

# Prosjektoppgave medisin

Henrik Vogt

## Nervus vagus og inflammasjon

En litteraturstudie

2007

## Innhold

Abstract	s. 3
Introduksjon	s. 4
Metode	s. 7
Anatomisk grunnlag	s. 7
Vagus som inflammasjonssensor	s. 8
Andre signalveier til CNS enn vagus	s. 11
Integrasjon i sentralnervesystemet	s. 12
Andre signalveier enn vagusnerven fra CNS til periferi	s. 13
Vagus som inflammasjonsregulator	s. 14
Diskusjon og behandlingsmuligheter	s. 15
Referanser	s. 19

## Abstract

De siste årene har gitt mye ny kunnskap om et omfattende samspill mellom hjernen og immunforsvaret. Denne oversiktsartikkelen fokuserer på rollen vagusnerven (CN X) spiller i denne interaksjonen. Vagusnerven sanser inflammatoriske cytokiner perifert i vevene, og sender signaler til sentralnervesystemet. Nerven fører også signaler fra sentralnervesystemet (CNS) til inflammasjonsstedet og demper betennelse. Sistnevnte funksjon har fått navnet den kolinerge antiinflammatoriske reaksjonsvei (cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP). Kretsen av signaler fra perifere vev til CNS og ut igjen til periferien har fått navnet den inflammatoriske refleks. Denne nye innsikten gir bedre forståelse av hvordan hjernen kontrollerer inflammasjon og utsikt til nye behandlingsmuligheter ved både akutte og kroniske inflammatoriske sykdommer.

## Introduksjon

Spørsmålet som forsøkes besvart i denne artikkelen er hvordan vagusnerven sanser inflammasjon, signaliserer hjernen om denne og fungerer som en bærer av hjernens dempende kontroll av inflammasjonen. Kunnskap om dette kan bli viktig for å kunne påvirke vagusaktivitet for å forebygge og behandle inflammatorisk sykdom. Artikkelen er ment som en innføring i disse nyoppdagete, vagale funksjonene som ennå ikke er kjent for de fleste norske leger. Et bakenforliggende, og mer omfattende spørsmål som delvis også forsøkes belyst, er hvordan sinn og psyke kan påvirke immunforsvaret og gi helse og sykdom<sup>2,3</sup>.

Tanken om at hjernen og immunforsvaret påvirker hverandre gjensidig er gammel og anerkjent blant leger. Men hvordan samspillet skjer har man visst lite om.

Sent på 1800-tallet postulerte psykolog, William James at følelser kan påvirkes av viscerale, ubevisste sanseinntrykk<sup>4</sup>, og som et motsvar til hvordan hjernen kan påvirke kroppen demonstrerte Metalnikov og Chorine i 1926 at en immunrespons kan kondisjoneres på en klassisk pavlovsk måte<sup>1,5,6</sup>. Stress kan påvirke immunforsvaret<sup>7,8</sup>, og ablasjon av ulike hjerneområder kan både øke og svekke immunresponser<sup>1</sup>. I 1977 ble det klart at perifere immunresponser kan endre fyringsaktiviteten i nevroner i hjernen<sup>9</sup>. Etter flere oppdagelser de siste 15-20 årene er flere nye sammenhenger belyst, og det hersker liten tvil om at nervesystemet og immunsystemet påvirker hverandre gjensidig.

Under sykdom og inflammasjon utløser hjernen tiltak som sykdomsoppførsel med anhedoni, sosial isolasjon og redusert mat- og vanninntak, slow-wave-søvn, hyperalgesi og akutfasereaksjoner som feber<sup>10,11</sup>, produksjon av akutfaseproteiner og betennelseskontroll der ulike mekanismer demper utskillelse av proinflammatoriske stoffer.

Hjernen orkestrerer altså endringer i fysiologi, opplevelse av verden og adferd ved perifer immunaktivering. Men for å kunne foreta disse forandringene må hjernen motta signaler fra periferien om *at* en immunologisk prøvelse er i emning. Hvordan?

Det har lenge vært antatt at immunsystemet i tillegg til forsvarsfunksjonene har en oppgave som en slags sjette sans, og i 1984 ble det foreslått at immunforsvaret i møtet med slike sykdomsstimuli produserer stoffer som kan sanses og varsle hjernen om kroppens motstandere<sup>1,12-17</sup>. Ikke smak, lukt, berøringssans, syn eller hørsel, men en inflammasjonssans som kan oppdage for eksempel virus, bakterier, kreftsvulster og andre antigener.

De første signalveiene man fant fra periferi til hjerne var humorale. Cytokiner virker da som hormoner og transporteres med blodet til hjernen<sup>18-20</sup>. Det ble først antatt at signaleringen til hjernen kun var humoral, men hjernen så ut til å få beskjed selv om konsentrasjonen av cytokiner ikke nådde hjernen<sup>21</sup>. Det måtte altså være en annen signalvei, og afferente nerveendinger ble på første halvdel av 1990-tallet postulert å kunne virke som sensorer for inflammasjon. Nervus vagus (CN X), som har fått navn for sitt vidtvandrende forløp, har på grunn av sin anatomi blitt sett på som en sannsynlig kandidat.

At vagus faktisk har en slik sensorisk funksjon er nå klart<sup>15,22</sup>. Immunstimuli aktiverer vagale sensoriske nevroner<sup>18,23-26</sup>, og denne funksjonen forklares videre i denne artikkelens første del. Humorale signalveier er ikke fokus for denne artikkelen, men beskrives likevel kort senere.

Når de afferente signalene fra vagus har nådd CNS, brukes de til å koordinere kroppens immunrespons. De samordnes i hjernestammen med signaler fra andre, høyere hjernestrukturer. Dette åpner for at høyere hjernesentra, også på kortikalt, bevisst nivå, kan påvirke inflammasjon<sup>27</sup>.

Inflammasjon er en normal reaksjon på forrykket homeostase forårsaket av infeksjon, slitasje og traumer. Verten responderer med en kompleks serie immunreaksjoner for å nøytralisere invaderende patogener, reparere skadet vev og fremme tilheling<sup>28</sup>. Immunforsvaret deles inn i det medfødte og adaptive immunforsvaret<sup>29</sup>. Vagusfunksjonene som beskrives i denne artikkelen, påvirker hovedsakelig det medfødte, raskt fungerende forsvaret, men forbindelser mellom vagus og det adaptive immunforsvaret er også sannsynlig<sup>15</sup>.

Cytokiner er signalmolekylene i kroppens forsvar mot skade og infeksjon. Disse hormonlignende stoffene produseres av immunceller, og enten fremmer eller demper inflammasjon. Eksempler på proinflammatoriske cytokiner er tumor necrosis factor (TNF), interleukin (IL)-1, IL-6 og high mobility group box 1 (HMGB1)<sup>20,30</sup>.

Disse er helt nødvendige for at kroppen ikke skal bukke under for patogener, men inflammasjon er også et tveegget sverd. Hvis den er for svak, får vi immunsviktsykdommer eller kreft<sup>31,32</sup>, mens ”for mye av det gode” – en overproduksjon av cytokiner – gir patologi<sup>33-37</sup>. Vi får vevsskade, autoimmune sykdommer og akutt kan betennelsesmediatorene komme over i blodstrømmen og gi systemisk inflammasjon, sepsis og død<sup>38</sup>. Overproduksjon av TNF er for eksempel assosiert med sjokk, vevsskade, artritt, inflammatorisk tarmsykdom, IL-1 med feber, artritt, psoriasis, interferon (IFN) $\alpha$  med feber, depresjon og sykdomsadfærd og HMGB1 med sepsis, artritt og sykdomsadfærd<sup>22</sup>. Blokkerer man IL-1 med IL-1-reseptorantagonister, forhindrer man for eksempel forsvarsmekanismer som feber.

Inflammasjon blir derfor strengt kontrollert.

Verten demper og balanserer selv inflammasjonen lokalt med anti-inflammatoriske faktorer som cytokinene IL-10 og IL-4, IL-1-reseptorantagonister og transforming growth factor (TGF) $\beta$ .

Det er også oppdaget sentralt styrte mekanismer som demper immunforsvarets kraft. Aktivisering av hypothalamus-hypofyse-binyre (HPA)-aksen fører til frigjøring av kortikosteroider fra binyrebarken – kraftige, betennelsesdempende hormoner som demper produksjonen av proinflammatoriske cytokiner<sup>20,39-41</sup>.

Disse virkningene går imidlertid relativt sakte. Etter oppdagelsen av cytokiner<sup>42</sup>, ble det erkjent at disse ikke bare er signalstoffer mellom immunceller, men også mellom immunceller og nerveceller. Nerveceller har reseptorer for immuncellenes cytokiner og immunforsvar og nervesystem snakker altså samme språk<sup>43-45</sup>. Dette åpner for at også nervesystemet kan kontrollere inflammasjon. Det er blitt klart at den sympatiske delen av det autonome nervesystem har evnen både til å dempe og forsterke betennelse<sup>46,47</sup>. Men den mest oppsiktsvekkende oppdagelsen de siste åtte årene er avdekkingen av en annen signalvei fra CNS til periferien som kan dempe cytokinresponsen. Som del av det parasympatiske nervesystemet som er kjent for sin hvile- og fordøyelsefunksjon, er det

derfor kanskje ikke overraskende at vagusnerven har en slik funksjon. I 2000 kom Borovikova et al over denne egenskapen ved en tilfeldighet <sup>48</sup>. Denne nyoppdagete, efferente funksjonen har fått navnet den kolinerge anti-inflammatoriske reaksjonsvei (CAP) <sup>3,22,48,49,49-53</sup>, og den beskrives i artikkelens andre del.

Med både afferente signaler fra inflammerte, perifere strukturer til CNS og efferente immunmodulerende signaler fra CNS er vagusnerven bærer av en krets av immunsignaler. Denne har fått navnet den inflammatoriske refleksen <sup>54</sup>. Denne ser ut til å være et raskere og mer presist alternativ til humoral kontroll av inflammasjon <sup>22</sup>.

Men til tross for våre egne immundepende funksjoner er svært mange akutte og kroniske sykdommer en følge av at immunforsvaret skyter over mål og gjør skade på egen kropp. Autonom dysfunksjon med ubalanse mellom sympatikus og parasympatikus er forbundet med en rekke inflammatoriske sykdommer, både akutte og kroniske, for eksempel reumatoid artritt, diabetes, Crohns og sepsis <sup>22</sup>. Det er et stort behov for forebygging og behandling av disse.

Vagusnerven er blitt beskrevet som ”den store vandrende beskytteren”<sup>4</sup>, og den inflammatoriske refleksen kan som den velavgrensede ”ledningen” den er, angripes med tanke på fremtidige terapimetoder. Denne artikkelen diskuterer mot slutten flere mulige behandlingsmetoder som kan virke gjennom CAP – både elektrisk stimulering, medikamenter, psykoterapi og alternative behandlingsformer. Kan CAP være en ”missing link” som bekrefter tanken på en forbindelse mellom kropp og sjel? I så fall kan legen som aner at psykiske faktorer endrer evnen til å motstå sykdom ha utsikter til å føle mindre vitenskapelig utilstrekkelighet.

