

**Fyziológia a patofyziológia nosa, jej význam pre funkciu dolných
dýchacích ciest**

Vysokoškolské skriptá

Jana Plevková

Predhovor

Nosová dutina je prvou časťou dýchacieho systému, ktorá sa dostáva do kontaktu s vdychovaným vzduchom, monitoruje jeho kvalitu, podieľa sa na jeho zohrievaní, zvlhčovaní, odstraňovaní korpuskulárnych nečistôt, a tak chráni dolné dýchacie cesty a pľúca pred prienikom týchto potenciálne nebezpečných faktorov. Chladný a suchý vzduch, alergény, korpuskulárne znečisteniny, chemikálie – všetky uvedené skupiny ovplyvňujú fyziológiu dolných dýchacích ciest a môžu viesť k vzniku patologických procesov, ktoré ovplyvňujú kvalitu života pacientov.

Preto, ak funkcie nosovej sliznice sú oslabené alebo úplne chýbajú, dochádza k dysfunkcii dolných dýchacích ciest pomerne často. Ako príklad je možné uviesť vzťah rinosinusopatií rôznej etiológie a prieduškovej astmy alebo syndrómu chronického kašľa, ktorý je asociovaný s ochoreniami horných dýchacích ciest (UACS – upper airway cough syndrome).

Problematike funkcie horných dýchacích ciest nie je venovaná dostatočná pozornosť v učebniciach fyziológie, kde je táto kapitola redukovaná na rozsah jednej strany, nehovoriac o učebniciach patologickej fyziológie, ktorá môže tieto porušené vzťahy analyzovať a vysvetliť na konkrétnych príkladoch patologických procesov. Neskôr sa študenti stretávajú s problematikou ochorení nosa v predmete ušno-nosno-krčného lekárstva, ktoré analyzuje vybrané ochorenia, ich diagnostiku a liečbu, ale nedávajú priestor pre komplexnú analýzu funkcie horných dýchacích ciest a vzťahov existujúcich medzi hornými a dolnými dýchacími cestami.

Z klinickej praxe je známe, že počet pacientov trpiacich rôznymi formami rinosinusoopatií narastá tak v detskej ako i dospeljej populácii. Hoci tieto ochorenia neohrozujú pacienta priamo na živote, svojou prítomnosťou a priebehom ovplyvňujú kvalitu života a môžu viesť k vzniku závažných komplikácií. Predovšetkým vo vzťahu k dolným dýchacím cestám a u detí aj stredoušnej dutiny, vzniku anorexie, podráždenosti, depresie, ortodontických porúch (nedostatočný vývin dentálnych oblúkov), porúch reči (rinolália), sluchu (v dôsledku zápalov stredného ucha) a mnohých iných. Tieto komplikácie vznikajú v dôsledku existujúcich anatomických ako aj funkčných vzťahov.

Autorka

Obsah

Predhovor

1. NOSOVÁ DUTINA

1.1. Anatómia a fyziológia – opakovanie základných poznatkov	4
1.2. Sliznica nosovej dutiny a jej štruktúra	5
1.3. Inervácia nosovej dutiny	7
1.3.1. Charakteristika nervových zakončení v sliznici nosovej dutiny	8
1.4. Cievne zásobenie nosovej sliznice a jeho regulácia	11
1.5. Žliazky nosovej sliznice a regulácia ich aktivity	13

2. FUNKCIE NOSOVEJ DUTINY

2.1. Súčasť dýchacích ciest, regulácia prietokového odporu dýchacích ciest	17
2.2. Úprava fyzikálnych vlastností vdychovaného vzduchu	19
2.3. Filtrácia častíc z vdychovaného vzduchu	23
2.4. Funkcia a význam povrchovej tekutiny	25
2.4.1. Regulácia produkcie povrchovej tekutiny	28
2.5. Obranné a ochranné reflexy vyvolané podráždením nervových zakončení v nose	29
2.5.1. Apnoický reflex	29
2.5.2. Kýchanie a sniffing	30
2.5.3. Kardiovaskulárne reakcie sprevádzajúce obranné a ochranné reflexy	31
2.5.4. Lokálne reflexy, nazo-nazálne a nazo-bronchiálne reflexy	32

3. NAJČASTEJŠIE OCHORENIA NOSOVEJ SLIZNICE, ICH PRÍČINY A DÔSLEDKY

3.1. Infekčná (vírusová/bakteriálna) rinitída	36
3.2. Alergická rinitída	38
3.3. Nealergická neinfekčná rinitída	41

4. DYSFUNKCIA NOSA A JEJ VPLYV NA DOLNÉ DÝCHACIE CESTY

4.1. Syndróm kašľa asociovaného ochoreniam nosa	47
4.2. Syndróm zatekania hlienu do hypofaryngu a laryngu	48
4.3. Mikroaspirácia zápalového aerosólu	
4.4. Nedostatočná úprava vdychovaného vzduchu	
4.4.1. Dôsledky vdychovania studeného suchého vzduchu	
4.4.2. Vplyv vzdušných znečistenín na dýchací systém	
4.4.3. Charakteristika najčastejších vzdušných znečistenín	57
4.4.4. Syndróm reaktívnej dysfunkcie dýchacích ciest	60
4.4.5. Pôsobenie znečistenín – úloha neurogénneho zápalu	60
4.4.6. Molekulárne mechanizmy účinku vzdušných znečistenín	62
4.4.7. Dôsledky inhalácie škodlivín pre dýchací systém	63
4.5. Nazobronchiálny reflex	
4.6. Propagácia zápalu systémovou cestou	
4.7. Nervové mechanizmy vedúce k syndrómu chronického kašľa pri dysfunkcii nosa	

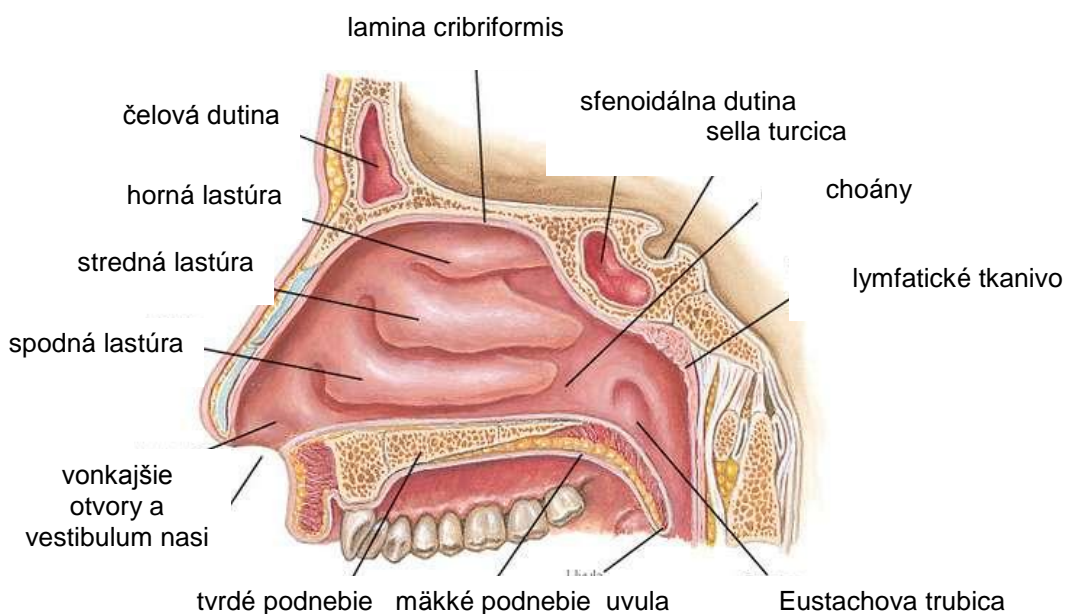
SLOVO NA ZÁVER

1. NOSOVÁ DUTINA

1.1. Anatómia a fyziológia – opakovanie základných poznatkov

Nosová dutina je kostená a chrupavková štruktúra vystlaná sliznicou, vpredu ohraničená vonkajšími nosovými otvormi a vzadu ústiaca cez choány do nosohltana. Steny nosovej dutiny tvoria: nosová kosť, frontálna kosť, etmoidálna kosť a časť sfenoidálnej kosti, ktoré formujú strop nosovej dutiny. Premaxilla, maxilla – telo a výbežky podnebný a frontálny spolu s podnebnou kosťou tvoria spodinu nosovej dutiny. Na stavbe laterálnej steny participuje slzná kosť, podnebné kosti a processus pterygoidei maxillae (obr.č. 1).

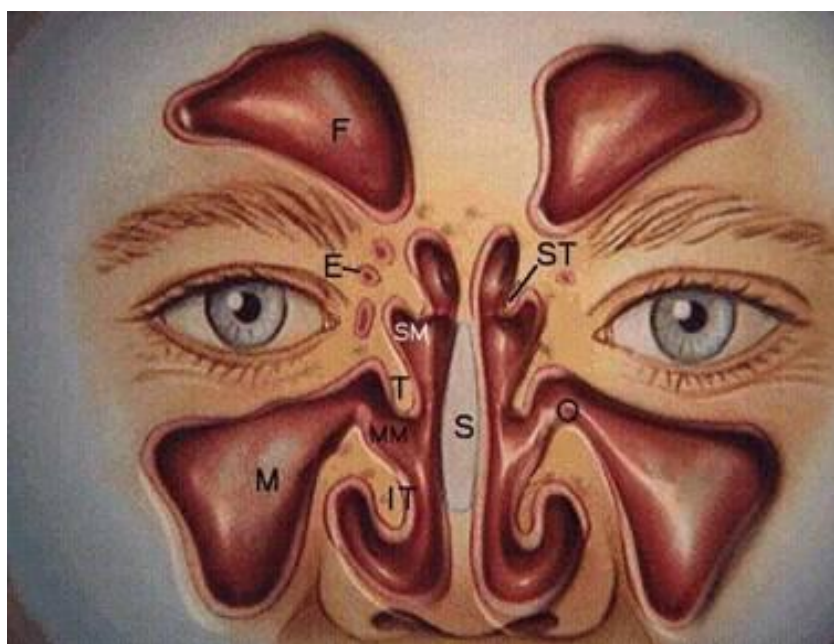
Nosová dutina je rozdelená septom na dve časti, pravú a ľavú, často asymetricky, pričom z jej laterálnych stien odstupujú **konvexné kostené výbežky – lastúry**, ktoré rozdeľujú príslušné časti na prieduchy – horný, stredný a dolný. Kým dolná a stredná lastúra predovšetkým usmerňujú prúd vzduchu, horná lastúra má aj ochrannú funkciu – chráni bulbus olfactorius. Sliznica pokrývajúca lastúry obsahuje špecifické cievne štruktúry, ktoré svojou funkciou pripomínajú erektilné tkanivo. Sliznica môže v krátkom čase meniť svoj objem cestou vazomotorickej regulácie a tak upravovať priechodnosť resp. vznik obštrukcie nosových prieduchov – podrobnejšie v samostatnej kapitole o cievnom zásobení a jeho regulácii.



Obr. č. 1. Pohľad na laterálnu stenu nosovej dutiny (popis v texte)

Nosová dutina komunikuje so **systémom prínosových dutín**, ktoré sa postupne formujú v priebehu života a podieľajú sa významne na niektorých funkciách – ako je napríklad produkcia oxidu dusnatého. Dostatočná produkcia oxidu dusnatého v prínosových dutinách sa podieľa na regulácii tonusu hladkého svalstva v stene dolných dýchacích ciest. Okrem toho, oxid dusnatý má preukázané imunomodulačné vlastnosti. Rezonanciou štruktúr nosa a prínosových dutín dochádza aj k akustickej modulácii hlasu. Preto pri opuchu nosa a slizníc v prínosových dutinách získava hlas charakteristické zafarbenie – zavretá rinolália (rhinolalia clausa).

Takéto anatomické usporiadanie nosovej sliznice – záhyby sliznice vytvorené na nosových lastúrach – niekoľko násobne **zväčšuje jej efektívny povrch**, čo má mimoriadny význam pre správnu funkciu nosovej dutiny (*obr. č. 2*). Ako prvá časť dýchacieho systému, ktorá sa dostáva do kontaktu s vdychovaným vzduchom zabezpečuje funkcie súvisiace predovšetkým s dýchaním, čuchom ako i obrannými a ochrannými mechanizmami dýchacieho systému.



Obr. č. 2. Frontálny pohľad na nosovú dutinu a prínosové dutiny. M - maxilárna dutina, MM - meatus maxillaris, IT – spodná lastúra, T – stredná lastúra, ST – horná lastúra, E – etmoidálne dutiny, F – frontálna dutina, S – septum, O – ostiomeatálny komplex

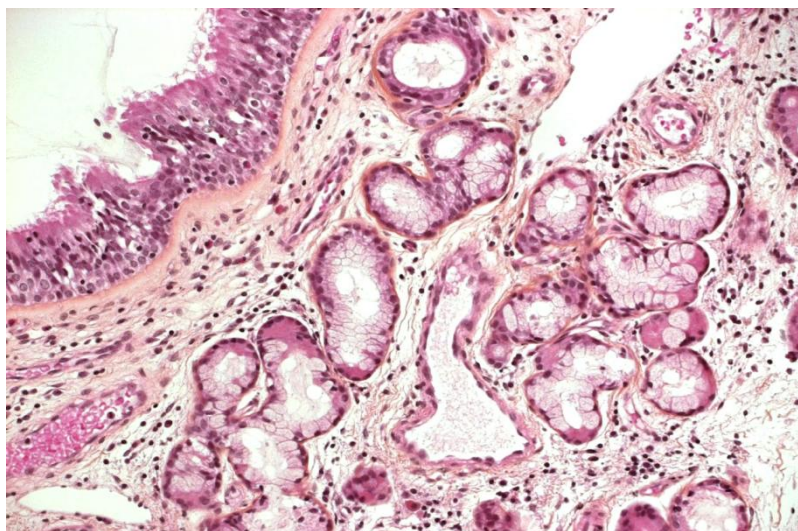
1.2. Sliznica nosovej dutiny a jej štruktúra

Celá nosová dutina je pokrytá sliznicou, ktorá začína vpredu na limen nasi, vystiela nosovú a prínosové dutiny a na obvode choán plynule prechádza do sliznice nosohltana. Podľa vzhľadu a funkcie rozlišujeme **pars olfactoria** nosovej sliznice (čuchovú časť) a **pars respiratoria sliznice**, čiže dýchaciu časť.

Pars olfactoria pokrýva plochu približne 5 cm² a nachádza sa na časti concha superior, na odstupe concha media, v hornej tretine nosovej priehradky a priľahlej časti stropu nosovej dutiny. Tvoria ju bazálne bunky, podporné bunky a čuchové bunky, teda vlastné receptory čuchu. Sú to bipolárne bunky, ktoré na voľnom povrchu majú 6-8 cílií zanorených v hliene pokrývajúcim sliznicu a predstavujú vlastnú receptorovú časť bunky. Z bazálneho konca čuchovej bunky vychádza nervové vlákno - **neurit**. Súbory neuritov čuchových receptorov prechádzajú cez lamina cribriformis a tvoria fila olfactoria a neskôr **nervus olfactorius**. Súčasťou pars olfactoria sú aj žliazky, tzv. glandulae olfactoriae, ktorých sekrét má schopnosť rozpúšťať a chemicky modifikovať látky vnímané čuchom.

Pars respiratoria sliznice pokrýva väčšiu časť nosovej dutiny. Na povrchu je pseudostratifikovaný riasinkový epitel, typický pre dýchacie cesty. Hlien, ktorý pokrýva túto časť sliznice, je produkováný pohárkovitými bunkami a tuboalveolárnymi žliazkami. Zachytávajú sa na ňom prachové častice nachádzajúce sa vo vdychovanom vzduchu a pohybmi riasinkového epitelu sú posúvané dorzálnym smerom až do nosohltana. Prispieva k zvlhčovaniu vdychovaného vzduchu. Táto časť sliznice je bohato prekrvená, čo umožňuje zohrievanie vdychovaného vzduchu. Týmto procesom sa budeme venovať detailnejšie v nasledujúcich kapitolách.

Sliznica nosovej dutiny je tvorená **niekoľkými vrstvami**. Jej povrch pokrýva pseudostratifikovaný cylindrický epitel, pričom bunky majú na svojom luminálnom povrchu riasinky. Medzi epitelovými bunkami sa nachádzajú miestami pohárkové bunky, ktoré sa zúčastňujú na tvorbe povrchovej tekutiny. Pod bazálnou membránou sa nachádza lamina propria, ktorá obsahuje množstvo žliazok a cievnych štruktúr (*obr. č. 3*).



Obr. č. 3. Štruktúra nosovej sliznice, popis v texte, hematoxilín – eozín, 10 násobné zväčšenie

Povrch sliznice je pokrytý tekutinou, ktorá je **bilaminárna** – má dve zreteľne odlišné vrstvy – riedku, seróznú vrstvu, ktorá obklopuje cílie riasinkového epitelu a nazýva sa aj periciliárna tekutina a na jej povrchu sa nachádza viskóznejšia hlienová vrstva, ktorá má význam v obrane a ochrane respiračných slizníc.

Pre správnu funkciu nosa je veľmi dôležitá regulácia produkcie sekréту a regulácia prekrvenia sliznice. Dôležitú úlohu v regulácii týchto procesov majú nervový a humorálny signálny systém.

1.3. Inervácia nosovej dutiny

Inervácia nosovej sliznice je komplexná, okrem senzorickej olfaktorickej inervácie, je primárne zameraná na:

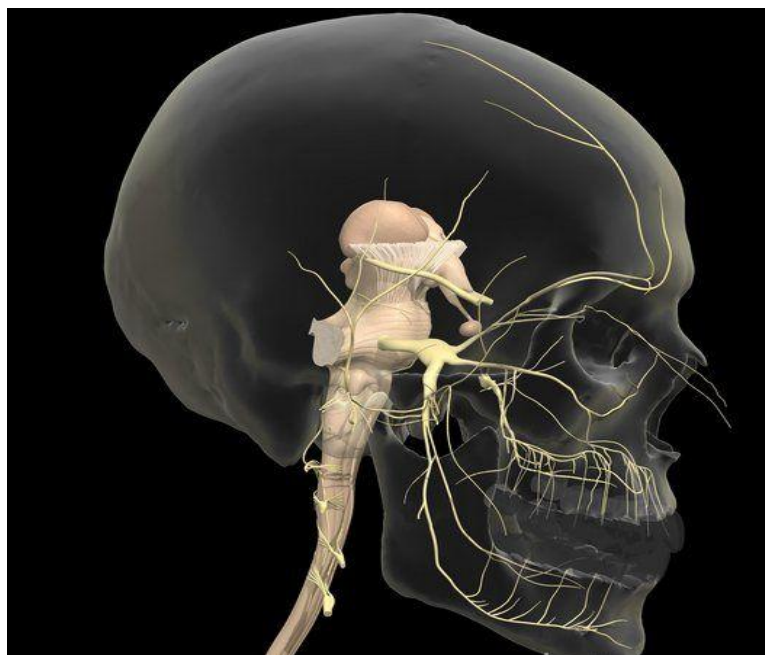
- a) reguláciu prietoku krvi nosovou sliznicou, ktorá má rozhodujúci význam v regulácii prietokového odporu nosových pasáží,
- b) reguláciu sekrécie hlienu a
- c) ochranu/obranu ďalších častí dýchacích ciest pred potenciálne patogénnymi faktormi, ktoré by mohli byť vdýchnuté.

Senzitívnu inerváciu sliznice nosovej dutiny a prinosových dutín zabezpečujú vetvy trojklaného nervu, a to *n. ophthalmicus* a *n. maxillaris*. *N. ophthalmicus* vychádza z ggl. Gasseri ventrálным smerom popri laterálnej stene sinus cavernosus. V týchto miestach priberá postgangliové vlákna, z hrudnej časti sympatického systému. Telá týchto neurónov sa nachádzajú v ggl. *cervicale stellatum*. Do nosovej dutiny

prestupuje z orbity ako *n. ethmoidalis* cez rovnomenný otvor. Tento nerv zabezpečuje senzitívnu a autonómnou sympatickú inerváciu štruktúr v nosovej a prínosových dutinách.

N. maxillaris po opustení *ggl. Gasseri* prebieha tiež ventrálnym smerom, pričom priberá vlákna parasympatického systému, ktoré pochádzajú z jadier mozgového kmeňa, cestou *n. petrosus superficialis*. Tieto vlákna sú interpolované v *ggl. sphenopalatinum*. Vlákna sympatického systému z *ggl. stellatum* prichádzajú k tomuto nervu cestou *n. petrosus profundus*. Do nosovej dutiny prestupuje vetva z *n. maxillaris* cez foramen sphenopalatinum ako *n. nasalis posterior*. Ten sa podieľa na senzitívnej, sympatickej i parasympatickej inervácii (obr. č. 4).

Autonómna inervácia je rozhodujúca v regulácii cievneho tonusu a prietoku krvi nosovou sliznicou a regulácii sekrécie hlienu pokrývajúceho povrch sliznice. Senzitívna inervácia má význam v detekcii fyziologických ako aj noxických podnetov z vonkajšieho prostredia a tiež je významná z hľadiska iniciácie obranných a ochranných reflexov dýchacích ciest.



Obr. č.4. Priebeh vlákien trojklaného nervu. Jeho tri hlavné vetvy – *n. ophthalmicus*, *n. maxillaris* a *n. mandibularis* obsahujú jednak aferentné vlákna inervujúce senzitívne štruktúry očí, hornej a dolnej čeľusti, tváre, nosovej dutiny a prínosových dutín, pričom telá týchto senzitívnych neurónov sú uložené v gangliu trojklaného nervu – *ggl. Gasseri n. trigemini*, a informácia sa prenáša na neuróny vyšších rádov v spinálnom

(senzitívnom) jadre trojklanného nervu.

1.3.1. Charakteristika nervových zakončení v sliznici nosovej dutiny

Aferentné nervové zakončenia v sliznici nosa pochádzajú z *n. olfactorius* – zodpovedné za percepciu čuchových podnetov, alebo ide o aferentné zakončenia trojklanného nervu, ktorý zabezpečuje senzitívnu a nociceptívnu inerváciu nosovej sliznice. Ide o nervové zakončenia tak myelinizovaných ako i nemyelinizovaných nervových vlákien.

Stimuláciou aferentných nervových zakončení vhodným podnetom je možné vyvolať vnemy ako **bolest', svrbenie, šteklenie, pálenie, dotyk, rozlišovanie tepelných podnetov a transmurálny tlak**. Na základe fyziologických štúdií bolo identifikovaných niekoľko druhov aferentných nervových zakončení v sliznici nosovej dutiny, pričom prebiehajúci intenzívny výskum v oblasti neurofyziológie, neurofarmakológie poskytuje stále novšie poznatky o týchto typoch nervových zakončení, lokalizácii tiel senzitívnych neurónov v gangliu, ako aj ich centrálnych prepojeniach na neuróny druhého a vyšších rádov v centrálnom nervovom systéme.

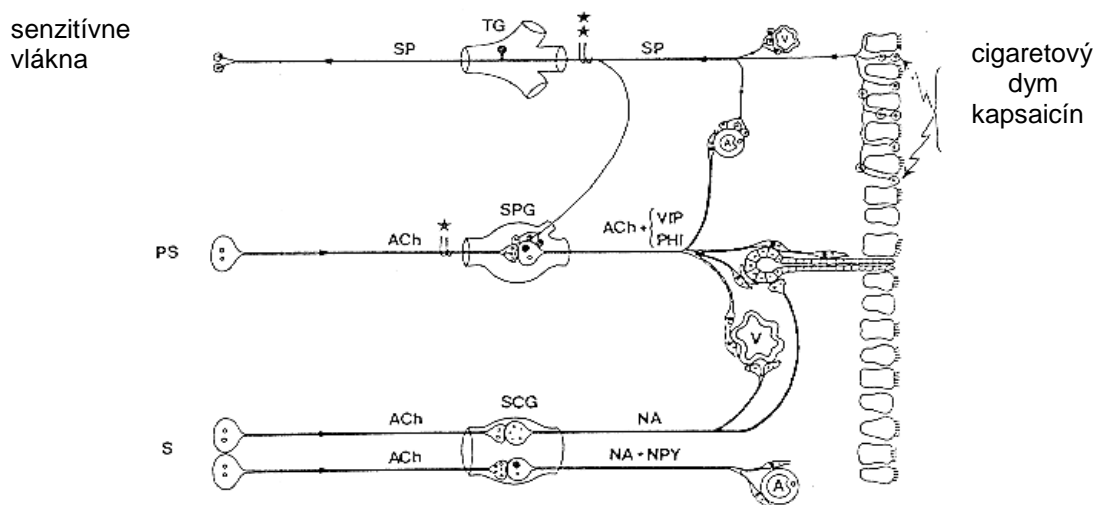
Chemické nociceptívne zakončenia sú voľné nervové zakončenia nemyelinizovaných C a A δ vlákien, ktoré reagujú na podanie amoniaku, nikotínu alebo kapsaicínu. Taylor Clark a spolupracovníci opísali lokalizáciu tiel aferentných neurónov zabezpečujúcich inerváciu nosovej sliznice pomocou intranazálnej instilácie farbiva DiI, ktoré bolo retrográdne transportované aferentnými vláknami až do tiel nervových buniek v ggl. Gasseri. DiI - pozitívne neuróny boli lokalizované v strednej časti ganglia, odkiaľ pochádzajú vlákna *n. ophthalmicus* a jeho terminálnej vetvy pre nosovú sliznicu (*n. ethmoidalis*). V zadnej a hornej časti ganglia boli identifikované DiI - pozitívne neuróny, ktorých vlákna prebiehajú cez *n. maxillaris* a jeho terminálnu vetvu pre nosovú sliznicu (*n. nasalis posterior*). Na základe sledovania neurofyziológických vlastností DiI - pozitívnych neurónov uvedení autori opisujú heterogenitu chemosenzitívnych zakončení – ich schopnosť reagovať na rozličné stimuly.

