomáha zvýšiť kardiálny výdaj s cieľom mobilizačnej adaptívnej odpovede bezo sympatikovej aktivácie. Ak sympatiková aktivácia je potrebná pre danú mobilizačnú odpoveď, potom dynamická rovnováha autonómneho nervového systému sa mení aj v zmysle sympatikovej aktivácie, ktorá je relatívne nezávislá od uvoľnenia vagového inhibičného vplyvu. Preto **tranzitórne uvoľnenie tzv. vagovej brzdy počas jednotlivých stresorov vyžadujúcich udržiavanie pozornosti môže predstavovať adaptívne „preventívne“ udržiavanie ostražitosti a pripravenosti ako psychologických procesov potrebných na zvládnutie nových situácií** (Porges a spol., 1995, 2009, 2013). Avšak, **abnormality danej reakcie**, ktoré sú charakterizované nárastom RSA pri kognitívnych testoch v skupine detí s behaviorálnymi problémami a deficitmi sociálneho fungovania, **sa môžu považovať za včasný marker vulnerability vývojových zmien vrátane autizmu** (Porges a spol., 2013).

Ako už bolo vyššie spomínané, **sociálne adaptívny systém** úzko súvisí so správnou funkciou a **spracovaním senzorických stimulov a zmenami vo vagovej regulácii**. Konkrétne, Lewis a spol. (2011) poukázali, že individuálne rozdiely v transferovej funkcii stredného ucha sú viazané na zmeny RSA, t.j. väčšie napätie svalov stredného ucha je spojené s väčším poklesom veľkosti RSA počas sluchového testu. Tieto zistenia tak poukazujú na prepojenie dvoch základných komponentov sociálneho adaptívneho systému, ktorých interferencia sa môže

prejaviť v správnej funkcii reči a komunikačných schopnostiach. Avšak, Porges a spol. (2013) upozorňujú na fakt, že **deficit sociálne adaptívneho systému nie je špecificky viazaný iba s autizmom, práve naopak, môže byť spojený s rôznymi ďalšími psychickými poruchami.** Poznávanie týchto vzťahov, interferencií a komunikácie je potrebné pre stanovenie ďalších terapeutických intervencií.

Z hľadiska emočnej regulácie/dysregulácie u detí s poruchou autistického spektra niektoré práce poukázali, že **deti s autizmom vykazovali pomalšie reakcie v emočnom poznaní spoločne s nižšou veľkosťou RSA a rýchlejšou frekvenciou srdca** (Bal a spol., 2010). Pri hľadaní vzťahov títo autori zistili, že menej závažné symptómy autistického spektra a sústredenejší pohľad u detí s autizmom korelovali s lepším a presnejším emočným poznaním (Bal a spol., 2010). Medzi možné mechanizmy patrí **dysfunkcia amygdaly, gyrus fusiformis a sulcus temporalis, čiže oblasti centrálného nervového systému, ktoré môžu byť zapojené do regulácie emočného spracovania podnetov a tiež do vagovej regulácie chronotropnej činnosti srdca** (Porges, 2003). Z uvedených poznatkov vyplýva, že táto oblasť vyžaduje stále nové poznatky, čo môže byť prínosom priamo pre pomoc pacientom.





Obr. 8 Sociálny adaptívny/komunikačný systém (social engagement system)

#### 4. 4. Neurocepcia

V súvislosti so sociálne adaptívnym správaním Porges (2003) vymedzil pojem **neurocepcia**. **Neurocepcia** znamená, že za účelom **aktivácie a udržiavania sociálne adaptívneho správania** by mal byť subjekt schopný adekvátne posúdiť svoje okolie, odhadnúť stupeň možného rizika a v prípade vyhodnotenia situácie ako bezpečnej schopný inhibovať dané mozgové štruktúry zodpovedné za kontrolu defenzívnych mechanizmov. Zjednodušene povedané, určité zmenené javy a stimuly v prostredí môžu navodiť špecifické fyziologické stavy vedúce buď k reakcii “boj/útek” alebo ku sociálne adaptívnemu správaniu.

Aký je neurofyziologický podklad vyhodnotenia rizika? Všeobecne, **nervový systém** (kortikálne, ako aj subkortikálne nervové štruktúry) **neustále prijíma a spracúva senzorické informácie z vonkajšieho aj vnútorného prostredia**. Zjednodušene povedané, neustále vyhodnocuje, či je organizmus v **pokoji alebo v stave ohrozenia**, a teda **kontinuálne monitoruje možné riziko**. **Neurocepcia** znamená nielen **prijímanie informácií (percepčia)**, ale aj ich **zhodnotenie a mobilizáciu organizmu na možnú odpoveď**. Je to teda **neurofyziologický proces**, ktorého mechanizmy pravdepodobne zahŕňujú oblasti **temporálneho kortexu, gyrus fusiformis a sulcus temporalis superior**. V prípade, že dané štruktúry centrálného nervového systému zhodnotia okolie ako **bezpečné**, okamžite dochádza k **inhibícii primitívnejších a fylogeneticky starších štruktúr**, čo vedie ku navodeniu **pokojuvého viscerálneho stavu a umožneniu aktivácie sociálne adaptívneho správania**. Pomocou výskumov uskutočňovaných na zvieratách boli pomerne dobre definované vzájomné prepojenia medzi amygdalou, periaqueduktálnou sivou hmotou a autonómnym nervovým systémom. Periaqueduktálna sivá hmota (PAG) je heterogénna štruktúra stredného mozgu pozostávajúca zo sivej hmoty, pričom boli identifikované oblasti PAG regulujúce spomínané defenzívne formy správania sa a s nimi spojené autonómne stavy:

- a) **rostrálna časť v rámci laterálnej a dorzolaterálnej PAG** – stimulácia rostrálne vedie ku defenzívnemu správaniu sa (fight-boj)
- b) **kaudálna časť v rámci laterálnej a dorzolaterálnej PAG** – stimulácia vedie k aktivácii únikového správania sa (flight-útek), pričom reakcie boj-útek sú súčasne sprevádzané vzostupom frekvencie srdca a krvného tlaku
- c) **stimulácia oblasti PAG, ktorá je lokalizovaná ventrolaterálne (vlPAG)** evokuje imobilizačné reakcie spolu s poklesom frekvencie srdca a krvného tlaku

Na základe fylogenetického princípu a v súlade s polyvagovou teóriou, oblasť vlPAG komunikuje s dorzálnym vagovým komplexom (nc. dorsalis n. vagi), ktorý je zodpovedný za

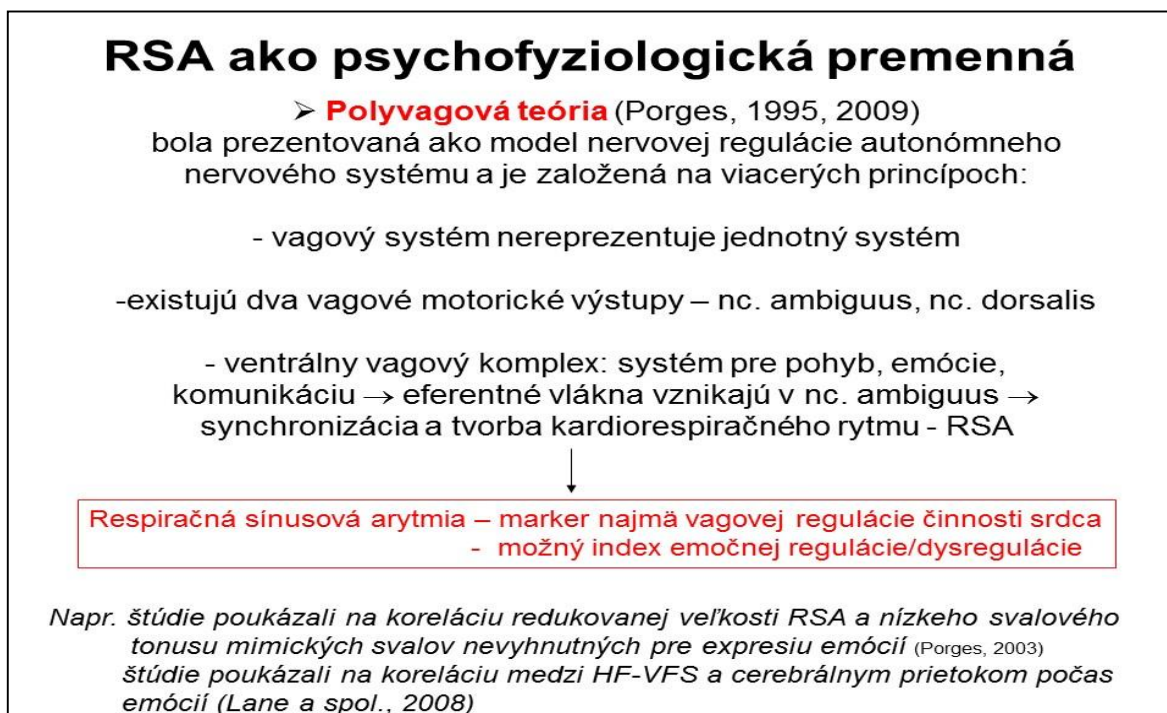
imobilizačné správanie (imobilizácia), kým laterálne a dorzolaterálne oblasti PAG komunikujú so sympatikovým nervovým systémom zodpovedným za aktiváciu fyziologických mechanizmov v reakcii boj/útek (fight/flight).