## Metode

Litteratursøkene til denne litteraturstudien ble foretatt på PubMed.

Søkene var: "Vagus AND inflammation", "vagal AND inflammation", "CNI-1493 OR semapimod", "cholinergic anti-inflammatory pathway", "GTI-121" og "inflammatory reflex". Dessuten gjorde vi søk på to av de viktigste forfatterne bak litteraturen: "Tracey KJ" og "Goehler LE". Det siste søket etter artikler ble foretatt i mai 2007.

Abstractene til alle treff ble gjennomgått for relevans til problemstillingen. Referanselistene til de relevante artiklene ble deretter gjennomgått for å samle relevant litteratur. 100 artikler ble funnet og gjennomgått. Av disse er det flere oversiktsartikler og innholdet i disse er sammenfattet i denne artikkelen og deretter supplert og kontrollsjekket med innholdet i primærartiklene. I tillegg er abstractet til en rekke artikler som ble funnet ved gjennomgang av referanselistene, gjennomgått og fordi denne artikkelen er ment som en inngangsport til forståelse av vagusnervens rolle i inflammasjon, er også disse artiklene gjengitt i referanselisten. I alt danner 153 artikler og to bøker grunnlaget for denne artikkelen.

Kunnskapen i de aktuelle artiklene stammer hovedsakelig fra dyreforsøk, primært med rotter og mus. Den inflammatoriske refleksens rolle hos mennesker er foreløpig relativt utforsket.

## Anatomisk grunnlag

For å forstå at vagus er svært godt egnet til å sanse og påvirke inflammasjon rundt om i kroppen, er det viktig å kjenne nervens anatomi. Nervus vagus – den vidtvandrende nerven – har som navnet sier et stort forsyningsområde.

*De efferente parasympatiske fibre* har sine cellelegemer i den dorsale motoriske nucleus i medulla oblongata (DMN). Det er to nevroner i den efferente signalveien. Det første nevronet (det preganglionære) sender ut sin fiber som ender på det postganglionære nevronet som sitter ganglier i veggen på målorganet. Både det preganglionære og postganglionære nevronet har acetylkolin (ACh) som sin neurotransmitter.

*De afferente sensoriske fibre* løper i alle nervegrenene som har viscerale efferente fibre<sup>55</sup>. De har sine pseudounipolare cellelegemer i foramen jugulare og umiddelbart nedenfor: Ganglion nodosum, ganglion petrosus og ganglion jugulare<sup>15</sup>.

Nerven har sitt opphav i det dorsale vagale komplekset (DMV) i medulla oblongata. De afferente fibre løper til nucleus tractus solitarius (NTS) og area postrema (AP) mens de efferente fibre kommer fra dorsale motor nucleus (DMN).

Rotfibre løper ut/inn lateralt på medulla oblongata og samler seg i 10. hjernenerve (CN X) som passerer kranieveggen gjennom foramen jugulare. Nerven løper videre sammen med a. carotis communis. På halsen avgir den viscerale fibre til øsofagus, de store blodkarene og hjertet der den innnerverer pacemakerceller og ender blant myokardceller. Fibre løper også til trachea og nedover bronkiene i lungene til kjertler og glatt muskulatur.

Vagus trer så gjennom diafragma og ender med utbredte forgreninger i bukhulen. Vagale afferente strekker seg til de fleste viscerale strukturer, inkludert dem som oftest er

i kontakt med patogener: Magesekken, tynntarmen og første halvdel av tykktarmen til flexura splenica, milten, pankreas, nyrer, leveren, galleblæren, abdominalt fettvev samt andre organer som fungerer som filtre for patogenprodukter eller er inngangsporter for patogener som lymfeknuter<sup>56-61</sup>. For å komme til organene følger vagusfibrene arterier og danner fletninger sammen med de sympatiske fibrene<sup>15,22</sup>.

I det enkelte organ er vagal anatomi godt egnet til å komme i kontakt med immunceller og sanse stoffer som skilles ut ved inflammasjon. I tarm løper fibrene for eksempel gjennom epitelet, i lamina propria og kryptene<sup>59</sup>. Her kommer fibrene i nær kontakt med dendrittiske celler som er spesialisert i å fange antigener og andre immunceller<sup>62</sup>. Dendrittiske celler er særlig utbredt inne i vagusnerven og vagale paraganglier<sup>63</sup>.

Vagale paraganglier består av kjemoreseptive glomusceller. Strukturer som ligner paragangliene, de nevroepiteliale legemene, sitter ved lungenes luftveier. Disse ser ut til å være den eneste celletypen i lungene som innerves av vagale afferente fibre<sup>15,64</sup>.

Sentralt ender vagale afferenter i nucleus tractus solitarius (NTS) og area postrema (AP). Disse kjernene integrerer sammen de sensoriske signaler med informasjon fra høyere nervestrukturer, og sender signaler ut igjen til kroppen og videre til andre hjernestrukturer<sup>65</sup>.

Den sentrale anatomen er for kompleks til å beskrives i detalj her, men en modell peker på tre signalveier fra NTS etter at afferente signaler har nådd denne strukturen<sup>15</sup>.

I den første banen løper fibrene fra NTS til ventrolateral medulla (VLM) og derfra videre til den paraventriculære kjernen (PVN) og preoptiske area i hypothalamus (POA). Denne signalveien ser ut til å aktivere HPA-aksen og gi økt nivå av kortikosteroider under inflammasjon<sup>66,67</sup>.

I den andre banen løper fibrene fra NTS til nucleus parabrachialis (PB) og amygdala samt stria terminalis. Disse strukturene tenkes å integrere emosjoner med de sensoriske signalene og gi motsvar i form av efferente signaler.

I den tredje løper fibre fra NTS via PB til thalamus, det infralimbiske cortex (ILC) og insulære cortex (INSC). Denne banen integrerer informasjonen om inflammasjon på thalamisk og kortikalt nivå til autonome, gustatoriske og adferdsmessige forandringer for eksempel endrete emosjoner og atferd<sup>15</sup>.

### Vagus som inflammasjonssensor. Kommunikasjon immuncelle-nerve-hjerne

Hvordan fungerer vagus som inflammasjonssensor og budbringer om inflammasjon til hjernen?

Man kunne tenke seg at vagusnerven var i stand til å registrere de kroppsfrømmede produktene selv, men den rådende teorien går ut på at det er immuncellene som sanser patogenene og så sender ut cytokiner. Disse signalstoffene blir i sin tur sanset av nerven<sup>15,68</sup>.

Mer nøyaktig: Hvordan dannes dette cytokinspråket, immuncellenes varselrop? Spesialiserte celler i immunforsvaret fungerer som kjemoreseptorer for stoffer som oppfattes som kroppsfrømmede<sup>44,69</sup>. Dette kan være antigener fra mikroorganismer<sup>70</sup> eller andre antigener som for eksempel på kreftceller. Lipopolysakkarid (LPS) fra



gramnegative bakterier og staphylococcus enterotoxin B (SEB) fra grampositive organismer er to mye brukte eksempler. Begge er sterkt sykdomsfremkallende antigener.

Dendritiske celler er en av de viktigste immunologiske reseptorcellene. De er som makrofager og mikroglia-celler medlemmer av monocytcellerlinjen<sup>71,72</sup>. Dendritiske celler finnes i alle vev, inkludert hud, lunger, GI-trakt og nervevev. Med sine mange og lange dendritter danner de et flettverk rundt om i kroppen som er vanskelig å komme utenom for patogener. På armene har dendritiske celler en lang rekke reseptorer for patogenassosierte antigen<sup>15</sup>. Men f.eks makrofager, fibroblaster og epitelceller kan også binde antigen og frigjøre inflammsjonsmediatorer. Dendritiske celler spesielt utbredt i vagusnerven og dens paraganglier. Makrofager og dendritiske celler i vagusnervens bindevev og vagale paraganglier produserer IL-1 $\beta$  etter LPS-administrasjon<sup>63</sup>.

Den tidlige frigjøringen av proinflammatoriske cytokiner fra makrofager spiller en avgjørende rolle i å sette igang den lokale inflammatoriske reaksjonen, blant annet Kupfferceller i leveren som spiller en sentral rolle i produksjon av akutfaseproteiner. Dendritiske celler og makrofager kan produsere cytokiner selv<sup>72</sup>, men de kan også innta, bearbeide og presentere antigen overfor T-celler som så produserer cytokiner. De har med andre ord funksjon som såkalte profesjonelle antigenpresenterende celler (pAPC) og kan utløse forsvar fra det adaptive immunforsvaret<sup>29</sup>.

Når cellene frigjør cytokiner kan disse signalisere videre. Viktige eksempler er IL-1 som regnes som en nøkkelmediator i immun-hjerne-kommunikasjonen og blant annet dannes når LPS bindes av immunceller, TNF, IL-6 og interferon (IFN)-alfa, prostaglandiner og komplement kan trolig også virke på denne måten<sup>15,73</sup>.

Neste skritt blir å forklare hvordan cytokinene kan aktivere vagale afferente fibre. De frigjøres av immuncellene og virker parakrint, men det er fortsatt et åpent spørsmål nøyaktig hvordan vagusfibrene aktiveres<sup>74</sup>. Det finnes holdepunkter for to mekanismer:

1. Direkte ved at cytokiner bindes til reseptorer på nervecellene. Denne teorien underbygges av at sensoriske vagale fibre har IL-1-reseptorer. Nevroner i tarmen har reseptorer for mange andre inflammasjonsmediatorer også, inkludert inkludert TNF, histamin, prostaglandiner, ATP, adenosine og serotonin<sup>4,15,24,75-77</sup>.

2. Indirekte ved at aksessoriske, kjemoreseptive celler binder cytokinene og signaliserer videre til nevronene. De aktuelle cellene er glomuslignende celler lokalisert i vagale paraganglia eller, i lungene, nevroepiteliale legemer<sup>73</sup>. Glomuscellene har IL-1-reseptorer<sup>73,78,79</sup> og slik kan de registrere inflammasjon. Dendritiske celler, som finnes i paraganglier, skiller ut IL-1 ved LPS-injeksjon<sup>63</sup>, og det er sannsynlig at signalene går fra dendritiske celler til glomuscellene til nervecellen. Paraganglienes anatomi gjør dem egnet til å monitorere immuncytokiner i blod og lymfe. De nevroepiteliale legemene i luftveiene er strukturer som ligner paragangliene. Disse ser ut til å være den eneste celletypen i lungene som innerveres av vagale afferente i lungene. De kan være kjemoreseptorer for immunstimuli<sup>64</sup>.

Hvilken kunnskap underbygger så at vagusnerven utgjør en forbindelse mellom immunisensoriske celler og hjernen? Tre typer studier er gjennomført:

1. Studier der man så om subdiafragmatisk vagotomi (avskjæring av vagus under diafragma) hemmer de ulike sykdomsresponsene hjernen står for. Watkins et al ga kritisk innsikt i afferente vagusfibres immunosensoriske rolle ved å observere at vagotomi demper utvikling av feber i rotter som får lave doser IL-1 satt intraabdominalt<sup>80</sup>. Flere vagotomistudier tyder på at aktivering av vagale afferente fører til en lang rekke

sykdomsresponser, som feber, økt smertefølsomhet (hyperalgesi) og produksjon av kortikosteroider når forsøksdyr får cytokinene IL-1 og TNF eller bakterieproduktet LPS intraperitonealt eller intravenøst<sup>81-90</sup>.