Komplexnými metodikami molekulárnej biológie, ako je reverzná polymerázová reakcia z jednotlivých buniek (single cell RT PCR), boli identifikované kanály – receptory, ktoré sú zodpovedné za vznik aktivácie príslušných aferentných nervov po expozícii relevantným podnetom – napríklad receptory pre histamín, bradykinín, adenosín, ale aj heterogénna skupina viacdoménových transmembránových kanálov z rodiny TRP (transient receptor potential). Tieto kanály sú exprimované na neurónoch,

ktoré je možné charakterizovať ako termosenzitívne, pretože kanály TRPA1 a TRPM8 sú primárne aktivované zmenou teploty. Tieto kanály sú aktivované aj chemickými ligandmi, ako napríklad alylizothiokyanát (pálivá látka z chrenu), cinamonaldehyd (zo škoricice), alicín (z cesnaku) – uvedené látky sú agonisty TRPA1 kanála exprimovaného na nervových zakončeníach trojklaného nervu. Tento kanál je aktivovaný väčšinou **environmentálnych vzdušných nečistôt**. Kanál TRPM8 – tiež identifikovaný primárne ako termosenzitívny, je napríklad aktivovaný teplotou v spektre príjemného chladenia, a tiež má aj potentných agonistov z kategórie chemických látok s chladivým účinkom ako je mentol, či eukalyptol.

Najviac známy je kanál TRPV1 – kanál aktivovaný vysokou teplotou (má charakter nociceptora) a kapsaicínom (extraktom z pálivej papriky), ktorého podráždenie iniciuje obranné a ochranné reflexné reakcie v horných dýchacích cestách.

Z uvedenej heterogenity zrejme vyplýva aj komplexná percepcia stimulov aplikovaných na nosovú sliznicu, ktorá sa môže prejaviť ako spektrum subjektívnych pocitov pacienta – **svrbenie, šteklenie, pálenie a bolesť** (obr. č. 5).



Obr. č.5. Inervácia nosovej sliznice. PS – parasympatikus, S – sympatikus, TG – ganglion n. trigemini, SP – substancia P, SCG – sympatické ganglion stellatum, SPG – ggl. sphenopalatinum, Ach – acetylcholín, VIP – vazodilátor, PHI – peptid histidín izoleucín, NA – noradrenalin, NPY – neuropeptid Y, A – artéria, V – vena.

Nervové zakončenia reagujúce na mechanické podnety (cold/flow) receptory - sú zakončenia nemyelinizovaných C a myelinizovaných Aδ vlákien. Stimulom pre ich

aktiváciu je **prúdenie vzduchu nosovými prieduchmi** a **pokles teploty** v nosovej dutine pri konštantnom prietoku vzduchu. Sú citlivé aj na *l* – mentol pridaný ku vdychovanému vzduchu, podobne ako je to u chladových receptorov v laryngu. Sú aktívne počas inšpiria a expíria, nie sú aktívne pri oklúzii nosovej dutiny a pri tracheotómii. Aplikáciou agonistov týchto receptorov, ako je napríklad mentol, či eukalyptol, je možné vyvolať pocit zvýšeného prietoku cez nos pri objektívne nezmenenej rezistencii nosových prieduchov, čo je možné klinicky využiť na zmiernenie subjektívnych symptómov pri ochoreniach nosa.

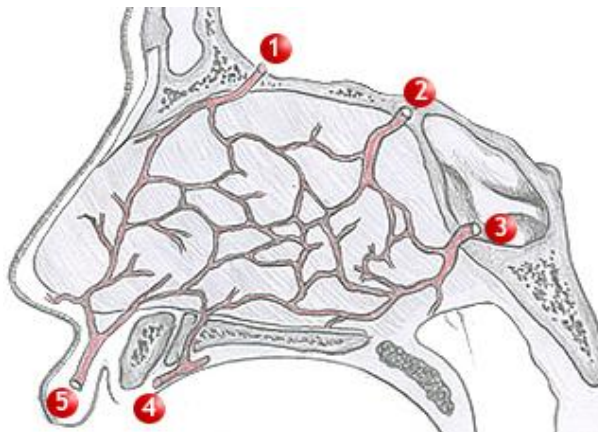
Mechanoreceptory – sa podľa indexu adaptácie a trvania výboja klasifikujú na rýchlo sa adaptujúce, stredne a pomaly sa adaptujúce receptory (RAR, SAR – rapidly a slowly adapting receptors). Je možné použiť i klasifikáciu, ktorú použil Sant' Ambrogio primárne pre laryngeálne receptory, avšak táto klasifikácia je relevantná aj pre nervové zakončenia v nosovej sliznici a to: **drive receptor** – aktívne počas dýchania nezávisle na zmene tlaku v ND, **tlakové (pressure) receptor** – ktoré sú aktívne počas zmien intranazálneho tlaku, napríklad pri obštrukcii nosovej dutiny. Uvedené zakončenia sú stimulované počas dychového cyklu a navodzujú „pocit“ správneho dostatočného dýchania cez nosovú dutinu. V prípade zúženia nosových prieduchov a nižšej stimulácie drive receptorov dochádza k vzniku pocitu obštrukcie nosa a zhoršeného dýchania, keďže na nádych a prekonanie zvýšeného prietokového odporu je potrebný vyšší tlak, ktorý dráždi tlakové receptory.

1.4. Cievne zásobenie nosovej sliznice a jeho regulácia

Cievne zásobenie nosovej sliznice je veľmi bohaté a pochádza z viacerých zdrojov (*obr. č. 6*). Artérie privádzajúce krv do cievnych štruktúr nosovej sliznice sú vetvy etmoidálnych, palatinálnych a labiálnych artérií. Klinicky je dôležité rozlišovať zdroje cievneho zásobenia (a. carotis interna a a. carotis externa).

Cievna sieť sa bohato vetví v sliznici a vytvára **dve kapilárne siete** – povrchovú (subepiteliálnu) a hlbokú (periglandulárnu). Okrem mikrocirkulácie, arteriol a venúl sa tu nachádzajú **arteriovenózne anastomózy a venózne sinusoidy**, ktoré predstavujú kapacitnú časť riečiska (*obr. č.7*). Charakteristickou vlastnosťou kapacitných cievnych štruktúr nosovej sliznice je, že sa dokážu v krátkom čase efektívne naplniť, prípadne vyprázdniť, a tak sa podieľajú na regulácii prietokového odporu nosových prieduchov.

Stupeň vaskulárnej kongescie je najdôležitejším faktorom ovplyvňujúcim prietokový odpor.



Obr. č. 6. Zdroje cievneho zásobenie nosovej sliznice – ako je zrejmé z obrázka, pochádza z viacerých anatomických zdrojov, ako sú 1 a 2 a. ethmoidalis anterior a superior, 3 septálna vetva s. sphenopalatina, 4 a 5 vetvy labiálnych a palatinálnej artérie.

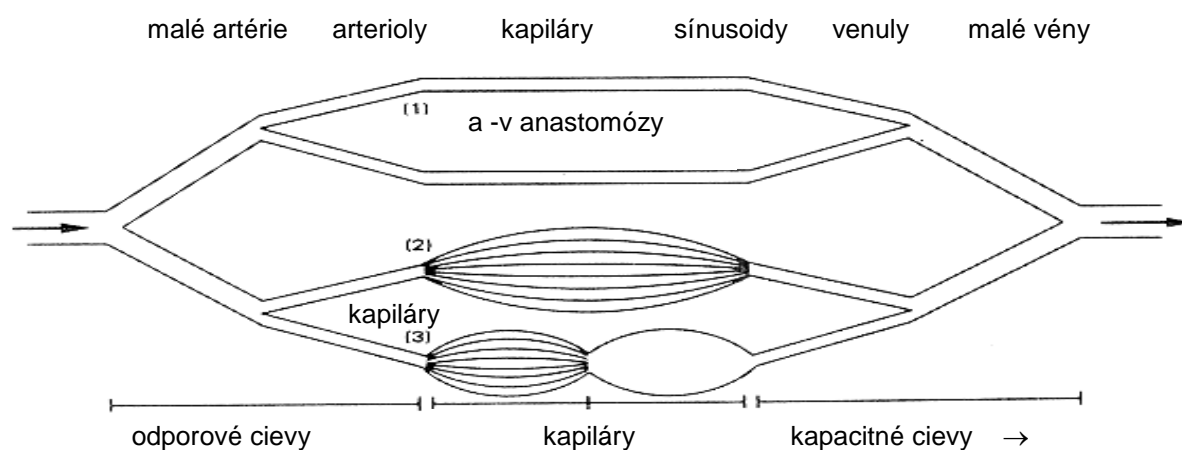
Prietok krvi v nosovej sliznici, a tým aj rozsah kongescie sliznice v nosových prieduchoch je ovplyvňovaný nasledovnými mechanizmami:

- vzostup arteriálnej rezistencie sa dosiahne prostredníctvom **vazokonstrikcie arteriol**,
- zvýšenie kongescie sliznice sa dosiahne **otvorením arteriovenózných anastomóz a naplnením venózných rezervoárov**,
- pokles kongescie sliznice sa dosiahne dilatáciou venúl, čím sa zvýši odtok krvi zo sliznice.

Reguláciu tonusu hladkého svalstva týchto cievnych štruktúr zabezpečuje **vegetatívny nervový systém**. Sympatikus prostredníctvom noradrenalínu a neuropeptidu Y vedie k zníženiu prekrvenia nosovej sliznice. Rovnaký efekt majú aj látky s adrenergickým účinkom na α_1 receptory, napríklad adrenalín. Vedú ku zvýšeniu arteriálnej rezistencie. Parasympatikus prostredníctvom acetylcholínu a VIP (vazoaktívny intestinálny polypeptid) znižuje rezistenciu ciev ovplyvnením tonusu prekapilárnych odporových ciev. Ďalej sa na regulácii lúmenu kapacitných ciev podieľa **lokálne uvoľňovanie neuropeptidov**, akými sú napríklad neurokinín A a substancia P, ktoré sa uvoľňujú pri podráždení senzitívnych nervových zakončení typu C vlákien v sliznici. Ich účinok spočíva v dilatácii prekapilárnych rezistenčných ciev.

Neuropeptidy zo senzitívnych nervových vlákien ovplyvňujú cievny tonus prostredníctvom axónových reflexov.

Pri zápale nosovej sliznice zasahuje do regulácie cievneho tonusu účinok **zápalových mediátorov**, ktoré sa vylučujú v priebehu zápalovej reakcie. Pri alergickom zápale je to uvoľnenie histamínu a ďalších mediátorov, ktoré sú v mastocytoch uložené v zásobnej forme. Ďalej dochádza ku tvorbe derivátov kyseliny arachidonovej, prostaglandínov, tromboxanov a leukotriénov. Okrem mediátorov, ktoré pochádzajú zo zápalových buniek, dochádza pri zápalovej reakcii aj ku extracelulárnej tvorbe mediátorov, predovšetkým bradykinínu a lyzylbradykinínu. Väčšina zápalových mediátorov (histamín, prostaglandíny, bradykinín) má vazodilatačný účinok na cievy v nosovej sliznici a vedie ku kongescii cievneho systému, zvýšeniu permeability submukózných ciev a tvorbe exsudátu.



Obr. č. 7. Jednotlivé typy cievnych štruktúr nosovej sliznice

1.5. Žliazky nosovej sliznice a regulácia ich aktivity

Nosová sliznica obsahuje množstvo žliazok, ktorých hlavnou úlohou je produkcia hlienu. Hlien je súčasťou bilaminárnej vrstvy povrchovej tekutiny, ktorá má vo vzťahu k respiračnému systému ochrannú a imunomodulačnú úlohu.

Sekrécia hlienu v nosovej dutine prebieha v **epitelových pohárikových a serózných bunkách a podslizničných séro – mukózných žliazkach**.

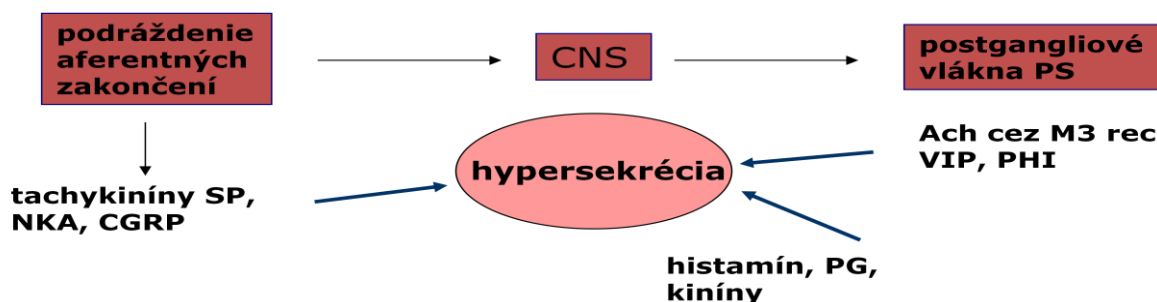
Počas zápalových ochorení nosovej sliznice prispieva k produkcii sekrétu aj únik plazmy z cievneho systému. Do procesu zvyšovania sekrécie v nosovej dutine sa zapájajú viaceré mechanizmy, ako napríklad dilatácia artériovenózných anastomóz,

extravazácia plazmy z kapilárnej subepiteliálnej siete, exocytóza buniek v žľazkách, zvýšenie žľazkovej permeability, kontrakcia myoepiteliálnych buniek a zvýšenie epitelovej permeability. Tieto pochody sú regulované **nervovým systémom a humorálne**.

V nervovej kontrole nosovej sekrécie má dominantné miesto **cholinergný parasympatický systém**, ktorého tonická aktivita udržiava bazálnu sekréciu v slizničných žľazkách prostredníctvom muskarínových receptorov. Naopak, sympatický nervový systém sekréciu znižuje – nie priamym účinkom na žľazky, ale nepriamo, prostredníctvom zníženého prekrvenia. Vtedy žľazky disponujú „menším množstvom“ tekutiny, ktorú môžu použiť na tvorbu hlienu a povrchovej tekutiny.

Dôležité miesto v regulácii nosovej sekrécie za patologických okolností má **podráždenie senzitívnych nervových zakončení** mechanickými, termickými a chemickými podnetmi. Tieto nervové zakončenia obsahujú **neuropeptidy**, ktoré sa uvoľnia po ich podráždení do okolitého tkaniva. Neuropeptidy sa ďalej podieľajú na ovplyvnení cievneho tonusu i sekrécie. Nervový systém reguluje sekréciu prostredníctvom centrálnych i axónových reflexov (*obr. č. 8*).

V **humorálnej regulácii** nosovej sekrécie bolo študované veľké množstvo mediátorov, vrátane neuropeptidov. Tieto látky (histamín, prostaglandíny a iné zápalové mediátory, substancia P (SP), neurokinín A (NKA), či calcitonin gene related peptid (CGRP) sa podieľajú vo všeobecnosti na zvýšení sekrécie v nosovej dutine, pričom zvýšenie sekrécie má charakter obranného mechanizmu v zmysle zriediť noxu (ak ide o chemickú látku), ktorá pôsobí na sliznicu a nervové zakončenia a uľahčiť jej elimináciu mukociliárnym transportom. Zvýšená nosová sekrécia je jedným z prejavov reaktivity nosovej sliznice ako aj jedným z dôsledkov zápalových ochorení v horných dýchacích cestách.



Obr. č. 8. Schéma - mechanizmy vedúce k zvýšeniu žľazkovej sekrécie za fyziologických a patologických podmienok.

Kontrolné otázky

1. Popíšte podľa obrázka anatomické usporiadanie nosovej dutiny a prínosových dutín.
2. Vymenujte základné vrstvy nosovej sliznice a uveďte, aký význam má prítomnosť žliazok a kapacitných cievnych štruktúr.
3. Aký má účinok na lokálny cievny systém aktivácia sympatikového nervového systému a aké sú terapeutické aplikácie tohto efektu?
4. Ktoré humorálne látky zasahujú do regulácie nosovej sekrécie v prípade jej zápalových ochorení?
5. Charakterizujte základnú klasifikáciu aferentných nervových zakončení v nosovej sliznici.
6. Akú úlohu majú jednotlivé aferentné nervové zakončenia prítomné v sliznici nosovej dutiny?
7. Aké typy cievnych štruktúr sa nachádzajú v nosovej sliznici a aký je ich význam?

Literárne zdroje

Čihák R: Anatomie 2. 2. Rozšírené vydanie. Praha: Grada Publishing, spol s.r.o. 2002, s. 172-179. ISBN 978-80-247-0143-1

Baraniuk JN, Kaliner M: Neuropeptides and nasal secretion. *Am J Physiol* 1991; 261: 223-235.

Eccles R: Innervation of the nose. In. Proctor DF, and Andersen IB. (eds): *The Nose: Upper airway physiology and the atmospheric environment*. Amsterdam, Elsevier Biomedical, 1982.

Klementsson H: Eosinophils and the pathophysiology of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:1058-1064.

Lacroix JS, Änggård A, Hökfelt T, O'Hare T, Fahrenkrug J, Lundberg JM: Neuropeptide Y: presence in sympathetic and parasympathetic innervation of the nasal mucosa. *Cell Tissue Res* 1990; 259:119-128.

Lung MA, Phipps RJ, Wang JCC, Widdicombe JG: Control of nasal vasculature and airflow resistance in the dog. *J Physiol* 1984; 349:535-551.

- Naclerio RM, Proud D, Peters SP, Silber G, Kagey-Sobotka A, Adkinson NF:** Inflammatory mediators in nasal secretions during induced rhinitis. *Clin Allergy* 1986; 16: 101-110.
- Namimatsu A, Go K, Tanimoto H, Okuda M:** Mechanism of nasal secretion mediated via nerve reflex in guinea pigs and evaluation of antiallergic drugs. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 97:139-145.
- Petersson G, Svensjö E:** Nasal mucosal permeability after methacholine, substance P, and capsaicin challenge in the rat. *Int J Microcirc Clin Exp* 1990; 9: 205-212.
- Sekizawa S, Tsubone H, Kuwahara M, Sugano S:** Nasal receptors responding to cold and 1- menthol airflow in the guinea pigs. *Respir Physiol* 1996; 103: 211-219.
- Sekizawa S, Tsubone H:** Nasal receptors responding to noxious chemical irritants. *Respir Physiol* 1994; 96:37-48.
- Stjarne P, Lacroix JS, Anggard A, Lunberg JM:** Compartment analysis of vascular effects of neuropeptides and capsaicin in the pig nasal mucosa. *Acta Physiol Scand* 1991; 141:335-342.
- Taylor-Clark TE, Kollarik M, MacGlashan E, Donald W, Undem BJ:** Nasal sensory nerves responding to histamine and capsaicin. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116, 1282-1288.
- Wallois F, Macron JM, Jounieaux V, Duron B:** Trigeminal nasal receptors related to respiration and to various stimuli in cats. *Respir Physiol* 1991; 85:111-125.
- Widdicombe JG, Phill D:** The physiology of the nose. In: Widdicombe JG (eds). *Clinics in chest medicine, vol 7: The upper airways*. P. 159-169, W.B. Saunders, Philadelphia, 1986.

2. FUNKCIE NOSOVEJ DUTINY

V pokoji sa zdravý jedinec nadychujú nosom. Pri fyzickej námahe, reči alebo pri ochoreniach, ktoré vedú k obštrukcii nosových priechodov, sa nadychujeme cez ústnu dutinu. Bohaté prekrvenie nosovej sliznice má význam pri **ohrievaní vdychovaného vzduchu**. Ďalej sa nosová dutina podieľa na **zvlhčovaní a filtrácii vzduchu**. Tieto funkcie závisia hlavne od nosovej sekrécie a zmien smeru prúdu vdychovaného vzduchu. Prebieha tu „kontrola kvality“ vdychovaného vzduchu. Ak sa nachádza vo vdychovanom vzduchu látka potenciálne škodlivá pre dýchací systém, dochádza k iniciovaniu procesov podieľajúcich sa na **ochrane a obrane dýchacích ciest**.

Častice vzduchu obsahujúce rastlinné alebo živočíšne antigény, sú pre náš organizmus cudzorodými látkami, preto ďalšou funkciou sliznice nosovej dutiny je **imunologický monitoring** vdychovaného vzduchu, prezentácia antigénov B bunkám a sekrécia imunoglobulínov triedy IgA a IgM.

Nakoniec nosová dutina a prínosové dutiny tvoria rezonančné priestory, v ktorých dochádza k modifikácii akustického zafarbenia hlasu. Anatomické usporiadanie, komunikácia s prínosovými dutinami, štruktúra sliznice, bilaminárna vrstva tekutiny, ktorá ju pokrýva, jej bohaté cievne zásobenie, komplexná inervácia – to sú všetko faktory, ktoré podmieňujú funkcie nosovej dutiny. Je ich naozaj mnoho a detailne sa budeme venovať predovšetkým tým z nich, ktoré majú význam pre funkciu dolných dýchacích ciest. Vo všeobecnosti je možné funkcie nosovej dutiny zhrnúť nasledovne:

- 1. súčasť dýchacích ciest a účasť na regulácii prietokového odporu dýchacích ciest*
- 2. úprava fyzikálnych vlastností vdychovaného vzduchu (zohrievanie a zvlhčovanie)*
- 3. filtrácia častíc s priemerom nad 10 μm ich impakciou na povrchový sekrét a následné odstránenie do faryngu mukociliárnym transportom*
- 4. účasť na reflexných obranných a ochranných mechanizmoch dýchacích ciest*
- 5. imunologický monitoring vdychovaného vzduchu – imunitné funkcie*
- 6. periférna časť čuchového analyzátora*
- 7. produkcia oxidu dusnatého v PND*
- 8. rezonančné priestory pre akustické zafarbenie hlasu.*

2.1. Súčasť dýchacích ciest, regulácia prietokového odporu dýchacích ciest

Dýchanie cez tracheotómiu alebo „dýchanie ústami“ sú dostatočné z hľadiska zabezpečenia optimálnej výmeny dýchacích plynov počas definovaného časového obdobia. Avšak nadychovanie cez paralelne usporiadané nosové pasáže je preferovaným fyziologickým spôsobom nadychovania v pokoji a miernej fyzickej námahe, ktoré je doplnené aj orálnym dýchaním v prípade potreby zvýšenia ventilácie pri fyzickej námahe alebo závažnej obštrukcii nosovej dutiny spôsobenej ochorením.

Novorodenci sa nadychujú výhradne cez nos a schopnosť orálneho nádychu sa postupne vyvíja v priebehu života. Anatomické pomery – postavenie epiglotis, a relatívna veľkosť jazyka je zodpovedná za to, že novorodencom sa dýcha ústami veľmi ťažko. Vrodená vývojová chyba nosa – obojstranná atrézia choán sa práve preto prejavuje asfyxiou novorodenca a ide o život ohrozujúci stav. Existujú práce, ktoré uvádzajú, že novorodenci môžu dýchať ústami len za určitých okolností, napríklad pri plači.

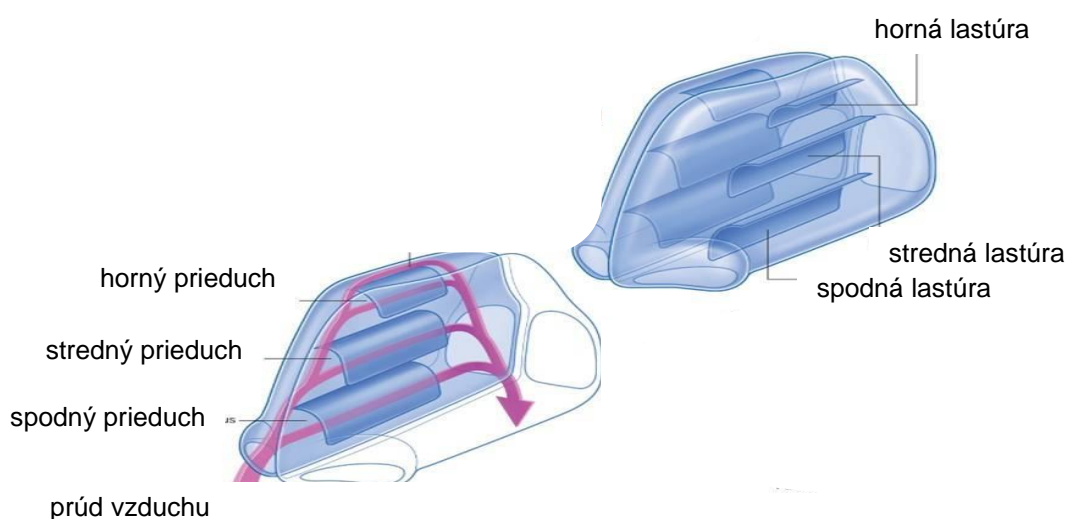
Niektoré druhy cicavcov počas celého života preferujú dýchanie nosom.

Nosová dutina a jej sliznica je lepšie prispôbená tomu, aby plnila dlhodobu požiadavku organizmu na zvlhčovanie, zohrievanie a filtráciu vdychovaného vzduchu v porovnaní s ústnou dutinou. Zvlhčovanie vzduchu pri jeho prechode ústami je zabezpečované hlavne cestou salivácie – zvýšenej produkcie slín, ktorá z dlhodobého hľadiska úpravy vzduchu nie je dostatočná v porovnaní s podmienkami, ktoré sú zabezpečené nosovou sliznicou. **Preto je nádych nosom preferovaným spôsobom nádychu**, hoci prietokový odpor nosovej dutiny predstavuje viac ako $\frac{1}{2}$ celkového prietokového odporu dýchacích ciest, kým prietokový odpor ústnej dutiny pri orálnom dýchaní predstavuje asi len $\frac{1}{5}$ tejto hodnoty a bol by menej náročný na vynaloženie inspiračného úsilia.

Hlavným rezistorom nosovej dutiny je miesto tzv. **nosovej chlopne**. Ide o zúžené miesto hneď za *vestibulum nasi*, trojuholníkového prierezu, ktoré je ohraničené mediálne septom, laterálne dolnou časťou chrupavky tvoriacej krídla nosa a je bežne dostupné vyšetreniu pri prednej rinoskopii. Nie je to len anatomicky definovaná štruktúra, ale dynamický funkčný segment dýchacích ciest, ktorého lúmen je modulovaný erektilnou sliznicou, tonusom alárnych svalov a stabilizovaný kosťou a chrupavkou. Okrem funkcie rezistora zodpovedá aj za vznik laminárneho prúdenia v predných častiach nosovej dutiny.