**Správna detekcia bezpečia** teda vedie **ku potlačeniu fylogeneticky starších defenzívnych systémov** závislých od limbických štruktúr, čím vlastne dochádza ku **modulácii behaviorálneho a fyziologického stavu jedinca adekvátneho k okoliu**, v ktorom sa nachádza (t.j. bezpečné alebo rizikové). V prípade, že nie je prítomné ohrozenie, *inhibičné projekcie* z *gyrus fusiformis* a *zo sulcus temporalis do oblasti amygdaly* sú schopné aktívne **inhibovať defenzívne systémy**, naopak, počas **ohrozenia** sú **aktivované oblasti amygdaly a PAG** (Rizvi et al., 1991). **Bezchybné fungovanie inhibično-excitačných regulačných mechanizmov je kľúčové pre fyziologickú adaptabilitu a flexibilitu organizmu.**

Predstavme si však situáciu, keď **koordinácia medzi inhibičnými a excitačnými vplyvmi je narušená**, napr. ochorením. V takýchto prípadoch dochádza ku **nerovnováhe a neadekvátnemu vyhodnoteniu situácie**, kedy **komplexný systém chybné determinuje okolie ako možné riziko spojené s nebezpečenstvom**, čo má za následok **uvoľnenie inhibičných vplyvov a aktiváciu starších a primitívnejších nervových systémov**. Výsledkom je aktivácia reakcie v zmysle “fight/flight/freezing” (boj/útek/útlm), čo je prejavom neadekvátneho spracovania a vyhodnotenia podnetu – **narušenej neurocepcie s následkom maladaptívneho správania**. Inými slovami, proces **neurocepcie** teda môžeme považovať za **mechanizmus, ktorý umožňuje expresiu pozitívneho sociálne adaptívneho správania, reguláciu emócií a viscerálnej homeostázy**. Z klinického hľadiska to znamená, že nedostatočná neurocepcia bezpečia a ohrozenia prispieva k expresii maladaptívnych behaviorálnych a fyziologických vzorcov defenzívneho správania spojeného s rôznymi psychickými poruchami (napr. úzkostná porucha), ktorých súčasťou klinického obrazu je aj sociálny deficit (sociálna úzkosť) alebo strach (rôzne fóbie) (Leckman et al., 1997). Asymetria

vyšších mozgových štruktúr zrejme tiež zohráva úlohu v prepojení špecifického afektívneho prežívania a autonómneho stavu. Zdá sa, že *pravá hemisféra* sa významnejšie uplatňuje pri expresii najmä negatívneho afektu (Simon-Thomas et al., 2005) a taktiež sa zúčastňuje na regulácii kardiálnych funkcií pravdepodobne prostredníctvom zmien vo vagovej regulácii (Wittling a spol., 1998).

Na základe uvedeného je dôležité si uvedomiť, že RSA predstavuje nielen jeden z najvýznamnejších fyziologických regulačných mechanizmov chronotropnej činnosti srdca, ale aj významný psychofyziologický marker adaptability a flexibility organizmu, kde kľúčovú úlohu zohráva funkcia nervus vagus (obr. 9).



**Obr. 9** Respiračná sínusová arytmia (RSA) ako psychofyziologický marker.

#### 4. 5. Kritický pohľad na polyvagovú teóriu

**Polyvagová teória** patrí medzi interaktívne teórie, ktoré sa neustále vyvíjajú v dynamickej interakcii s najnovšími poznatkami. Všeobecne povedané, ako bolo diskutované vyššie,

centrálным rysom polyvagovej teórie je existencia odlišných vagových centier na úrovni mozgového kmeňa regulujúcich parasympatickú kardiálnu činnosť s následnými rozdielnymi vplyvmi na činnosť srdca. Konkrétne, **nc. ambiguus** predstavuje fylogeneticky novšie jadro („smart“ vagus) a je spojený so vznikom **kardiorespiračného rytmu – RSA**, a **nc. dorsalis n. vagi** je považovaný ako fylogeneticky staršie primitívne jadro, ktorého aktivita sa prejavuje v **tonických vplyvoch na chronotropnú činnosť srdca** (Berntson a spol., 2007). Grossman a Taylor (2007) však podávajú **kritický pohľad** na daný princíp. **Po prvé**, v súčasnosti *exaktné určenie kardiálnej vagovej kontroly prostredníctvom nc. ambiguus a nc. dorsalis n.vagi nie je možné ani invazívnou cestou, preto posudzovanie rôznych vplyvov na psychofyziologické a behaviorálne fungovanie u ľudí je zatiaľ v rovine špekulácií a empirických zistení. Po druhé, RSA je odrazom multiplicitne determinovaných fázických fluktuácií neurokardiálnych regulačných vplyvov, a teda exaktné hodnotenie vagovej regulácie je diskutabilné. Ako už bolo spomínané, veľkosť RSA je významne ovplyvňovaná dychovým vzorom – respiračnou frekvenciou a hĺbkou dýchania (dychový objem); z tohto pohľadu je stále diskutovaná otázka, do akej miery zmeny vo veľkosti RSA odrážajú aj zmeny v kardiálnej vagovej modulácii (Grossman a Taylor, 2007). Napriek týmto výhradám patrí polyvagová teória ku významným medzníkom v psychofyziologickom výskume, a to zvlášť z pohľadu možnosti stanovovania emočnej regulácie/dysregulácie.*

*Môže RSA predstavovať index emočnej regulácie/dysregulácie? Aká je jej klinická implikácia v psychofyziologickom výskume?* Týmto otázkam sú venované ďalšie kapitoly.

## ZHRNUTIE

**Polyvagová teória** predstavuje možné vysvetlenie viacerých hypotéz dávajúcich do interakcie stav periférnych systémov vrátane kardiovaskulárneho a psychických procesov ako emócie, sociálnu adaptáciu, neverbálnu mimickú komunikáciu. **Zdôrazňuje, že fyziologický stav jedinca môže predstavovať limitujúci faktor rozsahu jeho reakcií a správania sa, tiež schopnosti regulovať emócie, a to na základe vagového tonusu.**

Na druhej strane však nepredpokladá, že vagový tonus je jediná príčina individuálnych rozdielov v sociálnom adaptívnom systéme a emočnej regulácii, podporuje však tvrdenia iných autorov, ktorí predpokladajú existenciu integrovaného nervového prepojenia medzi štruktúrami regulujúcimi emotivitu a centrálnymi štruktúrami, ktoré sú zodpovedné za reguláciu autonómnych funkcií (Thayer a Lane, 2000; Craig, 2005). To sa prejaví **v sociálne adaptívnom správaní**, ktoré zabezpečuje fyziológiu a flexibilitu organizmu. Správne vyhodnotenie možného rizika (neurocepcia) má za následok primeranú reakciu organizmu na zmenu prostredia; naopak, chybné vyhodnotenie je spojené s **maladaptívnym správaním charakteristickým pre psychické poruchy**. Správna detekcia bezpečia teda vedie ku potlačeniu fylogeneticky starších defenzívnych systémov závislých od limbických štruktúr, čím vlastne dochádza ku modulácii behaviorálneho a fyziologického stavu jedinca adekvátneho k okoliu, v ktorom sa nachádza (t.j. bezpečné alebo rizikové). **Zdôrazňuje význam neurofyziologických procesov a neuroanatomických štruktúr, ktoré sú vyjadrením prebehnutých vývojových a adaptívnych fylogenetických zmien, pričom sa sústreďuje na diverzitu n. vagus, ktorého aktivitu je možné monitorovať na základe hodnotenia RSA.**

**Kontrolné otázky:**

1. Čo je vagový paradox?
2. Čo rozumieme pod pojmom neurocepcia?
3. Vysvetlite rozdiel medzi neurocepciou a percepciou.
4. Aké základné fylogenetické princípy sú vyjadrené v polyvagovej teórii?
5. Akú úlohu zohráva n. vagus v sociálne adaptívnom/komunikačnom systéme?
6. Pri ktorej psychickej poruche sa predpokladá narušenie sociálne adaptívneho/komunikačného systému?
7. Ktoré faktory môžu limitovať základné princípy polyvagovej teórie?



## 5. PSYCHOFYZIOLÓGIA EMÓCIÍ

### 5. 1. Emócie – základná charakteristika

V živote človeka, ktorého charakterizuje určitý stupeň uvedomenia a charakteristická stavba osobnosti, sa súčasne trvale odohráva dynamika zážitkov, prežívanie svojho stavu a vzťahu ku svetu (Kafka, 1993). Pre každého človeka je charakteristická vlastná **emotivita** – celková **dlhodobá emočná charakteristika** jedinca, pre každého človeka sú typické individuálne sa líšiace **nálady, afekty a vášne**.

*Napriek tomu, že emócie sú vlastné ľuďom, môžeme sa s nimi stretnúť aj u ostatných živočíchov na vyššom vývojovom stupni. O ich emočných stavoch svedčí ich geneticky zakódované správanie zodpovedajúce biologickému významu podnetu, ktorý vyvolal emóciu (napr. vonkajším prejavom emócie môže byť krútenie chvostom a pod.). Tieto prejavy signalizujú emočný stav ostatným živočíchom daného druhu (napr. zastrašenie nepriateľa). Prejavom strachu je útek (spojený s autonómnymi zmenami) alebo znehybnenie. Zúrivosť/útočnosť (agresia) sa prejavuje typickou polohou a útočným správaním (podľa Brozmana a Tomoriho, 1992).*

Z fyziologického hľadiska **emóciu** charakterizujeme ako silný nutkavý stav pudového cítenia, ktoré sa vzťahuje na určitú cieľovú činnosť a navonok sa prejavuje **apetitívnym** (odmena) alebo **averzívnym** (trest) správaním sa (Ostatníková, 2001). Pojem emócia však doslova znamená citové rozpoloženie; možno ju teda posudzovať ako subjektívny fenomén.

*Darwin pravdepodobne prvýkrát zaznamenal výrazy tváre pri jednotlivých emóciách, pričom emóciu charakterizoval ako odpoveď organizmu na špecifickú situáciu.*

Emócie sa prejavujú v troch základných oblastiach: **psychickej** (strach, hnev, smútok), **vegetatívnej** (potenie, zmeny frekvencie srdca, tlaku krvi) a **somatickej** (svalové pohyby-mimika, pantomimika).

Emócie vyjadrujú **subjektívny vzťah človeka ku vlastnej činnosti, ako aj javom a situáciám, ktoré sa odohrávajú v jeho okolí**. Sprevádzajú každé psychické dianie človeka (Kolibáš a spol., 2009).



### Emócie sú charakterizované:

- *subjektívnosťou*, t.j. emócie vyjadrujú prežívanie konkrétneho človeka a nedajú sa inak vyjadriť
- *vzťahovosťou* - vyjadruje vzťah v konkrétnej podobe
- *intencionálnosťou* - zameranie navonok s prejavovým výrazom
- *dynamickosťou* - vo svojom priebehu sa podľa potreby menia kvantitatívne aj kvalitatívne
- *výraznou situačnou pohotovosťou a aktuálnosťou* – vzťah ku deju, ktorý teraz prebieha (bezprostrednosť prežívania)
- *polaritou* - vyznačovanie sa pólomnosťou a rozlišujú sa príjemné a nepríjemné emócie.