2. Studier der man måler aktiviteten i nerven. Måten nervecellenes aktivitet registreres på er å påvise genproduktet og aktivitetsmarkøren cFos i vagale ganglier eller å måle fyringsaktiviteten i nerven når man tilfører forsøksdyr et inflammasjonsskapende stoff. Både immuncelleprodukter (som IL-1 og TNF) og bakterieprodukter (LPS og SEB) gir økt aktivitet i vagus<sup>23,25,91</sup>.

3. Studier der man måler økt aktivitet i vagusnervens kjerner når påfører forsøksdyr perifer inflammasjon. Det er vist at perifer administrasjon av IL-1 gir sterkt økt aktivitet i nucleus tractus solitarius, kjernen i hjernestammen der vagale afferente ender<sup>92</sup>.

Ikke bare bakterieprodukter og cytokiner har vært brukt til å teste og måle vagusaktivitet ved inflammasjon. Hele bakterier har også vært forsøkt. Mus som får campylobacter jejuni eller citrobacter rodentium får økt aktivitet både i afferent vagalt nevron, i NTS og i hjerneregioner assosiert med primære viscerosensorisk signalveier og sentrale autonome nettverket. Dette skjer uten at det var systemisk IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  eller IL-6<sup>93,94</sup>.

Hvilken arbeidsfordeling har vagusnervens som sensor i forhold til de humorale sensoriske mekanismene? Vagus' betydning som sans ser ut til å være viktigst når LPS eller IL-1-konsentrasjonen er lav og lokal, mens humorale mekanismer er viktigere når konsentrasjonen er høy<sup>22,89,95,96</sup>. Det er vist at feberen som dannes etter at en rotte har fått LPS, ikke er fullstendig avhengig av vagus<sup>97,98</sup>. Vagotomi undertrykker ikke immunresponsen i hjernen når LPS-dosen er høy<sup>99</sup>. Det kan også se ut til at de humorale og nevronale signalveiene til hjernen bidrar med informasjon i ulike faser av inflammasjon. Nevronale sensoriske mekanismer er tenkt å være viktigere tidlig i en inflammasjon, når cytokinnivået er økt lokalt og ikke økt systemisk<sup>15</sup>.

Hvilke bakterieprodukter som aktiverer vagus kan også fortelle oss at vagusnerven fører signaler om inflammasjon som er igangsatt både uavhengig av T-celler og i T-celleavhengig immunitet. Immunforsvarets reaksjon på LPS er uavhengig av T-celler og reaksjonen er dermed en del av det medfødte immunforsvaret. Staphylococcus enterotoksin B (SEB) aktiverer imidlertid også vagusnerven. Immunreaksjonen mot SEB er på sin side avhengig av T-celler. Vagus kan altså registrere cytokiner fra både det medfødte og det adaptive og oppdager et vidt spektrum av patogener<sup>26</sup>.

Elektrofysiologiske studier tyder på at vagusnervesignaler også kan aktiveres av mekanoreseptorer, temperatursensorer og osmolaritetssensorer<sup>100</sup>.

Det er mulig ulike fibre i vagus aktiveres av og koder for ulike typer patogener og/eller lokalisasjon av inflammasjonen i kroppen. Dette kan gi mulighet for å gi spesifikke motsvar rettet mot det spesielle patogenet og antiinflammatoriske tiltak rettet mot spesielle steder i kroppen<sup>15</sup>.

Hva er så resultatet av signaliseringen om inflammasjon til hjernen? Hjernen integrerer og bruker informasjonen til å iverksette mottiltak i form av inflammasjonsregulering i form av vagusaktivering<sup>54</sup> og aktivering av HPA-aksen<sup>20,101</sup>. Sykdomsoppførsel settes i gang med nedsatt mat- og vanninntak, sosial isolasjon og nedsatt aktivitet.

Men i tillegg til denne klassiske sykdomsoppførselen ser også andre emosjonelle reaksjoner ut til å kunne følge med immunaktivering. Det er veletablert at immunforsvaret påvirker stemningsleie og kognisjon<sup>102</sup>. Gastrointestinale infeksjoner med bakterier er vist å lede til oppførsel forbundet med angst hos mus, og vagusnerven ser ut til å utgjøre en forbindelse mellom mikrobe og endrete følelser. Dette er interessant når man setter det i sammenheng med angst og depresjon som ofte følger inflammatoriske tarmlidelser (IBD) og funksjonelle gastrointestinale lidelser som irritabel tarmsyndrom (IBS). IBS er en typisk lidelse der kropp og sinn møtes. Den forverres av stress, og i så mange som 30 prosent av pasientene startet symptomene med matforgiftning. IBS er assosiert med mange psykiatriske lidelser. En av slutningene etter oppdagelsen av vagusnerven som inflammasjonssans er at slike lidelser delvis kan skyldes inflammasjonen i seg selv, og derfor ikke er under pasientens viljestyrte kontroll<sup>4</sup>.

### Andre signalveier til CNS enn vagus

Det er viktig å huske på at det ikke bare vagus som varsler CNS om inflammasjon. Selv om det er vagus denne artikkelen fokuserer på, beskrives de andre mekanismene kort her.

Immuncellene skiller ut cytokiner. Disse fungerer parakrint og aktiverer vagus, men de flyter også gjennom blodstrømmen og virker endokrint. Dette kalles den humorale signalveien. Mye forskning understøtter denne signalveien, særlig når det gjelder systemisk inflammasjon<sup>3,15</sup>.

IL-1 ser ut til å være sentral. Den virker ikke bare som signalsubstans perifert, men tenkes også å være et kritisk i reaksjonsveien der perifere cytokiner stimulerer mange av de sentralt medierte fysiologiske, neuroendokrine og adferdsmessige responsene til immunologisk challenge<sup>97,98</sup>. IL-1-reseptorer ser ut til å finnes vidt distribuerte i CNS. Intraperitonell injeksjon av LPS gir økte IL-1-nivåer i det DVC, hypothalamus, hippocampus, og hypofyse.

Cytokinene er for store og lipofobe til å krysse blod-hjerne-barrieren. Det er tre muligheter for hvordan signalet når inn til nevronene i CNS<sup>15,18,22</sup>.

1. Cytokinene virker på reseptorer på endotelceller i hjernekapillærene.<sup>15,103</sup> Endotelet har blant annet IL-1-reseptorer<sup>104</sup>.

2. Cytokinene passerer inn i CNS i områder uten blod-hjerne-barriere (circumventrikulære organer)<sup>105</sup>. Area postrema (AP) ser ut til å være en god kandidat her<sup>106</sup>, men også NTS og DMV, glandula pineale og hypofysen er slike steder. Innenfor blodhjernebarrieren kan IL-1 virke på mikroglia som uttrykker IL-1 $\beta$ -reseptorer og starte en signalkaskade<sup>22</sup>.

3. Cytokinene transporteres over endotelet av transportmolekyler<sup>107</sup>.

### Integrasjon i sentralnervesystemet (CNS)

Vi har sett hvordan n. vagus kan detektere inflammasjon og hvordan dette fører til aktivering av vagusnervens afferente nevron. Fra det afferente nevronet følger vi nå signalet videre opp i nervesystemet. I hjernen bearbeides signalene og hjernen setter i gang en immunreaksjon<sup>108,109</sup>.

Aktiverte vagale afferenter ender i det dorsale vagale komplekset (DVC) i kaudale deler av medulla oblongata. Det dorsale vagale komplekset består av tre områder. Nucleus tractus solitarius (NTS), area postrema (AP) og dorsale motorisk nucleus (DMN)<sup>100</sup>. NTS er området der de vagale afferentene først og fremst ender, men vagusfibre ender også i AP. Herfra sendes signalet til andre hjernestrukturer som regulerer inflammasjonen. Humorale signaler kommer også inn og påvirker aktiviteten i vagusnervens kjerner. Signalene prosesseres og en passende humoral og nevronal respons iverksettes<sup>22</sup>. Bearbejdede signaler sendes tilbake til DVC og et efferent signal ut via vagusnerven fra DMN. Når de afferente signalene utløser efferente signaler i vagusnerven kalles det "den inflammatoriske refleksjonen".

Kan vi si noe nøyaktigere om hvordan integrasjonen av afferente signaler fra vagus skjer i CNS? Hvilke strukturer går signalene til og hvilke deler av hjernen kan påvirke dem før de løper ut igjen til periferien?<sup>65</sup>

NTS videresender sensorisk informasjon til retikulærsubstansen i ventrolateral medulla (VLM) og til nucleus parabrachialis (PB) i dorsolaterale pons. VLM og PB gir opphav til tre baner som løper til ulike deler av forhjernen<sup>15</sup>.

1. VLM til hypothalamus. Fibrene ender i den paraventrikulære kjernen (PVN) og det preoptiske området (POA) i hypothalamus. Denne signalveien ser ut til å resultere i aktivering av HPA-aksen og økt nivå av kortikosteroider under inflammasjon. Vagus er sentral for å aktivere denne banen. Subdiaphragmatisk vagotomi hemmer aktivering av nevroner i PVN, sekresjonen av adrenocorticotropin, aktivering av HPA-aksen og frigjøring av noradrenalin i hypothalamus etter administrasjon av LPS.

2. PB til central nucleus of the amygdale (CEA) og bed nucleus of the stria terminalis (BST). Disse strukturene er sterkt knyttet til angst<sup>4</sup> og tenkes å integrere emosjoner med de sensoriske signalene og regulere de riktige efferente autonome signalene. Også fibre direkte fra NTS og VLM når CEA og BST.

3. PB til midline intralaminære thalamus (MIT), infralimbic cortex (ILC) og insulære cortex (INSC). Denne banen integrerer informasjonen om inflammasjon på thalamisk og kortikalt nivå til autonome, gustatoriske og adferdsmessige forandringer for eksempel endrete emosjoner, hedonistisk status og smaksforandringer under sykdom, f.eks kondisjonert smaksaversjon.

Hva kan vi så si om signalveiene fra CNS og ut til periferien igjen?

Kolinerg signalering via sentrale muskarinerge reseptorer ser ut til å være en kritisk komponent i reaksjonsveiene som regulerer efferent signalering gjennom den kolinerge anti-inflammatoriske reaksjonsveien. Dette er vist ved at muskarin, administrert i hjernen på rotter signifikant demper inflammatorisk respons ved endotoksinemi mens muskarin administrert perifert ikke har noen effekt på perifer inflammasjon. M1-reseptoragonisten McN-A-343 samt M2-antagonisten methoctramine demper TNF-konsentrasjonen i serum under endotoksinemi ved å aktivere vagusnerven sentralt. M2 reseptoren sitter presynaptisk og demper frigjøringen av acetylkolin hvilket forklarer hvorfor blokkade av disse gir økt aktivitet i vagus<sup>110</sup>.