Inspiračný prúd vzduchu nie je kompaktný, ale prechodom okolo mušlí je „usmernený“ a rozdeľuje sa na jednotlivé lokálne prúdy obtekajúce mušle zhora a zdola smerujúce k choanám (fenomén krídel lietadla rozrážajúcich vzduch) (obr. č. 9). **Laminárne prietoky** sú prítomné hlavne v prednej časti nosovej dutiny, v oblasti chlopne a jej blízkosti, smerom k choanám sú prítomné aj **turbulentné prietoky**, čo je spôsobené hlavne zmenou priemeru prieduchov ako aj zmenou smeru prúdu vzduchu. Vzduch vstupuje pri inšpirii do nosovej dutiny horizontálne orientovanými nostrilami, potom sa prudko stáča a prúdi nosovými prieduchmi, a nakoniec sa opäť prudko stáča smerom dolu v oblasti nosohltana. **Spôsob prúdenia vzduchu, distribúcia lokálnych prúdov a biofyzikálna charakteristika prietoku vzduchu** sú rozhodujúce pre efektívne zohrievanie, zvlhčovanie a čistenie vdychovaného vzduchu. Pri takomto type anatomického usporiadania nosovej dutiny a biofyzikálnych princípoch prietoku vzduchu v nose je vdychovaný vzduch v úzkom kontakte s čo najväčšou plochou sliznice.

Najviac vzduchu prúdi stredným nosovým prieduchom, s minimálnym prúdením pri báze a strope nosovej dutiny. Špecializovaná olfaktorická sliznica je tak „chránená“ od priameho kontaktu s vdychovaným vzduchom a teda aj expozície potenciálne škodlivým vplyvom pochádzajúcim z vonkajšieho prostredia. Sniffing alebo čuchanie na základe zmenenej alárnej pozície zabezpečujú prúdenie vzduchu smerom do horných častí, priamo k olfaktorickým zakončeniam a tak uľahčuje identifikáciu čuchových podnetov.



Obr. č. 9. Znázorňuje rozdelenie nosovej dutiny septom na dve polovice a následne odstup lastúr z laterálnych stien na prieduchy, so súčasným znázornením prúdu vzduchu v týchto priestoroch.

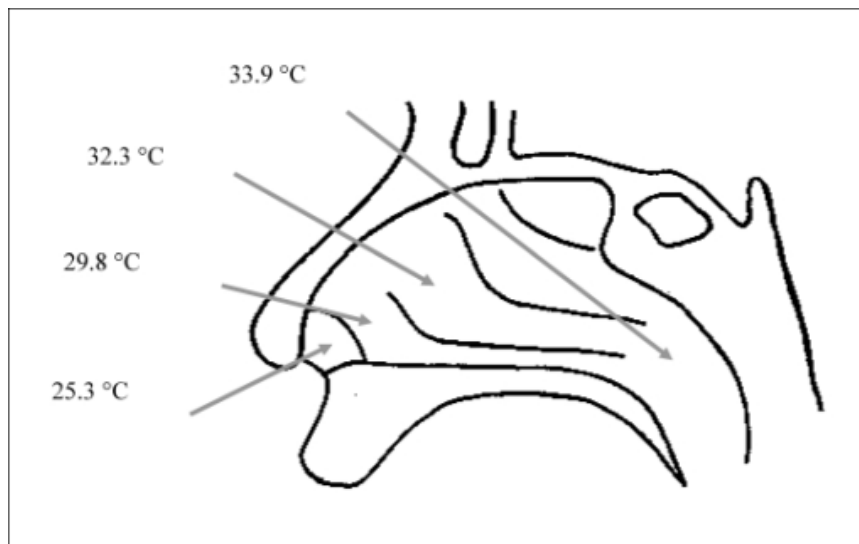
Regulácia prietokového odporu je zabezpečená za fyziologických podmienok prostredníctvom regulácie prekrvenia sliznice, predovšetkým ide o naplnenie a opätovné vyprázdnenie kapacitných cievnych štruktúr sliznice. Regulácia je zabezpečovaná kolísaním tonusu **sympatika a parasympatika** ako aj pôsobením lokálne vznikajúcich vazomotoricky účinných látok.

U dospelých jedincov je za fyziologických podmienok prítomné spontánne recipročné kolísanie rezistencie pravej a ľavej časti nosovej dutiny s nepravidelným časovým intervalom, ktoré sa nazýva **nosový cyklus**. Kým rezistencia jednej polovice stúpa, na druhej strane nosovej dutiny klesá, pričom celkový odpor nosovej dutiny ako celku je konštantný. Dôkazom vaskulárneho pôvodu nosového cyklu je jeho dočasné potlačenie podaním lokálnych dekongestív. Ďalej k zmenám prietokového odporu nosovej dutiny dochádza pri **fyzickej námahe spojenej s hyperventiláciou** (znižuje sa odpor, aby sa dosahovala vyššia úroveň ventilácie potrebná pre oxygenáciu a elimináciu CO₂). Ďalej sa prietokový odpor mení **v závislosti od polohy tela** – v ľahu sa zvyšuje a v stoji je prietokový odpor nižší, čo súvisí s venóznym návratom a následne redistribúciou cirkulujúceho objemu v závislosti od polohy tela. V polohe na boku sa odpor kontralaterálnej časti nosovej dutiny znižuje, rovnako ako pri aplikácii tlaku na gluteálnu a skapulárnu oblasť tela u subjektov v stoji.

2.2. Úprava fyzikálnych vlastností vdychovaného vzduchu, zohrievanie a zvlhčovanie

Regulácia telesnej teploty je nevyhnutná vlastnosť teplokrvných organizmov pre prežitie v meniacich sa podmienkach vonkajšieho prostredia. Je všeobecne známe, že respiračný systém sa tiež podieľa na regulácii tepelnej homeostázy organizmu. Za fyziologických okolností, v pokoji a miernej fyzickej záťaži sa studený vzduch pochádzajúci z vonkajšieho prostredia ohrieva takmer na teplotu tela prechodom cez horné dýchacie cesty, predovšetkým nosovú dutinu. V prípade potreby zvýšenia ventilácie sú mechanizmy v HDC slúžiace na úpravu vdychovaného vzduchu nedostatočne účinné a preto sa na jeho konečnej úprave podieľajú aj dolné dýchacie cesty.

U niektorých zdravých jedincov, ale hlavne jedincov s ochoreniami ako sú alergická rinitída, či nealergická vazomotorická rinitída, môže expozícia chladu viesť ku nadmernej kongescii sliznice, opuchu, hypersekrécii a kýchaniu, dokonca k vzniku symptómov „chladom indukovanej rinitídy“.

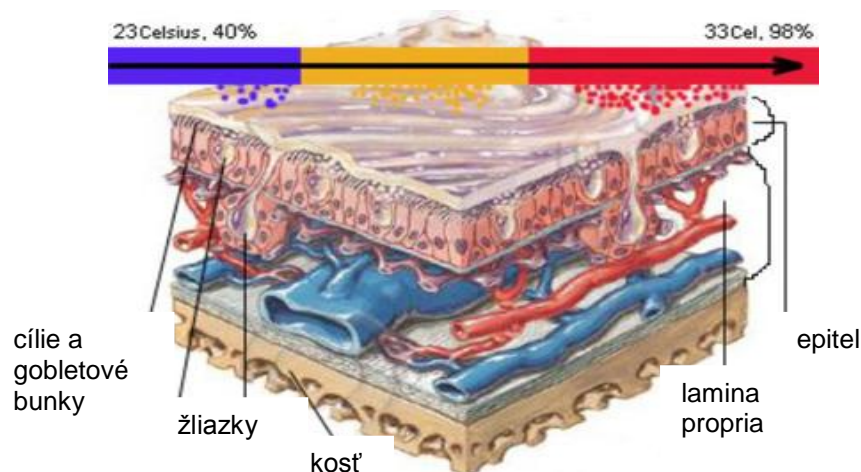


Obr. č. 10. Vzduch sa pri prechode hornými dýchacími cestami ohrieva na teplotu tela a súčasne sa saturuje vodnými parami. Tento proces je zabezpečený teplo a vlhkosť vymieňajúcim protiprúdovým mechanizmom v horných dýchacích cestách.

Expozícia chladu u pacientov s prieduškovou astmou alebo chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) môže vyvolať kašeľ, dýchavicu, bronchokonstrikciu a všeobecne môže viesť k zhoršeniu klinického priebehu týchto ochorení. Z klinickej praxe poznáme aj „chladom indukovanú astmu“ ktorá je považovaná za dôsledok vdychovania studeného a nedostatočne saturovaného vzduchu do dolných dýchacích ciest a pľúc.

Preto je dôležité, aby vzduch prichádzajúci do dolných dýchacích ciest bol upravený, čo sa týka jeho teploty aj vlhkosti – čo je hlavne úlohou nosovej sliznice. Pri rozličných výkyvoch teploty a vlhkosti vonkajšieho prostredia je vzduch po prechode nosovou dutinou saturovaný takmer na 100% a teplota vzduchu v nosohltane dosahuje 32-33°C (*obr. č. 10*).

Nosová sliznica disponuje protiprúdovým mechanizmom, ktorý sa efektívne uplatňuje pri úprave teploty a vlhkosti vdychovaného vzduchu (*obr. č. 11*). Hoci prietokový odpor nosovej dutiny predstavuje približne polovicu celkového odporu dýchacích ciest, v porovnaní s ústnou dutinou (predstavuje asi 1/5 celkového odporu dýchacích ciest), fyziologicky preferujeme nadychovanie cez nosovú dutinu, aj keď si tento nádyh nosom vyžaduje vynaloženie väčšieho úsilia.



Obr. č. 11. Sliznica, bilaminárna vrstva povrchovej tekutiny a jej význam pri zohrievaní a saturácii vdychovaného vzduchu.

Skutočnosť, že v pokojových podmienkach preferujeme nadychovanie nosom sa môže zdať paradoxná, avšak z hľadiska úpravy vdychovaného vzduchu je tento spôsob najvýhodnejší pre zohriatie a saturáciu vzduchu.

Počas nádychu je vzduch aktívne zohrievaný mechanizmami **konvekcie a kondukcie** tepla z povrchu nosovej sliznice, súčasne dochádza k **odparovaniu molekúl vody** z povrchovej tekutiny pokrývajúcej sliznicu v smere koncentračného gradientu. Studený vzduch prichádzajúci z vonkajšieho prostredia nie je schopný „udržať“ vlhkosť. Táto schopnosť sa priamoúmerne zvyšuje s jeho ohrievaním, čiže **vzduch sa ohrieva a saturuje súčasne**. Ohrievaniu a zvlhčovaniu vzduchu napomáha aj laminárny typ prúdenia vzduchu v nosových prieduchoch, pričom sa prúdiaci vzduch dostáva do tesného kontaktu so sliznicou a ohrieva sa.

Počas výdychu prebiehajú tieto procesy opačne, teplo sa odovzdáva sliznici a s ochladzovaním vzduchu pri výdychu sa znižuje jeho schopnosť „udržať“ vlhkosť, preto voda kondenzuje späť na povrchu sliznice. Tento **protiprúdový výmenný mechanizmus** nie je dokonalý a vždy, aj za fyziologických okolností, sa časť tepla ako aj tekutiny z povrchu dýchacích ciest dostáva s vydychovaným vzduchom do vonkajšieho prostredia a je nevyhnutné ich doplniť.

Straty tekutiny sú bezprostredne nahrádzané a to priamo prostredníctvom bohatého cievneho zásobenia nosovej sliznice a jej početných cievnych štruktúr.

Artérová krv pritekajúca do oblasti nosovej sliznice je distribuovaná do kapilárnej siete, ktorá sa nachádza blízko pod povrchom sliznice a tak sa teplo odovzdáva z kapilárnej krvi sliznice a **z nej sa odovzdáva priamo vzduchu** prúdiacemu cez

nosové priedychy. Straty tepla a vody zo sliznice dýchacích ciest sa zhoršujú pri vdychovaní studeného suchého vzduchu. Súčasne so zvýšením prekrvenia, ktoré dodáva sliznici „teplo“, dochádza aj k zvýšeniu cievnej permeability a činnosti žliazok, ktoré zas dopĺňajú množstvo tekutiny pokrývajúcej povrch sliznice.

Kongescia sliznice vyvolaná zvýšením prekrvenia spolu so zvýšením produkcie sekrétu vedú k zvýšeniu prietokového odporu nosových priedychov. Tento mechanizmus podporuje turbulentné prúdenie vzduchu a tým jeho lepší kontakt so sliznicou. Následne sa významne zlepšuje zohrievanie a zvlhčovanie vdychovaného vzduchu. Problémom môže byť ďalšie zvyšovanie prietokového odporu, ktoré vedie k zmene nádychu z nazálneho na orálny, pričom úprava vzduchu pri nadychovaní cez ústa už nie je taká efektívna.

V prípade zvýšenia spotreby kyslíka v organizme pri fyzickej námahe, či iných procesoch vyžadujúcich zvýšenie ventilácie sa mení spôsob nadychovania – preferuje sa nadychovanie cez ústa. Tento mechanizmus sa aktivuje pri hodnote minútovej ventilácie 40 l/min u dospelého jedinca. Pri orálnom spôsobe nadychovania, prípadne pri nízkej teplote vdychovaného vzduchu sa už do procesu úpravy vzduchu zapájajú aj **dolné dýchacie cesty**, nakoľko sa nosová dutina obchádza.

U zdravých jedincov táto adaptácia prebieha bez nežiaducich klinických dôsledkov, avšak môže byť narušená u pacientov trpiacich ochoreniami dýchacieho systému. Napríklad bolo zdokumentované, že hyperventilácia studeného vzduchu cez ústa vedie k vzniku bronchokonstrikcie u subjektov s prieduškovou astmou.

Podiel dolných dýchacích ciest na úprave vdychovaného vzduchu je limitovaný a obmedzenia sú dané histomorfologickou štruktúrou sliznice. Hoci dýchací systém predstavuje jeden celok, sliznica dolných dýchacích ciest nedisponuje takou výbavou (cievne štruktúry a žliazky) ako nosová sliznica, ktorá je fyziologicky prispôbená kontaktu so studeným a suchým vzduchom. V dolných dýchacích cestách preto skôr dochádza k ochladeniu sliznice a nadmernému odparovaniu tekutiny bez možnosti alebo s výrazne limitovanou možnosťou jej adekvátneho doplnenia.

2.3 Filtrácia častíc z vdychovaného vzduchu

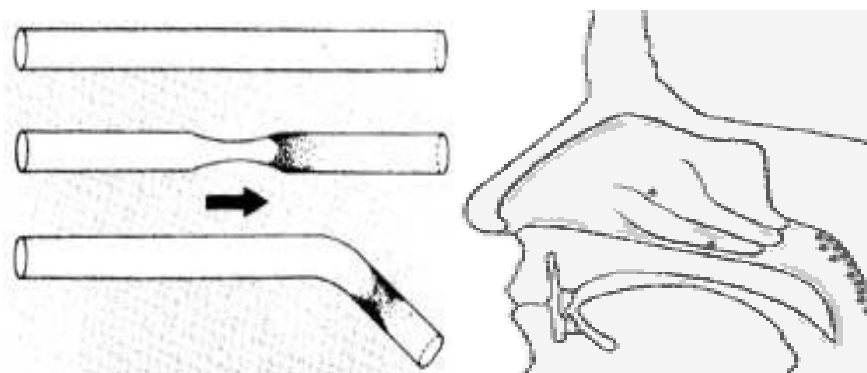
Nosová dutina je ako prvá časť dýchacieho systému najviac exponovaná nečistotám prítomným vo vdychovanom vzduchu. Vdychovaný vzduch je zmes plynov. Za jeho fyziologické komponenty sa považujú kyslík, dusík, oxid uhličitý a voda, akékoľvek ďalšie súčasti sa považujú za znečisteniny ovzdušia. Ide hlavne o korpuskulárne častice, infekčné agensy a toxické aerosóly.

Vplyv znečistenia ovzdušia na ľudské zdravie je známy už mnoho rokov a dramatické epizódy vážneho poškodenia zdravia boli zdokumentované v Belgicku v roku 1930, ďalej v Pensylvánii, USA 1948 a Londýne v roku 1952. Mnohé z nich boli v minulosti spôsobené oxidmi síry ako produktmi spaľovania uhlia pri vykurovaní domácností. V súčasnosti najviac znečistenia pochádza z výfukových plynov automobilov, spaľovania zemného plynu, priemyselných zdrojov a domácností (varenie na zemnom plyne – pri vysokých teplotách vznikajú oxidy dusíka). Je potrebné zdôrazniť, že znečistenie ovzdušia sa netýka len vonkajšieho prostredia. Od roku 1980 bolo identifikovaných viac ako 300 organických látok ako tzv. „indoor“ znečistenín pochádzajúcich hlavne zo stavebných materiálov, vykurovacích telies, čistiacich prostriedkov, náterov a farieb a cigaretového dymu. Približne v tomto období bol popísaný aj **sick building syndrome**, ktorý je charakterizovaný podráždením očí, nosa, hltana, bolesťami hlavy, únavou a ťažkosťami s dýchaním.

Častice nachádzajúce sa v prúde vdychovaného vzduchu majú tendenciu priľnúť na povrch nosovej sliznice pokrytý hlienom a táto ich tendencia je funkciou ich aerodynamického priemeru.

Približne 80% častíc s priemerom väčším ako 9 μm , 50% častíc s priemerom 2-9 μm a 40% častíc s priemerom menším ako 2 μm sa zachytí na povrch nosovej sliznice. Ostatné nezachytené častice sa dostávajú do ďalších častí dýchacieho systému. Niektoré častice sú hygroskopické – viažu vodu, a to ďalej zvyšuje ich možnosti depozície na povrch hlienom pokrytej sliznice. Proces zachytávania korpuskulárnych znečistenín na sliznici nosa sa nazýva **filtrácia**. Hoci je efektívny v ochrane dolných dýchacích ciest pred vstupom korpuskulárnych znečistenín, nosová sliznica je na druhej strane týmto zachyteným škodlivinám exponovaná. Expozícia nosovej sliznice rôznym látkam prítomným vo vzduchu má vzťah k vzniku niektorých ochorení, napríklad „profesionálnej“ alergickej a nealergickej rinitídy u pracovníkov, ktorí sú v zamestnaní týmto faktorom vystavení.

Filtrácii vdychovaného vzduchu významne napomáha typ prúdenia vzduchu nosovými prieduchmi, ktorý umožňuje, aby sa vzduch dostal do čo najužšieho kontaktu so sliznicou tak, aby sa častice efektívne deponovali na jej povrch. Existuje niekoľko mechanizmov, ktoré tiež napomáhajú depozícii častíc na povrch sliznice, predovšetkým **elektrostatické interakcie** medzi povrchom sliznice a nábojom častíc prítomných v prúde vdychovaného vzduchu a **impakcia**.



Obr. č. 12. Fyzikálne princípy impakcie vzdušných korpuskulárnych znečistenín na sliznici horných dýchacích ciest.

Impakcia je proces, pri ktorom sa častice deponujú na povrch sliznice na základe „kolízie“ medzi prúdom vzduchu a miestami v nosových prieduchoch, kde dochádza k náhlej zmene priemeru prieduchov (zúženiu, rozšíreniu) a zmene smeru prúdu vzduchu. V horných dýchacích cestách sú dve predilekčné miesta impakcie korpuskulárnych nečistôt, a to nosová chlopňa tesne za vestibulom a zadná stena nosohltana (*obr. č. 12*).

Deponované znečisteniny sú efektívne odstraňované pomocou mukociliárneho transportu. Hlien pochádza z pohárikových buniek, sero-mucinózných a serózných žliazok a transudátu krvnej plazmy. O jeho pôvode svedčia jednak prítomné markery žliazkovej aktivity (laktoferín, laktoglobulín) ako aj markery svedčiace pre transudáciu krvnej plazmy (albumín a iné nízko molekulové globulíny). Dve vrstvy hlienu – jedna redšia – tzv. sol fáza obklopuje riasinky epitelových buniek, ktoré sa v nej pohybujú kmitavým pohybom. Druhá, hustejšia, tzv. gel fáza je uložená na jej povrchu. Zakončenia riasiniek sa počas svojho pohybu dynamicky zanášajú do gélovej vrstvy, a tým posúvajú hlien smerom dozadu do nosohltana a odkiaľ do hltana, odkiaľ býva nahromadený hlien prevažne neuvedomelo prehltnutý alebo vykašľaný. Mukociliárny transport v prednej časti nosovej dutiny smeruje dopredu a to od predného okraja dolnej lastúry smerom k vestibulum nasi.

Funkcia hlienu a mukociliárneho transportu je dôležitá, pretože plní funkciu nielen mechanického eskalátora odstraňujúceho noxické stimuly, ale sa aj aktívne podieľa na inaktivácii, či neutralizácii potenciálne noxických stimulov prítomnosťou makrofágov, bazofilov a žírnych buniek, leukocytov, eozinofilov, obsahom lyzozýmu, laktoferínu a ďalších látok s imunomodulačným a antibakteriálnym účinkom.

Mukociliárny transport v nosovej dutine je značne odolný voči klimatickým extrémom, bežne prítomným vzdušným nečistotám, širokej variácii pH, náporu korpuskulárnych častíc a väčšine lokálnych intranazálne aplikovaných liečiv. Ku zníženiu efektivity mukociliárneho transportu nosovej sliznice môže dochádzať vplyvom benzalkonium chloridu (súčasť niektorých liečiv), detergenčných sprayov a hypotonických roztokov, ako aj v dôsledku vysušenia sliznice a infekcie vírusmi patogénnymi pre respiračné sliznice (napr. rinovírusy). Dôsledkom zníženej efektivity mukociliárneho transportu je zvýšená zraniteľnosť sliznice pre vznik primoinfekcie alebo sekundárnej infekcie baktériami po vírusovej primoinfekcii. K úplnému obnoveniu funkcie mukociliárneho transportu po vírusovej, či bakteriálnej rinitíde dochádza až v priebehu niekoľkých týždňov.

Mukociliárny transport prebieha aj na sliznici prinosových dutín, čím dochádza k odstraňovaniu vytvoreného hlienu a súčasne aj očisťovaniu sliznice prinosových dutín.

Ako už bolo uvedené v predchádzajúcej kapitole, činnosť žliazok a teda aj produkcia sekrétu nosovou sliznicou je starostlivo regulovaná jednak nervovými, ale aj humorálnymi mechanizmami. Zamerajme sa teraz na funkciu a význam povrchovej tekutiny, ktorá pokrýva povrch sliznice.

2.4. Funkcia a význam povrchovej tekutiny

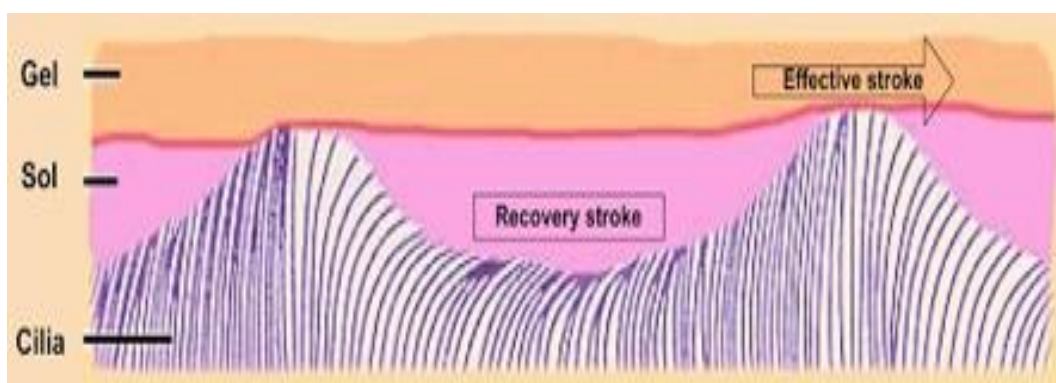
Prítomnosť bilaminárnej vrstvy povrchovej tekutiny na nosovej sliznici má význam nielen pre funkciu nosovej dutiny, ale predovšetkým v procese ochrany dýchacích ciest ako celku. Ako príklady je možné uviesť atrofickú rinitídu, či stav po chirurgickom odstránení nosovej lastúry z dôvodu hypertrofie, či iných indikácií, ktorý sa nazýva aj **syndróm prázdneho nosa** (empty nose syndrome). Ak chýba časť sliznice nosovej dutiny alebo ak je táto atrofická, dochádza k závažnému narušeniu produkcie a obnovy povrchovej tekutiny. To sa prejaví subjektívne ako pocit suchosti a pálenia v nose a objektívne sa zistí zvýšená predispozícia k častým infekciám dýchacích ciest.

Povrchová tekutina sa podieľa na nasledovných procesoch – zohrievaní a zvlhčovaní vdychovaného vzduchu, filtrácii znečistenín, mukociliárnom transporte a imunitných funkciách.

- 1. Zohrievanie a zvlhčovanie vzduchu** – vdychovanie suchého a studeného vzduchu je škodlivé pre dolné dýchacie cesty, preto sa jeho teplota a saturácia upravuje pri jeho prechode cez nosové priechody, a to predovšetkým kontaktom so sliznicou. Sliznica disponuje protiprúdovým teplo a vlhkosť vymieňajúcim

systémom, pričom pri nádychu studeného vzduchu z prostredia sa tento ohrieva a zvlhčuje súčasne tak, že dochádza k **evaporácii povrchovej tekutiny do prúdu vzduchu – molekuly vody ho zvlhčujú a aj ohrievajú súčasne, pretože majú teplotu sliznice**. Pri výdychu sa časť vlhkosti a tepla vracia naspäť, avšak aj za fyziologických okolností dochádza k stratám tepla a tekutiny, ktoré sa musia nahradiť. K nahrádzaniu dochádza prostredníctvom prívodu tepla cievnym systémom a doplnením povrchovej tekutiny činnosťou žliazok a gobletových buniek.

2. **Filtrácia korpuskulárnych znečistenín a mukociliárny transport** - pri prechode vzduchu prieduchmi nosovej dutiny je charakter tohto prúdenia turbulentný, čo výdatne napomáha tomu, aby sa nečistoty, ktoré sa vo vzduchu nachádzajú, dostali do blízkosti povrchu sliznice, kde dochádza k ich adhézii na väzký povrch hlienovej vrstvy. Tento mechanizmus sa nazýva aj **impakcia** a napomáhajú mu jednak **mechanické a elektrostatické interakcie medzi časticami a povrchom hlienovej vrstvy**. Pohybom riasiniek v redšej vrstve periciliárnej tekutiny dochádza k pohybu hornej vrstvy a hlien, ako aj nečistoty na ňom zachytené sú takto efektívne odstraňované do nosohltana a hltana, odkiaľ býva nahromadený hlien prehltnutý alebo vykašľaný (*obr.č. 13*).