Okrem toho sa vyznačujú **kvalitou, intenzitou a hĺbkou** (Kafka a spol., 1993).

#### 5. 1. 1. Rozdelenie emócií

Podľa **fylogenetického a ontogenetického vývoja** rozlišujeme emócie na *nižšie* (napr. radosť-smútok; strach-hnev) a *vyššie*, ktoré sú typické pre človeka (etické, estetické, sociálne a intelektuálne). Podľa **vzťahu k prežívanému** rozlišujeme *kladné stenické city* (kladný vzťah k prežívanému) a *záporné astenické emócie* (opačný vzťah k prežívanému, napr. nenávisť). Podľa intenzity, trvania a priebehu poznáme *afekt, náladu a vášeň*. Ekman s Friesenem v roku 1972 identifikovali na základe štúdia izolovanej kultúry ľudí kmeňa Fori v Papue Novej Guinei šesť základných emócií, ktoré boli jej príslušníci schopní identifikovať na fotografiách. Postupne bolo mnohými výskumami potvrdené, že tieto emócie sú univerzálne pre všetkých ľudí. Jedná sa o tieto základné emócie: *hnev, znechutenie, strach, šťastie, smútok, prekvapenie*.

**Afekt** - pohotovosť k emočným reakciám - je krátkodobá veľmi intenzívna forma emócie na nejaký podnet. Typické pre afekt sú: prudko stúpajúca intenzita, búrlivý priebeh, zúženie vedomia prežívaným zážitkom, vegetatívne a motorické prejavy.

**Nálada** je emočný stav menšej intenzity ako afekt a relatívne dlhotrvajúci psychický stav s priemernou alebo slabou intenzitou, ktorý tvorí kladné alebo záporné emočné pozadie psychiky individua. Vytvára tak komplexnú emotívnu charakteristiku každého človeka.

**Vášeň** je emócia značnej intenzity a dlhého trvania, ktorá často ovplyvňuje celého človeka a konanie (Kafka a spol., 1993).

## 5. 2. Mozgové štruktúry zodpovedné za emočné správanie

Emócie sú viazané predovšetkým na činnosť a aktiváciu *retikulárnej formácie, limbického systému, hypotalamu a neokortexu*. Za hlavné centrum emócií sa však pokladá **limbický systém**, ktorý nie je morfológicky ani funkčne presne vymedzenou štruktúrou. Tvorí ho niekoľko kôrových a podkôrových oblastí a jadier s komplikovanými spojeniami. **Ku limbickej kôre** patrí **paleokortex** (centrum čuchového analyzátora), **archikortex** (predovšetkým hipokampus a gyrus dentatus) a **prechodná zóna medzi alokortexom a neokortexom – mezokortex, resp. juxtaalokortex** (gyrus parahippocampalis, časť gyrus cinguli, subkalózna oblasť, lobus insulae a iné). V širšom kontexte sa do **podkôrových jadier okrem nucleu septi** (jadrá v oblasti area septi) zaraďujú aj **jadrá talamu, hypotalamu a retikulárnej formácie**, pričom z funkčného hľadiska sa **do limbického systému zaraďuje corpus amygdaloideum**. Daný **amygdalový systém** je **radiacím prvkom systému, ktorý reguluje aktivitu spojenú so sexuálnym správaním v záujme zachovania druhu, s prejavmi emócií a s vyhľadávaním a prijímaním potravy v záujme zachovania jedinca** (Brozman a Tomori, 1992, Ostatníková, 2001) .

*Stimulácia určitých oblastí hypotalamu a amygdaly má za následok vyvolanie strachovej reakcie – dilatácia zreníc, potenie, zmena polohy (tzv. krčenie sa od strachu). Opačne, lézie amygdaly majú za následok zánik strachu (podľa Ostatníkovej, 2001).*

**Limbecký systém** má dôležitý regulačný význam pre **komplexnosť funkcií** (napr. emočné zafarbenie rozličných funkcií) a zúčastňuje sa aj na **formovaní afektívnej a intelektuálnej činnosti**. Pripisuje sa mu aj **schopnosť regulovať denné, sezónne a iné biologické rytmy**, avšak „**biologické hodiny**“ sa nachádzajú v **nucleus suprachiasmaticus hypotalamu**. Okrem toho sa **limbecký systém** podieľa aj na vytváraní pamäťových stôp (Brozman a Tomori, 1992). Limbecký systém je **charakterizovaný aj dlhotrvajúcimi následnými výbojmi z neurónov po ich stimulácii**, čo značí, že emócie pretrvávajú dlhšie ako podnety, ktoré ich vyvolali (Ostatníková, 2001).

Najvyšším centrom emócií je **mozgová kôra**, predovšetkým jej **frontálna a prefrontálna oblasť**. Toto centrum je zodpovedné za tzv. **vyššie city typické pre človeka** (sociálne vzťahy, vlastenecký cit) a zároveň má **inhibičný vplyv na nižšie podkôrové centrá**. Napríklad pri deštrukcii neokortexu v oblasti frontálneho laloka vymizne inhibičný vplyv mozgovej kôry na amygdalu, čo sa prejaví u jedinca agresivitou. Medzi **limbeckým systémom a neokortexom** je pomerne *málo spojov*, čo má za následok, že *emócie, resp. emočné reakcie sa dajú ťažko vôľovo ovplyvniť*. Navyše, nervové vlákna vedúce priamo z talamu do amygdaly umožňujú spustiť reakciu na podnet (ohrozenie) skôr, ako dôjde k uvedomeniu si v neokortexe (Goleman, 1997, Ostatníková, 2001).

*Detstvo a adolescencia patrí medzi kritické obdobia pre vývoj a maturáciu neurobiologických procesov dôležitých pre emočnú reguláciu. Moderné neurozobrazovacie metódy poukázali na vývojové špecifiká v danom období (aj v súvislosti so zmenami pri depresii) týkajúce sa prefrontálneho kortexu, amygdaly, hipokampu a iných mozgových oblastí (Yang a spol., 2007). Preto pri vysvetľovaní možných patomechanizmov pedopsychiatrických porúch je nesmierne dôležité brať do úvahy vývojové hľadisko.*

Emotivita označuje **celkovú emočnú charakteristiku osobnosti**. Je potrebné si uvedomiť, že emotivita má svoju reguláciu a nie je úplne riadená vedomím či psychogénnymi podnetmi, ale aj genetickými a neurogénnymi faktormi. Existuje pojem „**emočná regulácia**“, ktorá zahŕňa aj **kognitívny aspekt**, ktorý bude diskutovaný v ďalšej kapitole.

### 5. 3. Respiračná sínusová arytmia v kontexte emočnej regulácie/dysregulácie

Na začiatku sa vráťme ku práci **Darwina** (1872), ktorý poukázal na **spojenie n. vagus a emócií**. Túto kľúčovú myšlienku rozvinul **Porges** (1995) vo svojej polyvagovej teórii, kde **nc. ambiguus** je považovaný ako dôležité jadro pre **fylogeneticky mladší ventrálny vagový komplex**, ktorý napomáha vyjadreniu **komplexnosti emočného a sociálneho správania sa a behaviorálnych stratégií**. Na základe štrukturálnych dôkazov je možné predpokladať **spojenie RSA a emócií**: 1. *eferentné vlákna z nc. ambiguus inervujú larynx ako dôležitý orgán pre komunikáciu a expresiu emočného stavu*; 2. *nervové vlákna pochádzajúce z nc. ambiguus sú v terminálnej interakcii faciálnych a trigeminálnych nervov, ktoré tiež napomáhajú emočnej expresii*, a to v zmysle tvárovej mimiky a vokalizácie (Porges, 1995). Okrem týchto štrukturálnych dôkazov v súčasnosti narastá počet prác, ktoré empiricky dokázali spojitosť medzi RSA a emóciami u ľudí (Kreibig, 2010).

Na základe uvedeného je možné predpokladať, že **RSA** by mohla byť braná aj ako neinvazívny index **emočnej regulácie/dysregulácie**, ktorej **prediktívna hodnota by mohla určovať adaptabilitu a flexibilitu organizmu**. Pre ďalšie vysvetlenie je však dôležité vysvetliť **kognitívnu kontrolu emócií** – označovanú aj ako **emočná regulácia** (Park a spol., 2014). **Emočná regulácia** je pojem, ktorý zahŕňa nielen **vyjadrenie emócií**, ale aj **neurofyziologické procesy kognitívneho spracovania daných emočných stimulov s následnou behaviorálnou expresiou**. Práve v tejto komplexnosti významnú úlohu zohráva už diskutovaný **inhibičný vplyv vyšších centier na nižšie oblasti**, ktorý je možné hodnotiť na

základe veľkosti RSA. To znamená, že **vysoká pokojová veľkosť RSA** je spojená s adaptívnou reakciou organizmu v zmysle efektívnej kognitívnej kontroly negatívneho emočného stimulu.

Naopak, **nižšia pokojová RSA** je spojená s maladaptívnou kognitívnou odpoveďou na emočné stimuly, čo môže mať negatívny účinok na komplexnú emočnú reguláciu a s tým spojené vyššie riziko zdravotných komplikácií. Navyše, **redukovaná prefrontálna aktivita** môže viesť ku **kompensačne zvýšenej aktivite subkortikálnych oblastí** s následkom pretrvávajúcej **aktivácie defenzívnych kognitívnych procesov** (napr. starosti, ruminácie, perseverácie). Nie je preto prekvapujúce, že narušenie bezchybného fungovania regulačných vplyvov prefrontálno-subkortikálnych oblastí môže byť spojené so psychopatológiou s prejavmi internalizovaných a externalizovaných psychických porúch, ako je napríklad depresia či ADHD (podľa Tonhajzerovej a spol., 2015).