Det ser også ut til at ACTH (adrenocorticotrop hormon), som er en del av HPA-aksen, kan aktivere den efferente delen av vagus inflammasjonsmedierende funksjon, den cholinerge antiinflammatoriske reaksjonsvei (CAP)<sup>50</sup>.

Når signalene er bearbejdet i CNS ender de i det dorsale vagale komplekset. NTS er apex i en vago-vagal kontroll-loop som modulerer vagalt regulert visceral aktivitet

gjennom to mekanismer<sup>22</sup>. Den tredje av kompleksets kjerner, DMN, inneholder vagusnervens efferente nevroner. NTS kontrollerer DMN-nevronene på to måter. For det første inhiberer NTS-nevroner en undergruppe av nevroner i DMN som sender efferente signaler til viscera, inkludert GI-traktus. For det andre inhiberer nevroner i NTS også visceral aktivitet ved å aktivere inhibitoriske nevroner i DMN gjennom ikke adrenerge, ikke kolinerge reaksjonsveier.

Sansesystemer i pattedyr er karakterisert av paralelle signalveier. I tillegg til humorale signalveier er det mulig vagale, immunologiske signalveier også kan bestå av separate submodaliteter, og kanskje koder for ulike typer patogener eller lokalisasjon av infeksjonen i kroppen<sup>15</sup>.

### Andre signalveier enn vagusnerven fra CNS til periferi

På samme måte som at det er viktig å huske på at det er andre signalveier som sanser inflammasjon og sender signaler til CNS, er det viktig å huske på at det er andre immunmodulerende signalveier fra CNS til periferien enn vagus<sup>11</sup>.

Hjernen utøver sterk kontroll over immunresponsen gjennom aktivering av HPA-aksen og det sympatiske nervesystem (SNS). Dette resulterer i økt produksjon av glucokortikoider og katekolaminer.

HPA-aksen er grundig studert. Glucocorticoidenes immundempende effekt henger hovedsakelig sammen med undertrykking av aktiviteten til nuclear factor- $\kappa$ B som spiller viktig rolle i å regulere cytokinsyntese. Glucokortikoider hemmer syntesen av TNF, IL-1, IL-8, IL-11, IL-12 og interferon- $\gamma$ , og aktiverer syntesen av antiinflammatoriske cytokiner IL-4 og IL-10<sup>3</sup>.

SNS spiller en dobbeltrolle i reguleringen av inflammasjon fordi det virker både pro- og antiinflammatorisk. Noradrenalin fra sympatiske postganglionære nerveendinger virker immundempende ved å binde seg til adrenoressptorer på lymfocytter og makrofager. Noradrenalin kan dempe produksjon av IL-1, IL-12, interferon- $\gamma$  og NO-produksjon og øke IL-6 og IL-10. I tidlige faser av inflammasjon virker SNS proinflammatorisk ved å aktivere lokal inflammasjon, aggregering av nøytrofile granulocytter produksjon av TNF og andre inflammasjonscytokiner (ref 15 og 55 Pavlov 2003).

De immunmodulerende egenskapene til  $\alpha$ -melanocyt stimulerende hormon ( $\alpha$ -MSH) og østrogener er også kjent<sup>3</sup>.

### Vagus som inflammasjonsregulator Den kolinerge antiinflammatoriske reaksjonsvei (CAP)

I år 2000 ble det ved en tilfeldighet oppdaget at vagusnerven kan regulere syntesen av inflammasjonsmediatoren TNF fra makrofager under endotoxemi<sup>48</sup>. Vagotomeres forsøksdyrene, øker TNF-responsen og forkorter tiden til sjokk inntreffer<sup>2,52,112</sup>. Denne funksjonen har fått navnet den kolinerge anti-inflammatoriske reaksjonsvei. In vivo studier har vist at de efferente vagale nevronene spiller en kritisk rolle i å kontrollere cytokinfrigjøring ved inflammasjon<sup>49</sup>.

Når de vagale efferente nevronene i DMN aktiveres, kan de sende signaler ut til flere vev. Her frigis acetylkolin på immunceller og demper deres aktivitet. Dette forutsetter en mekanisme for signalering fra vagusnervens fiberendinger til immunceller som makrofager<sup>54</sup>.

Det ble i 2003 klart at makrofager uttrykker  $\alpha 7$  nikotinerge acetylkolinreseptorer<sup>113</sup>. Det er denne subenheten av reseptoren som medierer vagusnervens betennelsesdempende effekt. Acetylkolin binder seg til reseptorer med  $\alpha 7$  subenheten på makrofager, og cytokinproduksjonen i endotoksinstimulerte makrofager reduseres signifikant og doseavhengig. Acetylkolin kan også dempe uttrykket av andre proinflammatoriske cytokiner som IL-1, IL-6 og IL-18 ved en posttranskripsjonell mekanisme. Frigjøringen av det antiinflammatoriske cytokiner IL-10 fra endotoksinstimulerte makrofager blir ikke endret av acetylkolin<sup>48</sup>. Uten  $\alpha 7$  subenheten på de nikotinerge acetylkolinreseptorene faller vagusnervens inflammasjonsdempende effekt bort, og den er derfor en essensiell del av signalveien. Dette er den viktigste forskjellen mellom vagusnervens immunologiske funksjon og dens andre funksjoner. Den immunologiske virker gjennom en nikotinreseptor, de klassiske funksjonene gjennom en muskarinreseptor<sup>3</sup>.

Det er makrofager som produserer mesteparten av de inflammatoriske cytokinene under overdrevne inflammatoriske responser, men vagusnerven ser også ut til å virke på andre immunceller som Kupfferceller i leveren, dendrittiske celler, mastceller<sup>49</sup> og siden for eksempel lymfocytter og mikroglia uttrykker  $\alpha 7$  nAChR, kan også disse vise seg å være regulert av CAP<sup>50</sup>. Endotelceller har også vist seg å ha  $\alpha 7$  nAChR. Acetylkolin hemmer TNFs virkning på endotelceller og kolinerge agonister og vagusstimulering kan forhindre at leukocytter migrerer over åreveggen og inn i vevet for å skape inflammasjon. Dette tyder på at endotel er et mål for den kolinerge antiinflammatoriske reaksjonsvei<sup>114</sup>.

Acetylkolin har bundet seg til nAChR på immuncellen: Hvordan går signalveien videre? Gjennom Jak2-STAT3-signalveien. Når cellene påvirkes av cytokiner som IL-1, IL-6, forforylerer den kinasen Jak2 molekylet STAT3 som vandrer til cellekjernen. Uten STAT3 fungerer ikke CAP hos mus<sup>115,116</sup>.

Stimuleringen av vagusnerven og  $\alpha 7$  nAChR reduserer i siste instans funksjonen til transkripsjonsfaktoren NF- $\kappa$ B<sup>113,114,117-119</sup>. NF- $\kappa$ B er transkripsjonsfaktor for over 100 gener og sentral for produksjonen av TNF og mange andre proinflammatoriske cytokiner<sup>118</sup>.

Eksperimentell aktivering av den kolinerge antiinflammatoriske pathway (CAP) ved elektrisk stimulering av efferente vagusfibre hos rotter hemmer syntesen av TNF i lever, milt og hjerte under endotoxemi, ischemi/reperfusjonsskade, hemorragisk sjokk og andre tilstander assosiert med høy frigjøring av cytokiner. Vagusstimulering forhindrer også sjokk i endotoksinforgiftede rotter. Vagotomi i rotter som blir utsatt for inflammatoriske stimuli gjør at TNF-nivåene forhøyes i forhold til sham-opererte rotter og forverrer inflammasjonen. Vagotomi gjør rottene mer utsatt for de dødelige effektene av endotoksin, noe som tyder på at kolinerge signaler via vagusnerven demper inflammasjon og spiller en rolle i å opprettholde den inflammatoriske homeostasen. At vagus også spiller en rolle i lokalisert perifer inflammasjon er også vist<sup>48,113,116,120-123</sup>.

Hvilke vev sendes så signalene i CAP til? Vagus innnerverer store deler av kroppen (se anatomigrunnlaget).

Milten ser ut til å være av særlig betydning som målorgan for CAP. Endotoksin lokaliserer seg hovedsakelig til lever og milt, og igangsetter slik en tidlig immunrespons. Milten er hovedkilden for både hepatisk og systemisk TNF under endotoksinemi. Den frigjør nylaget TNF i v. splenica, som drenerer inn i leveren og derfra flyter TNF over i den systemiske sirkulasjonen. Vagusstimulering kan hemme TNF-syntese i milt, men splenectomeres forsøksdyrene, hemmes TNF-syntesen og vagusstimulering gir da ingen ytterligere effekt. Uten milten fungerer altså CAP i liten grad. Leveren er et viktig organ akuttfasen av inflammasjon og en stor kilde til cytokiner i endotoksinemi. Vagusnerven kan altså regulere leverens funksjon i inflammasjon<sup>50,124</sup>.

### Diskusjon og behandlingsmuligheter

Som det fremgår av det ovenstående aktiverer proinflammatoriske cytokiner vagale afferenter. Vagusnerven sender signaler til hjernen som resulterer i en respons ut igjen gjennom vagusnerven i form av CAP. De sensoriske vagale afferentene og de regulatoriske vagale efferentene utgjør sammen det som har fått navnet den inflammatoriske refleks. Denne refleksen ligner for eksempel den vagovagale refleksen som kontrollerer gastrointestinaltraktus. I forhold til humoral kontroll med inflammasjon, er nevronal regulering raskere og kan derfor være viktig i tidlig respons til perifer inflammasjon<sup>3</sup>.

Funnene som er beskrevet ovenfor er blitt fremhevet som et paradigmeskifte for indremedisin og immunologi<sup>125</sup>. Konseptet med at det autonome nervesystemet kontrollerer immunsystemet gjennom et "ledningssystem" har store teoretiske og praktiske implikasjoner.

Til listen av den efferente vagus funksjoner som å dempe hjerterytme, stimulere motilitet i GI, dilatere arterioler og konstringere pupiller kan nå regulering av inflammasjon legges til.

Hvordan kan man utnytte den kolinerge antiinflammatoriske signalveien klinisk? Identifiseringen av vagusnervens immunologiske egenskaper åpner for en rekke angrepsvinkler for behandle både akutte og kroniske sykdommer der cytokiner løper løpsk<sup>126</sup>.

*Vagusstimulering:* Det er mulig elektrisk vagusstimulering kan brukes til å aktivere immunmodulerende mekanismer som HPA-aksen, sympatikus og vagusnerven selv og slik regulere inflammasjon. Implanterte vagusstimulatorer er godkjent i behandling av epilepsi og depresjon<sup>3</sup>. Stimulering av vagusnerven gir både oppadgående signaler som kan aktivere HPA-aksen og nedadgående signaler i CAP. Vagusnervestimulering kan dempe cytokinfrigjøring inkludert TNF og IL-1 $\beta$  fra immunceller og kan beskytte mot endotoksisk sjokk, peritonitt, ischemi/reperfusjonsskade og hypovolemisk sjokk<sup>48,113,118,120,121</sup>.

Spenningen som skal til for å aktivere CAP er under det som skal til for å aktivere vagusfibre til hjerte noe som er viktig for å kunne bruke det til å påvirke inflammasjon<sup>22</sup>.