Obr. č. 13. Princíp mukociliárneho transportu. Obrázok znázorňuje bilaminárnu vrstvu hlienu na povrchu sliznice. Riasinky, ktoré kmitajú vo fáze sol, sa svojimi zakončeniami zanášajú aj do fázy gel. Týmto mechanizmom sa povrchová vrstva gel a aj nečistoty na nej zachytené posúvajú smerom do nosohltana.

3. **Imunitné funkcie** – ochrana a imunologický dozor je taktiež jednou z funkcií povrchovej tekutiny respiračných slizníc. Tekutina obsahuje imunoglobulíny triedy IgA a IgG produkované „sliznici asociovanými“ plazmatickými bunkami,

ktoré sa nachádzajú priamo v sliznici v blízkosti submukózných žliaz. Uvedené imunoglobulíny pôsobia na povrchu sliznice, kde **zabraňujú adhézii a prieniku mikroorganizmov**. Prvá látka s antibakteriálnymi účinkami, ktorá bola identifikovaná Flemingom v roku 1922 v tekutine pokrývajúcej povrch respiračných slizníc, bol **lyzozým**. Odvtedy boli identifikované a charakterizované ďalšie látky, ako je laktoferín, mukózne glykoproteíny, SLIP – sekrečný inhibítor leukoproteázy, kyselina močová, peroxidáza, aminopeptidáza, neutrálna endopeptidáza a ďalšie molekuly s antibakteriálnymi účinkami. Uvedené látky majú veľmi heterogénny mechanizmus účinku. Niektoré z nich **priamo rozrušujú mikrobiálne bunkové steny** a biologické membrány, iné **sekvestrujú potenciálne substráty pre rast a rozmnožovanie mikroorganizmov** alebo pôsobia ako „**pasce**“ tým, že stimulujú adhéziu mikroorganizmov práve v miestach s lokálne vysokou koncentráciou iných antimikrobiálnych látok, čím mikroorganizmus nepriamo znevýhodňujú.

Ako už bolo skôr uvedené, produkcia povrchovej tekutiny nosovou sliznicou je regulovaná nervovo a humorálne (kapitola 1.5).

Ochorenia ako alergická rinitída, infekčné rinitídy, sinusitídy s chronickým priebehom a atrofická rinitída vedú často k poruchám sekrécie povrchovej tekutiny, čo je v konečnom dôsledku nepriaznivé pre sliznicu a tak sa vytvárajú bludné kruhy. Napríklad, ak sa zhorší v dôsledku chronickej rinitídy produkcia povrchovej tekutiny, bude následne sliznica viac vystavená nepriaznivým faktorom – alergénom, vírusom, mikroorganizmom a podobne, čo bude spätne viesť k zhoršeniu ochorenia.

Pacienti s uvedenou skupinou ochorení - alergická rinitída, chronická rinitída, sinusitída, atrofická rinitída a pacienti po chirurgických výkonoch v nose a prínosových dutinách trpia často subjektívnym pocitom suchosti nosovej sliznice, pálenia a tvorby krúst - príškvarov na sliznici, čo vyplýva z deficitu povrchovej tekutiny. Rovnaký pocit môže vzniknúť v zimných mesiacoch pri pobyte v prekúrených priestoroch s nízkou vlhkosťou, kde nemôže efektívne pracovať „teplo a vlhkosť vymieňajúci protiprúdový mechanizmus“ a tekutina sa nadmerne stráca. Objektívne sa u týchto pacientov dokázala zvýšená predispozícia na vznik vírusových a bakteriálnych infekcií v horných dýchacích cestách, nakoľko deficit povrchovej tekutiny vedie logicky k zníženiu lokálnej obranyschopnosti.

V takýchto prípadoch je na mieste substitúcia povrchovej tekutiny napríklad prostredníctvom prípravkov s morskou soľou.

2.5. Obranné a ochranné reflexy vyvolané podráždením aferentných nervových zakončení v nose

Podráždenie aferentných nervových zakončení v sliznici nosa vyvoláva reflexné odpovede, pričom niektoré z nich patria do kategórie ochranných alebo obranných mechanizmov dýchacieho systému. Úlohou **ochranných reflexov** je zabrániť vniknutiu škodliviny do dýchacieho systému (apnoe) a úlohou **obránných reflexov** je túto škodlivinu z dýchacích ciest odstrániť, v prípade, že sa tam už nachádza (kašeľ, kýchanie).

2.5.1. Apnoický reflex

Kratschmerov apnoický reflex je typickým ochranným reflexom dýchacích ciest. Tento reflexný dej je aj súčasťou reakcie organizmu na ponorenie do studenej vody tzv. „diving response“. Funkciou tohto respiračného reflexného deja je zabrániť vdýchnutiu potenciálne škodlivej noxy (tekutiny) do dolných dýchacích ciest a pľúc. Je možné ho vyvolať stimuláciou aferentných nervových zakončení nosovej sliznice rôznymi druhmi chemických dráždiel, napríklad pár xylolu, amoniaku či cigaretového dymu. Hoci sú tieto látky veľmi silnými čuchovými podnetmi, *n. olfactorius* sa na vyvolaní apnoického reflexu nepodieľa. Reflexnú odpoveď na podráždenie spomenutými látkami je možné blokovať lokálnou anestéziou nosovej sliznice, ako aj chirurgickým prerušením *n. trigeminus*, čo svedčí o jeho účasti v tomto reflexnom deji.

Apnoický reflex je možné vyvolať aj inými podnetmi, či už mechanickou stimuláciou nosovej sliznice alebo podráždením receptorov nosa a tváre studenou vodou. Vtedy hovoríme o ponáracom (diving) reflexe. Dôsledky tohto reflexného deja sú v niektorých prípadoch považované za príčinu smrti pri ponorení do studenej vody. Tieto dva reflexné deje sú identické, čo sa týka kardiovaskulárnych a respiračných zmien. Odlišujú sa od seba pravdepodobne len charakterom stimulu.

Dýchanie je zastavené vo fáze expíria so súčasnou relaxáciou inspiračných svalov. Ak stimul nie je dostatočne silný, nedôjde k úplnému apnoe, len ku čiastočnej supresii dýchania, čo sa prejaví redukciou frekvencie dýchania a zoslabením intenzity dýchacích pohybov. Respiračné zmeny sú sprevádzané aj znížením frekvencie srdca a vzostupom tlaku krvi.

2.5.2. Kýchanie a sniffing

Kýchanie je obranný reflex dýchacích ciest, charakterizovaný prudkým expiračným úsilím, ktorému predchádza jedno alebo niekoľko inšpirií. Spolu s kašľom je to jeden z najdôležitejších obranných reflexov, no na rozdiel od kašľa nie je možné vyvolať kýchanie voluntárne.

Pri zápale nosovej sliznice je kýchanie jedným z najčastejších symptómov. Vzniká pôsobením **zápalových mediátorov** ako chemických podnetov na zakončenia *n. trigeminus*, ako aj iných chemických látok, charakteru vzdušných znečistenín prítomných vo vdychovanom vzduchu. **Mechanickým stimulom** býva nahromadenie sekrétu, ktoré tiež môže iniciovať kýchanie. Významnú úlohu tu zohrávajú **neuropeptidy** (SP) uvoľnené zo zakončení senzitívnych nervových vlákien. V experimentálnych štúdiách na zvieratách bola zistená pozitívna korelácia medzi počtom kýchnutí a koncentráciou SP v nosovej sliznici pri arteficiálne navodenom kýchaní u laboratórnych zvierat.

Najvyššia hustota aferentných zakončení trojklaného nervu (terminálnych častí jeho druhej a tretej vetvy) je lokalizovaná v oblasti strednej a dolnej lastúry a na prilahlej časti nosového septa. Odtiaľto sú informácie privádzané cestou *n. trigeminus* do centrálného nervového systému. Miestom spracovania aferentných informácií pochádzajúcich z nosovej sliznice sú senzitívne jadrá trojklaného nervu, predovšetkým *subnucleus caudalis a interlobaris n. trigemini*. Na vzniku motorického vzorca reflexu kýchania sa podieľajú viaceré neurónové populácie mozgového kmeňa, obsahujúce premotorické a motorické inspiračné ako i expiračné neuróny.

Mechanizmus kýchania začína jedným alebo niekoľkými **inšpiriami cez ústa**. Ide o prevenciu vdýchnutia noxy, či hlienu, ktoré sa nachádzajú na sliznici nosovej dutiny. Hlboké inšpirium sa evidentne podieľa na výdatnosti expiračného nárazu, a teda aj efektu kýchania. Na expiračnom úsilí sa podieľajú lumbálne, interkostálne a abdominálne svaly. Expiračný náraz charakteristický pre kýchanie vzniká na základe vysokého vnútrohrudného tlaku, ktorý môže byť pri kýchaní ešte vyšší ako pri kašli. Vo fáze formovania vysokého vnútrohrudného tlaku je uzatvorená hlasivková štrbina a nosohltan na základe elevácie mäkkého podnebia. Keď dôjde k relaxácii hlasivkovej a hltanovej konstriktie, dochádza ku mohutnému úniku vzduchu z pľúc, ktorý prechádza predovšetkým cez nosovú dutinu v snahe odstrániť dráždidlo, ktoré vyvolalo reflex.

Sniffing je považovaný za semireflexný dej. Je charakterizovaný niekoľkými rýchlymi a silnými inšpiriami, ktoré sú súčasťou čuchania. Pri pokojnom inšpiriu **vzduch prúdi cez dolnú a čiastočne strednú pasáž nosovej dutiny** a neprichádza do

kontaktu so sliznicou regio olfactoria. Ak dôjde ku detekcii neznámeho, či silného čuchového podnetu, dolná časť nosových krídiel sa **reflexne priblíži** k nosovej priehradke a tým dôjde ku presmerovaniu prúdu vzduchu do horných častí nosovej dutiny, čím sa uľahčí identifikácia čuchových podnetov.

Sniffing však napomáha aj čisteniu nosovej sliznice od iritantov a nahromadených sekrétov. Silným inspiračným prúdom sa dostávajú do faryngu, odkiaľ môžu byť prehltnuté alebo vykašľané. Pri nadprodukcii hlienu v nose pri zápale môže zohrávať sniffing významnú úlohu pri propagácii zápalu v dýchacích cestách.

2.5.3. Kardiovaskulárne reakcie vyvolané stimuláciou aferentných nervových zakončení v sliznici nosovej dutiny

Pri mechanickom podráždení silonovým vláknom alebo pri stimulácii chemickými dráždidlami, ako sú napríklad pary xylolu, amoniak či cigaretový dym, dochádza okrem reflexných respiračných pochodov aj k silným kardiovaskulárnym reakciám. Apnoickú reakciu sprevádza bradykardia. Bradykardia u anestézovaných králikov sa dá inhibovať bilaterálnou vagotómiou alebo atropínom, prerušením cervikálnej miechy alebo podaním propranololu. Z experimentov vyplýva, že nazálna bradykardia je spôsobená nielen zvýšením tonusu parasympatika cestou n. vagus, ale aj poklesom kardiálnej sympatickej aktivity. Počas stimulácie nosovej sliznice dochádza aj k význačným elektrokardiografickým zmenám. V rámci sínusovej bradykardie, ktorá sa zaznamenáva na EKG ako znak prevahy parasympatika, sa objavujú dysrhythmie, prevažne komorové extrasystoly. Komorové extrasystoly vznikajú vtedy, ak frekvencia srdca poklesne na polovicu pôvodnej hodnoty.

Chemická stimulácia nosovej dutiny vedie aj k zmenám tlaku krvi v systémovom obeh. Dochádza ku vzostupu tlaku krvi, napriek tomu, že apnoe a bradykardia majú tendenciu znižovať krvný tlak. Väčšina autorov udáva, že počas stimulácie sliznice nosa dochádza ku zvýšeniu periférnej cievnej rezistencie vo svaloch, v koži, pričom obeh krvi je centralizovaný. Vzostup systémovej cievnej rezistencie sa pripisuje zvýšenej aktivite sympatického vazomotorického centra. U niektorých experimentálnych zvierat je vazokonstrikcia tak výrazná, že takmer celý minútový vývrh srdca je redistribuovaný do koronárnej a cerebrálnej cirkulácie. Javorka (1989) sledoval v experimente zmeny hemodynamických parametrov v riečisku a. pulmonalis, ktoré sú prítomné počas nosového apnoe u anestézovaných králikov. Z výsledkov experimentu vyplýva, že počas nosovej stimulácie dochádza ku poklesu tlaku v a.

pulmonalis, poklesu tlakového gradientu v pľúcnej cirkulácii i pľúcnej vaskulárnej rezistencie.

Hypertenzná reakcia je charakteristická predovšetkým pre apnoe. Pri takom dráždení nosovej sliznice, ktoré vedie ku kýchaniu, dochádza na základe prudkých zmien vnútrohruďného tlaku ku variabilným zmenám v hodnotách krvného tlaku. Pri forsírovaných inspiračno - expiračných dejoch sa zmeny vnútrohruďného tlaku prenášajú na krvný obeh, čo vedie k osciláciám krvného tlaku. Celkovo ale stredný tlak krvi počas reflexných dejov s aktívnym expíriom vykazuje klesajúcu tendenciu.

2.5.4. Lokálne reflexy, nazo-nazálne a trigemino-vágové nazobronchiálne reflexy

a.) reflexné ovplyvnenie dolných dýchacích ciest a hrudníka

Reflexný vplyv podráždenia nosovej dutiny na dolné dýchacie cesty sa sledoval predovšetkým vo vzťahu ku regulácii tonusu hladkých svalov priedušiek a nazýva sa **nazobronchiálny reflex**. Iritácia nosa mechanickým, termickým, či chemickým podnetom môže spôsobiť bronchodilatáciu i bronchokonstrikciu. Štúdie na dobrovoľníkoch uvádzajú bronchokonstrikčný efekt, ktorý je možné blokovať atropínom. U pacientov s astmou sa predpokladá, že podráždenie nosa môže viesť ku zvýšeniu rezistencie dolných dýchacích ciest. Podrobnejšie analyzujeme tento mechanizmus v kapitole o vplyve dysfunkcie nosovej dutiny na dolné dýchacie cesty.

Tiež je známy fenomén, ktorý sa nazýva nazotorakálny reflex, kde pri poruche dýchania jednou stranou nosovej dutiny (z dôvodu adenoidných vegetácií alebo atrézie choán) dochádza k atrofii tej strany hrudníka, na ktorej je aj zhoršené dýchanie nosom. Pravdepodobne, stimulácia aferentných nervov v nosových prieduchoch pri prúdení vzduchu a jej následná centrálna interpretácia v nervovom systéme vedie k zníženiu toku trofických impulzov pre svalstvo hrudnej steny.

b.) nazonazálne reflexy a lokálne axónové reflexy

Histamín, podaný do nosovej dutiny monolaterálne, vedie ku zvýšeniu nosovej sekrécie a blokáde nosovej dutiny nie len na strane podania, ale i kontralaterálne. Nakoľko je možné túto reakciu blokovať atropínom, ide s najväčšou pravdepodobnosťou o reflexný dej, sprostredkovaný cestou centrálného nervového systému.

Podráždenie aferentných nervových zakončení, predovšetkým nervových zakončení C vlákien, ktoré sú v nosovej sliznici široko distribuované, dáva možnosť vzniku lokálnych axónových reflexov. To znamená, že okrem antegrádneho vedenia

podráždenia do centrálného nervového systému dochádza aj k retrográdnemu šíreniu podráždenia s následným uvoľnením neuropeptidov, ktoré môžu ovplyvniť cievny tonus a permeabilitu ciev v sliznici nosovej dutiny i sekréciu žliazok. Tento mechanizmus sa významne podieľa na procese pretrvávania zápalovej reakcie v sliznici respiračného systému – ide o tzv. neurogénny zápal.

Kontrolné otázky

1. *Vymenujte funkcie nosovej dutiny.*
2. *Ako prebieha ohrievanie a zvlhčovanie vdychovaného vzduchu?*
3. *Charakterizujte úlohu bilaminárnej vrstvy povrchovej slizničnej tekutiny.*
4. *Aký je rozdiel medzi obrannými a ochrannými reflexami dýchacích ciest?*
5. *Popíšte respiračné a kardiovaskulárne dôsledky, ktoré vznikajú v rámci Kratschmerovho reflexu.*
6. *Popíšte mechanizmus kýchania.*
7. *Čo je nazobronchiálny reflex?*
8. *Akým mechanizmom sa eliminujú z vdychovaného vzduchu korpuskulárne znečisteniny?*
9. *Charakterizujte rozdiely medzi reflexnými a nereflexnými obrannými mechanizmami horných dýchacích ciest.*
10. *Popíšte výhody turbulentného prúdenia vzduchu v zadných častiach nosovej dutiny.*

Literárne pramene

1. **Kotaru C, Hejal RB, Finigan JH:** Influence of hyperpnea on airway surface fluid volume and osmolarity in normal humans. *J Appl Physiol* 2002; 93:154-160.
2. **McFadden ER, Jr., Pichurko BM, Bowman HF:** Thermal mapping of the airways in humans. *J Appl Physiol* 1985;58:564-570.
3. **Cruzz AA, Togias A:** Upper airway reaction to cold air. *Current allergy and asthma reports* 2008; 8 (2):111-117.
4. **Merre CL, Isber J, Chediak AD, Wunner A.** Effects of cold dry air nasal stimulation on airway mucosal blood flow in humans. *Arch of Physiol and Biochem* 2003; 111 (4):327-329

5. **Davies RJ; Devalia JL.** Air pollution and airway epithelial cells. *Agents Actions Supplement* 1993; 43: 87-96
 6. **Koren HS, Devlin RB.** Human upper respiratory tract responses to inhaled pollutants with emphasis on nasal lavage. *Ann NY Acad Sci* 1992; 641: 215-224
 7. **Leopold DA.** Pollution, the nose and sinuses. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 106: 713-719.
 8. **Lipman M, Schlesinger RB.** Toxicological bases for the setting of health- related air pollution standards. *Annu Rev Public health* 2000; 21:309-333.
 9. **Angel James J & Daly MB.** Reflex respiratory and cardiovascular effects of stimulation of receptors in the nose of the dog. *J Physiol.*, 1972, 220, 637-696.
- Korpáš J, Galgóczy G:** Pollutants and airway receptors – pathophysiological aspects. *Pathophysiology* 1996; 3: 5-9.
- Korpáš J, Tomori Z:** Cough and the other respiratory reflexes. *Veda, vydavateľstvo SAV*, 1979, 368 s.
- Kratschmer F:** Über reflexe von der nasenschleimhaut auf athmung und kraislauf. *Sitzber Wiss Wien* 1870; 62: 147-170.
- Kokuma S, Imamura T, Masuyama K, Kambara T, Ishikawa T:** Effect of capsaicin as a neuropeptide releasing substance on sneezing reflex in a type 1 allergic animal model. *Int Arch Allergy Immunol* 1992; 98: 256 –261.
- Barnes PJ:** Neurogenic inflammation in the airways. *Respir Physiol* 2001; 125: 145-154.
- Widdicombe JG, Irwin RS:** Cough. In: *Textbook of Respiratory Medicine* (Murray JF, Nadel JA, eds), pp 553-556, W.B. Saunders, 2000.
- Jakuš J, Tomori Z, Stránsky A:** Neuronal determinants of breathing, coughing and related motor behaviors. *Monography published by West, Martin, Slovak Republic*, 2004.
- Javorka K, Tomori Z:** Role of the autonomic nervous system in the development of cardiovascular changes during nasal apnoea and lung inflation. *Physiol Bohemoslov* 1989; 25:511-518
- Javorka K a kol: Lekárska fyziológia. 3. Vydanie. Martin, Osveta, 2009, 742 s, ISBN 978-80-806-3291-5.**

3. NAJČASTEJŠIE OCHORENIA NOSOVEJ DUTINY, ICH PRÍČINY A DÔSLEDKY

Práve skutočnosť, že nosová sliznica je exponovaná množstvu škodlivín a mikrobiálnych agens vo vdychovanom vzduchu, jeho teplotným výkyvom, či zmenám vlhkosti sa považuje za rizikový faktor pre častý vznik ochorení nosovej dutiny a prínosových dutín. Podľa najnovšej klasifikácie zápalových ochorení nosovej sliznice sa rozlišujú tri základné skupiny ochorení, a to **infekčné rinitídy**, **alergická**, obvykle sezónna rinitída a skupina nealergických neinfekčných rinitíd, z nich je štatisticky najčastejšia tzv. **vazomotorická rinitída**.

Hoci rinitída nie je ochorenie so život ohrozujúcimi dôsledkami a komplikáciami, ide o problém, ktorý značne ovplyvňuje kvalitu života pacientov a má aj socio – ekonomický rozmer (priame finančné náklady na liečbu, ako aj nepriame finančné náklady z dôvodu práceneschopnosti a podobne).

3.1. Infekčná (vírusová/bakteriálna) rinitída

Zimné obdobie, sprevádzané výraznými zmenami teploty vdychovaného vzduchu, pobytom v teplých prekurých priestoroch a zvýšený pobyt jednotlivcov v spoločných priestoroch (pracovné kolektívy, školy, škôlky, v rámci rodiny), signifikantne napomáha zvýšenému výskytu respiračných infekcií v zimných mesiacoch. Uvedené faktory, ako aj antigénna variabilita tisícov respiračných vírusov vedie k ich recirkulácii v komunite a následne aj vyššej chorobnosti dýchacích ciest v zimnom období.

Hoci dýchací systém disponuje množstvom obranných a ochranných mechanizmov reflexného i nereflexného charakteru voči faktorom pochádzajúcim z vonkajšieho prostredia, tieto nie sú vždy efektívne natoľko, aby zabránili vzniku respiračných ochorení.

Dospelí prekonajú v priemere dve až štyri infekčné ochorenia horných dýchacích ciest v priebehu roka, u detí začlenených do kolektívu môže byť výskyt respiračných infekcií horných dýchacích ciest vyšší. K trendu zvýšenej chorobnosti HDC prispievajú aj demografické faktory (populácia seniorov, veľa malých detí začlenených včas do kolektívu, imunodeficientní pacienti) ako i existencia nových rezistentných patogénov.

Najčastejšími príčinami infekcií v horných dýchacích cestách sú vírusy, a to **hlavne rinovírusy, vírus parainfluenzy, koronavírus, adenovírus, respiračný**

syncytiálny vírus a coxsackie vírusy. Ako bakteriálne agens sa v teréne horných dýchacích ciest uplatňujú **β-hemolytické streptokoky**, spôsobujúce 5% až 10% prípadov rinofaryngitídy a z klinického hľadiska významné časté exacerbácie chronickej tonzilitídy u dospelých, ďalej sú to ***Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae*** a ***Moraxella catarrhalis***, ktoré sa uplatňujú ako najčastejší pôvodcovia sekundárnych bakteriálnych infektov po vírusovej primoinfekcii. Okrem nich sa môžu na infekciách horných dýchacích ciest podieľať aj iní bakteriálny pôvodcovia.

V patogenéze infekcií horných dýchacích ciest je zahrnutá **priama invázia etiológického agens** na sliznicu dýchacích ciest, pričom prenos pôvodcov z osoby na osobu sa uskutočňuje predovšetkým prostredníctvom kvapôčkovej nákazy. Ide o priamu inhaláciou čistočiek kontaminovaného hlienu pochádzajúceho z dýchacích ciest nakazenej osoby. Tieto sa dostávajú do vzduchu pri kašli alebo kýchaní a taktiež aj pri kontakte s hlienom infikovanej osoby, ktorý môže byť na rukách v prípade, že sa dotýkame nosa alebo úst. Táto cesta prenosu je charakteristická pre kolektívy s nižším hygienickým štandardom – napríklad malé deti v škôlke, či škole, ktoré nemajú ešte dostatočne zafixované hygienické návyky jednak pri čistení nosa do vreckovky (používanie jednorazových vreckoviek) a častejšie umývanie rúk v prípade infekcie.

Po prenose pôvodcu infekcie je potrebné, aby virulencia a patogenita príslušných pôvodcov bola dostatočne vysoká na prekonanie niekoľkých **obránných “bariér”**, a to jednak **fyzikálnych a mechanických** (elektrostatické interakcie, tekutina na povrchu dýchacích ciest a mukociliárny transport), ako aj **humorálnych** (antibakteriálne látky prítomné na sliznici dýchacích ciest, dielétry IgA) a **celulárnych** imunitných mechanizmov.

Ak došlo k prekonaniu obranných mechanizmov, počas inkubačnej doby sa pôvodca ochorenia rozmnožuje v dýchacích cestách, pričom je potrebné uviesť, že pôvodcovia respiračných infekcií majú rôzne inkubačné doby, od 1-4 dní pre vírusy influenzy a parainfluenzy, 1-7 dní pre bakteriálnych pôvodcov, ale aj 4-6 týždňov pre infekciu spôsobenú Epstein – Barr vírusom. Následne sa ochorenie klinicky manifestuje vznikom a postupným zhoršovaním lokálnych a celkových symptómov, ktoré sú determinované lokalizáciou patologického procesu.

Nie všetci jedinci sú rovnako vnímaví na vznik infektov v horných dýchacích cestách, existujú tu lokálne a celkové predispozičné faktory. K lokálnym patrí deviácia nosovej prepážky, zmeny na konchách či iné anatomické variácie, sinonazálne alergie a z celkových stavov sú to hlavne vrodené a získané imunodeficientné stavy.

V klinickej manifestácii infekcií horných dýchacích ciest vidíme pravidelne prekryvanie symptómov. Infekcia má tendenciu sa šíriť aj na ďalšie časti dýchacieho systému. Ako príklad je možné uviesť sinusitídu – len zriedkavo je postihnutá izolovane sliznica prínosových dutín, často býva asociovaná so zápalom nosovej sliznice a preto hovoríme o rinosinusitíde. Alebo faryngolaryngitíde v prípade postihnutia faryngu aj laryngu.

Často sa ku „symptómom“ z horných dýchacích ciest pridáva kašeľ, ktorý mnohí pacienti môžu považovať za symptóm postihnutia dolných dýchacích ciest a pľúc, pričom takáto interpretácia nemusí byť vždy správna a je potrebné sa zamerať primárne na horné dýchacie cesty ako primárny zdroj problémov. Môže ísť o tzv. „kašeľ asociovaný ochoreniam horných dýchacích ciest“ (upper airway cough syndrome). V minulosti sa považoval za dôsledok zatekania hlienu z nosa do faryngu (postnasal drip syndróm, zadná nádcha), dnes však vieme, že jeho patogenéza je komplexná (kapitola 4).