#### 5. 4. Respiračná sínusová arytmia v kontexte odpovede na emočný stres

**Autonómny nervový systém** patrí medzi základné, tzv. **allostatické regulačné mechanizmy pre udržiavanie homeostázy, adaptability a fyziologickej flexibility organizmu**, preto sledovanie zmien aktivity ANS v odpovedi na stres patrí ku **klúčovým poznatkom stresovej vulnerability organizmu za fyziologických i patologických podmienok**. V súčasnej dobe sa slovo „stres“, „adaptácia na stres“, „reaktivita na stres“ čoraz viac skloňuje v súvislosti so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych ochorení, kde napríklad pri hypertenzii sledovanie kardiovaskulárnej reaktivity a jej ovplyvnenie nefarmakologickými postupmi (biofeedback) môže zohrávať kľúčovú úlohu v manažmente ochorenia. Z tohto pohľadu sa štúdiu zmien kardiovaskulárnej a všeobecne fyziologickej reaktivity na rôzne druhy stresorov venuje čoraz väčšia pozornosť. Navyše, Lovallo (2011) vo svojej práci upozorňuje, že nielen **zvýšená kardiovaskulárna/autonómna reaktivita na stres predstavuje zvýšené riziko kardiovaskulárnych komplikácií**, ale aj **znížená reaktivita môže byť spojená so**

**zdravotným rizikom** (Lovallo, 2011). Detailná analýza stresovej odpovede v jednotlivých fázach (pokoj, reaktivita, zotavovacia) na rôzne typy stresorov (aktívne, pasívne, emočné) u zdravých probandov predstavuje prvý krok ku porozumeniu možných patomechanizmov vzniku a vývoja kardiovaskulárnych ochorení pri vybraných ochoreniach.

Staršie práce sa sústredili predovšetkým na úlohu **sympatikového nervového systému** v odpovedi na stres; **nový smer psychofyziologického výskumu upriamuje pozornosť na parasympatikovú časť**, a to v kontexte **reálnych životných situácií a ich zvládania – emočnej regulácie**. Podľa Porgesovej polyvagovej teórie (1995) **vagový systém** zohráva kľúčovú úlohu v udržiavaní **fyziologickej homeostázy nielen v pokoji, ale aj počas odpovedí organizmu na rôzne podnety**. V **pokoji** je **parasympatiková modulácia srdcovej činnosti** relatívne vysoká (a teda aj *veľkosť RSA bude väčšia*). Pri odpovedi organizmu na **stresové podnety** (napr. mentálna záťaž, zmena polohy) **parasympatiková aktivita klesá**, čo sa prejaví v *poklese veľkosti RSA a zvýšení frekvencie srdca*. Práve **pokojeová veľkosť RSA** kvantifikujúca **inhibičný vplyv n. vagus – tzv. vagovú brzdu („vagal brake“)** by mohla predstavovať určitý indikátor behaviorálnej flexibility organizmu: **čím väčšia veľkosť RSA počas pokoja, tým väčšia schopnosť reaktivity organizmu – uvoľnenia vagovej modulácie („vagal withdrawal“) počas záťaže**. Funkcia myelinizovaného n.vagus ako tzv. „**vagovej brzdy** (vagal brake)“ spočíva v možnosti rýchlych zmien vo vagovom tonuse v zmysle inhibície a disinhibície s následným ovplyvnením stavu organizmu na základe dvoch neurofyziologických procesov – *excitácie a útľmu*. Z funkčného hľadiska **vagová brzda** patrí medzi **najvýznamnejšie regulačné mechanizmy**, ktorá prostredníctvom modulácie visceromotorickej zložky umožňuje organizmu navodiť **stav upokojenia** sa. Tento dôležitý inhibičný vplyv má význam predovšetkým z hľadiska redukcie metabolických nárokov a šetrenia energie (Porges, 2007).

Tieto tvrdenia však nie sú uniformné. Napríklad pri psychických ochoreniach ***nadmerná vagová reaktivita môže byť vyjadrením emočnej lability***. Na to sme poukázali aj v našej práci, kde u detí s ADHD sme zistili nižšiu veľkosť RSA v porovnaní s kontrolou. Navyše, pri hodnotení vagovej reaktivity na zmenu polohy (hodnotenú podľa percentuálnej zmeny vo vysokofrekvenčnej oblasti spektrálnej analýzy VFS) sme – v protiklade so zákonom iniciálnych hodnôt (Wilder, 1957) - zistili signifikantne väčší pokles spektrálneho výkonu (HF) v skupine hyperkinetických detí oproti kontrole (-36% vs. -23%). Podľa niektorých autorov zníženie respiračnej sínusovej arytmie spojené s väčšou vagovou reaktivitou na stresový podnet pri ADHD môže predstavovať zvýšené riziko možnej komorbidity iných porúch správania spojených s emočnou dysreguláciou (napr. agresia, Beauchaine, 2001). Predpokladáme teda, že zistením zmenenej regulácie vagovej kardiálnej činnosti v skupine hyperkinetických detí je možné zachytiť včasné latentné asymptomatické a doteraz nediagnostikované komorbidné emočné ako aj iné psychické ochorenia spôsobené kumuláciou rôznych stresorov vedúcich k týmto ochoreniam; na základe tejto hypotézy sa však domnievame, že je vhodné sledovať tieto deti v longitudinálnej štúdii, resp. po aplikácii terapie (Tonhajzerová a spol., 2009).

Nesmieme zabudnúť na dôležitý faktor, a to je **bazálna hodnota RSA**. Napríklad, táto **hodnota môže byť zmenená vplyvom komorbidných somatických ochorení, ako je napr. hypertenzia**, obezita (Tonhajzerová a spol., 2008, Havlíčková a spol., 2009). Tento aspekt musí byť pri správnej interpretácii RSA ako indexu emočnej regulácie a flexibility organizmu braný do úvahy.

Porges (2007) poukázal na určitú **modifikáciu definície stresu** z pohľadu polyvagovej teórie: **stres** by mohol predstavovať **autonómny stav**, ktorý odráža **zmenu homeostázy v zmysle zníženia parasympatikového tonusu v odpovedi na stres**, a teda **vagová aktivita v pokoji pred začatím stresového podnetu** by mohla byť považovaná **ako index fyziologickej alebo stresovej vulnerability**. Na základe toho by mohol byť **stres** definovaný ako **stav**

charakterizovaný posunom dynamickej sympatikovej a parasympatikovej rovnováhy smerom k uvoľneniu vagovej aktivity, a preto *hodnotenie aktivity parasympatikového nervového systému na základe RSA môže predstavovať senzitívny index pre definíciu stresovej reziliencie a vulnerability*. Hodnotenie RSA sa tak stáva kľúčovým prvkom v stanovovaní stresovej odpovede, a to najmä z pohľadu emočnej regulácie spracovania podnetu.

Odpovede RSA na emočný stres sa vyznačujú veľkou variabilitou. Napríklad, niektoré štúdie poukázali na signifikantný nárast RSA v odpovedi na emočný stres, ďalšie nenašli signifikantné rozdiely alebo emočný stres viedol ku redukcii RSA (Frazier a spol., 2004, Overbeek a spol., 2012). Naše pilotné výsledky (Tonhajzerová a spol., 2015) poukázali na nárast veľkosti RSA, ktorá bola hodnotená na základe parametra časovej oblasti analýzy variability frekvencie srdca (rMSSD) bezo signifikantných zmien RSA hodnotenej na základe HF-VFS. Do istej miery môžu byť tieto výsledky prekvapujúce, keďže stresová reakcia je všeobecne charakterizovaná uvoľnením parasympatikovej aktivity (vagal withdrawal). Aké mechanizmy môžeme teda predpokladať?

Pri interpretácii týchto výsledkov sú dôležité dva aspekty: 1) **inhibícia subkortikálnych oblastí prostredníctvom hierarchicky vyšších kortikálnych oblastí** a 2) **kognitívne spracovanie daného podnetu**. Inými slovami, ak je zvýšenie RSA spojené s väčšími sebaregulačnými schopnosťami, kognitívne spracovanie negatívneho emočného stresoru (v našom prípade sekvencia videofilmu reálneho dentálneho zákroku) môže viesť k nárastu RSA prostredníctvom väčšieho inhibičného vplyvu prefrontálneho kortexu na subkortikálne sympatoexcitačné oblasti. Konkrétne, dorzálne oblasti cingulárneho kortexu sú zapojené do kognitívneho spracovania emočného podnetu, ventrálnej časti cingulárneho kortexu je zodpovedná za spracovanie a komplexnú integráciu emočnej informácie (Simpson a spol., 2001). Zdá sa, že tieto poznatky môžu prispieť ku pochopeniu RSA reaktivity na emočný stres, pretože správne a adekvátne fungovanie daných inhibičných procesov je kľúčovým



predpokladom integrity fyziologického systému, jeho adaptability a flexibility, čo je dôležité pre zachovanie zdravia. Tieto poznatky sú kľúčové pre pochopenie zmien RSA za patologických podmienok.

## ZHRNUTIE

**Adaptácia organizmu na zmenu prostredia a v odpovedi na stres** je zásadná z hľadiska zachovania homeostázy, kde sa predpokladá **významný inhibičný vplyv kortikálnych oblastí na subkortikálne centrá prostredníctvom n. vagus**. Podľa Porgesovej polyvagovej teórie **vagový systém zohráva kľúčovú úlohu v udržiavaní fyziologickej homeostázy nielen v pokoji, ale aj počas odpovedí organizmu na rôzne podnety**. V pokoji je parasympatiková modulácia srdcovej činnosti relatívne vysoká (a teda aj veľkosť RSA bude väčšia). Pri odpovedi organizmu na stresové podnety parasympatiková aktivita klesá, čo sa prejaví v poklese veľkosti RSA a zvýšení frekvencie srdca. Práve **pokojuvá veľkosť RSA („vagal brake“)** by mohla predstavovať určitý **indikátor behaviorálnej flexibility organizmu: čím väčšia veľkosť RSA počas pokoja, tým väčšia schopnosť reaktivity organizmu – uvoľnenia vagovej modulácie („vagal withdrawal“) počas záťaže**. Daná reakcia je však modifikovaná rôznymi faktormi vrátane emočnej regulácie/dysregulácie a druhu stresoru. Z tohto pohľadu je dôležité porozumieť **RSA ako možnému neinvazívnemu biomarkeru emočnej regulácie, stresovej vulnerability a reziliencie**.

### Kontrolné otázky:

1. Čo rozumieme pod pojmom „vagová brzda (vagal brake)“? Aký je jej význam?
2. Aké aspekty psychologických procesov zahrnuje pojem emočná regulácia?
3. Aký má význam určenie pokojovej veľkosti RSA pri stresovej odpovedi?