*Medikamenter som virker sentralt på muscarinerge acetylkolinreseptorer:* Et av de mest oppsiktsvekkende resultatene av forskningen på CAP er at reaksjonsveien kan aktiveres med sentralt virkende medikamenter. Forbindelsen Semapimod (CNI-1493), en tetravalent guanilylhydrazon, virker på reseptorer i CNS, aktiverer CAP og hemmer slik

aktivering av makrofager og dendritiske celler. Som nevnt ser kolinerg signalering via sentrale muskarinerge reseptorer ut til å være en kritisk komponent i reaksjonsveiene som regulerer efferent signalering gjennom den kolinerge antiinflammatoriske reaksjonsveien. Trolig virker Semapimod på sentrale muskarinreseptorer<sup>110</sup>. Medikamentet ser slik ut til å kunne beskytte både mot lokal<sup>123</sup> og systemisk inflammasjon. At stoffet virker sentralt og ikke perifert er vist ved at virkningen er sterkere når det administreres intracerebroventrikkulært enn når det administreres intravenøst. Effekten elimineres av vagotomi<sup>48,121,127</sup>.

Semapimod beskytter mot endotoksisk sjokk hos rotter ved å hindre TNF-frigjøring og demper funksjonen til nøytrofile granulocytter<sup>128</sup>. Forbindelsen gir antiinflammatorisk beskyttelse i eksperimentelle modeller for kreft, pankreatitt, reumatoid artritt, endotoksinsjokk, nekrotiserende enterokolitt, Crohns sykdom og sepsis<sup>3,129-131</sup>. Middelet er også vist å kunne minske nekrose og trombose og gi raskere reepitelisering etter brannsårl<sup>132</sup>.

Andre sentralt virkende medikamenter er også under utforskning. M1-reseptoragonisten McN-A-343 samt M2-antagonisten methocramine demper TNF-konsentrasjonen i serum under endotoksinemi ved å aktivere vagusnerven sentralt. Den antiinflammatoriske effekten av sentralt virkende kolinerge medikamenter kan derfor være interessant å utforske<sup>110</sup>.

*Kolinerge agonister:* Nikotins antiinflammatoriske egenskaper er velkjente, men mekanismen er tidligere ikke forstått. Det er nå klart at stoffet virker på  $\alpha 7$  nACh-reseptoren på makrofager som er en del av CAP. Nikotin kan beskytte mot ulcerøs kolitt og kutan inflammasjon hos dyr. Bruk av nikotin i klinisk praksis er imidlertid i liten grad mulig på grunn av stoffets toksisitet. Men  $\alpha 7$  nAChR er et mulig angrepspunkt for andre, nye kolinerge agonister, og slike har vist seg å kunne beskytte mot sepsis<sup>117,133,134</sup>.

Nye spesifikke  $\alpha 7$ -agonister er under utvikling og kan komme til å få en rolle som antiinflammatoriske midler<sup>135</sup>. GTS-21 kan dempe pankreatitt hos mus<sup>136</sup>, øker overlevelsen i endotoksinemi og alvorlig sepsis hos mus<sup>112</sup> og forhindrer rekruttering av nøytrofile granulocytter<sup>137</sup>.

*Acetylkolin esterasehemmere:* Kroppens eget stoff som virker i CAP er acetylkolin. Den endogene  $\alpha 7$ -agonisten kan dempe frigjøring av sepsiscytokinet HMGB1 og kan brukes til å behandle alvorlig sepsis<sup>117</sup>. Medisiner som hemmer nedbryting av acetylkolin i synapser, kan vise seg å bli nyttige mot inflammasjon<sup>135</sup>.

*Medikamenter som virker på Jak2-STAT3 signalveien.* Siden denne cellulære signalveien er sentral i CAPs virkning på immunceller, kan den tenkes å utnyttes medikamentelt<sup>135</sup>.

*Andre medikamenter:* Det er mulig andre medikamenter delvis utøver sin betennelsesdempende virkning ved å øke vagal aktivitet:  $\alpha$ -MSH, acetylsalisyre, indomethacin, ibuprofen og amiodaron øker vagusnervens aktivitet<sup>54</sup>. Identifiseringen av hjernereseptorene som medierer disse effektene vil kunne åpne for utvikling av spesifikke agonister som farmakologisk kan aktivere CAP<sup>3</sup>.

*Diett:* Det autonome nervesystemet er viktig for å registrere innholdet i tarmen. En studie viser at fett i dietten kan aktivere CAP. Inntak av fett stimulerer til frigjøring av cholecystokinin (CCK) og stimulerer CCK-reseptorer. Dette gir dempet cytokinfrigjøring og beskyttelse mot hypovolemisk sjokk hos rotter<sup>138</sup>. Dette kan forklare hvorfor tarmen ikke reagerer med inflammasjon på antigener i mat og på tarmbakterier. Det gjenstår å se



om noen typer fett aktiverer CAP i større grad enn andre og kan beskytte mot inflammatorisk tarmsykdom<sup>139,140</sup>.

*Akupunktur:* Det er teoretisk mulig at akupunktur virker ved å aktivere CAP<sup>50,141</sup>.

*Annet:* Det er også interessant å tenke på alternative behandlingsformer i lys av CAP. For eksempel hypnose, meditasjon, bønn, biofeedback, akupunktur og til og med pavloviansk kondisjonering av immunresponser involverer trolig sentrale mekanismer som modulerer eksperimentell systemisk eller perifer inflammasjon<sup>3</sup>.

Rikelig med evidens viser at kompleks oppførsel med opphav i høyere hjernestrukturer kan påvirke signalstrømmen i vagusnerven. Økt mortalitet og morbiditet etter hjertekirurgi hos deprimerte eller fiendtlige pasienter og hos sepsispasienter med abnormal mental status er vist. Behavioral modification, meditasjon, hypnose, biofeedback, kognitiv og relaksasjonsterapi kan alle stimulere vagusaktivitet. Det er nå mulig å undersøke om disse virker gjennom CAP<sup>50</sup>. Det kan være rimelig å trene pasienter til med viljen å kunne påvirke egen immunrespons på lignende måte som enkelte kan kontrollere hjerterytme<sup>2</sup>.

*Fysisk trening* reduserer også TNF og andre cytokiner og beskytter mot atherosklerose, diabetes type II. Kan det være at trening beskytter delvis gjennom å aktivere CAP? Fedme hemmer på den annen side vagal aktivitet og øker cytokinnivåer<sup>50</sup>.

Ved hvilke tilstander kan modulering av den inflammatoriske refleks tenkes å være et behandlingsalternativ?

*Sepsis:* Sepsis innebærer ubalanse i cytokinproduksjonen, og er den tredje største årsak til død Vesten. Autonom dusfunksjon ser ut til å være viktig i sepsis. Overlevende etter sepsis har redusert sympatovagal balanse og redusert vagal tonus<sup>3</sup>.

Behandling med nikotin reduserer nivåene av HMGB1 i sepsis<sup>117</sup>. Andre studier indikerer at CAP ikke bare kan kontrollere inflammasjon, men også koagulasjon og fibrinolyse som er viktige sider av sykdomsbildet ved sepsis<sup>142</sup>.

Vagotomi gir også økte serumnivåer av proinflammatoriske cytokiner og lavere overlevelse under septisk peritonitt hos mus<sup>143</sup>. CAP er vist å regulere vertsresponsen under septisk peritonitt<sup>144</sup>.

I et av de få forsøkene som foreløpig er gjort på mennesker fikk 12 personer injisert endotoksin. Seks av dem fikk et 7 mg nikotinplaster, og dette dempet temperatur, den kardiovaskulære reaksjonen og økte nivåene av de antiinflammatoriske stoffene kortisol og IL-10. Denne effekten skjedde trolig fordi nikotin er agonist i CAP<sup>145</sup>.

*Hypovolemisk sjokk:* Overproduksjon av cytokiner kan bidra til organskade i hypovolemisk sjokk. Vagusstimulering gir beskyttelse mot hypotensjon og demper TNF-produksjonen i denne tilstanden<sup>50,118</sup>.

*Ischemi/reperfusjonsskade:* Reperfusjon av iskemisk vev, for eksempel under hjerteinfarkt, gir overproduksjon av cytokiner og dermed skade. Vagus kan dempe slik skade<sup>119,120,122,146</sup>.

*Kreft:* Kan vagusnerven informere hjernen om prekliniske tumorer og modulere dem? Det inflammatoriske mikromiljøet spiller trolig en sentral rolle i kreftutvikling. Pasienter med ulcus som har fått vagus avkuttet har vært vist å dø av kreft oftere enn normalt og tumoren utvikler seg raskere. Cytokiner som TNF fremmer omdannelsen av precancerøse celler til maligne celler ved å stimulere kjernefaktoren NF-κB. Ved å detektere tumorassosierte proinflammatoriske cytokiner og ved å kunne sette igang

antiinflammatoriske tiltak kan vagusnerven kanskje stagge tumorutvikling. En fremtidig mulighet i kreftbehandling kan derfor være stimulering av CAP<sup>147</sup>.

*Tobakksrøyking:* Nikotin virker som agonist i CAP, og sigarett røyking har vist seg å ha paradoksale virkningen på inflammatoriske sykdommer. Økt risiko for atherosklerose<sup>148</sup> og reumatoid artritt samt flere kreftsykdommer, men beskyttelse mot artrose og ulcerøs colitt er eksempler<sup>50</sup>. En hypotese er at desensitivisering av nikotinreseptoren i CAP ved røyking fører til for lav vagal tonus i de lange periode røykere ikke har nikotin i blodet, og at påfølgende inflammasjon kan stå bak tilstander der tobakksrøyking virker proinflammatorisk<sup>148</sup>.

*Alzheimers sykdom:* Nedsatt vagusaktivitet er en av sidene ved Alzheimers sykdom og andre hjernedegenerative sykdommer. Sentralt virkende kolinerge agonister har vært brukt i sykdommen og kan vise seg å virke ved å stimulere CAP<sup>50</sup>.

*Atherosklerose:* En modell der man ser for seg at vagusnerven informerer CNS og modulerer inflammasjon som kan føre til atherosklerotisk hjertesykdom er fremsatt<sup>149</sup>. Den autonome dysfunksjonen med høy sympatisk og lav parasympatisk tonus er en sterk prediktor for død i akutt hjerteinfarkt. TNF frigjort fra makrofager og myocytter i myokard under sepsis binder seg til TNF reseptorer og gir hjertecelledød. Om vagusnerven kan beskytte mot infarkt ved å hemme kardiell TNF gjenstår å se<sup>3</sup>.

*Hjertesvikt:* Medikamentet Semapimod ser ut til å kunne redusere TNF-nivåer i myokard ved ischemisk hjertesvikt<sup>150</sup>.

*Angina pectoris:* Hos mennesker ser vagusstimulering ut til å kunne senke behovet for vasodilatatorer hos pasienter med alvorlig angina pectoris<sup>149,151</sup>.

*Ileus:* Abdominal kirurgi aktiverer vevsmakrofager i tarmtraktus. Den påfølgende inflammasjonen gir postoperativ ileus som igjen er plagsom og forlenger sykehusopphold. Dette er kostbart og plagsomt. Få behandlingsalternativer er foreløpig dukket opp, men stimulering av CAP demper inflammasjonen og bedrer motiliteten i rotter med postoperativ ileus<sup>115,116</sup>.