3.2. Alergická rinitída

Alergická rinitída je ochorenie podmienené zápalom nosovej sliznice a prínosových dutín, pričom tento zápalový proces je dôsledkom **neprimerane silnej hyperergickej reakcie imunitného systému** senzibilizovaných jedincov voči antigénnej stimulácii. V prípade, že určitý antigén vyvoláva alergickú reakciu, nazývame ho alergénom. Pri tomto type reakcie dochádza k vzniku lokálnych symptómov a znakov, ako sú kýchanie, zvýšenie nosovej sekrécie, opuch a kongescia nosovej sliznice vedúca k zníženiu priechodnosti nosovej dutiny, svrbenie nosa, ako aj očí, často býva zápalom postihnutá aj Eustachova trubica, stredné ucho a sliznica nosohltana a ústnej časti hltana.

Je to ochorenie veľmi časté, ktoré postihuje približne 20% dospelaj populácie, u detských pacientov je situácia závažnejšia, nakoľko až 40% detských pacientov má skúsenosti s alergickou rinitídou a je známe, že počet detí s alergickými ochoreniami respiračného systému stúpa. Alergická rinitída nie je banálne ochorenie. Pri chronickom priebehu môže viesť ku **komplikáciám** ako sú sinusitídy, poruchy čuchu, nosové polypy, zápaly stredného ucha, poruchy sluchu, poruchy dýchania v spánku, ortodontické problémy a v konečnom dôsledku má negatívny vplyv na fyziológiu dolných dýchacích ciest.

Alergická rinitída sa klasifikuje spravidla na dva základné typy podľa času výskytu, a to na **sezónnu alergickú rinitídu** a **celoročnú**.

Sezónna alergická rinitída (polinóza, senná nádcha). V našich podmienkach sa peľová sezóna začína už vo februári a marci, kedy začínajú kvitnúť jelše a liesky. V máji až júni je najsilnejším alergénom peľ brezy, nasledovaný v letnom období peľmi tráv ako sú palina, či ambrózia. Sezónnym vplyvom podlieha aj alerggia na spóry (*Cladosporidium* a *Alternaria*) s minimom v zime a maximom v lete a na jeseň. Je potrebné uviesť, že každý pacient je individuálne senzitívny na uvedené alergény a preto spektrum klinických prejavov u jednotlivcov závisí nielen na období, kedy sú alergénu exponovaní, ale aj ich individuálnej reaktivite.

Celoročná – pereniálna rinitída je ochorenie, pri ktorom sú alergény, na ktoré je pacient citlivý v jeho okolí počas celého roka. Ide predovšetkým o alergény roztočov, domácich zvierat ako aj alergény plesní, ktoré sú prítomné v bytovom prachu a podobne. Podľa prítomnosti symptómov a znakov môže byť alergická rinitída **intermitentná** (vyskytuje sa menej ako 4 dni v týždni, menej ako 4 týždne) alebo **perzistujúca** (vyskytuje sa viac ako 4 dni v týždni, viac ako 4 týždne). Podľa závažnosti rozlišujeme miernu (nezávažné prejavy), stredne ťažkú až ťažkú formu alergickej rinitídy, pri ktorej je intenzita symptómov vysoká a ochorenie ovplyvňuje svojou prítomnosťou zásadne kvalitu života pacientov (poruchy spánku, narušenie bežnej dennej aktivity a podobne).

Ako už bolo uvedené, alergická rinitída je **hypersenzitívna reakcia nosovej sliznice na kontakt s alergénom u senzibilizovaných jedincov**. K senzibilizácii dochádza u jedincov s predispozíciou k hyperergickým reakciám (**atopikom**) pri opakovanom kontakte s alergénmi prítomnými vo vdychovanom vzduchu. V etiopatogenéze alergickej rinitídy zohráva dôležitú úlohu atopia. Bolo dokázané, že aj u atopických detí existujú faktory, ktoré môžu priaznivo ovplyvniť tento stav a to je napríklad dojčenie a postupné zavádzanie príkrmov u dojčiat, ktoré limituje výskyt alergických reakcií. Ale existujú aj faktory, ktoré ovplyvňujú vývoj a maturáciu imunitného systému nepriaznivo a to je „**prílišná čistota**“ v okolí dojčaťa, ktorá vedie k nedostatočnej antigénnej stimulácii. Preto imunitný systém nedokáže reagovať správne pri neskoršom styku s antigénmi, napríklad po začlenení dieťaťa do predškolského zariadenia je náhle exponovaný množstvu antigénov, preto reaguje neprimerane silno a vytvára sa základ pre hyperergické reakcie (*obr. č. 14*).

Keďže sliznica nosovej dutiny je prvou časťou dýchacieho systému, ktorá je exponovaná alergénom, je alergická rinitída zvyčajne prvým z prejavov respiračných alergií.

U jedincov predisponovaných k alergickým reakciám dochádza pri styku s cudzorodými bielkovinami k tvorbe **špecifických IgE** voči určitým bielkovinám – v tomto prípade vzdušným alergénom. IgE je naviazaný svojim Fc fragmentom na povrch mastocytov a bazofilov prítomných v nosovej sliznici a pri vytvorení komplexu antigén – protilátka dochádza k aktivácii vnútrobunkových signálnych dráh v uvedených imunokompetentných bunkách. Následne dochádza k narušeniu ich bunkovej membrány a degranulácii – uvoľneniu zápalových mediátorov zodpovedných za iniciovanie zápalovej odpovede – hlavne **histamínu, tryptázy, chymázy a heparínu**. Dominantné postavenie má v tejto reakcii histamín, okrem neho však dochádza aj k tvorbe metabolitov kyseliny arachidonovej - prostaglandínov a leukotriénov. Uvedené mediátory priamo, ale aj prostredníctvom neurohumorálnych interakcií podmieňujú vznik a rozvoj symptómov charakteristických pre alergickú rinitídu – svrbenie nosa, očí, kýchanie, opuch nosovej sliznice a zvýšenie produkcie sekréту. Vazodilatácia, kongescia lokálneho cievneho systému, sekrécia hlienu a podráždenie aferentných senzitivných vlákien exprimujúcich histamínové receptory so vznikom svrbenia sú reakcie, ktoré vznikajú veľmi rýchlo po expozícii alergénom, preto sa táto fáza nazýva aj **včasná fáza alergickej reakcie**.



Obr. č. 14. Expozícia vzdušným alergénom – peľom tráv, kvetov a stromov vyvoláva vznik alergickej reakcie, s postupným rozvojom symptómov a znakov alergickej rinitídy, ako sú kýchanie, svrbenie nosa a očí, opuch sliznice a zvýšená produkcia riedkeho vodnatého sekrétu.

Po 4-8 hodinách dochádza cestou komplexných imunitných procesov k aktivácii neutrofilov, eozinofilov, lymfocytov i makrofágov, ktoré prestupujú z ciev pri lokálne zvýšenej permeabilite cievnej steny v nosovej sliznici. Tento proces sa nazýva **neskorá fáza alergickej reakcie** a pretrváva hodiny až dni. Mechanizmy neskej fázy alergickej reakcie sa podieľajú na pretrvavaní alergického zápalu v nosovej sliznici. Symptómy ako svrbenie a kýchanie ustupujú, kým sekrécia, opuch a kongescia cievneho systému pretrvávajú.

Alergická rinitída môže byť sprevádzaná aj výskytom celkových prejavov, ako je únava, slabosť, malátnosť, bolesti hlavy či zvýšená telesná teplota. Tieto prejavy sú dôsledkom systémovej zápalovej odpovede organizmu a dosahujú rôznu intenzitu v závislosti od individuálnej reaktivity jedinca.

3.3. Nealergické neinfekčné rinitídy – vazomotorická rinitída

Skupina nealergických rinitíd je pomerne heterogénna skupina ochorení, pričom v ich patogenéze nefiguruje hypersenzitívna reakcia mediovaná protilátkami typu IgE ani invázia infekčného agens. K vzniku symptómov rinitídy dochádza v tomto prípade po expozícii nosovej sliznice **nešpecifickým podnetom**. Často sa pojem nealergická neinfekčná rinitída zamieňa alebo voľne používa ako synonymum pre **vazomotorickú rinitídu**, čo však nie je celkom správne. V rámci nešpecifických podnetov, ktoré môžu vyvolať takúto reakciu patrí chlad (**chladom indukovaná rinitída**), páľivé dráždivé jedlá (**gustatórna rinitída**), stres (**emocionálna rinitída**), hormonálne vplyvy (**rinitída u gravidných**), iritanty v pracovnom prostredí (**profesionálna rinitída**) a iné (obr. č. 15).



Obr. č. 15. Prehľad najčastejších rizikových a etiologických faktorov vyvolávajúcich ochorenia nosovej sliznice.

Veľmi zjednodušene by sme mohli vymedziť patomechanizmy, ktoré sa podieľajú na vzniku tejto formy rinitídy nasledovne:

- dysfunkcia autonómneho systému
- hyperreaktivita aferentných nervových zakončení v sliznici nosovej dutiny
- neuro – humorálne a neuro – imunitné vzťahy na lokálnej úrovni nosovej sliznice

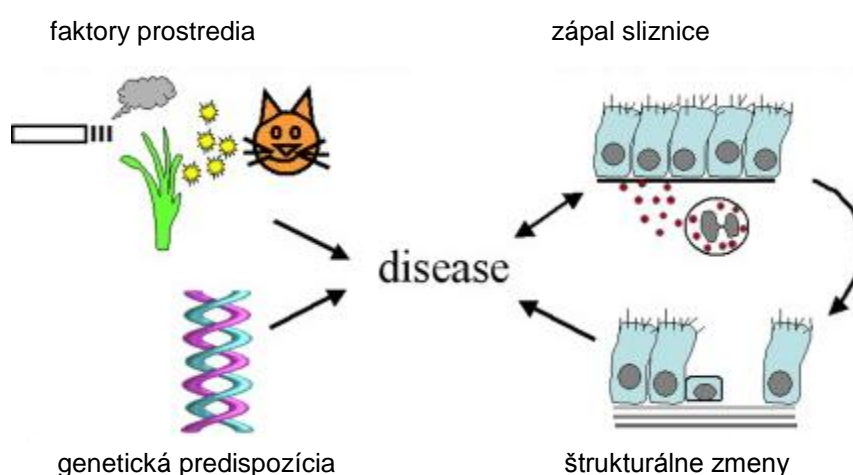
Nosová sliznica je bohato cievne zásobená, ako už bolo uvedené a obsahuje niekoľko typov cievnych štruktúr: arterioly – rezistenčné cievy, ktoré dokážu efektívne regulovať prítok krvi do sliznice, periglandulárnu a subepiteliálnu kapilárnu sieť, venuly, ale aj cievne sinusoidy. Tieto štruktúry majú charakter kapacitných ciev a dokážu sa v krátkom čase rýchlo naplniť, prípadne vyprázdniť a tak ovplyvňujú priechodnosť nosovej dutiny. Za normálnych okolností je v rovnováhe inervácia týchto cievnych štruktúr zo strany sympatika a parasympatika, pričom pravdepodobne sa pri **vazomotorickej rinitíde uplatňuje prevaha parasympatického systému so zvýšeným prekrvením sliznice a kongesciou cievnych štruktúr**. Okrem toho, prevaha parasympatickej inervácie vedie aj k **zvýšenej produkcii hlienu** nosovou sliznicou. Zvýšenie produkcie hlienu je fyziologickou reakciou sliznice v prípade, že je exponovaná dráždidlám s tendenciou znížiť ich koncentráciu. V prípade vazomotorickej rinitídy táto dysregulácia spôsobuje, že nadprodukcia hlienu pretrváva, pričom sa k nej pridáva aj množstvo tekutín, ktoré pochádza z cievneho systému (transudácia). Presvedčiť sa o pôvode sekrétu nosovej sliznice môžeme na základe prítomnosti markerov jednak žliazkovej aktivity (laktoferín), ako aj transudácie plazmy (albumín).

Akú úlohu zohráva hypersenzitivita aferentných nervových zakončení ? Ako už bolo uvedené, pri podráždení aferentných nervov v sliznici nosovej dutiny dochádza nielen k šíreniu podráždenia smerom do centrálného nervového systému, ale aj retrográdne – čo nazývame axónový reflex. Tento sa týka predovšetkým aktivácie nemyelinizovaných C vlákien a vedie k produkcii látok s proinflamačným potenciálom – **neurokinínov**. Najznámejšie neurokiníny sú **substancia P** a **neurokinín A a B**. Uvedené látky majú potenciál dilatovať cievy a modulovať činnosť žliazok v zmysle hyperkrínie a dyskrínie.

Je pochopiteľné, že aj u zdravých jedincov reaguje nosová sliznica na podnety ako je chlad či dráždivé chemické látky, avšak u jedincov s hypersenzitivitou a hyperreaktivitou nervového systému tieto mechanizmy pretrvávajú a nie sú časovo ohraničené len na expozíciu uvedeným noxám, prípadne obdobie nasledujúce bezprostredne po tejto expozícii.

Hypersenzitivita a hyperreaktivita nervov v nosovej sliznici je teda dôsledkom zmenených neurofyziológických vlastností vplyvom opakovaných zápalov, expozícií znečistenému vzduchu a podobne, ktoré spôsobujú zvýšenie produkcie tzv. neurotrofických faktorov a tieto ďalej môžu viesť k nadmernému vetveniu nervov a modulácii nervovej aktivity.

Zaujímavým faktorom v patogenéze nealergických rinitíd je aj interakcia medzi **nervovým systémom a imunitnými bunkami** – lokálne na úrovni nosovej sliznice. Bolo dokázané, že u niektorých pacientov s vazomotorickou rinitídou sú v terapii účinné lokálne kortikosteroidy, či antihistaminiká ako je tomu v prípade alergických procesov. Štúdie týchto vzťahov naznačujú, že k uvoľneniu histamínu zo žírnych buniek nemusí dochádzať jedine v prípade ich antigénnej stimulácie a tvorbou komplexov alergénov s IgE, ale aj po stimulácii aferentných nervových zakončení v sliznici nosovej dutiny nešpecifickými podnetmi (konkrétne táto štúdia bola zameraná na aplikáciu chladových podnetov a následné stanovenie hladín histamínu v lavážnej tekutine). K liberácii histamínu dochádza aj pri prevahe parasympatického tonusu a to priamo pôsobením neuromediátorov parasympatika na mastocyty.



Obr. č. 16. Koncept vzniku chronických ochorení dýchacieho systému, či už v prípade alergickej rinitídy alebo dlhodobej expozície nepriaznivým (noxickým) podnetom, napríklad chladu alebo vzdušným nečistotám. Genetická predispozícia spolu

s faktormi prostredia vyvoláva zápal sliznice (alergický, neurogénny) a neskôr vedie nielen k funkčným dôsledkom, ale aj morfológickým zmenám.

Ako vyplýva z tohto krátkeho prehľadu najčastejších zápalových procesov nosovej sliznice, jej štruktúry reagujú na podráždenie rôznymi druhmi stimulov pomerne uniformnou reakciou, ktorá v sebe zahŕňa infiltráciu sliznice eozinofilmi, lymfocytmi, neutrofilmi a mastocytmi, uvoľnenie veľkého množstva zápalových mediátorov, či už produkovaných špecifickými bunkami, poškodenými epitéliami alebo vytvorených v extracelulárnom priestore. Mediátory pôsobia na cieľové štruktúry priamo i nepriamo prostredníctvom nervových mechanizmov, ako sú centrálné nervové reflexy i axónové reflexy. Výsledkom je **zvýšenie sekrécie hlienu, kýchanie a vaskulárna kongescia**, ktorá vedie k transudácii tekutiny z cievnych štruktúr a k edému.

Pretože je objem ND limitovaný skeletom, tieto pochody vyúsťujú do **blokády prietoku vzduchu nosovou dutinou. Zvýšená sekrécia, kýchanie a upchaný nos** sú potom typickými symptómami a príznakmi ochorení nosovej dutiny. V niektorých prípadoch sa k nim môže pripojiť subjektívne nepríjemný pocit šteklenia alebo svrbenia nosa, hltana, očných spojiviek a zvýšené slzenie (*obr. č. 17*). Lokálne symptómy môžu byť nasledované aj vznikom celkových symptómov a znakov, ako je horúčka, bolesť hlavy, svalov a kĺbov, či svetloplachosť



Obr. č. 17. Lokálne dôsledky zápalových procesov ako aj expozície nosovej sliznice potenciálne škodlivým faktorom (chlad, vzdušné znečisteniny) vedie k jej hyperémii,

opuchu, aktivácii žliazok s nadprodukciou sekrétu. Uvedené mechanizmy vedú k čiastočnej alebo úplnej obštrukcii nosovej dutiny. Pri expozícii alergénom alebo vzdušným iritantom je často postihnutá aj spojovka, s hyperémiou a slzením.

Kontrolné otázky

1. Ktoré faktory predisponujú horné dýchacie cesty k častým ochoreniam?
2. Aké sú najčastejšie ochorenia nosovej dutiny?
3. Vymenujte rizikové faktory pre vznik alergickej rinitídy a uveďte príklady najčastejších vzdušných alergénov.
4. Aký je rozdiel medzi sezónnou a celoročnou alergickou rinitídou?
5. Môže mať alergická rinitída chronický priebeh a spôsobovať vážne komplikácie? Vymenujte ich.
6. Ktorí mikrobiálni pôvodcovia sa najčastejšie podieľajú na vzniku infekcií horných dýchacích ciest?
7. Aké sú predpokladané mechanizmy vzniku nealergickej-neinfekčnej tzv. vazomotorickej rinitídy?
8. Aké sú najčastejšie symptómy a znaky zápalových ochorení nosovej sliznice?

Literárne pramene

De Lalla F: Oral cephalosporins for airway infections. Clin Microbiol Infect, 2000, 6, 3: 70-72

West JW: Acute upper airway infections. Br Med Bull (2002) 61 (1): 215-230. doi: 10.1093/bmb/61.1.215

Cauwenberge PB, Bellusi L, Maw AR, Paradise JL, Solow B: The adenoid as a key factor in upper airway infections. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 1995, 32: 71-80.

Benediktsdottir B: Upper airway infections in preschool children-frequency and risk factors. Scandinavian Journal of Primary 1993, Vol. 11, No. 3, Pages 197-201

Plevkova J, Tatar M: Fyziológia a patofyziológia nosovej dutiny, nazálna hyperreaktivita. Ceskoslovenská fyziologie. vol. 51, no. 1 (2002), pp. 28-36

- Šebová I, Siváček J:** Chronická rinosinusitída. *Via pract.*, 2005, roč. 2 (11): 469–471
- Sargi Z, Younis R :** Acute and Chronic Rhinosinusitis, *Pediatric Otolaryngology for the Clinician* 2009, Part 3, 121-125, DOI: 10.1007/978-1-60327-127-1_1
- Senior BA, Kennedy DW.** Management of sinusitis in the asthmatic patient *AAAI J*, 1996;77:6-
- Plevkova J, Mokry J:** Použitie kortikosteroidov v liečbe nealergickej rinitídy. *Revue medicíny v praxi*, 6, 2008, 13-16.
- Brook I:** Bacteriology and beta-lactamase activity in acute and chronic maxillary sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122;418-23.7: 1586.
- Wheeler PW, Wheeler SF:** Vasomotor rhinitis. *American family physician* 2005, 72, 1057-1062.
- Salib RJ, Harries PG, Nair SB, Howarth PH:** Mechanisms and mediators in non allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2008, 38:393-404
- Togias A, Naclerio RM, Proud D:** studies on the allergic and nonallergic nasal inflammation. *J allergy Clin Immunol*, 2002, 86, 494-507.
- Settipane RA, Lieberman P:** Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asdtma Immunol* 2001, 97: 123-129
- Dockhorn R, Aaronson d, Bronsky S:** Ipratropium bromide nasal spray 0,03% and beclometasone nasal spray alone and in combination for the treatment of rhinorrhea in vasomotor rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1992, 82: 349-359
- Corren J:** Allergic rhinitis adn asthma: How important is the link? *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99: 781-786.
- Hrubiško M, Barta T:** Moderný pohľad na diagnostiku a liečbu alergickej nádchy. Bratislava, GlaxoSmithKline, 2002, s 27-35
- Taylor Clark TE:** Insight into the mechanism of histamine indiced inflammation of the nasal mucosa. *Pulm Pharmacol Ther* 2008, 21, 455-460.
- Fokkens WJ, Scadding GK:** Perreniual rhinitis in children under 4 yrs. *Pediatr Allergy Immunol* 2004, 15, 261-266.

4. DYSFUNKCIA NOSA A JEJ VPLYV NA DOLNÉ DÝCHACIE CESTY

Ochorenia nosa a prínosových dutín, predovšetkým pri ich chronickom priebehu ovplyvňujú významne funkcie dolných dýchacích ciest. Tieto vzťahy sú známe v prípade **alergickej rinitídy a prieduškovej astmy a rinosinusopatií rôznej etiológie a syndrómu chronického kašľa**.

Priedušková astma je chronické zápalové ochorenie dýchacieho systému s účasťou eozinofilov, mastocytov, Th2 lymfocytov a ďalších imunokompetentných buniek. Zápal v dýchacích cestách vedie k vzniku hyperreaktivity, ktorá sa prejavuje záchvatovou, spravidla reverzibilnou obštrukciou periférnych dýchacích ciest. Priedušková astma sa prejavuje klinicky v rôznych fenotypoch (kašľový variant, klasická astma, astma bez eozinofilov), čo môže komplikovať diagnostiku ochorenia.

Na limitovaní prietoku vzduchu sa podieľajú mechanizmy ako **bronchokonstrikcia, opuch steny priedušiek, nadprodukcia viskózneho hlienu s tvorbou hlienových zátok**. V neskoršom priebehu sa na limitovaní prietoku vzduchu podieľa **remodelácia steny priedušiek**.

Vzťahy medzi alergickou rinitídou a prieduškovou astmou sú intenzívne študované, o čom svedčí množstvo odbornej literatúry na túto tému. Približne 40% pacientov s alergickou rinitídou má súčasne aj problémy s dolnými dýchacími cestami, a keď sa detailne anamnesticky pátra v populácii astmatikov, zistí sa až v **80% súčasné postihnutie nosovej sliznice**. Na základe bilaterálnych vzťahov existujúcich medzi alergickou rinitídou a astmou sa väčšina autorov prikláňa k názoru, že v oboch prípadoch ide v skutočnosti o jedno **ochorenie (united airway concept)**, pričom u rinitikov sa manifestuje primárne v horných dýchacích cestách a u astmatikov je postihnutie viac v dolných dýchacích cestách.

Syndróm kašľa asociovaného ochoreniam horných dýchacích ciest (upper airway cough syndrome) patrí do kategórie ochorení v rámci syndrómu chronického kašľa. Ide o ochorenie, kde **kašeľ je jediným, prípadne vedúcim symptómom, je suchý, dráždivý, trvá viac ako 3-8 týždňov a svojou prítomnosťou znižuje kvalitu života pacienta**. Pri fyzikálnom vyšetrení sa **nezistí prítomnosť patologických nálezov na hrudníku a natívna snímka hrudníka je tiež negatívna**.

V minulosti existovali názory, že kašeľ vzniká prostredníctvom podráždenia aferentných nervových zakončení v nosovej sliznici. Dodnes neexistuje relevantný

dôkaz pre toto tvrdenie. Z experimentálnych a klinických štúdií vyplýva, že nie je možné vyvolať kašeľ z nosovej sliznice, avšak existujú mechanizmy, ktoré sa podieľajú na modulácii kašľa v prípade, že patologický proces je lokalizovaný v nose, prípadne prínosových dutinách.

Ťažisko tejto kapitoly spočíva predovšetkým v analýze mechanizmov, ktoré sa môžu podieľať na poškodení dolných dýchacích ciest u pacientov s rinosinusopatiami.

Ochorenia nosovej sliznice môžu v zásade ovplyvňovať funkciu dolných dýchacích ciest prostredníctvom vzájomnej komunikácie a to jednak:

1. **prostredníctvom dýchacích ciest** samotných – anatomické spojenie predisponuje k šíreniu patologického procesu *per continuitatem*
2. **prostredníctvom cirkulácie** – zápalové mediátory a iné proinflamačné a regulačné faktory sa dostávajú z postihnutej sliznice horných dýchacích ciest do systémovej cirkulácie a vyvolávajú rekrutáciu imunitných buniek nielen v horných, ale aj dolných dýchacích cestách (fenomén známy ako „homing of immune cells“)
3. **prostredníctvom nervového systému** – reflexné interakcie, neuroplastické zmeny vyvolané patologickým procesom v horných dýchacích cestách, ako aj neuroimunitné vzťahy.

Dôležitú úlohu v komunikácii horných a dolných dýchacích ciest zohráva imunitný systém, či už v podobe ovplyvnenia dolných dýchacích ciest mediátormi resorbovanými v nose do systémovej cirkulácie alebo cestou neuroimunitných vzťahov.

4.1. Syndróm zatekania hlienu do hypofaryngu a laryngu (post nasal drip syndróm).

Jedným z najčastejšie diskutovaných mechanizmov, ktorý sa pokladá za dôležitý pri ovplyvnení dolných dýchacích ciest u pacientov s rinosinopatiami, je post nasal drip syndróm – **syndróm zatekania hlienu z nosa po zadnej stene hltana a hrtana**. Problémom je, že len málokedy sa podarí objektívne dokázať pri otorinolaryngologickom vyšetrení prítomnosť hlienu na sliznici. Pri vyšetrení sa zistí hypertrofická lesklá sliznica nosohltana, niekedy jej povrch pripomína „dlažobné

kocky“, pretože sa striedajú hypertrofické ostrovčeky sliznice s fisúrami medzi nimi. Hoci pacienti udávajú pocit prítomnosti hlienu a zvýšeného nutkania k prehltaniu alebo „odfhaniu“ v snahe eliminovať tento hlien, jeho prítomnosť na sliznici hltana v makroskopických množstvách sa potvrdí len zriedka. Problémom tiež môže byť, že post nasal drip syndróm ako taký nie je presne klinicky definovaný.