## 6. KLINICKÁ IMPLIKÁCIA

### 6. 1. Respiračná sínusová arytmia v kontexte emočnej dysregulácie pri depresívnej poruche (podľa Tonhajzerovej, 2010)

Poruchy nálady (afektívne poruchy) zahŕňujú široké spektrum patologických emócií od hlbkej depresie až k protipólu - elevovanej nálae. **Etiopatogenéza** afektívnych porúch je napriek nárastu neurovizuálnych možností doteraz nejasná, a teda rozdelenie afektívnych porúch podľa mechanizmu ich vzniku v súčasnosti ešte nie je možné. Predpokladá sa rôznorodosť etiopatogenetických činiteľov afektívnych porúch: **biologické faktory** – biochemické a psychoendokrínologické zmeny, zmeny imunity, narušenie biorytmov, **štrukturálne a funkčné zmeny centrálného nervového systému (CNS)**, **genetické a psychosociálne faktory** (nepriaznivé životné udalosti). Depresívna porucha môže mať rôzneho stupne (Tab. 4) a predstavuje jedno z najväčších utrpení.

Tab. 5 Klasifikácia depresívnej epizódy (podľa MKCH-10)

<b>F32.0</b>	Ľahká depresívna epizóda
<b>F32.1</b>	Stredne ťažká depresívna fáza
<b>F32.2</b>	Ťažká depresívna fáza bez psychotických príznakov
<b>F32.3</b>	Ťažká depresívna fáza so psychotickými príznakmi
<b>F32.8</b>	Iná depresívna fáza
<b>F32.9</b>	Depresívna fáza, NS

Osobitné postavenie má depresívna porucha v detskom a adolescentnom veku, ktorej sme sa z hľadiska kvantifikácie zmien RSA venovali. Depresia - psychická porucha s rozmanitou klinickou manifestáciou – sa približne vyskytuje u 1-8% detí a adolescentov.

### 6. 1. 1. Etiopatogenéza depresie

**Príčiny vzniku detskej a adolescentnej depresie sú doteraz nejasné.** Deti vo všeobecnosti intenzívne zvýšene reagujú na problémy vo svojom okolí, pričom významnú úlohu zohráva individuálna vulnerabilita jedinca. Môžu sa stať depresívne po strate rodiča, rozvode, rodinnej dysfunkcii, ale aj v dôsledku nadmernej zodpovednosti či požiadaviek zo strany školy či rodiny. Okrem týchto **psychosociálnych faktorov** je dôležitý **genetický** vplyv nielen z hľadiska hereditárnej záťaže, ale aj z hľadiska osvojenia si depresívnych vzorcov správania zo strany rodiča. Na **vysvetlenie možnej etiológie depresie** tak boli vytvorené *určité teoretické modely vychádzajúce z aspektu psychosociálnych faktorov a neurobiologického základu.*

Malá (2000) poukázala na psychosociálne faktory vzniku depresie:

- *analytický model*, ktorý dáva do popredia stratu milovaného objektu, napr. u malých detí včasná separácia od rodičov
- *behaviorálny model* poukazujúci na nedostatok podpory vs. odmietania
- *kognitívny model* berie do kontextu depresie negáciu - negatívny pohľad na seba, na svet a na budúcnosť (Beckovo trias)
- *stresový model* patrí medzi najdôležitejšie, zvlášť v detskom a adolescentnom veku.

Podstatou daného modelu je nahromadenie mnohých negatívnych životných udalostí, konfliktov v rodine, kde nedostatočné zvládanie stresových situácií vedie až ku behaviorálnej expresii depresie. Osobitnú súčasť tvorí sociologická teória, ktorá kladie dôraz na nedostatok sociálnej podpory a sociálneho ocenenia.

Psychosociálne faktory významnou mierou prispievajú ku vzniku depresie, ktorá je sprevádzaná aj neurobiologickými zmenami, o ktorých sa v súčasnosti intenzívne diskutuje. Medzi ne patrí (podľa Malej, 2000):

- *genetický model* – vysvetľuje vznik depresie špecifickou vulnerabilitou danou genetickými faktormi. V súčasnosti sa zvyšuje počet prác týkajúcich sa polymorfizmov génov

(napr. G-765C), čo môže predstavovať zvýšené riziko vzniku depresie (Galecki a spol., 2010). Pozornosť sa tiež upriamuje na výskum v oblasti genetiky z hľadiska možného terapeutického ovplyvnenia depresie (Baffa a spol., 2010).

- **biochemický model** – nie je doteraz rozriešený a ostáva otvorenou otázkou v etiopatogenéze depresie. Tzv. „amínová hypotéza depresie“ je postavená na predpoklade, že existuje funkčná nerovnováha v amínových neurotransmiterových systémoch – **noradrenergnom, serotonínovom, dopamínovom**. Noradrenalin spoločne s adrenalínom sa pokladajú za kľúčové zložky mobilizácie organizmu k únikovej alebo útočnej reakcii na ohrozujúce podnety. Medzi najdôležitejšie miesto tvorby noradrenalínu patrí locus coeruleus, z ktorého sa noradrenalin dostáva do centrálného nervového systému a ovplyvňuje takmer všetky jeho funkcie – zvyšuje reakciu mozgových buniek na vonkajšie nebolestivé podnety, a teda zohráva dôležitú úlohu v riadení pozornosti, v procesoch učenia a pamäti, pri spánku a mozgovom metabolizme. Okrem toho je ďalším miestom tvorby noradrenalínu nucleus tractus solitarii, z ktorého sa mediátor dostáva do autonómneho nervového systému. Serotonin (5-hydroxytryptamín) tvoria bunky zoskupené v nucleii raphes uložených bilaterálne pozdĺž mozgového kmeňa. Tieto jadrá difúzne ovplyvňujú celý mozog, pričom najvyššia aktivita je registrovaná počas bdenia a mozgovej aktivity. Serotonin zohráva významnú úlohu aj v spánkovom cykle, ovplyvňuje citlivosť na bolesť, chuť do jedenia, sekréciu hormónov a náladu (Ostatníková a Hájek, 2009). **Depresia je charakterizovaná ako „hyposerotonínerný stav“**, čo má význam pri využití farmakoterapie (antidepresíva – inhibítory spätného vychytávania serotonínu - SSRI). Dopamin ako mediátor šťastia z jednotlivých oblastí mozgového kmeňa (substantia nigra, nc. accumbens) sa dostáva do bazálnych ganglií, kde ovplyvňuje motorické funkcie. Tieto jadrá - ako súčasť dopamínerného modulačného systému s difúznym vplyvom na frontálne mozgové oblasti a limbický systém - sú zapojené do systému odmeňovania (Ostatníková a Hájek, 2009).

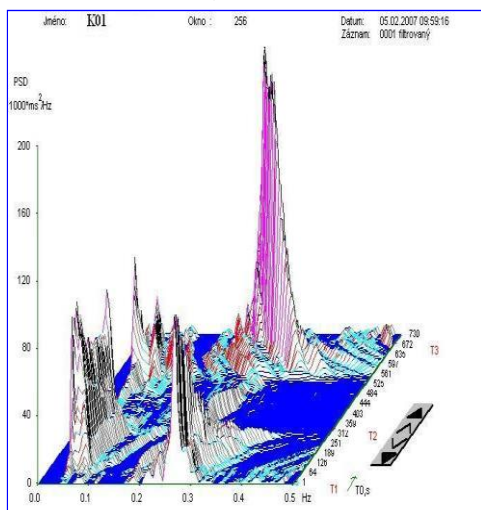
- *neuroanatomický model* - na základe nových neurozobrazovacích metód boli dokázané zmeny vo veľkosti hipokampu, amygdaly a prefrontálneho kortexu. Kým objem hipokampu a prefrontálneho kortexu bol zmenšený, pri amygdale tieto zmeny sú nejednoznačné – zväčšenie objemu pravej amygdaly/redukcia objemu v oblasti bilaterálnych kôrových jadier. Najvýraznejším zistením je redukovaný objem hipokampu, kde sa predpokladá a zdôrazňuje vplyv stresu na **hipokampálnu neuroplasticitu**, o ktorej bude pojednávané nižšie. Predpokladá sa, že stresom podmienený pokles neurotrofických faktorov (napr. brain derived neurotrophic factor - BDNF), senzitivita hipokampovej neuroplasticity na stres, neuronálna redukcia ako dôsledok opakovaných epizód hyperkortizolémie atď. môžu patriť medzi možné patomechanizmy prispievajúce k zmenšeniu objemu hipokampu.
- *neuroplasticita* - podľa tejto hypotézy depresia by mohla byť výsledkom alterácie neuroplasticity rôznych mozgových štruktúr zodpovedných za reguláciu emotivity (napr. amygdala). Termín „**neuroplasticita**“ označuje **remodeláciu existujúcich dendritických a synaptických kontaktov, rast nových synáps, proliferáciu a rast nervových buniek atď.**, ktorá spoločne s celulárnymi a molekulovými zmenami môže ovplyvňovať uvoľnenie neurotransmiterov a aktivitu postsynaptických receptorov (Hanson a spol., 2004). Práve táto neurálna „**adaptabilita**“ alebo „**plasticita**“ môže byť dôležitým mechanizmom schopnosti mozgu prispôbovať sa novým podmienkam a stimulom, a tým umožniť adaptívne primerané odpovede na dané podnety. Dôležitú úlohu zohrávajú **zmeny génov - alterácie expresie génov podieľajúcich sa na plasticite neurónov sú predpokladaným dôležitým patomechanizmom vzniku depresie už v detskom veku**, na čo poukázali súčasné štúdie (Feg a spol., 2008).
- *poruchy biorytmov, psychoendokrinologické a imunitné zmeny* – súčasný smer sa upriamuje na **vzťahy a zmeny architektoniky spánkového rytmu pri depresii v súvislosti s nucleus suprachiasmaticus ako „centra biologických rytmov“ a melatonínerného systému**

(Srinivasan a spol., 2009). Významné sú rozširujúce sa poznatky zo psychoneuroimunológie, ktoré poukazujú na vplyv depresie na **imunitné/endokrinné funkcie** (zvýšená hladina prozápalových cytokínov, dynamická alterácia osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička s možnou manifestáciou hyperkortizolémie a i.) a ich vzájomné ovplyvnenie (Kiecolt-Glaser a spol., 2002, Hammen, 2005).