*Inflammatorisk tarmsykdom (IBD):* Ulcerøs kolitt er en sykdom som bedres av sigarett røyking og nikotinbehandling<sup>152</sup>. IBD kan dempes av CAP<sup>52,153</sup>. Semapimod ser ut til å ha beskyttende effekt i nekrotiserende enterokolitt<sup>129</sup> og Crohn's sykdom<sup>131</sup>.

*Pankreatitt:* Vagusnerven demper alvorlighetsgraden av pankreatitt. Vagotomi og nikotinresetorblokkade forverrer pankreatitt, mens den selektive nikotin  $\alpha 7$ -reseptoragonisten GTS-21 demper betennelsen<sup>136</sup>.

*Fettvev:* Vagusnerven innerverer også fettvev<sup>154</sup> noe som er koblet til firgjøring av leptin som kan virke dempende på inflammasjon<sup>49</sup>.

*Hudsykdom:* Den sentralt virkende CAP-aktivatoren Semapimod er vist å kunne minske nekrose og trombose og gi raskere reepitelisering etter brannår<sup>132</sup>.

*Lungesykdom:* Når det gjelder lunger er resultatene sålangt skuffende når det gjelder CAP. Elektrisk stimulering av vagus undertrykker ikke TNF-nivå i lunger, noe som demonstrerer en organspesifisitet for denne vagale funksjonen<sup>49</sup>.

*Andre sykdommer:* Det er rimelig å hevde at dysfunksjon, for lav aktivitet, i CAP kan redisponere for overdreven inflammatorisk respons. Pasienter med autoimmune sykdommer inkludert diabetes, reumatoid artritt (RA), lupus (SLE), Crohns sykdom, sepsis har dysfunksjon i det autonome nervesystemet. Pågående kliniske studier undersøker om det kan være dysfunksjon i CAP er en årsak til overdreven

cytokinproduksjon i slike tilstander. Om disse kan behandles gjennom modulering av CAP er et åpent spørsmål<sup>22</sup>.

I en av få studier som omhandler mennesker og den inflammatoriske refleksen, en case-control-studie, fant man en 17 prosent økt risiko for reumatoid artritt hos vagotomerte, men denne økte risikoen var ikke signifikant. Dette tolkes i retning av at RA ikke skyldes abnormal vagusaktivitet hos mennesker<sup>155</sup>.

*Stress og depresjon:* Nevrale endringer dannet av cytokiner kan også være viktig for å forstå stress og stress-relaterte sykdommer som depresjon<sup>18</sup>. Aktivisering av afferente nervefibre ved depresjon kan utløse sykdomsutfordring og også psykiske symptomer som angst. Forskningen på den inflammatoriske refleksen understreker hvordan psyke og inflammasjon ikke kan ses uavhengig av hverandre, men i mange tilfeller kan være to sider av samme sak enten det er inflammasjon som gir psykiske symptomer eller psykiske krefter som gir inflammasjon<sup>4</sup>.

#### Reference List

- <sup>1</sup> J. E. Blalock, "Harnessing a neural-immune circuit to control inflammation and shock," *J. Exp. Med.* **195**(6), F25-F28 (2002).
- <sup>2</sup> K. J. Tracey, C. J. Czura, and S. Ivanova, "Mind over immunity," *FASEB J.* **15**(9), 1575 (2001).
- <sup>3</sup> V. A. Pavlov, *et al.*, "The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation," *Mol. Med.* **9**(5-8), 125 (2003).
- <sup>4</sup> L. E. Goehler, M. Lyte, and R. P. Gaykema, "Infection-induced viscerosensory signals from the gut enhance anxiety: implications for psychoneuroimmunology," *Brain Behav. Immun.* **21**(6), 721 (2007).
- <sup>5</sup> N. Cohen, J. A. Moynihan, and R. Ader, "Pavlovian conditioning of the immune system," *Int. Arch. Allergy Immunol.* **105**(2), 101 (1994).
- <sup>6</sup> R. Ader, D. Felten, and N. Cohen, "Interactions between the brain and the immune system," *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **30**, 561 (1990).
- <sup>7</sup> S. E. Keller, *et al.*, "Stress-induced alterations of immunity in hypophysectomized rats," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **85**(23), 9297 (1988).
- <sup>8</sup> S. E. Keller, *et al.*, "Stress-induced suppression of immunity in adrenalectomized rats," *Science* **221**(4617), 1301 (1983).
- <sup>9</sup> H. Besedovsky, *et al.*, "Hypothalamic changes during the immune response," *Eur. J. Immunol.* **7**(5), 323 (1977).
- <sup>10</sup> J. K. Elmquist, T. E. Scammell, and C. B. Saper, "Mechanisms of CNS response to systemic immune challenge: the febrile response," *Trends Neurosci.* **20**(12), 565 (1997).

- <sup>11</sup> C. B. Saper and C. D. Breder, "The neurologic basis of fever," *N. Engl. J. Med.* **330**(26), 1880 (1994).
- <sup>12</sup> J. E. Blalock, "The immune system as a sensory organ," *J. Immunol.* **132**(3), 1067 (1984).
- <sup>13</sup> J. E. Blalock, "The immune system as the sixth sense," *J. Intern. Med.* **257**(2), 126 (2005).
- <sup>14</sup> J. E. Blalock and E. M. Smith, "Conceptual development of the immune system as a sixth sense," *Brain Behav. Immun.* **21**(1), 23 (2007).
- <sup>15</sup> L. E. Goehler, *et al.*, "Vagal immune-to-brain communication: a visceral chemosensory pathway," *Auton. Neurosci.* **85**(1-3), 49 (2000).
- <sup>16</sup> H. O. Besedovsky and Rey A. Del, "Immune-neuroendocrine circuits: integrative role of cytokines," *Front Neuroendocrinol.* **13**(1), 61 (1992).
- <sup>17</sup> J. E. Blalock and E. M. Smith, "A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine systems," *Fed. Proc.* **44**(1 Pt 1), 108 (1985).
- <sup>18</sup> L. R. Watkins, S. F. Maier, and L. E. Goehler, "Cytokine-to-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms," *Life Sci.* **57**(11), 1011 (1995).
- <sup>19</sup> L. R. Watkins, S. F. Maier, and L. E. Goehler, "Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states," *Pain* **63**(3), 289 (1995).
- <sup>20</sup> S. Rivest, "How circulating cytokines trigger the neural circuits that control the hypothalamic-pituitary-adrenal axis," *Psychoneuroendocrinology* **26**(8), 761 (2001).
- <sup>21</sup> M. J. Kluger, "Fever: role of pyrogens and cryogens," *Physiol Rev.* **71**(1), 93 (1991).
- <sup>22</sup> C. J. Czura and K. J. Tracey, "Autonomic neural regulation of immunity," *J. Intern. Med.* **257**(2), 156 (2005).
- <sup>23</sup> A. Niiijima, "The afferent discharges from sensors for interleukin 1 beta in the hepatoportal system in the anesthetized rat," *J. Auton. Nerv. Syst.* **61**(3), 287 (1996).
- <sup>24</sup> M. Ek, *et al.*, "Activation of vagal afferents after intravenous injection of interleukin-1beta: role of endogenous prostaglandins," *J. Neurosci.* **18**(22), 9471 (1998).

- <sup>25</sup> L. E. Goehler, *et al.*, "Interleukin-1 induces c-Fos immunoreactivity in primary afferent neurons of the vagus nerve," *Brain Res.* **804**(2), 306 (1998).
- <sup>26</sup> L. E. Goehler, *et al.*, "Staphylococcal enterotoxin B induces fever, brain c-Fos expression, and serum corticosterone in rats," *Am. J. Physiol Regul. Integr. Comp Physiol* **280**(5), R1434-R1439 (2001).
- <sup>27</sup> G. G. Berntson, M. Sarter, and J. T. Cacioppo, "Ascending visceral regulation of cortical affective information processing," *Eur. J. Neurosci.* **18**(8), 2103 (2003).
- <sup>28</sup> H. Baumann and J. Gauldie, "The acute phase response," *Immunol. Today* **15**(2), 74 (1994).
- <sup>29</sup> Bjarne Bogen and Ludvig A. Munthe, *immunologi* (Universitetsforlaget, 2000).
- <sup>30</sup> A. Koj, "Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines," *Biochim. Biophys. Acta* **1317**(2), 84 (1996).
- <sup>31</sup> C. Nathan, "Points of control in inflammation," *Nature* **420**(6917), 846 (2002).
- <sup>32</sup> L. M. Coussens and Z. Werb, "Inflammation and cancer," *Nature* **420**(6917), 860 (2002).
- <sup>33</sup> K. J. Tracey, *et al.*, "Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin," *Science* **234**(4775), 470 (1986).
- <sup>34</sup> K. J. Tracey, *et al.*, "Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia," *Nature* **330**(6149), 662 (1987).
- <sup>35</sup> H. Wang, *et al.*, "HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice," *Science* **285**(5425), 248 (1999).
- <sup>36</sup> H. Wang, H. Yang, and K. J. Tracey, "Extracellular role of HMGB1 in inflammation and sepsis," *J. Intern. Med.* **255**(3), 320 (2004).
- <sup>37</sup> I. J. Elenkov, *et al.*, "Cytokine dysregulation, inflammation and well-being," *Neuroimmunomodulation.* **12**(5), 255 (2005).
- <sup>38</sup> H. Wang, *et al.*, "HMGB1 as a late mediator of lethal systemic inflammation," *Am. J. Respir. Crit Care Med.* **164**(10 Pt 1), 1768 (2001).
- <sup>39</sup> J. E. Blalock, E. M. Smith, and W. J. Meyer, III, "The pituitary-adrenocortical axis and the immune system," *Clin. Endocrinol. Metab* **14**(4), 1021 (1985).
- <sup>40</sup> J. E. Blalock, "Immunologically-mediated pituitary-adrenal activation," *Adv. Exp. Med. Biol.* **245**, 217 (1988).