Pomerne mechanistická teória predpokladá, že hlien vyprodukovaný v nosovej dutine, ktorý zatiekol do hltana a hrtana, môže svojou prítomnosťou mechanicky dráždiť štruktúry laryngálneho vstupu, a tak vyvolať kašeľ. Okrem toho, že prítomnosť nahromadeného hlienu na sliznici predstavuje **mechanický tusigénny podnet**, zápalový sekret pochádzajúci z nosovej dutiny obsahuje množstvo zápalových mediátorov, buniek a ich produktov, ktoré sa môžu podieľať na **chemickom dráždení nervových zakončení** zodpovedných za vznik kašľa. Týmto spôsobom môže dochádzať k ovplyvneniu citlivosti nervových zakončení exponovaných „chemickému podnetu vo forme zápalových mediátorov“ a k ich následnej senzibilizácii. Senzibilizácia nervových zakončení v dolných dýchacích cestách zodpovedných za vznik kašľa je dôležitým patogenetickým mechanizmom vzniku kašľa pri rinosinuitide. Tieto nervové zakončenia zabezpečujúce kašeľ sa nachádzajú v laryngu a tracheobronchiálnom strome. Okrem toho tento mechanizmus významne **potenciuje šírenie zápalu** z nosovej dutiny do dolných dýchacích ciest a okrem **kašľa** môže ovplyvňovať aj **bronchiálnu reaktivitu**.

V prospech zatekania hlienu a jeho vplyvu na dolné dýchacie cesty svedčia výsledky štúdie realizovanej na modeli sinusitídy u zvierat. V polohe „hore hlavou“ dochádzalo k signifikantnému ovplyvneniu prieduškovej reaktivity, avšak zmena polohy zvierat „hlavou dolu“, ktorá neumožňovala zatekanie hlienu zo sínusov neovplyvnila prieduškovú reaktivitu v experimente na králikoch.

Ďalej existuje štúdia, ktorá sa pokúšala dokumentovať prítomnosť nosového sekretu v dolných dýchacích cestách. Rádiofarmakum bolo podané probandom do prínosových dutín pomocou špeciálneho endoskopického prístupu. Neskôr, v priebehu 24 hodín bola opakovane vyšetrená prítomnosť rádiofarmaka, pričom sa predpokladalo, že bude prítomná v dolných dýchacích cestách. Prítomnosť značeného farmaka bola zistená v tráviacom trakte a pretrvávala aj v prínosových dutinách, pričom nebola prítomná v dolných dýchacích cestách.

Opäť, vysvetlenie výsledkov tejto štúdie bolo pomerne mechanistické a tvrdí, že hlien z nosa a sínusov sa do dolných dýchacích ciest nedostáva, ale že je predovšetkým prehltávaný do tráviaceho systému. Táto štúdia neberie do úvahy **obranné**

mechanizmy dolných dýchacích ciest a dynamiku procesu – čo ak tento hlien zatiekol, ale bol efektívne z dolných dýchacích ciest eliminovaný? Predpokladaný mechanizmus zvýšenia citlivosti kašľového reflexu u pacientov s post nasal drip syndrómom nie je jednoznačne potvrdený, a preto sa stále uvažuje aj o ďalších patomechanizmoch.

4.2. Mikroaspirácia nosového sekrétu pri nekompletnej obštrukcii nosovej dutiny

Keď sa študoval účinok rôznych liečiv na kašeľ u pacientov s rinosinusopatiami, ukázalo sa, že dekonjestíva a antihistaminiká výrazne redukujú výskyt kašľa u týchto pacientov. Subjekty s uvedenou liečbou uvádzali zníženie produkcie a zatekania sekrétu a zlepšenie dýchania nosom. Nie všetci z opýtaných pacientov s rinitídou popisujú prítomnosť hlienu na zadnej stene hltana, a preto sa uvažuje, že hlien sa môže do dolných dýchacích ciest presúvať v zásade aj iným spôsobom, a to jeho **mikroaspiráciou**.

Štúdie ďalej ukazujú, že kašeľ súvisí so stavom obštrukcie horných dýchacích ciest. Oba tieto faktory (produkcia sekrétu i obštrukcia nosovej dutiny) sú redukované podaním antihistaminík a dekonjestív. Ich účinkom je zníženie produkcie sekrétu a obnovenie priechodnosti nosovej dutiny.

Je potrebné si uvedomiť, že už za fyziologických podmienok je prúdenie vzduchu v zadnej časti nosovej dutiny **turbulentné**, čo je výhodné pre efektívne zohrievanie, saturáciu a filtráciu vdychovaného vzduchu. Pri ochoreniach, ktoré sú spojené so vznikom obštrukcie takého stupňa, ktorý ešte umožňuje prúdenie vzduchu, dochádza k **zvýšeniu prietokového odporu nosovej dutiny**, rýchlosti prúdenia vzduchu a tým priamoúmerne i zvýšeniu turbulencií. Ak je na sliznici prítomné i zvýšené množstvo exsudátu, dávajú uvedené podmienky možnosť vzniku **hrubo disperzného aerosólu**, ktorý môže byť vdýchnutý do dolných dýchacích ciest a tak ovplyvniť nervové zakončenia zodpovedné za vznik a moduláciu kašľa, prípadne ovplyvniť bronchiálnu reaktivitu u subjektov s astmou.

Tento mechanizmus sme študovali aj na našom pracovisku u zvierat aj dobrovoľníkov. Môžeme potvrdiť že, **intenzívne nadychovanie nosom v prípade rinitídy, keď sme modelovali možnosť mikroaspirácie nosového sekrétu, napomáha jednak šíreniu zápalu do dolných dýchacích ciest, moduluje neurofyziologické vlastnosti nervových zakončení relevantných pre vznik kašľa**

s posunom kašľového prahu smerom k nižším hodnotám a ovplyvňuje aj bronchiálnu reaktivitu.

Podobný mechanizmus – **mikroaspirácia** - sa môže uplatňovať aj pri kašli, ktorý je asociovaný s gastroezofágovým refluxom. V súčasnosti sa upúšťa od teórie makroaspirácie žalúdočného obsahu do dýchacích ciest, avšak dôkaz prítomnosti pepsínu v lavážnej tekutine len potvrdzuje, že žalúdočný obsah sa do dýchacích ciest dostáva či už pri distálnom alebo proximálnom refluxe vo forme **hrubodisperzného aerosólu**.

4.4. Kompletná obštrukcia nosovej dutiny – neadekvátna úprava vdychovaného vzduchu

Obštrukcia nosovej dutiny má dva aspekty, a to subjektívny a objektívny. Subjektívne sa prejavuje ako pocit nedostatočného prúdenia vzduchu nosom, prípadne zvýšeného úsilia, ktoré je potrebné na dýchanie cez nos. Tento pocit – jeho subjektívna interpretácia nemusí vždy korelovať s objektívne zisteným prietokom nosovou dutinou nameraným rinomanometricky.

Opuch sliznice, kongescia cievnych štruktúr a nadprodukcia hlienu vedú veľmi rýchlo k obštrukcii a limitovaniu prietoku vzduchu nosovými prieduchmi pri zápalových ochoreniach. Ak dochádza k obštrukcii nosovej dutiny, zvyšuje sa jej prietokový odpor a je potrebné vynakladať vyššie úsilie (prácu dýchacích svalov) na jeho prekonanie. Preto dochádza pri zvýšení prietokového odporu nosových prieduchov k orálnemu nadychovaniu - dýchaniu otvorenými ústami, ktoré často vidíme u detí s hypertrofickými adenoidnými vegetáciami. Tým dochádza k vyradeniu nosovej dutiny z procesu úpravy vdychovaného vzduchu. Dokáže nádych cez ústa zohriať, saturovať a filtrovať vdychovaný vzduch tak, ako je to pri prechode cez nos? Tak, ako bolo vysvetlené v kapitole o funkciách nosa, úprava vdychovaného vzduchu pri dýchaní ústami nie je dostatočná, **mechanizmy zvlhčovania a zohrievania vzduchu v ústach sú značne limitované**, a to predovšetkým pri dlhodobom dýchaní cez ústa.

Mechanizmom, ktorý ovplyvňuje v tomto prípade dolné dýchacie cesty, je **neadekvátna úprava vdychovaného vzduchu v zmysle jeho ohrievania, zvlhčovania a filtrácie**. Z literárnych zdrojov je známy efekt inhalácie studeného suchého a nedostatočne filtrovaného vzduchu na dolné dýchacie cesty. Poškodenie sliznice dýchacích ciest uvedenými noxami vedie k zoslabeniu bariérovej funkcie

epitelu, zvýšenej expozícii nervových zakončení chladu a hypertonicite povrchovej tekutiny a pri dlhotrvajúcej expozícii chladu aj k štrukturálnym zmenám v dolných dýchacích cestách.

Pri nedostatočnej filtrácii vdychovaného vzduchu dochádza aj k zvýšeniu depozície alergénov, ale i iných korpuskulárnych znečistenín z ovzdušia, ktoré sú za normálnych okolností v závislosti od veľkosti častíc pri prechode cez nosové priechody. Zachytené alergény aktivujú **imunopatologické procesy – iniciujú alergický zápal v dolných dýchacích cestách**. Bežne sa vyskytujúce nečistoty v ovzduší môžu iniciovať tzv. neurogénny zápal, ktorý začína prostredníctvom axónových reflexov a môže v tkanive pretrvávajúť dlhodobo činnosťou neuropeptidov a tachykinínov, ktoré vznikom bludných kruhov vedú k pretrvávaniu zápalovej aktivity v tkanive.

4.4.1. Dôsledky vdychovania studeného a suchého vzduchu

Expozícia studenému vzduchu vyvoláva rôzne reakcie reflexnej aj nereflexnej povahy, pričom ich hlavným cieľom je pôsobiť protektívne vo vzťahu k dýchaciemu systému a minimalizovať teplotné rozdiely medzi vzduchom a sliznicou.

Reakcie dýchacieho systému na chlad závisia od viacerých faktorov a to:

- od teploty vzduchu, ktorý jedinec vdychuje
- od spôsobu nádychu (nazálne versus orálne)
- od fyzickej aktivity, ak je sprevádzaná hyperventiláciou, ktorá vplyv chladu v dýchacích cestách ešte zhoršuje
- od dĺžky expozície (jednorazová verzus opakovaná expozícia chladnému vzduchu).

V horných dýchacích cestách expozícia studenému vzduchu vedie k naplneniu venózných sínusov a kongescii sliznice nosovej dutiny, zvýšeniu sekrécie z nosa v snahe kompenzovať stratu tekutiny z povrchu sliznice, ktorá bola použitá na saturovanie a zohrievanie vdychovaného vzduchu. Tieto reakcie sú výraznejšie u pacientov trpiacich alergickou ako aj nealergickou rinitídou v porovnaní so zdravými jedincami bez trigeminálnej hypersenzitivity/hyperreaktivity.

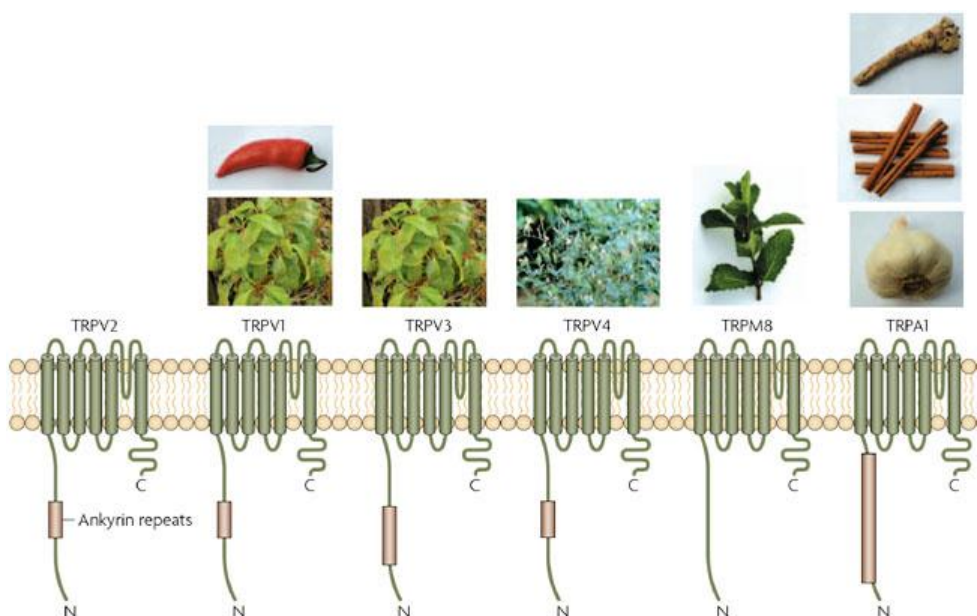
Vdychovanie studeného vzduchu bez jeho predchádzajúcej úpravy môže spôsobiť silné autonómne odpovede v oblasti dolných dýchacích ciest a pľúc, vrátane **kašľa, zúženia priedušiek, hypersekrécie hlienu a pocitu dýchavice**. Tieto prejavy sa nemusia vyskytovať u všetkých jedincov, ale predovšetkým u osôb s **bronchiálnou**

hyperreaktivitou. Napríklad u pacientov s prieduškovou astmou alebo CHOCHP sú reakcie na „chlad“ často faktorom, ktorý vedie k exacerbácii týchto chronických respiračných ochorení.

Z klinickej praxe sú známe patologické procesy v dýchacích cestách, kde chlad je tzv. triggerom – spúšťačom patologického procesu – **napríklad chladom indukovaná nádcha, či chladom indukovaná astma.** Kým chladom vyvolaná astma sa dáva do súvislosti so súčasnou hyperventiláciou v dôsledku fyzickej námahy (izokapnickou hyperventiláciou), pri rinosinusopatii indukovanej chladom je tento jediným etiologickým faktorom.

Len pomerne nedávno bola identifikovaná skupina iónových kanálov, ktoré patria do skupiny termoreceptorov a sú zodpovedné za pociťovanie tepla, prípadne chladu. Ide o kanály zo superrodiny TRP kanálov (transient receptor potential, *obr. č. 18*), ktoré sú bohato exprimované na nervových zakončeníach, či už trojklanného nervu, ale aj blúdivého nervu. Tieto kanály – termosenzory reagujú na rôzne teplotné intervaly, pričom kanály reagujúce na príliš nízku alebo príliš vysokú teplotu sú súčasne aj **nociceptormi**, nakoľko extrémne odchýlky teploty figurujú vo vzťahu k organizmu ako **potenciálne nebezpečné a vedú k aktivácii nociceptorov.**

Ako príklad je možné uviesť kanál TRPM8 – melastínový kanál TRP superrodiny. Tento kanál je exprimovaný na aferentných nervoch v dýchacom systéme a je aktivovaný teplotami v intervale 24-28 °C a jeho aktivácia vedie k vzniku pocitu príjemného chladenia. Ďalej kanál TRPA1, ktorý reaguje na nízke teploty a TRPV1, ktorý reaguje na teploty príliš vysoké – približne 40°C.



Obr. č. 18. Prehľad kanálov rodiny TRP a ich prírodných ligandov

Tieto kanály sú okrem teploty aktivované aj prírodnými ligandmi. Napríklad TRPM8 kanál je aktivovaný mentolom, eukalyptolom a látkami podobnej chemickej štruktúry, ktorých aplikácia na kožu a sliznice vyvoláva pocit príjemného chladenia. Na druhej strane, ligandom termoreceptora TRPV1 je kapsaicín - pálivý extrakt z papriky, ktorý navodzuje pocit pálenia, keď sa aplikuje na kožu alebo sliznice respiračného systému.

Prekrývanie teplotných intervalov jednotlivých termosenzitívnych kanálov, ako aj ich variabilná expresia a koexpresia sú zodpovedné za komplexný vnem teploty.

Okrem aktivácie termosenzitívnych kanálov v dýchacích cestách chlad účinkuje aj prostredníctvom iných mechanizmov. Fenomén ochladzovania kože je zosilnený nielen nízkou teplotou okolitého vzduchu, ale aj jeho **prúdením**. V dýchacích cestách je analógiou tohto fenoménu hyperpnoe – zrýchlené prúdenie vzduchu, kedy **ochladzovanie a vysušovanie sliznice je potenciované súčasným zvyšovaním prietoku vzduchu**. Sliznica dýchacích ciest je pokrytá tenkou vrstvou tekutiny a zvýšenie ventilácie spôsobuje evaporáciu tejto tekutiny rýchlejšie, než je čas potrebný na jej doplnenie. Toto vedie k **vysušeniu a hypertonicite povrchových vrstiev sliznice**.

Jednou z reakcií, ktorej vznik sa dáva do súvislosti s pôsobením chladu a súčasným **rozvojom hypertonicity v dýchacích cestách, je bronchokonstrikcia**. Chladom indukovaná astma je charakteristická pre športovcov, ktorí sa venujú tzv. **zimným športom** a pri vykonávaní fyzickej aktivity spojenjej s hyperventiláciou sú súčasne exponovaní aj studenému vzduchu, bez jeho adekvátnej úpravy, ako aj športovcov v tzv. vytrvalostných disciplínach. **Spúšťáčov bronchokonstrikcie** pri expozícii chladu môže byť niekoľko. V prípade, že pôsobeniu chladu sú exponované časti tváre nezakryté odevom alebo sliznica nosovej dutiny, môže k zúženiu priedušiek dochádzať na základe reflexných interakcií – **tzv. trigemino-vágových reflexov**. Existencia nasobronchiálneho reflexu – ako sa tento reflexný dej zvykne nazývať, bola opakovane potvrdená v experimentálnych i klinických štúdiách.

Spúšťáč bronchokonstrikcie sa môže nachádzať aj priamo v dolných dýchacích cestách. Experimenty ukázali, že u zvierat dýchajúcich cez tracheostómiu studený suchý vzduch došlo do 10 sekúnd k vzostupu rezistencie dýchacích ciest. Mechanizmus vzniku bronchokonstrikcie vyvolanej chladom je dlho diskutovanou témou. Štúdie sledujúce priamy efekt chladu na bunky hladkého svalu priedušiek poskytli

kontroverzné výsledky bez definovania jednoznačného efektu vplyvu chladu na hladký sval.

Najviac pertraktovanou hypotézou vysvetľujúcou vznik bronchokonstrikcie po expozícii chladu, je vznik **hyperosmolarity povrchovej tekutiny** pokrývajúcej sliznicu, ktorá indukuje **tvorbu a uvoľnenie mediátorov (hlavne histamínu)** z rôznych typov buniek prítomných v sliznici dýchacích ciest a ich následného účinku na hladký sval dýchacích ciest.

Ďalším mechanizmom, ktorý môže ovplyvniť odpor malých dýchacích ciest, je **opuch ich steny**. Ochladenie sliznice priedušiek môže viesť ku vzniku vazokonstrikcie v sliznici, ktoré je nasledované **reaktívnou hyperémiou a edémom steny priedušiek**, čo môže viesť ku limitovaniu prietoku vzduchu v periférnych dýchacích cestách.

Ako bolo v experimentálnych prácach opakovane ukázané, pôsobenie chladu na sliznicu dýchacieho systému vedie k zvýšeniu koncentrácie niektorých mediátorov – konkrétne histamínu, kinínov a PGD₂, pričom uvoľnenie týchto látok pravdepodobne súvisí s aktiváciou mastocytov (neuro – imunitné prepojenie).

V sliznici respiračného systému boli identifikované neuro-imunitné vzťahy, ktoré sú charakterizované zvýšenou aktiváciou a náborom zápalových buniek a zvýšením expresie prozápalových cytokínov v dôsledku stimulácie zakončení aferentných nervov v sliznici, prevažne charakteru nociceptorov. Mobilizáciu a akumuláciu zápalových buniek v respiračnom systéme potvrdzujú viaceré práce, avšak v uvedených prípadoch išlo o opakovanú expozíciu chladu.

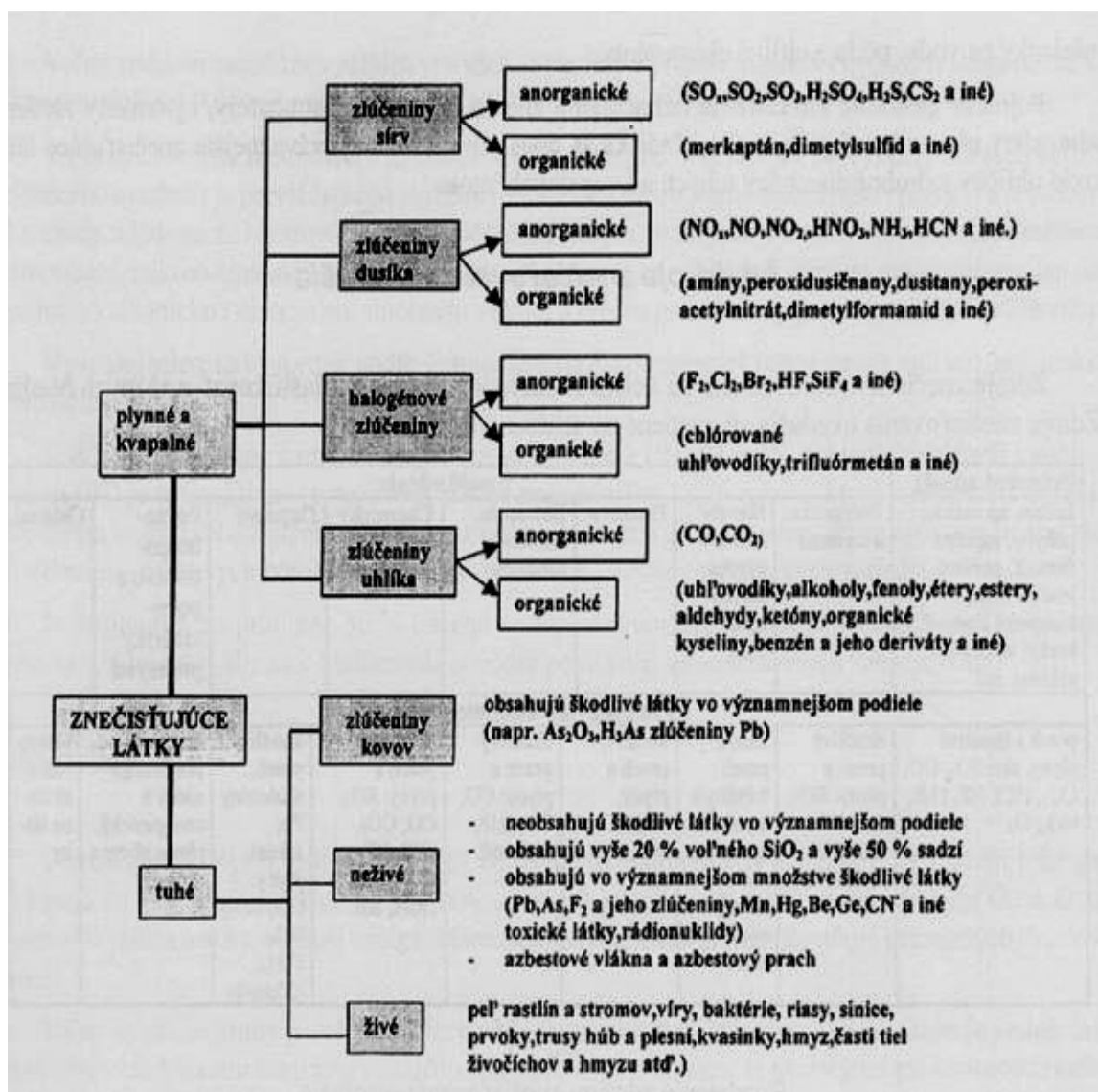
Pri dlhodobej alebo opakovanej expozícii chladu dochádza okrem funkčných zmien aj k štrukturálnym zmenám v dolných dýchacích cestách, a to k postupnej deskvamácii epitelu, ako to ukázali dáta získané z analýzy nazálneho sekrétu a bronchoalveolárnej lavážnej tekutiny po expozícii chladu. Ochladzovanie a a exsikácia periférnych dýchacích ciest vedie k strate riasinkového epitelu, zhrubnutiu lamina propria so zvýšením prítomnosti zápalových buniek.

4.4.2. Nedostatočná filtrácia nečistôt v horných dýchacích cestách

Prechod prúdu vzduchu nosovými prieduchmi vedie k jeho filtrácii a zachyteniu významného množstva vzdušných nečistôt na sliznici horných dýchacích ciest, odkiaľ sú ďalej eliminované pomocou mukociliárneho transportu, aj reflexných obranných mechanizmov. V prípade, že je nosová dutina nepriechodná, dochádza k tomu, že **inspiračný prúd vzduchu prechádza ústnou dutinou**, kde nie je dostatočne zbavený vzdušných nečistôt a tieto sa dostávajú do dolných dýchacích ciest.

Znečistenie ovzdušia je pritom významným faktorom, ktorý prispieva k zvyšovaniu chorobnosti dýchacích ciest a pľúc.

Znečistenie ovzdušia, ktoré bolo v minulosti spôsobené **hlavne vplyvom vykurovania domácností**, je dnes nahradené inými zdrojmi, akými sú narastajúce **množstvo automobilov, doprava a priemysel**. Ide hlavne o oxidy dusíka, ozón, oxidy síry, prchavé organické chemické látky a respirabilné častice s priemerom menším ako 10 µm, nazývané aj korpuskulárne znečisteniny.



Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie je znečistenie ovzdušia hlavným environmentálnym rizikovým faktorom, ktorý prispieva ku zhoršeniu zdravotného stavu obyvateľstva. Až 1,3 miliónov úmrtí ročne je spôsobených znečistením ovzdušia v mestských aglomeráciách. Znečistenie ovzdušia v obytných priestoroch a budovách,

tzv. indoor air pollution je príčinou takmer 2 miliónov predčasných úmrtí predovšetkým v rozvojových krajinách.

Asi polovica týchto úmrtí je u detí do piatich rokov veku, kde príčinou úmrtia je najčastejšie pneumónia. Znížením koncentrácie nečistôt v ovzduší dokážeme redukovať počet ochorení respiračného systému vrátane rakoviny pľúc a kardiovaskulárnych chorôb.

Znečisteným ovzduším sú ohrozované najmä deti a staršie osoby, ďalej ľudia trpiaci chronickými ochoreniami dýchacích ciest ako astma, CHOCHP a ochoreniami srdca. Rozsah klinických prejavov je závislý od trvania expozície a od koncentrácie daných chemických látok v ovzduší.