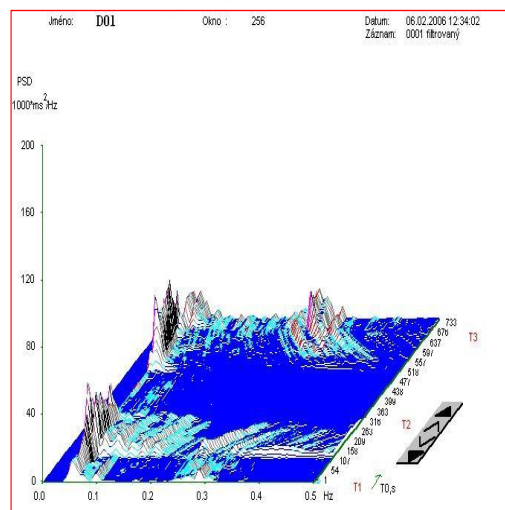
### **6. 1. 2. Respiračná sínusová arytmia v kontexte depresívnej poruchy**

Na základe týchto psychologických a neurobiologických zmien sme predpokladali, že aj vagová regulácia chronotropnej činnosti srdca bude pri depresívnej poruche v adolescentnom veku zmenená. Naše výsledky poukázali na zníženie veľkosti RSA počas pokoja ako aj v odpovedi na fyziologický stresor, čo môže znamenať aj zmenenú odpoveď adaptačných mechanizmov autonómnej regulácie činnosti srdca na stres (obr. 10, Tonhajzerová a spol., 2010). Na základe týchto výsledkov predpokladáme, že **autonómna regulácia kardiálnej činnosti – ako mimoriadne senzitívny ukazovateľ fyziologických/patofyziologických procesov komplexných regulačných vplyvov – je zmenená pri depresii už v adolescentnom veku** (Tonhajzerová a spol., 2010, 2012). **Porušená neurokardiálna integrita môže predstavovať významný patofyziologický mechanizmus zvýšeného rizika kardiovaskulárnej morbidity** (Licht a spol., 2008 a i.). Z tohto aspektu je dôležité zisťovať dané zmeny už u detí a adolescentov.

## Kontrola



## Depresia



**Obr. 10** Grafický protokol spektrálnej analýzy VFS u zdravého probanda (vľavo) a depresívnej pacientky (vpravo), na ktorom je spektrálna aktivita počas ľahu i stoja znížená v porovnaní s kontrolným subjektom (Psychiatrická klinika JLF UK a Univerzitná nemocnica, Martin).

**Mechanismy kardiálnej autonómnej dysregulácie** však zostávajú stále nie úplne objasnené. Vzťahy medzi behaviorálnymi/psychologickými procesmi a autonómnou kontrolou srdcovej činnosti pri depresii sú **komplexné**, komplikované **mnohorakosťou prepojení kortikálnych, subkortikálnych ako aj spinálnych oblastí regulujúcich srdcovú činnosť** (Henry a spol., 2010) a predstavujú tak jeden z najsofistikovanejších systémov mozgu. Pri vysvetľovaní a chápaní jednotlivých interaktívnych vzťahov daného systému nesmieme zabudnúť na dôležitú úlohu **pozitívnych a negatívnych feedbackových interakcií**. **Narušenie tejto inhibičnej rovnováhy medzi kortikálnymi a subkortikálnymi oblasťami**, resp. **chýbanie inhibičných vplyvov** (napr. pri prefrontálnej hypoaktivite), má za následok zmenu autonómnej regulácie srdcovej činnosti v zmysle **redukcie adaptívnych vagových vplyvov**



(Thayer a Lane, 2000, Thayer a spol., 2009). Ďalším dôležitým patomechanizmom prispievajúcim ku daným zmenám môže byť **neurotransmitterová dysregulácia, zmeny hypotalamo-hypofýzovo-nadobličkovej osi, stresovo podmienené zmeny centrálného nervového systému** atď. (Carney and Freedland, 2009), kde redukcia inhibičných vplyvov prostredníctvom n. vagus môžu prispievať ku daným zmenám. Preto je predpoklad, že prvá cesta k objasneniu zmenenej kardiálnej autonómnej regulácie vedie cez predpokladané **neurobiologické zmeny súvisiace s depresívnou poruchou v oblastiach CNS** (napr. prefrontálny kortex, amygdala atď.), **ktoré sú zapojené aj do regulácie činnosti srdca.**

Na druhej strane, existujú štúdie, ktoré zistili len malý efekt samotného ochorenia na kardiálnu vagovú kontrolu a upozorňujú na **psychosociálne faktory** (Rottenberg, 2007). Druhá cesta prispievajúca k objasneniu daných patomechanizmov môže teda odrážať vplyv životného štýlu a jeho modifikácie typickej pre depresívnu epizódu (chýbanie fyzickej aktivity, inhibícia psychomotorického tempa, redukcia záujmov atď.). Je preto nejasné, či **zníženie RSA** je odrazom skôr **neurobiologických zmien** pri depresívnej poruche alebo len výsledkom depresívnou poruchou indukovaných **psychosociálnych a behaviorálnych faktorov.**

**RSA sa tak ukázala byť citlivým biomarkerom hodnotenia emočnej dysregulácie za patologických podmienok.** A nielen to. Súčasné práce intenzívne skúmajú vplyv aj vagovej aferentácie, napr. pri liečbe rezistentnej depresívnej poruchy sa využíva **vagová stimulácia**, ktorej podstatou je stimulácia vagových aferentných vlákien s následným ovplyvnením vyšších centier a možnou úpravou depresívnej symptomatiky (Ogbonnaya a Kaliaperumal, 2013). Táto otázka, nepochybne atraktívna a zaujímavá, je však mimo prezentovanej problematiky.

## ZHRNUTIE

**Depresívna porucha** patrí medzi závažné ochorenia, ktorej výskyt sa neustále zvyšuje, a to aj vplyvom psychosociálnej záťaže. Etiopatogenéza depresívnej poruchy nie je celkom jasná, predpokladajú sa **genetické, biochemické a neurofyziológické mechanizmy, ktoré v interakcii so záťažou a behaviorálnymi faktormi** môžu predstavovať „spúšťač“ klinickej manifestácie depresívneho ochorenia. Táto otázka je zvlášť nejasná v detskom a adolescentnom veku, kde depresívna porucha je charakteristická aj svojimi špecifickými klinickými symptómami rozdielnymi od dospelého veku.

Je známe, že **depresívna porucha je spojená s kardiovaskulárnym rizikom**, a preto sa tejto interakcii venuje čoraz väčšia pozornosť, a to predovšetkým **u detí a adolescentov**. Hodnotenie respiračnej sínusovej arytmie ako indexu vagovej regulácie chronotropnej činnosti srdca môže poukázať na diskrétné a asymptomatické abnormality v kardiálnej regulácii, ktoré nie sú zachytené štandardným kardiologickým vyšetrením. Možno predpokladať, že **dané hodnotenie môže priniesť cenné informácie nielen o základnej mozgovej dysregulácii činnosti srdca, ale podáva možnosť získavania informácií v priebehu nefarmakologických ako aj farmakologických terapeutických intervencií. To predstavuje zásadný význam v klinickej praxi.**

### Kontrolné otázky:

1. Čo je podstatou biochemického modelu depresívnej poruchy?
2. Akú úlohu zohráva prefrontálny kortex z hľadiska regulácie chronotropnej činnosti srdca?
3. Aký význam má hodnotenie respiračnej sínusovej arytmie pri depresívnej poruche v detskom a adolescentnom veku?

## ZÁVER

Možnosť hodnotenia vagovej regulácie frekvencie srdca použitím neinvazívneho stanovovania veľkosti **respiračnej sínusovej arytmie** je nepochybne veľkým prínosom nielen v somatickej medicíne, ale predovšetkým v psychofyziologickom a psychopatologickom výskume a klinickej praxi. **Polyvagová teória** predstavuje pilier pochopenia centrálnu – periférnych vzťahov, fylogenetického princípu a funkcie vagových komplexov z hľadiska emotivity a sociálne adaptívneho/komunikačného systému. Zdôrazňuje význam sledovania a hodnotenia aktivity **n. vagus** z aspektu existencie **dvoch vagových komplexov** (ventrálnej a dorzálny) a ich odlišnej funkcie z hľadiska **modulácie fyziologických parametrov** (frekvencia srdca, variabilita frekvencie srdca), poukazuje na fylogenetický princíp autonómneho nervového systému a jeho význam z hľadiska **behaviorálnej flexibility a adaptability organizmu**, **podáva koncepciu sociálne adaptívneho systému, ktorého narušenie sa môže prejaviť práve manifestáciou psychických porúch**. Polyvagová teória predstavuje kľúč ku bráne, ktorá sa pomaly otvára, aby umožnila vstupovať do hlbín poznania, ktoré býva mnohokrát neisté a čaká na ďalšie dôkazy. Cesta k úplnému otvoreniu a pochopeniu je ešte ďaleká, ale o to zaujímavejšia a vzrušujúca. Štúdium vzťahov medzi centrálnym nervovým systémom, jeho poruchami a následným vplyvom na periférne autonómne funkcie (činnosť srdca) je preto neoddeliteľnou súčasťou pochopenia patofyziologických dejov a následnom možnom terapeutickom ovplyvnení.