- <sup>41</sup> J. E. Blalock and D. A. Weigent, "Pituitary control of immune cells," *Immunol. Today* **15**(1), 39 (1994).
- <sup>42</sup> C. F. Nathan, "Secretory products of macrophages," *J. Clin. Invest* **79**(2), 319 (1987).
- <sup>43</sup> J. E. Blalock and O. Costa, "Immune neuroendocrine interactions: implications for reproductive physiology," *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **564**, 261 (1989).
- <sup>44</sup> J. E. Blalock, "The syntax of immune-neuroendocrine communication," *Immunol. Today* **15**(11), 504 (1994).
- <sup>45</sup> S. Reichlin, "Neuroendocrine-immune interactions," *N. Engl. J. Med.* **329**(17), 1246 (1993).
- <sup>46</sup> J. I. Webster, L. Tonelli, and E. M. Sternberg, "Neuroendocrine regulation of immunity," *Annu. Rev. Immunol.* **20**, 125 (2002).
- <sup>47</sup> I. J. Elenkov, *et al.*, "The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system," *Pharmacol. Rev.* **52**(4), 595 (2000).
- <sup>48</sup> L. V. Borovikova, *et al.*, "Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin," *Nature* **405**(6785), 458 (2000).
- <sup>49</sup> V. A. Pavlov and K. J. Tracey, "Neural regulators of innate immune responses and inflammation," *Cell Mol. Life Sci.* **61**(18), 2322 (2004).
- <sup>50</sup> K. J. Tracey, "Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway," *J. Clin. Invest* **117**(2), 289 (2007).
- <sup>51</sup> V. A. Pavlov and K. J. Tracey, "The cholinergic anti-inflammatory pathway," *Brain Behav. Immun.* **19**(6), 493 (2005).
- <sup>52</sup> M. Gallowitsch-Puerta and V. A. Pavlov, "Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway," *Life Sci.* **80**(24-25), 2325 (2007).
- <sup>53</sup> L. Ulloa, "The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway," *Nat. Rev. Drug Discov.* **4**(8), 673 (2005).
- <sup>54</sup> K. J. Tracey, "The inflammatory reflex," *Nature* **420**(6917), 853 (2002).
- <sup>55</sup> Per Brodal, *centralnervesystemet*(2001).
- <sup>56</sup> H. R. Berthoud, *et al.*, "Neuroanatomy of extrinsic afferents supplying the gastrointestinal tract," *Neurogastroenterol. Motil.* **16 Suppl 1**, 28 (2004).

- <sup>57</sup> H. R. Berthoud, M. Kressel, and W. L. Neuhuber, "An anterograde tracing study of the vagal innervation of rat liver, portal vein and biliary system," *Anat. Embryol. (Berl)* **186**(5), 431 (1992).
- <sup>58</sup> M. Kressel, H. R. Berthoud, and W. L. Neuhuber, "Vagal innervation of the rat pylorus: an anterograde tracing study using carbocyanine dyes and laser scanning confocal microscopy," *Cell Tissue Res.* **275**(1), 109 (1994).
- <sup>59</sup> H. R. Berthoud, *et al.*, "Vagal sensors in the rat duodenal mucosa: distribution and structure as revealed by in vivo DiI-tracing," *Anat. Embryol. (Berl)* **191**(3), 203 (1995).
- <sup>60</sup> H. R. Berthoud, M. Kressel, and W. L. Neuhuber, "Vagal afferent innervation of rat abdominal paraganglia as revealed by anterograde DiI-tracing and confocal microscopy," *Acta Anat. (Basel)* **152**(2), 127 (1995).
- <sup>61</sup> W. L. Neuhuber, *et al.*, "Vagal efferent and afferent innervation of the rat esophagus as demonstrated by anterograde DiI and DiA tracing: focus on myenteric ganglia," *J. Auton. Nerv. Syst.* **70**(1-2), 92 (1998).
- <sup>62</sup> R. M. Williams, H. R. Berthoud, and R. H. Stead, "Vagal afferent nerve fibres contact mast cells in rat small intestinal mucosa," *Neuroimmunomodulation.* **4**(5-6), 266 (1997).
- <sup>63</sup> L. E. Goehler, *et al.*, "Interleukin-1beta in immune cells of the abdominal vagus nerve: a link between the immune and nervous systems?," *J. Neurosci.* **19**(7), 2799 (1999).
- <sup>64</sup> D. Adriaensen, *et al.*, "Pulmonary intraepithelial vagal nodose afferent nerve terminals are confined to neuroepithelial bodies: an anterograde tracing and confocal microscopy study in adult rats," *Cell Tissue Res.* **293**(3), 395 (1998).
- <sup>65</sup> C. B. Saper, "Central Autonomic System," in *The Rat Nervous System*, 2nd ed. edited by G. Paxinos (Academic Press, San Diego, 1995), pp.107-135.
- <sup>66</sup> A. Ericsson, C. Arias, and P. E. Sawchenko, "Evidence for an intramedullary prostaglandin-dependent mechanism in the activation of stress-related neuroendocrine circuitry by intravenous interleukin-1," *J. Neurosci.* **17**(18), 7166 (1997).
- <sup>67</sup> A. Ericsson, K. J. Kovacs, and P. E. Sawchenko, "A functional anatomical analysis of central pathways subserving the effects of interleukin-1 on stress-related neuroendocrine neurons," *J. Neurosci.* **14**(2), 897 (1994).
- <sup>68</sup> S. F. Maier, *et al.*, "The role of the vagus nerve in cytokine-to-brain communication," *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **840**, 289 (1998).

- <sup>69</sup> R. M. Steinman, "The dendritic cell system and its role in immunogenicity," *Annu. Rev. Immunol.* **9**, 271 (1991).
- <sup>70</sup> P. Matzinger, "Tolerance, danger, and the extended family," *Annu. Rev. Immunol.* **12**, 991 (1994).
- <sup>71</sup> S. Goerdts, *et al.*, "The mononuclear phagocyte-dendritic cell dichotomy: myths, facts, and a revised concept," *Clin. Exp. Immunol.* **105**(1), 1 (1996).
- <sup>72</sup> J. Banchereau and R. M. Steinman, "Dendritic cells and the control of immunity," *Nature* **392**(6673), 245 (1998).
- <sup>73</sup> L. E. Goehler, *et al.*, "Vagal paraganglia bind biotinylated interleukin-1 receptor antagonist: a possible mechanism for immune-to-brain communication," *Brain Res. Bull.* **43**(3), 357 (1997).
- <sup>74</sup> R. P. Gaykema, C. C. Chen, and L. E. Goehler, "Organization of immune-responsive medullary projections to the bed nucleus of the stria terminalis, central amygdala, and paraventricular nucleus of the hypothalamus: evidence for parallel viscerosensory pathways in the rat brain," *Brain Res.* **1130**(1), 130 (2007).
- <sup>75</sup> A. J. Kirkup, A. M. Brunnsden, and D. Grundy, "Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies. I. Receptors on visceral afferents," *Am. J. Physiol Gastrointest. Liver Physiol* **280**(5), G787-G794 (2001).
- <sup>76</sup> R. Greene, *et al.*, "IgE-challenged human lung mast cells excite vagal sensory neurons in vitro," *J. Appl. Physiol* **64**(5), 2249 (1988).
- <sup>77</sup> B. J. Udem, W. Hubbard, and D. Weinreich, "Immunologically induced neuromodulation of guinea pig nodose ganglion neurons," *J. Auton. Nerv. Syst.* **44**(1), 35 (1993).
- <sup>78</sup> L. R. Watkins, S. F. Maier, and L. E. Goehler, "Cytokine-to-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms," *Life Sci.* **57**(11), 1011 (1995).
- <sup>79</sup> T. Hosoi, *et al.*, "Novel pathway for LPS-induced afferent vagus nerve activation: possible role of nodose ganglion," *Auton. Neurosci.* **120**(1-2), 104 (2005).
- <sup>80</sup> L. R. Watkins, *et al.*, "Blockade of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication," *Neurosci. Lett.* **183**(1-2), 27 (1995).
- <sup>81</sup> R. M. Bluthé, *et al.*, "Lipopolysaccharide induces sickness behaviour in rats by a vagal mediated mechanism," *C. R. Acad. Sci. III* **317**(6), 499 (1994).



- <sup>82</sup> M. Fleshner, *et al.*, "Interleukin-1 beta induced corticosterone elevation and hypothalamic NE depletion is vagally mediated," *Brain Res. Bull.* **37**(6), 605 (1995).
- <sup>83</sup> L. R. Watkins, *et al.*, "Mechanisms of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) hyperalgesia," *Brain Res.* **692**(1-2), 244 (1995).
- <sup>84</sup> L. E. Goehler, *et al.*, "Blockade of cytokine induced conditioned taste aversion by subdiaphragmatic vagotomy: further evidence for vagal mediation of immune-brain communication," *Neurosci. Lett.* **185**(3), 163 (1995).
- <sup>85</sup> L. R. Watkins, *et al.*, "Characterization of cytokine-induced hyperalgesia," *Brain Res.* **654**(1), 15 (1994).
- <sup>86</sup> L. R. Watkins, *et al.*, "Neurocircuitry of illness-induced hyperalgesia," *Brain Res.* **639**(2), 283 (1994).
- <sup>87</sup> E. Sehic and C. M. Blatteis, "Blockade of lipopolysaccharide-induced fever by subdiaphragmatic vagotomy in guinea pigs," *Brain Res.* **726**(1-2), 160 (1996).
- <sup>88</sup> A. A. Romanovsky, *et al.*, "Febrile responsiveness of vagotomized rats is suppressed even in the absence of malnutrition," *Am. J. Physiol* **273**(2 Pt 2), R777-R783 (1997).
- <sup>89</sup> A. A. Romanovsky, *et al.*, "The vagus nerve in the thermoregulatory response to systemic inflammation," *Am. J. Physiol* **273**(1 Pt 2), R407-R413 (1997).
- <sup>90</sup> A. A. Romanovsky, "Thermoregulatory manifestations of systemic inflammation: lessons from vagotomy," *Auton. Neurosci.* **85**(1-3), 39 (2000).
- <sup>91</sup> R. P. Gaykema, *et al.*, "Bacterial endotoxin induces fos immunoreactivity in primary afferent neurons of the vagus nerve," *Neuroimmunomodulation.* **5**(5), 234 (1998).
- <sup>92</sup> P. Mascarucci, *et al.*, "Glutamate release in the nucleus tractus solitarius induced by peripheral lipopolysaccharide and interleukin-1 beta," *Neuroscience* **86**(4), 1285 (1998).
- <sup>93</sup> L. E. Goehler, *et al.*, "Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*," *Brain Behav. Immun.* **19**(4), 334 (2005).
- <sup>94</sup> M. Lyte, *et al.*, "Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages of infection with the agent of murine colonic hyperplasia *Citrobacter rodentium*," *Physiol Behav.* **89**(3), 350 (2006).