Účinky vdychovania znečisteného vzduchu na zdravie sú **krátkodobé** alebo naopak **dlhodobé**. Najčastejšie krátkodobé účinky zahŕňajú **iritáciu očí, nosa, hrdla a infekcie dýchacieho systému, ako sú bronchitídy a pneumónie**. Popisované sú aj **bolesti hlavy, nauzea a alergické reakcie**. Zároveň dochádza ku zhoršeniu zdravotného stavu u osôb s chronickými ochoreniami dýchacích ciest.

Z dlhodobého hľadiska znečistenie ovzdušia môže viesť ku chronickým ochoreniam - **CHOCHP, nádorom v dýchacích cestách, k ochoreniam srdca, popísané je aj poškodenie obličiek, mozgu, nervov a pečene**.

Okrem znečistenia ovzdušia vo vonkajšom prostredí je závažným fenoménom aj znečistenie ovzdušia v **obytných priestoroch a budovách**. V posledných desaťročiach sa značná pozornosť odbornej verejnosti aj nadnárodných a celosvetových inštitúcií venuje problematike znečistenia ovzdušia v obytných priestoroch a budovách a jeho vplyvu na zdravotný stav obyvateľstva. Svetová zdravotnícka organizácia vypracovala program pre hodnotenie vplyvu na zdravie obyvateľstva a možnosti boja proti „indoor“ znečisteninám. Predovšetkým v rozvojových krajinách sa ukazuje, že „indoor“ znečistenie predstavuje jeden z hlavných environmentálnych vplyvov na zdravie predovšetkým žien a detí. „Indoor“ znečistením rozumieme prítomnosť chemických, fyzikálnych a biologických znečistenín vo vnútri obytných priestorov a budov. Ide o látky pochádzajúce predovšetkým **z cigaretového dymu, čistiacich prostriedkov, zo stavebných materiálov, náterov, farieb, pesticídov a zlúčeniny, ktoré vznikajú pri spaľovaní biomás a uhlia používaných na varenie a vykurovanie v domácnostiach**. Je to však aj problém moderných domácností pri varení na zemnom plyne bez spustenia digestora.

Z chemického hľadiska sú znečisteniny heterogénnou skupinou chemických zlúčenín: oxidy uhlíka, oxidy dusíka, oxidy síry, formaldehyd, benzén a benzopyrény, z ktorých mnohé sú dokázané karcinogénny. Únava, bolesti hlavy, poruchy koncentrácie a iné zdravotné ťažkosti, ktoré sú spôsobené pobytom v „kontaminovaných“ priestoroch, boli nazvané ako „sick building syndrome“

„Indoor“ znečistenie patrí k rizikovým faktorom pre rozvoj chronickej bronchitídy, chronickej obštrukčnej bronchopulmonálnej choroby (CHOCHP) a vzniku rakoviny pľúc (najmä produkty spaľovania pevných palív v domácnostiach). Predpokladá sa, že predovšetkým v rozvojových krajinách prispieva k vyššiemu výskytu aj ďalších ochorení - astmy, zápalov stredného ucha, infekcií horných dýchacích ciest, tuberkulózy, rakoviny laryngu a nazofaryngu, kardiovaskulárnych ochorení, katarakty a slepoty, ako aj nízkej pôrodnej hmotnosti a vyššej perinatálnej mortality.

4.4.2. Charakteristika najčastejších vzdušných znečistenín

Zlúčeniny uhlíka

Uhlík sa v atmosfére vyskytuje najmä vo forme oxidu uhličitého (CO_2), oxidu uhoľnatého (CO) a vo forme organických zlúčenín - uhl'ovodíkov. Prevažná časť zlúčenín uhlíka sa do ovzdušia dostáva z prírodných zdrojov. V znečistenom ovzduší bolo identifikovaných niekoľko skupín uhl'ovodíkov - alkány, alkény, alkíny, aldehydy, ketóny, alkoholy aj aromatické uhl'ovodíky - toluén, benzén, xylén.

Veľká pozornosť z hľadiska znečistenia ovzdušia sa venuje halogénovým derivátom uhl'ovodíkov - chlórované deriváty metánu a etylénu. Fluorované uhl'ovodíky, najmä fluórchlórmetán a freón sú málo reaktívne a nie sú známe biologické procesy, ktoré by ich eliminovali z atmosféry. Postupne difundujú do stratosféry, kde fotodisociačnými reakciami redukujú ozónovú vrstvu. Pri produkcii uhl'ovodíkov do ovzdušia dochádza v atmosfére k ich reakciám s ďalšími chemikáliami alebo k fotooxidácii, čoho výsledkom je vznik fotooxidačného smogu.

Zlúčeniny síry

Ďalšími emisiami podieľajúcimi sa na znečisťovaní atmosféry sú zlúčeniny síry, a to najmä oxid siričitý (SO_3), oxid sírový (SO_2), kyselina sírová (H_2SO_4), sulfán (H_2S), sírouhlík (CS_2) a organické zlúčeniny síry. Pochádzajú najmä zo spaľovania fosílnych palív a priemyselnej činnosti.

Oxid siričitý v ovzduší oxiduje na kyselinu siričitú a sírovú a už pri bežne sa vyskytujúcich koncentráciách pôsobí veľmi dráždivo na sliznicu dýchacích ciest. Ešte

dráždivéjšie účinky má hmla kyseliny sírovej a siričitej, ktorá priamo potencuje vznik spazmov v dýchacích cestách. Ak sa zlúčeniny síry vyskytnú v ovzduší vo veľmi vysokých koncentráciách, bývajú príčinou prudkých otráv, poškodzujú dýchací systém a spôsobujú pľúcny edém. Znečistenie ovzdušia s masívnou prevahou zlúčenín síry sa nazýva aj **londýnsky typ znečistenia**, nakoľko sa tento typ znečistenia vyskytoval vo zvýšenej miere v Británii – v Londýne, pri vykurovaní domácností uhlím.

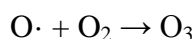
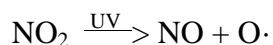
Zlúčeniny dusíka

Najdôležitejšie emisie dusíka v atmosfére sú oxidy - oxid dusný (N_2O), oxid dusnatý (NO), oxid dusičitý (NO_2), amoniak (NH_3), amónny kation (NH_4^+), dusičný anión (NO_3^-), organické zlúčeniny dusíka a tiež kyselina kyanovodíková (HCN) a kyanometán (CH_3CN).

Prevažným zdrojom dusíkatých emisií sú prírodné procesy, kde dusík a jeho zlúčeniny vznikajú ako odpadový produkt biologických aktivít. Z antropogénnych zdrojov sú to najmä spaľovacie procesy z energetiky, komunálnych zdrojov a dopravy. Oxidy dusíka sú typickou súčasťou ovzdušia veľkých mestských aglomerácií a sú prekursorom vzniku fotochemického smogu. Toxické účinky na organizmus človeka má hlavne peroxiacynitrát (PAN), ktorý je jeho súčasťou.

Fotochemický smog

Fotochemický smog (tiež nazývaný losangeleský smog, oxidačný smog) vzniká vo veľkých mestských aglomeráciách najmä vplyvom dopravy, slnečného žiarenia a ich reakcií s oxidmi dusíka. Jeho súčasťou sú aj vysoké koncentrácie prízemného ozónu, ktorý pôsobí ako silné oxidačné činidlo, ďalej zmes uhlíkovodíkov a už spomínaných oxidov dusíka a uhlíka (CO , CO_2). Z chemického hľadiska ide o rozpad NO_2 pomocou ultrafialového slnečného žiarenia na NO a kyslíkové radikály, z ktorých v ďalších reakciách vzniká ozón (O_3).



Ozón patrí k najzávažnejším problémom znečistenia ovzdušia v Európe. Nebezpečné sú jeho dráždivé účinky najmä na sliznice dýchacích ciest a očí. Ovplyvňuje však aj imunitné mechanizmy. Okrem ozónu sa na negatívnych účinkoch fotochemického smogu podieľajú aj prachové častice nachádzajúce sa v atmosfére, CO

a organické zlúčeniny dusíka. Ako hlavný indikátor smogovej situácie sa používa peroxyacetylitrát (PAN). Práve PAN patrí medzi najtoxickejšie zlúčeniny fotochemického smogu. Vyznačuje sa výraznou fytotoxicitou a dráždivým efektom na dýchacie cesty a oči. Chemicky je to síce nestála zlúčenina, ktorá sa pôsobením tepla rozkladá, ale jej rozpad nie je dostatočne rýchly, preto je detekovateľný aj v „čistých“ oblastiach, ktoré sú značne vzdialené od veľkých mestských aglomerácií.

Cigaretový dym

Cigaretový dym je jedným z najčastejších zdrojov znečistenia ovzdušia v obytných priestoroch. Spotreba tabakových výrobkov celosvetovo stúpa, aj keď vyspelé krajiny čoraz častejšie prijímajú legislatívne opatrenia na ochranu zdravia nefajčiarov a zníženia spotreby tabaku. Je produktom spaľovania tabaku, cigaretového papiera a množstva prísad, ktoré slúžia na zlepšenie vône, rovnomerného horenia cigarety a zabránenie samozhášania. Cigaretový dym je koncentrovaný aerosol, kde 8% tvorí hmotná fáza (pevné a kvapalné častice) a zvyšných 92% tvorí plynná fáza. Chemicky je to komplex viac než 4000 látok, a to cytotoxických, antigénnych, mutagénnych, karcinogénnych, kokarcinogénnych a dráždivých.

Medzi najškodlivejšie zložky patrí nikotín, u ktorého je dokázaný škodlivý vplyv na kardiovaskulárny systém (poškodenie endotelu, vznik aterosklerózy, spazmy ciev, poruchy rytmu) a je zodpovedný tiež za vznik závislosti na fajčení. Bola dokázaná súvislosť medzi koncentráciou CO prítomného v cigaretovom dyme s kardiovaskulárnymi ochoreniami. Veľmi nebezpečné sú dechty, ktoré obsahujú viac než 60 chemických zlúčenín s potvrdenými karcinogénnymi účinkami.

4.4.3. Syndróm reaktívnej dysfunkcie dýchacích ciest a iritantmi vyvolaná astma

RADS a IIA (reactive airway dysfunction syndrom a irritant induced asthma) boli po prvýkrát opísané Brooksom a kol. v roku 1985. V oboch prípadoch ide o ochorenia podobné astme alebo forme **astmy neimunologického charakteru**, ktoré vznikajú po expozícii iritačným substanciami. Najčastejšie znečisteniny zodpovedné za vznik syndrómu reaktívnej dysfunkcie a iritantmi indukovanej astmy sú chlór, plyny rozpustné vo vode s následným poklesom pH, ako sú oxidy síry a dusíka, NH₃, rôzne chemikálie ako formaldehyd, paraformaldehyd, izokyanáty, organické prchavé látky (rozpúšťadlá), dezinfekčné, čistiace prostriedky a iné.

Na základe zhodnotenia dostupných literárnych údajov a kazuistík bolo zistené, že najčastejšími agensmi, ktoré viedli ku vzniku RADS boli chlór, toluén di-isokyanát

a oxidy dusíka. Ku expozícii iritantom došlo prevažne na pracovisku a v 60% boli postihnutí muži. Najčastejšími príznakmi RADS boli dýchavica (71%) a kašeľ (65%), medián trvania symptómov bol 13 mesiacov (6,5-43,5 mesiaca).

RADS je definovaný ako vznik symptómov podobných astme - **kašeľ, pískanie na hrudníku, pocit tlaku na hrudníku a dýchavica, ktoré vzniknú do 24 hodín od expozície iritantom u pacientov bez predchádzajúcej anamnézy respiračných ochorení**. Pri pľúcnom funkčnom vyšetrení je dokázaná obštrukcia v dýchacích cestách. U týchto pacientov býva pozitívny metacholínový bronchoprovokačný test pri súčasnom vylúčení iného závažného pľúcneho ochorenia. Definícia IIA, teda astmy indukovanej iritantmi je podobná ako u RADS s tým rozdielom, že prvé symptómy tohto ochorenia sa objavujú až po opakovaných expozíciách iritantom, zvyčajne až v priebehu niekoľkých dní, týždňov, prípadne mesiacov.

4.4.4. Pôsobenie vzdušných znečistenín – úloha neurogénneho zápalu

Dýchacie cesty sú aferentne inervované vláknami trojklaného nervu a vágu a niektoré z ich aferentných zakončení majú charakter **chemosenzorov** – detegujú prítomnosť chemických látok v ich bezprostrednom okolí.

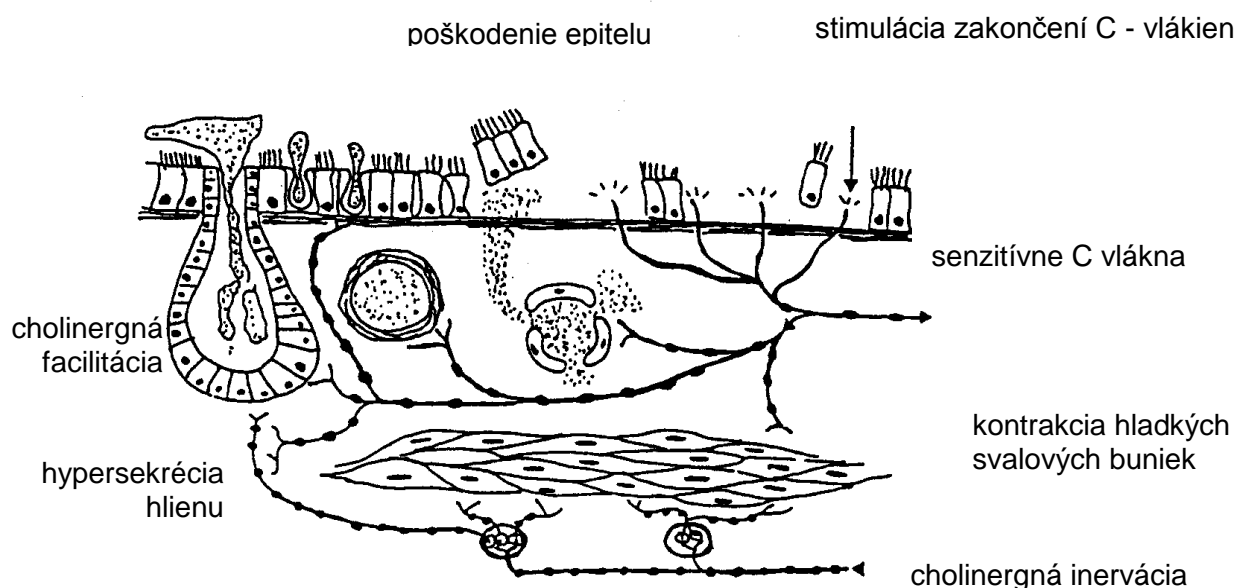
Okrem tejto skupiny nervových zakončení sa v dýchacích cestách nachádzajú aj vlákna, ktoré je možné charakterizovať ako **polymodálne nociceptory** (PMNs). Tieto nemyelinizované vlákna sú zodpovedné za generovanie signálov interpretovaných ako **iritácia/podráždenie a/alebo bolesť** v prípade potenciálneho poškodenia tkaniva **termickými, mechanickými a chemickými podnetmi**. Ich aktivácia vedie k iniciovaniu obranných a ochranných reflexov dýchacieho systému. Najčastejším typom nociceptorov sú tie, ktoré sú aktivované kapsaicínom prostredníctvom jeho receptora – transmembránového viacdoménového kationového kanála TRPV1.

V prípade nedostatočnej filtrácie znečistenín v horných dýchacích cestách sa tieto dostávajú do dolných dýchacích ciest, ktorých inerváciu zabezpečujú neuróny vágu lokalizované v nodózných a jugulárnych gangliách. Stimulácia **aferentných nodózných a jugulárnych vlákien typu C** znečisteninami, chemickými látkami, chladom, hypertonicitou, zmenou pH a podobne vedie k vzniku generátorového potenciálu a neskôr akčného potenciálu, ktorý sa ako podráždenie šíri centrálnym smerom. Súčasne ale dochádza k retrográdnemu šíreniu vzruchov po iných vetvách príslušných vlákien, pričom toto retrográdne šírenie (nazývané aj axónový reflex) (obr. č. 19) vedie k uvoľneniu neuromediátorov nazývaných **neurokiníny**. Najznámejšími neurokinínmi sú substancia P (SP), neurokinín A, neurokinín B, CGRP (calcitonin gene

related peptid), VIP (vazoaktívny intestinálny peptid) a mnohé ďalšie. Dôležité je uviesť, že tieto látky majú **silný proinflamačný potenciál** a vedú k **dilatácii ciev** a **zvýšeniu permeability cievnej steny v okolí podráždenia**, ďalej zvyšujú aktivitu **žliazok** a zasahujú ako **prohyperreaktívne faktory do regulácie bronchiálnych hladkých svalov**.

Neurokiníny majú účinky aj na imunitné bunky, pričom aktivujú imunitné bunky asociované sliznici dýchacích ciest, ktoré ďalej produkujú cytokíny a iné signálne molekuly relevantné pre zápalovú odpoveď. Niektoré z týchto látok – **neurotrofíny** - majú účinok na nervové tkanivo a pri dlhodobom zvýšení ich hladín v tkanive môže dochádzať k nadmernému rastu a vetveniu už existujúcich nervov, čím sa zvyšuje denzita nervových zakončení v tkanive, ale aj k zmene ich neurofyziologických vlastností, čo sa prejaví napríklad zvýšenou reaktivitou nervov na podnety, ktoré boli predtým podprahové.

Pri opakovanom dráždení aferentných nervov napríklad aj znečisteninami ovzdušia dochádza k vzniku tzv. **neurogénneho zápalu v tkanive** (iniciovaného nervami), ktorý má tendenciu pretrvávať, môže viesť k vzniku **hyperreaktivity dýchacích ciest**, zmene ich funkcie, ako aj zmene ich štruktúry procesom **remodelácie**. Neurogénny zápal je súčasťou patogenézy takých ochorení ako astma, alergická rinitída, CHOCHP, ale aj iných syndrémov (syndróm dráždivého kašľa), ktoré sú charakterizované vznikom hypersenzitivity a hyperreaktivity dýchacích ciest.



Obr. č. 19. Neurogénny zápal sa aktivuje prostredníctvom podráždenia aferentných nervových zakončení v sliznici dýchacích ciest a tie následne uvoľňujú neuropeptidy –

tachykiníny, ktoré majú proinflamačný potenciál a navodzujú hypersekréciu hlienu, vazodilatáciu, bronchiálnu hyperreaktivitu (bronchokonstrikciu) a rekrutáciu imunokompetentných buniek.

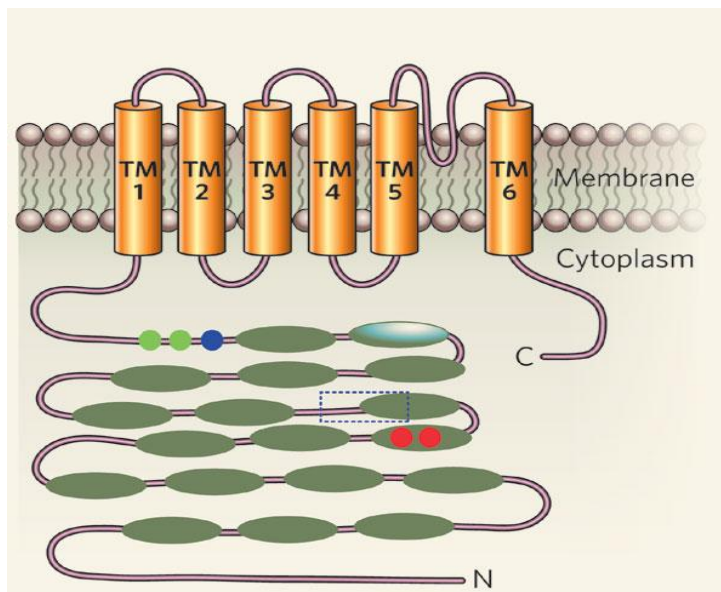
4.4.5. Molekulárne mechanizmy účinku vzdušných znečistenín

Znečistenie ovzdušia zahŕňa heterogénnu skupinu látok, pričom všetky majú podobný efekt na dýchacie cesty. A to je **pocit iritácie, podráždenia, kašeľ, hypersekrécia a u vnímavějších jedincov môže viesť k vzniku dýchavice, či pocitu tlaku na hrudníku**. Nedávno bol pomocou farmakologických experimentov identifikovaný receptor – iónový kanál, ktorý je relevantný pre väčšinu vzdušných znečistenín.

Tento iónový kanál patrí do rodiny TRP katiónových kanálov, člen A1 (TRPA1). TRPA1 je podobne ako TRPV1 exprimovaný na aferentných senzitívnych neurónoch, včítane neurónov inervujúcich dýchacie cesty. To znamená, že aktivácia TRPA1 má podobné účinky ako stimulácia TRPV1 receptorov. Ich spoločným agonistom je alicin – pálivý výťažok z cesnaku, inak je TRPA1 kanál aktivovaný prostredníctvom svojich selektívnych agonistov, ako sú napríklad **cinamonaldehyd** (obsiahnutý v škorici), **allylisothiocyanát** (obsiahnutý v horčici alebo chrene). Ďalšími agonistami TRPA1 kanála sú lipidy, chlór, akroleín a niektoré endogénne produkty ako leukotriény a prostaglandíny. Vlastnosti, ktoré má TRPA1 kanál, dokonale vyhovujú požiadavkám na **receptor pre iritanty v dýchacích cestách**, ako to dokázali imunohistochemické a elektrofyziologické štúdie. TRPA1 nie je citlivý len na elektrofilné molekuly, ale je tiež aktivovaný látkami s oxidačným potenciálom ako hypochlorid či chlór, čo je bežná chemikália používaná v priemysle, ale aj na dezinfekčné účely. Ďalej TRPA1 aktivuje peroxid vodíka, iné kyslíkové a dusíkové radikály, produkty oxidačného stresu (2-oxononenal, 4-oxononenal) ako aj ďalšie reaktívne molekuly, napríklad akroleín pochádzajúci z cigaretového dymu, organické rozpúšťadlá, izotiokyanáty, formaldehyd, paraformaldehyd a iné. Ako je možné, že jeden receptor dokáže pokryť také široké spektrum molekúl?

Nové štúdie zamerané na štruktúru tohto receptora vysvetľujú diverzitu receptora a jeho schopnosť sa aktivovať v prítomnosti širokého spektra molekúl. Tieto štúdie uvádzajú, že TRPA1 je aktivovaný prostredníctvom **kovalentnej modifikácie proteínu, tvoriaceho kanál**. Ako je zrejmé z prehľadu agonistov TRPA1 kanála, všetko sú to pomerne nestabilné látky, vysoko reaktívne v prostredí, v ktorom sa vyskytujú a reagujú veľmi rýchlo s lipidmi, proteínmi, či nukleovými kyselinami. Pre každú jednotlivú molekulu agonistická aktivita závisí od jej schopnosti kovalentne

modifikovať bielkovinu tvoriacu TRPA1 kanál (*obr. č. 20*). V prípade vzdušných nečistôt, ktoré sa dostávajú do dýchacieho systému, pri každom ďalšom nádychu sa dostáva do dýchacích ciest vyššie množstvo znečistenín, a tento kumulatívny efekt vedie k robustnej aktivácii TRPA1 a vzniku pocitu podráždenia, iritácie dýchacích ciest aj pri nízkych koncentráciách vzdušných nečistôt v pracovných, či obytných priestoroch. Keď už je raz kanál kovalentne modifikovaný, môže jeho aktivita pretrvávať aj v prípade, že príslušný iritant už nie je vo vzduchu prítomný.



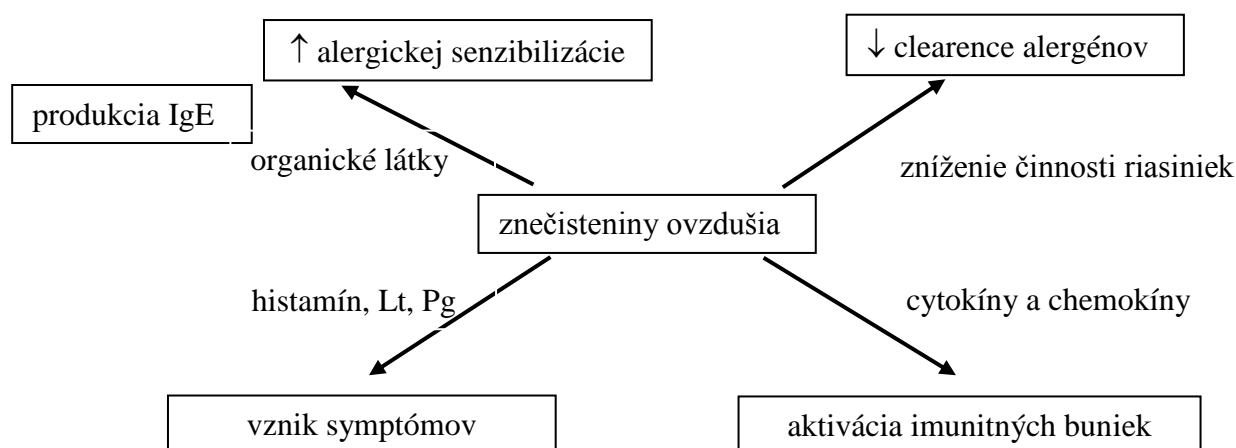
Obr. č. 20. Štruktúra a transmembránové usporiadanie TRPA1 kanála.

4.4.6. Dôsledky inhalácie škodlivín pre respiračný systém

Senzitívne nervy v dýchacích cestách reagujúce na prítomnosť vzdušných znečistenín vyvolávajú celý rad reakcií.

1. V prvom rade je potrebné zdôrazniť, že expozícia škodlivinám prítomným vo vdychovanom vzduchu vedie k iniciovaniu **obranných a ochranných reflexov dýchacích ciest**, ako je apnoe, kýchanie, či kašeľ.
2. Ďalej dochádza na základe aktivácie senzitívnych nervov k retrográdnemu vyplaveniu tachykinínov (**aktivácii neurogénneho zápalu**) a nakoniec zvýšeniu toku parasympatikových cholinergných eferentných impulzov. Uvedené mechanizmy sú zodpovedné za vznik väčšiny symptómov nasledujúcich expozíciu znečisteninám, ako pocit iritácie, niekedy až dýchavice, kýchanie, kašeľ, slzenie a zvýšenie sekrécie v dýchacích cestách.