## LITERATÚRA

1. Akselrod, S, Gordon, D, Ubel, FA. Power spectrum analysis of heart fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213: 220-222.
2. Anrep, GV, Pascual, W, Rossler, R. Respiratory variations of the heart rate. I. The reflex mechanism of the respiratory arrhythmia. *Proceedings of the Royal Society of London B* 1936; 119: 191-217.
3. Baffa, A, Hohoff, C, Baune, BT, Müller-Tidow, C, Tidow, N, Freitag, C, Zwanzger, P, Deckert, J, Arolt, V, Domschke, K. Norepinephrine and serotonin transporter genes: impact on treatment response in depression. *Neuropsychobiol* 2010; 62: 121-131.
4. Bal, E, Harden, E, Lamb, D, Van Hecke, A, Denver, J, Porges, SW. Emotion Recognition in Children with Autism Spectrum Disorders: Relations to Eye Gaze and Autonomic State. *J Autism Dev Disord* 2010; 40: 358-370.
5. Beauchaine, TP. Vagal tone, development, and Gray's motivational theory: Toward an integrated model of autonomic nervous system functioning in psychopathology. *Dev. Psychopathol* 2001; 13: 183-214.
6. Bernardi, L, Wdowczyk-Szulc, J, Valenti, C, Castoldi, S, Passino, C, Spadacini, G, Sleight, P. Effects of Controlled Breathing, Mental Activity and Mental Stress With or Without Verbalization on Heart Rate Variability. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35(6): 1462-1469.
7. Berntson, GG, Cacioppo, JT, Grossman, P. Whither vagal tone. *Biol Psychol* 2007; 74: 295-300.
8. Berntson, GG, Bigger Jr., JT, Eckberg, DL, Grossman, P, Kaufmann, PG, Malik, M, Nagaraja, HN, Porges, SW, Saul, JP, Stone, PH, Van Der Molen, MW. Heart rate variability: Origins, methods and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997; 34: 623-648.
9. Berntson, GG, Cacioppo, JT, Quigley, KS. Respiratory sinus arrhythmia: Autonomic origins, physiological mechanisms, and psychophysiological implications. *Psychophysiology* 1993, 30: 183- 196.
10. Brozman, B, Tomori, Z. Integračné a asociačné funkcie centrálnej nervovej sústavy. In: *Trojan a spol. Fyziológia 2*. Martin: Osveta, 1992, s. 661-690.
11. Carney, RM, Freedland, KE. Depression and heart rate variability in patients with coronary heart disease. *Cleve Clin J Med* 2009; 76: S13-17.
12. Craig, AD. Forebrain emotional asymmetry: A neuroanatomical basis? *Trends Cognit Sci* 2005; 9: 566-571.
13. Čalkovská, A, Javorka, K. Nervová regulácia činnosti srdca a VFS. In: *Variabilita frekvencie srdca. Mechanizmy, hodnotenie, klinické využitie* (Javorka, K. ed.). Martin, Osveta, 2008, 16-21.
14. Daly, MB. Interaction between respiration and circulation. In Cherniack NS and Widdicombe (Eds). *Handbook of physiology: The respiratory system* (pp.529-594). Bethesda, MD: American Physiological Society 1985.
15. Denver, JW, Reed, SF, Porges, SW. Methodological issues in the quantification of respiratory sinus arrhythmia. *Biol Psychol* 2007; 74: 286-94.
16. Eckberg, DL, Eckberg, MJ. Human sinus node responses to repetitive, ramped carotid baroreceptor stimuli. *Am j Physiol* 1982; 142: H638-H644.
17. Eckberg, DL. Parasympathetic cardiovascular control in human diseases: a critical reviews of methods and results. *Am J Physiol* 1980; 239: H581-H593.
18. Faulkner, MS, Hathaway, D, Tolley, B. Cardiovascular autonomic function in healthy adolescents. *Heart Lung*, 2003; 32: 10-22.
19. Feg, Yu, Vetró, A, Kiss, E, Kapornai, K, Daróczi, G, Mayer, L, Tamás, Z, Baji, I, Gádoros, J, King, N, Kennedy, JL, Wigg, K, Kovacs, M, Barr, C. Association of the neurotrophic tyrosine kinase receptor 3 (NTRK3) gene and childhood-onset mood disorders. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 610-616.
20. Finley, JP, Nugent, ST. Heart rate variability in infants, children and young adults. *J Auton Nerv Syst* 1995; 51: 103-108.
21. Frazier TW, Strauss ME, Steinhauer SR. Respiratory sinus arrhythmia as an index of emotional response in young adults. *Psychophysiology* 2004;41:75-83.
22. Galecki, P, Florkowski, A, Bienkiewicz, M, Szemraj, J. Functional polymorphism of cyclooxygenase-2 gene (G-765C) in depressive patients. *Neuropsychobiol* 2010; 62: 116-120.
23. Galeev, AR, Igisheva, LN, Kazin, EM. Heart Rate Variability in Healthy Six- to Sixteen-Years-Old Children. *Hum Physiol* 2002; 28: 428-432.
24. Goleman, D. *Emoční inteligencia*. Praha: Columbus, 1997, 348s.
25. Grossman, P, Taylor, EW. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol* 2007 Feb; 74(2): 263-285.
26. Grossman, P, Taylor, EW. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol* 2007; 74: 263-285.
27. Hammen, C. Stress and depression. *Annu Rev Clin Psychol* 2005; 1: 293-319.
28. Hanson, ND, Owens, MJ, Nemeroff, CB. Neuroplasticity in depression and its treatment. *WPA Bull. Depress* 2004; 27: 4-7.

29. Havlicekova, Z, Tonhajzerova, I, Jurko, A Jr, Jesenak, M, Durdik, P, Nosal, S, Banovcin P. Cardiac autonomic control in adolescents with primary hypertension. *Eur J Med Res* 2009; 14: 101-103.
30. Hedman, AE, Hartikainen, JEK, Tahvanainen, KUO, Hakumäki, MOK. The high frequency component of heart rate variability reflects cardiac parasympathetic modulation rather than parasympathetic 'tone'. *Acta Physiol Scand* 1995; 155: 267-273.
31. Henry, BL, Minassian, A, Paulus, MP, Geyer, MA, Perry, W. Heart rate variability in bipolar mania and schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2010; 44: 168-176.
32. Hering, HE. A functional test of heart vagi in man. *Menschen Munchen Medizinische Wochenschrift* 1910; 57: 1931-1933.
33. Hirsch, JA, Bishop, B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981; 241: H620-629.
34. Jackson, JH. Evolution and dissolution of the nervous system. In: Taylor, J., editor. *Selected Writings of John Hughlings Jackson*. Stapes Press; London: 1958. 45-118.
35. Javorka, K, Javorka, M, Tonhajzerová, I. Možnosti hodnotenia respiračnej sinusovej arytmie a zvyšovania parasympatikového vplyvu na srdce. *Čes-slov Fyziol* 2005; 54(4): 141-148.
36. Javorka, K. (Ed.) a kol. *Lekárska fyziológia. Učebnica pre lekárske fakulty*. Martin, Osveta, 769s.
37. Javorka, K., a kol. Variabilita frekvencie srdca. Mechanizmy, hodnotenie, klinické využitie. Martin: Osveta, 2008, 204s.
38. Javorka, K., Tomori, Z. Role of the autonomic nervous system in the development of cardiovascular changes during nasal apnoea and lung inflation. *Physiol Bohemoslov* 1976; 25: 511-518.
39. Jensen-Urstad, K, Storck, N, Bouvier, F, Ericson, M, Lindblad, LE, Jensen-Urstad, M. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand* 1997; 160: 235-241.
40. Kafka, J a kol.: *Psychiatria*. Martin: Osveta, 1993, 235s.
41. Kiecolt-Glaser, JK, McGuire, L, Robles, TF, Glaser, R. Psychoneuroimmunology and psychosomatic medicine: back to the future. *Psychosom Med* 2002; 64: 15-28.
42. Kolibáš, E. a kol. *Všeobecná psychiatria*. Bratislava: Vydavateľstvo UK, 2009, 183s.
43. Krahulec, B. Význam a možnosti vyšetřovania autonómneho nervového systému u pacientov s diabetes mellitus. *Noninvas Cardiol* 1995; 4: 154-164.
44. Kreibitz, SD. Autonomic nervous system activity in emotion: a review. *Biol Psychol* 2010;84:394-421.
45. Kukanová, B., Mravec B. Complex intracardiac nervous system. *Bratisl. Lek. Listy*, 107(3) 2006; 45-51
46. Leckman, JF, Grice, DE, Boardman, J, Zhang, H, Vitale, A, Bondi, C, Alsobrook, J, Peterson, BS, Cohen, DJ, Rasmussen, SA, Goodman, WK, McDougle, CJ, Pauls, DL. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatr* 1997; 154: 911-917.
47. Lewis, GF, Stanfill, S, Davila, M, Macellaio, M, Zageris, D, Coleman, D, Aylward, S, McCue, K, Heilman, K, Porges, SW. Neural regulation of sensory gating in the auditory periphery: Relationship with listening and heart rate dynamics. *Society for Psychophysiological research*, Boston, Massachusetts, 2011.
48. Licht, CMM, de Geus, EJC, Zitman, FG, Hoogendijk, WJG, van Dyck, R, Penninx, BWJH. Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands study of depression and anxiety (NESDA). *Arch Gen Psychiatr* 2008; 65: 1358-1367.
49. Linden, D, Diehl, RR. Comparison of standard autonomic tests and power spectral analysis in normal adults. *Muscle & Nerve* 1996; 19: 556-562.
50. Lovallo, WR. Do low levels of stress reactivity signal poor states of health? *Biol Psychol.* 2011; 86(2):121-128.
51. Machado, B, Brody, MJ. Role of the Nucleus Ambiguus in the Regulation of Heart Rate and Arterial Pressure. *Hypertension* 1988; 11: 602-607.
52. Malá, E. Deprese. In: Hort a kol. *Dětská a adolescentní psychiatrie*. Praha: Portál s.r.o. 2000; 189-210.
53. Moser, M, Lehofer, M, Sedminek, A, Lux, M, Zapotoczky, HG, Kenner, T, Noordergraaf, A. Heart rate variability as a prognostic tool in cardiology. *Circulation* 1994; 90: 1078-1082.
54. Myslivecek, J, Rícný, J, Palkovits, M, Kvetnanský, R. The effects of short-term immobilization stress on muscarinic receptors, beta-adrenoreceptors, and adenylyl cyclase in different heart regions. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1018: 315-322.
55. Ogbonnaya, S, Kaliaperumal, C. Vagal nerve stimulator: Evolving trends. *J Nat Si Biol Med* 2013; 4(1): 8-13.
56. Opavský, J, Salinger, J. The examined methods of autonomic nervous system functions – review for clinical practice. *Noninvas Cardiol* 1995; 4: 139-153.
57. Opavský, J. Autonómny nervový systém a diabetická autonómna neuropatie (Klinické aspekty a diagnostika). Galén, 2002, 293 s.
58. Ostatníková, D, Hájek, J. Fyziológia centrálného nervového systému a zmyslového vnímania. In: Javorka a kol.: *Lekárska fyziológia*. Martin: Osveta, 2009, s. 477-595.