- <sup>95</sup> M. K. Hansen, *et al.*, "The contribution of the vagus nerve in interleukin-1beta-induced fever is dependent on dose," *Am. J. Physiol Regul. Integr. Comp Physiol* **280**(4), R929-R934 (2001).
- <sup>96</sup> M. K. Hansen, *et al.*, "Subdiaphragmatic vagotomy does not block intraperitoneal lipopolysaccharide-induced fever," *Auton. Neurosci.* **85**(1-3), 83 (2000).
- <sup>97</sup> M. K. Hansen, *et al.*, "Effects of vagotomy on lipopolysaccharide-induced brain interleukin-1beta protein in rats," *Auton. Neurosci.* **85**(1-3), 119 (2000).
- <sup>98</sup> M. K. Hansen, *et al.*, "Effects of vagotomy on serum endotoxin, cytokines, and corticosterone after intraperitoneal lipopolysaccharide," *Am. J. Physiol Regul. Integr. Comp Physiol* **278**(2), R331-R336 (2000).
- <sup>99</sup> A. M. Van Dam, *et al.*, "Vagotomy does not inhibit high dose lipopolysaccharide-induced interleukin-1beta immunoreactivity in rat brain and pituitary gland," *Neurosci. Lett.* **285**(3), 169 (2000).
- <sup>100</sup> H. R. Berthoud and W. L. Neuhuber, "Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system," *Auton. Neurosci.* **85**(1-3), 1 (2000).
- <sup>101</sup> T. Hosoi, Y. Okuma, and Y. Nomura, "Electrical stimulation of afferent vagus nerve induces IL-1beta expression in the brain and activates HPA axis," *Am. J. Physiol Regul. Integr. Comp Physiol* **279**(1), R141-R147 (2000).
- <sup>102</sup> S. F. Maier, "Bi-directional immune-brain communication: Implications for understanding stress, pain, and cognition," *Brain Behav. Immun.* **17**(2), 69 (2003).
- <sup>103</sup> M. Ek, *et al.*, "Inflammatory response: pathway across the blood-brain barrier," *Nature* **410**(6827), 430 (2001).
- <sup>104</sup> M. Fleshner, *et al.*, "Thermogenic and corticosterone responses to intravenous cytokines (IL-1beta and TNF-alpha) are attenuated by subdiaphragmatic vagotomy," *J. Neuroimmunol.* **86**(2), 134 (1998).
- <sup>105</sup> K. M. Buller, "Role of circumventricular organs in pro-inflammatory cytokine-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis," *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol* **28**(7), 581 (2001).
- <sup>106</sup> L. E. Goehler, A. Erisir, and R. P. Gaykema, "Neural-immune interface in the rat area postrema," *Neuroscience* **140**(4), 1415 (2006).
- <sup>107</sup> W. A. Banks and A. J. Kastin, "Blood to brain transport of interleukin links the immune and central nervous systems," *Life Sci.* **48**(25), L117-L121 (1991).

- <sup>108</sup> S. Rivest, "Molecular insights on the cerebral innate immune system," *Brain Behav. Immun.* **17**(1), 13 (2003).
- <sup>109</sup> T. Sharshar, *et al.*, "Science review: The brain in sepsis--culprit and victim," *Crit Care* **9**(1), 37 (2005).
- <sup>110</sup> V. A. Pavlov, *et al.*, "Central muscarinic cholinergic regulation of the systemic inflammatory response during endotoxemia," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **103**(13), 5219 (2006).
- <sup>111</sup> F. Eskandari, J. I. Webster, and E. M. Sternberg, "Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases," *Arthritis Res. Ther.* **5**(6), 251 (2003).
- <sup>112</sup> V. A. Pavlov, *et al.*, "Selective alpha7-nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves survival in murine endotoxemia and severe sepsis," *Crit Care Med.* **35**(4), 1139 (2007).
- <sup>113</sup> H. Wang, *et al.*, "Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation," *Nature* **421**(6921), 384 (2003).
- <sup>114</sup> R. W. Saeed, *et al.*, "Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation," *J. Exp. Med.* **201**(7), 1113 (2005).
- <sup>115</sup> C. N. Metz and K. J. Tracey, "It takes nerve to dampen inflammation," *Nat. Immunol.* **6**(8), 756 (2005).
- <sup>116</sup> W. J. de Jonge, *et al.*, "Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway," *Nat. Immunol.* **6**(8), 844 (2005).
- <sup>117</sup> H. Wang, *et al.*, "Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis," *Nat. Med.* **10**(11), 1216 (2004).
- <sup>118</sup> S. Guarini, *et al.*, "Efferent vagal fibre stimulation blunts nuclear factor-kappaB activation and protects against hypovolemic hemorrhagic shock," *Circulation* **107**(8), 1189 (2003).
- <sup>119</sup> D. Altavilla, *et al.*, "Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway reduces NF-kappaB activation, blunts TNF-alpha production, and protects against splanchnic artery occlusion shock," *Shock* **25**(5), 500 (2006).
- <sup>120</sup> T. R. Bernik, *et al.*, "Cholinergic antiinflammatory pathway inhibition of tumor necrosis factor during ischemia reperfusion," *J. Vasc. Surg.* **36**(6), 1231 (2002).

- <sup>121</sup> T. R. Bernik, *et al.*, "Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway," *J. Exp. Med.* **195**(6), 781 (2002).
- <sup>122</sup> C. Mioni, *et al.*, "Activation of an efferent cholinergic pathway produces strong protection against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats," *Crit Care Med.* **33**(11), 2621 (2005).
- <sup>123</sup> L. V. Borovikova, *et al.*, "Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation," *Auton. Neurosci.* **85**(1-3), 141 (2000).
- <sup>124</sup> J. M. Huston, *et al.*, "Splenectomy inactivates the cholinergic antiinflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis," *J. Exp. Med.* **203**(7), 1623 (2006).
- <sup>125</sup> J. Andersson, "The inflammatory reflex--introduction," *J. Intern. Med.* **257**(2), 122 (2005).
- <sup>126</sup> C. Libert, "Inflammation: A nervous connection," *Nature* **421**(6921), 328 (2003).
- <sup>127</sup> E. Zinser, N. Turza, and A. Steinkasserer, "CNI-1493 mediated suppression of dendritic cell activation in vitro and in vivo," *Immunobiology* **209**(1-2), 89 (2004).
- <sup>128</sup> H. Abdalla, *et al.*, "Effects of CNI-1493 on human granulocyte functions," *Immunobiology* **211**(3), 191 (2006).
- <sup>129</sup> R. Zamora, *et al.*, "High-mobility group box 1 protein is an inflammatory mediator in necrotizing enterocolitis: protective effect of the macrophage deactivator semapimod," *Am. J. Physiol Gastrointest. Liver Physiol* **289**(4), G643-G652 (2005).
- <sup>130</sup> E. Larsson, *et al.*, "CNI-1493, an inhibitor of proinflammatory cytokines, retards cartilage destruction in rats with collagen induced arthritis," *Ann. Rheum. Dis.* **64**(3), 494 (2005).
- <sup>131</sup> M. Lowenberg, *et al.*, "Specific inhibition of c-Raf activity by semapimod induces clinical remission in severe Crohn's disease," *J. Immunol.* **175**(4), 2293 (2005).
- <sup>132</sup> A. J. Singer, *et al.*, "Semapimod reduces the depth of injury resulting in enhanced re-epithelialization of partial-thickness burns in swine," *J. Burn Care Res.* **27**(1), 40 (2006).
- <sup>133</sup> A. P. Sykes, *et al.*, "An investigation into the effect and mechanisms of action of nicotine in inflammatory bowel disease," *Inflamm. Res.* **49**(7), 311 (2000).

- <sup>134</sup> X. Han, *et al.*, "Muscarinic cholinergic regulation of cardiac myocyte ICa-L is absent in mice with targeted disruption of endothelial nitric oxide synthase," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **95**(11), 6510 (1998).
- <sup>135</sup> L. Ulloa and P. Wang, "The neuronal strategy for inflammation," *Novartis Found. Symp.* **280**, 223 (2007).
- <sup>136</sup> D. J. van Westerloo, *et al.*, "The vagus nerve and nicotinic receptors modulate experimental pancreatitis severity in mice," *Gastroenterology* **130**(6), 1822 (2006).
- <sup>137</sup> I. A. Giebelen, *et al.*, "Stimulation of alpha 7 cholinergic receptors inhibits lipopolysaccharide-induced neutrophil recruitment by a tumor necrosis factor alpha-independent mechanism," *Shock* **27**(4), 443 (2007).
- <sup>138</sup> M. D. Luyer, *et al.*, "Nutritional stimulation of cholecystokinin receptors inhibits inflammation via the vagus nerve," *J. Exp. Med.* **202**(8), 1023 (2005).
- <sup>139</sup> T. Bjorkkjaer, *et al.*, "Short-term duodenal seal oil administration normalised n-6 to n-3 fatty acid ratio in rectal mucosa and ameliorated bodily pain in patients with inflammatory bowel disease," *Lipids Health Dis.* **5**, 6 (2006).
- <sup>140</sup> K. J. Tracey, "Fat meets the cholinergic antiinflammatory pathway," *J. Exp. Med.* **202**(8), 1017 (2005).
- <sup>141</sup> H. Wang, *et al.*, "Acupuncture therapy for experimental stomach ulcer and c-Fos expression in rats," *World J. Gastroenterol.* **11**(35), 5517 (2005).
- <sup>142</sup> D. J. van Westerloo, *et al.*, "Vagus nerve stimulation inhibits activation of coagulation and fibrinolysis during endotoxemia in rats," *J. Thromb. Haemost.* **4**(9), 1997 (2006).
- <sup>143</sup> W. Kessler, *et al.*, "The vagal nerve as a link between the nervous and immune system in the instance of polymicrobial sepsis," *Langenbecks Arch. Surg.* **391**(2), 83 (2006).
- <sup>144</sup> D. J. van Westerloo, *et al.*, "The cholinergic anti-inflammatory pathway regulates the host response during septic peritonitis," *J. Infect. Dis.* **191**(12), 2138 (2005).
- <sup>145</sup> X. Wittebole, *et al.*, "Nicotine exposure alters in vivo human responses to endotoxin," *Clin. Exp. Immunol.* **147**(1), 28 (2007).
- <sup>146</sup> E. T. Crockett, *et al.*, "Protection of early phase hepatic ischemia-reperfusion injury by cholinergic agonists," *BMC. Clin. Pathol.* **6**(1), 3 (2006).

- <sup>147</sup> Y. Gidron, H. Perry, and M. Glennie, "Does the vagus nerve inform the brain about preclinical tumours and modulate them?," *Lancet Oncol.* **6**(4), 245 (2005).
- <sup>148</sup> A. J. Yun, *et al.*, "The smoking gun: many conditions associated with tobacco exposure may be attributable to paradoxical compensatory autonomic responses to nicotine," *Med. Hypotheses* **64**(6), 1073 (2005).
- <sup>149</sup> Y. Gidron, *et al.*, "Vagus-brain communication in atherosclerosis-related inflammation: A neuroimmunomodulation perspective of CAD," *Atherosclerosis* (2006).
- <sup>150</sup> A. R. Kherani, *et al.*, "Macrophage inhibitor, semapimod, reduces tumor necrosis factor-alpha in myocardium in a rat model of ischemic heart failure," *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **44**(6), 665 (2004).
- <sup>151</sup> A. V. Zamotrinsky, B. Kondratiev, and J. W. de Jong, "Vagal neurostimulation in patients with coronary artery disease," *Auton. Neurosci.* **88**(1-2), 109 (2001).
- <sup>152</sup> J. Mudter, *et al.*, "Activation pattern of signal transducers and activators of transcription (STAT) factors in inflammatory bowel diseases," *Am. J. Gastroenterol.* **100**(1), 64 (2005).
- <sup>153</sup> J. E. Ghia, *et al.*, "The vagus nerve: a tonic inhibitory influence associated with inflammatory bowel disease in a murine model," *Gastroenterology* **131**(4), 1122 (2006).
- <sup>154</sup> F. Kreier, *et al.*, "Selective parasympathetic innervation of subcutaneous and intra-abdominal fat--functional implications," *J. Clin. Invest* **110**(9), 1243 (2002).
- <sup>155</sup> C. Carlens, *et al.*, "The inflammatory reflex and risk for rheumatoid arthritis: a case-control study of human vagotomy," *Ann. Rheum. Dis.* **66**(3), 414 (2007).