3. Bolo dokázané, že následkom expozície znečisteninám dochádza v dýchacích cestách k **náboru a aktivácii imunokompetentných buniek**, neutrofilov, ale aj eozinofilov.
4. Ďalej dochádza k zníženiu riasinkovej aktivity, čo môže byť nebezpečné hlavne v prípade, že súčasne dochádza k nadprodukcii hlienu so zhoršenými visko – elastickými vlastnosťami. Tým sa závažne naruší mukociliárny transport v dýchacích cestách, ktorý je dôležitým nereflexným obranným mechanizmom dýchacích ciest.
5. Dlhodobá expozícia môže viesť k poškodeniu epitelu a jeho metaplázii.
6. Tiež bol dokázaný vzťah medzi znečistením ovzdušia a incidenciou alergických ochorení dýchacieho systému ako aj všeobecne respiračnou morbiditou.



4.5. Nazobronchiálny reflex

Ďalším mechanizmom, ktorý môže ovplyvniť funkciu dolných dýchacích ciest u pacientov s rinosinusopatiami, je **nazobronchiálny reflex**. Ide o neprimeranú bronchomotorickú odpoveď hladkého svalu priedušiek na stimuláciu aferentných nervových zakončení v nosovej sliznici rôznymi druhmi podnetov.

Existencia a klinické aplikácie nazobronchiálneho reflexu sú zdrojom mnohých názorových rozdielností. Tento trigemino – vágový mechanizmus bol študovaný viacerými autormi, pričom niektorí autori zaznamenali po stimulácii aferentných nervových zakončení v nose vznik **bronchokonstrikcie**, iní **bronchodilatácie**, prípadne žiadnej zmeny v celkovom odpore dýchacích ciest. Typický je vznik bronchokonstrikcie

ako súčasti ponáracieho (Kratschmerovho) reflexu. Niektorí autori paradoxne uvádzajú výsledky, ktoré spochybňujú možnosť akýchkoľvek reflexných trigemino – vágových interakcií.

Ak stimulácia trigeminálnych nervových zakončení pôsobí v dolných dýchacích cestách bronchokonstrikčne, tento proces sa nemusí klinicky prejavíť u zdravých jedincov, avšak mohol by mať dôsledky u pacientov s prieduškovou hyperreaktivitou, pacientov s astmou, či CHOCHP. Bronchokonstrikcia na úrovni periférnych dýchacích ciest môže viesť k hypoventilácii príslušných alveolárnych jednotiek, pocitu tlaku na hrudi a dyspnoe. V literatúre nie sú údaje priamo o tom, že by stimulácia trigeminálnych zakončení v nosovej sliznici vyvolala závažnú bronchokonstrikciu manifestujúcu sa wheezingom u dospelých, či detí.

Môže existencia nazobronchiálneho reflexu ovplyvniť prítomnosť kašľa, respektíve ho vyvolať? Je známe, že zmena tonusu hladkej svaloviny dýchacích ciest nemení prah dráždivosti nervových zakončení zodpovedných za vznik kašľa. Nepredpokladá sa, že by bronchokonstrikcia bola primárne príčinou kašľa, je však pravdepodobné, že oba uvedené reflexné mechanizmy sa môžu navzájom ovplyvňovať **na periférnej ako aj centrálnej úrovni**. Pri zúžení dýchacích ciest môže dochádzať k modulácii aktivity aferentných nervových zakončení v tracheobronchiálnom strome, ktoré sa podieľajú na vzniku kašľa a taktiež je tu možnosť pre synergistické účinky na úrovni **nucleus tractus solitarii**, kde dochádza ku konvergencii vlákien zodpovedných za bronchokonstrikciu a kašeľ.

Niektorí autori hľadajú vysvetlenie zvýšenia bronchiálnej reaktivity pri ochoreniach nosovej a prínosových dutín v kombináciách pôsobiacich patomechanizmov. Brugman a spolupracovníci v štúdiu na zvieracom modeli demonštrovali vzostup bronchiálnej reaktivity na inhaláciu histamínu u králikov s patologickým procesom lokalizovaným v nosovej dutine a prínosových dutinách len v tom prípade, ak bol králik obrátený hlavou hore. V polohe, ktorá neumožňovala zatečenie sekréту z nosovej dutiny do dýchacích ciest (dolu hlavou) ku zmenám reaktivity nedochádzalo.

Z výsledkov niektorých štúdií vyplýva, že v ovplyvnení bronchiálneho tonusu z nosovej dutiny má dôležité miesto larynx. Postnasal dripping môže permanentne stimulovať receptory laryngu, pričom odpoveďou na toto dráždenie je bronchokonstrikcia. Prečo však k zmenám celkovej pľúcnej rezistencie dochádza aj u laryngektomovaných pacientov, táto hypotéza nevysvetľuje.

Z klinických štúdií je známe, že pacienti s alergickou rinosinusopatiou majú zvýšenú bronchiálnu reaktivitu, čo môže byť dôsledkom propagácie zápalu z nosa do dolných dýchacích ciest, tak, že tieto zápalové zmeny v dolných dýchacích cestách nie sú zatiaľ klinicky rozpoznateľné – hovoríme, že **prebiehajú na subklinickej úrovni**, avšak dajú sa odhaliť špecializovanými vyšetrovacími postupmi, ako je bronchoprovokačný test alebo bronchoalveolárna laváž, či vyšetrenie indukovaného spúta, ktoré odhalí prítomnosť zápalových buniek v dolných dýchacích cestách bez klinických symptómov a znakov zápalu.

4.6. Propagácia zápalu z nosovej dutiny

Ochorenia nosovej dutiny alergickej etiológie predstavujú veľmi silný rizikový faktor pre neskorší vznik prieduškovej astmy. Popri astme môže byť pre týchto pacientov problémom i chronický kašeľ. Asociácia alergickej rinitídy a astmy vedie často k úvahám o tom, že ide o jeden patologický proces, ktorý postihuje rozdielne časti respiračného systému – nosovú dutinu s manifestáciou alergickej rinitídy a priedušky s manifestáciou eozinofilnej bronchitídy alebo prieduškovej astmy. Tento predpoklad však nebol definitívne potvrdený, hoci obe tieto ochorenia sú silne podmienené rodinnou anmnézou, asociované s eozinofiliou v krvi, zvýšenou hladinou plazmatických hladín IgE a potenciované expozíciou rôznym aeroalergénom.

Okrem zápalu alergickej etiológie tu môže zohrávať úlohu i neurogénny zápal v dýchacích cestách ako i pretrvávajúce určitého stupňa zápalovej aktivity po prekonaní infekčného ochorenia dýchacieho systému (postinfectious cough). Zmeny svedčiacie pre zápalový proces v dolných dýchacích cestách pacientov s ochorením nosa a prínosových dutín sa môžu v krátkom časovom horizonte klinicky manifestovať (kašeľ, produkcia nadmerného množstva spúta s následnou expektoráciou), ale môžu prebiehať aj na subklinickej úrovni - neprejavujú sa subjektívnou symptomatológiou a objektívnymi znakmi a je možné ich zistiť len špeciálnymi vyšetrovacími postupmi (BAL, vyšetrením indukovaného spúta, atď.) V tomto prípade kašeľ môže vznikáť dráždením nervových zakončení v laryngu a dolných dýchacích cestách diskretnými zápalovými zmenami v sliznici pacienta s klinicky manifestnou rinitídou alergickej, či inej etiológie.

Propagácia zápalu z nosovej dutiny do dolných dýchacích ciest je možná dvoma spôsobmi. Prvý z nich je propagácia zápalu cestou dýchacieho stromu. Predstava, často evokovaná lekármi 1. kontaktu i pacientom samotným, že zápalové bunky sa dostávajú distálnejšie do dýchacích ciest vplyvom gravitácie je veľmi častá a v podstate logická.

Pritom nemusí ísť o presun hlienu (postnasal drip). Táto zápalová aktivita sa klinicky môže prejaviť ako zmenená citlivosť kašľového reflexu.

Druhou možnosťou je propagácia zápalu z nosovej dutiny cestou systémovej cirkulácie. Pri zápale nosovej dutiny môže dochádzať v nosovej sliznici k resorpcii látok, ktoré pôsobia ako spazmogény na hladkú svalovinu dolných dýchacích ciest (napríklad histamín) alebo k infiltrácii sliznice dolných dýchacích ciest stimulovanými imunokompetentnými bunkami v rámci SIRS (systemic inflammatory response syndrom) (hlavne eozinofilmi), čo je sprevádzané aj eozinofíliou.

4.7. Nervové mechanizmy podieľajúce sa na modulácii kašľa u subjektov s rinosinusopatiou

Principiálne, všetky doteraz uvedené mechanizmy – aspirácia, šírenie zápalu systémovou cestou, nasobronchiálny reflex, či nedostatočná filtrácia škodlivín môžu svojím vplyvom na dolné dýchacie cesty ovplyvniť aj kašľový reflex, ktorého „receptory“ sa nachádzajú v sliznici laryngu a dýchacích ciest. Ide o nervové zakončenia neurónov vágu, ktorých telá sú lokalizované v nodóznom a jugulárnom gangliu vágu. Tieto nervové zakončenia sú citlivé na exogénne látky s iritačným účinkom (chemikálie), ale aj endogénne produkované látky ako zápalové mediátory a tachykiníny. Okrem týchto mechanizmov – vplyvov na dolné dýchacie cesty a larynx, existujú aj poznatky, ktoré poukazujú na možné centrálné interakcie medzi aferentnými vstupmi z trigeminálnych aferentných neurónov a „generátora kašľového vzoru“ v mozgovom kmeni.

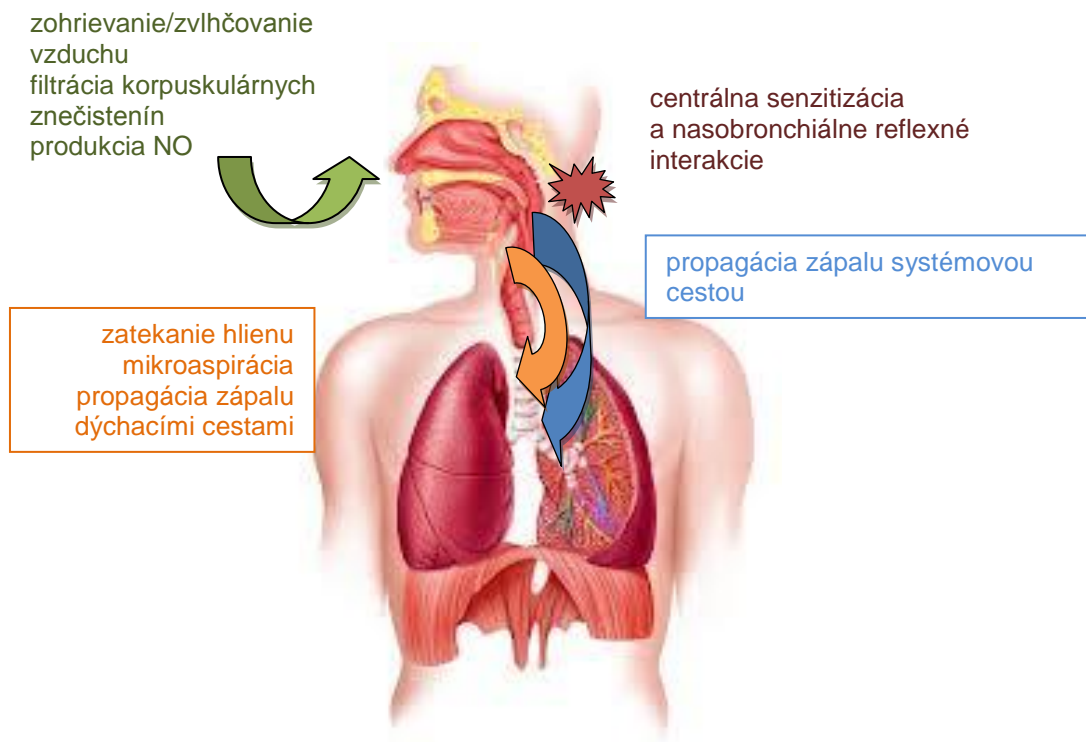
Viaceré štúdie potvrdzujú, že nie je možné vyvolať kašeľ stimuláciou aferentných nervových zakončení v sliznici nosa, avšak stimulácia nociceptorov nosovej sliznice výrazne zasahuje do modulácie kašľového reflexu. Konkrétne stimulácia nociceptívnych nervových zakončení v nosovej sliznici kapsaicínom alebo agonistami TRPA1 kanála (nociceptívny podnet) vedie k zosilneniu kašľovej odpovede. V experimente na zvierati sa zvyšuje počet kašľových nárazov a sila kašľového expíria a v štúdiách u dobrovoľníkov sa znižuje kašľový prah a zvyšuje sa celkový počet zakašľaní, ktoré vyšetровaní dosiahnu počas kašľového provokačného testu. Táto **up-regulácia má svoj logický význam** – v prípade, že aferentné nervové zakončenia v nose sú dráždené noxickými podnetmi – môže to znamenať, že vo vdychovanom vzduchu sa nachádza potenciálne škodlivá noxa a preto je potrebné zvýšiť pohotovosť – vybaviteľnosť a silu ďalších obranných mechanizmov (aj kašľa).

Na druhej strane, akumulujú sa aj poznatky, že kašeľ môže byť aj inhibovaný počas stimulácie iných typov aferentných nervových zakončení v nosovej sliznici. Napríklad intranazálne podanie mentolu, eukalyptolu alebo tymolu (čo sú zložky bežne dostupných prípravkov na symptomatickú liečbu bežného prechladnutia a kašľa) inhibuje kašľovú odpoveď.

Látky aplikované do nosovej dutiny, ktoré majú aj potenciál stimulovať olfaktorický systém pravdepodobne tiež zasahujú do tejto regulácie. Príjemné vône – mentol, eukalyptol, tymol **inhibujú nutkanie na kašeľ** v štúdiu u probandov a nepríjemné vône (allylisothiocaynát – z horčice, chrenu a wasabi) modulujú kašľovú odpoveď opačne.

Pri zápalových ochoreniach nosovej sliznice dochádza k produkcii celého radu mediátorov ako je histamín, bradykinín, prostaglandíny či leukotriény, ktoré sú potentnými aktivátormi aferentných nervov v nosovej sliznici. Rovnako expozícia nosovej sliznice vzdušným nečistotám stimuluje aferentné trigeminálne vlákna prostredníctvom TRPA1 receptora, ale aj iných mechanizmov. V dôsledku aktivácie nervov táto aferentná informácia prechádza do *nc. spinalis n. trigemini* – senzitívneho trigeminálneho jadra, avšak časť týchto vlákien končí aj v nTs – čo predstavuje „vstup“ do generátora kašľového vzoru. Pri **konvergencii (zbíhaní)** aferentných vstupov dochádza k tomu, že kašeľ, ktorý vzniká, je silnejší, častejší a vzniká aj na podnety, ktoré sú u inak zdravých jedincov podprahové. **Zvýšenie frekvencie kašľa, sily kašľového exspíria a posunu prahu pre kašeľ je odrazom tzv. neuroplasticity.**

Takto je možné vysvetliť vznik kašľa u pacientov, ktorí majú patologický proces lokalizovaný primárne mimo dolných dýchacích ciest, napríklad u pacientov s ochoreniami pažeráka.



Obr. č. 19. Sumarizuje vzájomné vzťahy horných a dolných dýchacích ciest, predovšetkým mechanizmy, ktoré pri dysfunkcii nosovej dutiny môžu ovplyvňovať funkciu dolných dýchacích ciest.

Kontrolné otázky

1. Charakterizujte negatívne účinky chladu na respiračný systém, aké mechanizmy sa uplatnia pri poškodení dolných dýchacích ciest v prípade obštrukcie nosovej dutiny?
2. Aké sú možnosti pre šírenie zápalu z nosovej dutiny do dolných dýchacích ciest? Charakterizujte ich.
3. Ktoré hlavné kategórie vzdušných znečistenín poznáte?
4. Aké sú účinky a mechanizmus účinkov vzdušných znečistenín na sliznicu dýchacích ciest?
5. Charakterizujte nasobronchiálny reflex
6. Čo je neurogénny zápal a aká je jeho úloha pri vzniku a progresii ochorení respiračného systému?

Referencie pre kapitolu

- Bardin PG, Van Heerden BB, Jobert JR:** Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990, 86: 82-88.
- Barnes PJ:** Neurogenic inflammation in the airways. *Respir Physiol* 2001, 125: 145-154.
- Bonham AC, Chen CY, Mutoh T, Joad JP:** Lung C – fiber CNS reflex: role in the respiratory consequence of extended environmental tobacco smoke exposure in guinea pigs. *Environ Health Aspect* 2001, 109, suppl 4, 573- 578.
- Braat JPM, Mulder PG, Fokkens WJ, van Wijk RG, Rijntjes E:** Intranasal cold dry air is superior to histamine challenge in determining the presence and degree of nasal hyperreactivity in nonallergic noninfectious perennial rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 1748-1755.
- Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA:** Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest*, 1987, 91: 824-830.
- Brugman SM, Larsen GL, Henson PM, Honor J, Irwin CG:** Increased lower airway responsiveness associated with sinusitis in a rabbit model. *Am Rev Respir Dis* 1993, 147:
- Busse W:** Epidemiology of rhinitis and asthma. *Eur Respir Rev* 1997, 7:47: 284-285
- Canning BJ, Reynolds SM, Mazzone SB:** Multiple mechanisms of reflex bronchospasm in Guinea pigs. *J Appl Physiol* 2001, 91, 2642-2653.
- Carr MJ, Hunter DD, Jacoby DB, Undem BJ:** Expression of tachykinins in nonnociceptive vagal afferent neurons during respiratory viral infection in guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165: 1071-1075.
- Cole P:** Physiology of the nose and paranasal sinuses. *Clin Rev Allergy Immunol* 1998,16: 33-51.
- Corren J:** Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99: 781-786.
- Curley FJ, Irwin RS, Pratter MR, Stiess DH, Doern GV, Vernaglie PA, Larkin AB, Baker SP:** Cough and the common cold. *Am Rev Respir Dis* 1988, 138: 305 – 311.
- Gaga M, Vignola AM, Chanez P:** Upper and lower airways: similarities and differences. *In*.
- Chen CY, Bonham AC, Schelegle ES, Gershwin LJ, Plopper CG, Joad JP:** Extended allergen exposure in asthmatic monkeys induces neuroplasticity in nucleus tractus solitarius. *J Allergy Clin Immunol* 2001, 108, 557-562.
- Irwin RS, Richter JE:** Gastroesophageal reflux and chronic cough. *Am J Gastroenterol* 2000, 95,suppl 8: 9-14.
- Lamblin C, Briche A, Perez T, Darras J, Tonnel AB, Wallert B:** Long – term follow up of pulmonary function in patients with nasal polyposis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161: 406-413.

- Levi LR, Tyler GR, Olson LG, Saunders NA:** Lack of airway response to nasal irritation in normal and asthmatic subjects. *Aus Nz J Med* 1990, 20:578-582.
- Littel NT, Carlisle CC, Millman RP, Braman SS:** Changes in airway resistance following nasal provocation. *Am Rev Respir Dis* 1990, 141:580-583.
- Mazzone SB, Canning BJ:** Plasticity of the cough reflex. *Eur Respir Rev* 2002a, 12:236-242.
- O'Connel F, Thomas VE, Studham JM, Pride NB, Fuller RW:** Capsaicine cough sensitivity increases during upper respiratory infection. *Respir Med* 1996, 90:279-286.
- Plaschke PP, Jansom CH, Nerrman E, Bjornsson E, Ellbjär S, Järvholm B:** Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and relationships with atopic sensitization and smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162: 920-924.
- Kotaru C, Hejal RB, Finigan JH:** Influence of hyperpnea on airway surface fluid volume and osmolality in normal humans. *J Appl Physiol* 2002; 93:154-160.
- Cruzz AA, Togias A:** Upper airway reaction to cold air. **Current allergy and asthma reports** 2008; 8 (2):111-117.
- Koskela H, Tukiainen H.** Facial cooling, but not nasal breathing of cold air, induces bronchoconstriction: a study in asthmatic and healthy subjects. *Eur Respir J* 1995;8:2088-93.
- Braat JPM, Mulder PG, Fokkens WJ, van Wijk RG, Rijntjes E.** Intranasal cold air is superior to histamine challenge in determining the presence and degree of nasal hyperreactivity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: 1748-1755.
- Xing H, Ling XJ, Chen M, Johnson RD:.** TRPM8 mechanisms of autonomic nerve response to cold in respiratory airways. *Mol Pain* 2008; 4,22,doi: 10.1186/1744-8069-4-2210. 8.
- McKemy DD.** How cold is it? TRPM8 and TRPA1 in molecular logic of cold sensation. *Mol Pain* 2005, 1:16.doi:10.1186/1744-8069-1-16.
- Johansson A, Bende M, Millqvist E, Bake B.** Nasobronchial relationship after cold air provocation. *Respir Med* 2000;94:1119-1122.
- Koren HS, Devlin RB.** Human upper respiratory tract responses to inhaled pollutants with emphasis on nasal lavage. *Ann NY Acad Sci* 1992; 641: 215-224
- Leopold DA.** Pollution, the nose and sinuses. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 106: 713-719.
- Lipman M, Schlesinger RB.** Toxicological bases for the setting of health- related air pollution standards. *Annu Rev Public health* 2000; 21:309-333.
- Benninger MS.** The impact of cigarette smoking and environmental tobacco smoke on nasal and sinus disease: review of the literature. *Am J Rhinol* 1999; 13: 435- 437.
- Bautista DM, Jordt SE, Nikai T, Tsuruda PR, Read Aj, Poblete J, Yamoah EN, Basbaum A, Julius D.** TRPA1 mediates the inflammatory action of environmental irritants and proalgesic agents. 2006; *Cell*, 124:1269-1282

Gerhold KA & Bautista DM. TRPA1: irritant receptor of the airways. *J Physiol* 2008, 586.14, 3303

Hinman A, Chuang HH, Bautista DM, Julius D. TRP channel activation by reversible covalent modification. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:195664-19568

Bessac BF, Sivula M, von Hehn CA, Caceres AI, Escalera J, Cohn L, Jordt SE. TRPA1 is a major oxidant sensor in murine airway sensory neurons. *J Clin Invest* 2008; 118: 1899-1910

Shakeri MS, Dick FD, Ayres JG. Which agents cause reactive airway dysfunction syndrome? A systemic review. *Occupational Medicine* 2008, 58:205-211.

Zoznam a zdroje použitých obrázkov

Obr. č. 1. Pohľad na laterálnu stenu nosovej dutiny, zdroj:

<http://www.edoctoronline.com/medical-atlas.asp?c=4&id=21657&m=1&p=3&cid=1050&s=>

Obr. č. 2. Frontálny pohľad na nosovú dutinu a prínosové dutiny, zdroj:

<http://www.entconsent.co.uk/ENTcons/nasalsinusespicture.html>

Obr. č. 3. Štruktúra nosovej sliznice, zdroj:

<http://www.humpath.com/spip.php?article6669>

Obr. č. 4. Priebeh vetiev trojkľaného nervu, zdroj:

<http://www.guardian.co.uk/lifeandstyle/2011/oct/17/mapping-the-body-trigeminal-nerve>

Obr. č. 5. Schematické znázornenie inervácie nosovej sliznice, zdroj:

Widdicombe 1986, Nasal Physiology, [Clin Chest Med](#). 1986 Jun;7(2):159-70.

Obr. č. 6. Cievne zásobenie nosovej sliznice, zdroj:

<http://www.oganatomy.org/projanat/gross/26/four.htm>

Obr. č. 7. Schematické znázornenie jednotlivých cievnych štruktúr, zdroj:

[Acta Physiol Scand](#). 1988 Jan;132(1):83-90. [Lacroix JS](#), [Stjärne P](#), [Anggård A](#), [Lundberg JM](#) : Sympathetic vascular control of the pig nasal mucosa:

Obr. č. 8. Mechanizmy vedúce k hypersekrécii nosovej sliznice (vlastný obrázok)

Obr. č. 9. Prúdenie vzduchu v nosových prieduchoch, zdroj:

<http://www.studyblue.com/notes/note/n/an3-07-nasal-cavity-parasinuses-and-nasopharynx/deck/1201048>

Obr. č. 10. Zohrievanie vdychovaného vzduchu pri prechode nosovými prieduchmi

http://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=3199825_CTO-09-08-g-001&query=the&fields=all&favor=none&it=none&sub=none&uniq=0&sp=none&req=4&simCollection=3151997_e-67-o1643-fig1&npos=5&ppt=3

Obr. č. 11. Význam ciev a povrchovej tekutiny v ohrievaní a zvlhčovaní vzduchu

zdroj: http://www.emptynosesyndrome.org/turbيناتes_tutorial7.php

Obr. č. 12. Princíp impakcie vzdušných znečistenín, zdroj:

http://www.emptynosesyndrome.org/turbinates_tutorial8.php

Obr. č. 13. Mukociliárny transport v horných dýchacích cestách, zdroj:

http://cmulnx4.unige.ch/sites_hotes/dm/kartagener/The_disease.html

Obr. č. 14. Alergická rinitída, zdroj: <http://www.thehealthsuccesssite.com/your-health-online-facing-allergic-rhinitis.html>

<http://www.thehealthsuccesssite.com/your-health-online-facing-allergic-rhinitis.html>

Obr.č. 15: Prehľad najčastejších rizikových a etiologických faktorov vyvolávajúcich ochorenia nosovej sliznice, zdroj:

Obr. č. 16. Koncept vzniku chronických ochorení dýchacieho systému, vlastný obrázok

Obr. č. 17: Lokálna dôsledky zápalových procesov v nose, zdroj:

<http://www.umm.edu/patiented/articles/000624.htm>

Obr. č. 18: Prehľad kanálov rodiny TRP a ich prírodných ligandov, zdroj:

http://www.nature.com/nrd/journal/v6/n5/fig_tab/nrd2280_F3.html

Obr. č. 19. Neurogénny zápal, zdroj:

Peter Barnes 2001, Neurogenic inflammation,, Respir Physiol Neurobiol, 2001,

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034568700002103>

Obr. č. 20. Štruktúra a transmembránové usporiadanie TRPA1 kanála.

<http://www.nature.com/nature/journal/v445/n7127/images/nature05565-f2.2.jpg>