59. Ostatníková, D. Vyššie nervové funkcie. In: Javorka a kol.: Lekárska fyziológia. Martin: Osveta, 2001, s. 550-567.
60. Overbeek, TJ, van Boxtel, A, Westerink, JH. Respiratory sinus arrhythmia responses to induced emotional states: effects of RSA indices, emotion induction method, age, and sex. *Biol Psychol* 2012; 91: 128-141.
61. Park, G, Thayer, JF. From the heart to the mind: cardiac vagal tone modulates top-down and bottom-up visual perception and attention to emotional stimuli. *Front Psychol* 2014; 5: 278.
62. Patriquin, MA, Scarpa, A, Friedman, BH, Porges, SW. Respiratory sinus arrhythmia: A marker for positive social functioning and receptive language skills in children with autism spectrum disorders. *Dev Psychobiol* 2011; 201110.1002/dev.21002.
63. Patwardhan, AR, Evans, JM, Bruce, EN, Eckberg, DL, Knapp, CF. Voluntary control of breathing does not alter vagal modulation of heart rate. *J Appl Physiol* (1985) 1995;78: 2087-2094.
64. Pomeranz, D, Macaulay, RJ, Caudill, MA, Kutz, I, Adam, D, Gordon, D, Kilbom, KM, Barger, AC, Shannon, DC, Cohen, RJ. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Amer J Physiol* 1985; 248: H151-H153.
65. Porges, SW. The polyvagal theory: phylogenetic substrates of a social nervous system. *Int J Psychophysiol* 2001; 42: 123-156.
66. Porges, SW, Macellaio, M, Stanfill, SD, McCue, K, Lewis, GF, Harden, ER, Handelsman, M, Denver, J, Bazhenova O, Heilman KJ. Respiratory sinus arrhythmia and auditory processing in autism: Modifiable deficits of an integrated social engagement system? *Int J Psychophysiol* 2013; 88: 261-270.
67. Porges, SW. Orienting in a defensive world: Mammalian modification of our evolutionary heritage. A polyvagal theory. *Psychophysiology* 1995; 32: 301-318.
68. Porges, SW. Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage. A Polyvagal Theory. *Psychophysiology* 1995; 32: 301-18.
69. Porges, SW. Social engagement and attachment: A phylogenetic perspective. *Roots of Mental Illness in Children, Annals New York Acad Sci* 2003; 1008:31-47.
70. Porges, SW. The polyvagal perspective. *Biol Psychol* 2007; 74(2): 116-143.
71. Porges, SW. The polyvagal theory: new insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system. *Cleve Clin J Med* 2009; 76 (Suppl 2): S86-90.
72. Quintana, DS, Heathers, JA. Considerations in the assessment of heart rate variability in biobehavioral research. *Front Psychol* 2014;5:805.
73. Randall, CW, Wurster, RD, Randall, DC, Xi-Moy, SX. From cardioaccelerator and inhibitory nerves to a „heart brain“; an evolution of concepts. In: Shepherd JT, Vatner SF, editors. *Nervous control of the heart*. Harwood: Reading 1996; 173 – 199.
74. Randall, DC. Towards and understanding of the function of the intrinsic cardiac ganglia. *J Physiol* 2000; 528 (Pt3): 406.
75. Ritz, T, Thöns, M, Dahme, B. Increases in total respiratory resistance during forehead temperature stimulation. *Biol Psychol* 2000; 55: 119-135.
76. Rizvi, TA, Ennis, M, Behb Canli, T, Desmond, JE, Zhao, Z, Glover, G, Gabrieli, JDE. Hemispheric asymmetry for emotional stimuli detected with fMRI. *ehani MM, Shipley MT. Connections between the central nucleus of the amygdala and the midbrain periaqueductal gray: Topography and reciprocity. J Compar Neurol* 1991; 303: 121–131.
77. Rottenberg, J, Wilhelm, FH, Gross, JJ, Gotlib, IH. Vagal rebound during resolution of tearful crying among depressed and nondepressed individuals. *Psychophysiology* 2003;40:1-6.
78. Rottenberg, J. Cardiac vagal control in depression: a critical analysis. *Biol Psychol* 2007; 74: 200-211.
79. Sandrone, G, Mortara, A, Torzillo, D, La Rovere, MT, Malliani, A, Lombardi, F. Effect of beta blockers (Atenolol or Metoprolol) on heart rate variability after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 340-345.
80. Schmitz, J, Kramer, M, Tuschen-Caffier, B, Heinrichs, N, Blechert, J. Restrictes autonomic flexibility in children with social phobia. *J Child Psychol Psychiatr* 2011; 52: 1203-1211.
81. Simon-Thomas ER, Role KO, Knight RT. Behavioral and electrophysiological evidence of a right hemisphere bias for the influence of negative emotion on higher cognition. *J Cogn Neurosci* 2005; 17: 518–529.
82. Simpson, JR Jr, Snyder, AZ, Gusnard, DA, Raichle, ME. Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: I. During cognitive task performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:683-687.
83. Sinnreich, R, Kark, JD, Friedlander, Y, Sapoznikov, D, Luria, MH. Five minutew recordings of heart rate variability for population studies: repeatability and age-sex characteristics. *Heart* 1998; 80: 156-162.
84. Song, HS, Lehrer, PM. The effects of specific respiratory rates on heart rate and heart rate variability. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2003; 28(1): 13-23.
85. Srinivasan, V, Pandi-Perumal, SR, Trakht, I, Spence, DW, Hardelandm, R, Poeggeler, B, Cardinali, DP. Pathophysiology of depression: Role of sleep and the melatonergic system. *Psychiatry Res* 2009; 165: 201-214.

86. Stejskal, P, Šlachta, R, Elfmark, M, Salinger, J, Retek, T, Vychodil, R, Novotný, J, Brychta, T, Bureš, J, Jurča, R, Kalina, M. The effect of age on short-term heart rate variability. *Gymnica* 1999; 29: 7- 18.
87. Thayer, JF, Lane, RD. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *J Affect Disord* 2000; 61: 201-216.
88. Thayer, JF, Sollers, JJ, Labiner, DM, Weinand, M, Herring, AM, Lane, RD, Ahern, GL. Age-related differences in prefrontal control of heart rate in humans a pharmacological blockade study. *Int J Psychophysiol* 2009; 72: 81-88.
89. Tonhajzerová, I. Prínos hodnotenia variability frekvencie srdca a tlaku krvi vo fyziologickom výskume a klinickej praxi. *Habilitačná práca*, Martin 2007, 163 s.
90. Tonhajzerová, I, Javorka, K, Petrášková, M. Vývoj parametrov variability frekvencie srdca u mladých jedincov vo veku 15-19 rokov. *Čes.-slov Pediatr* 1999; 54(8): 421-424.
91. Tonhajzerová, I, Javorka, M, Trunkvalterová, Z, Chroma, O, Javorková, J, Lazarová, Z, Javorka, K. Cardio-respiratory interaction and autonomic dysfunction in obesity. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59: 709-718.
92. Tonhajzerová, I, Mestaník, M, Mestaníkova, A, Jurko, A. Respiratory sinus arrhythmia as a noninvasive index of "brain-heart" interaction in stress. *Ind J Med Res* 2015; in press.
93. Tonhajzerová, I, Ondrejka, I, Adamík, P, Hrubý, R, Javorka, M, Trunkvalterová, Z, Javorka, K. Changes in the cardiac autonomic regulation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Indian J Med Res* 2009; 130: 44-50.
94. Tonhajzerová, I, Ondrejka, I, Javorka, K, Turianikova, Z, Farsky, I, Javorka, M. Cardiac autonomic regulation is impaired in girls with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34(4): 613-618.
95. Tonhajzerová, I, Ondrejka, I, Turianikova, Z, Javorka, K, Calkovska, A, Javorka, M. Heart rate variability: an index of the brain-heart interaction. In: Yamada T, editor. *Tachycardia*. Rijeka: InTech; 2012. p. 185-202.
96. Tonhajzerová, I., Javorka, K., Javorka, M., Petrášková, M.: Cardiovascular autonomic nervous system tests: reference values in young people (15-19 years) and influence of age and gender. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22: 398-403.
97. Tonhajzerová, I. Depresia v detskom a adolescentnom veku a jej vplyv na činnosť srdca. *Odborná práca pre špecializačnú skúšku z detskej a adolescentnej psychiatrie*, Bratislava 2010, 51 s.
98. Ursino, M, Magosso, E. Role of short-term cardiovascular regulation in heart period variability: a modeling study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H1479-H1493.
99. Van Ravenswaaij-Arts, CMA, Kollee, LAA, Hopman, JCW, Stoeltinga, GBA, van Geijn, HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993; 118: 436-447.
100. Vatner, HR, Uemura, N. Integrative cardiovascular control by pulmonary inflation reflexes. In: Zucker IH and Gilmore JP (Eds). *The reflex control of circulation* (pp.60\*9-626), Boca Raton, FL: CRC Press. 1991.
101. Warzel, H, Eckhardt, HU, Hopstock, U. Contributions of sympathetic and vagal stimulation at different times in the respiratory and cardiac cycles on variability of heart rate and blood pressure of normotensive and renal hypertensive dogs. *J Autonom Nerv System* 1989; 26: 121-127.
102. Wieling, W, Van Brederode, JFM, De Rijk, LK, Borst, C, Dunning, AJ. Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: a data base for cardiac vagal neuropathy. *Diabetologie* 1983; 22: 163-166.
103. Wilder, J. The law of initial values in neurology and psychiatry. *J Nerv Ment Dis* 1957; 13: 74-86.
104. Wittling, W, Block, A, Genzel, S, Schweiger, E. Hemisphere asymmetry in parasympathetic control of the heart. *Neuropsychol* 1998; 36(5): 461-468.
105. Yang, TT, Simmons, AN, Matthews, SC, Tapert, SF, Bischoff-Grethe, A, Franka, GK, Arce, E, Paulus, MP. Increased amygdala activation is related to heart rate during emotion processing in adolescent subjects. *Neurosci Lett* 2007; 428: 109-114.
106. Yasuma, F., Hayano J. Augmentation of respiratory sinus arrhythmia in response to progressive hypercapnia in conscious dogs. *Am J Physiol heart Circul Physiol* 2001; 280: H2336-H2341.
107. Zhang, J, Yu, X, Xie, D. Effects of mental tasks on the cardiorespiratory synchronization. *Respir Physiol Neurobiol* 2010;170: 91-95.