

SUPERIOR CERVICAL SYMPATHETIC GANGLION, SATELLITE GLIAL AND NERVE CELLS

GORNJI VRATNI SIMPATIČKI GANGLION, SATELITSKE GLIJALNE I NERVNE ČELIJE

Jelena Boljanović¹, Milan Milisavljević¹, Milan Latas^{2,3}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za anatomiju „Niko Miljanić”, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za psihijatriju, Beograd, Srbija

³ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

Correspondence: jelena.boljanovic145@gmail.com

Abstract

The superior cervical sympathetic ganglion (SCSG), oval and fusiform in shape, is the highest and the most prominent of three cervical sympathetic chain ganglia vascularized by the ascending pharyngeal artery, branch of the external carotid artery. The SCSG provides sympathetic postganglionic innervation to the head and neck organs, and via the superior cervical cardiac branches the heart also. The SCSG contains two main types of cells, the satellite glial cells (SGCs) and ganglionic neurons (GNs). They are located in the ganglia of peripheral nervous system (PNS), wrapped around cell bodies of GNs in sensory, parasympathetic and sympathetic ganglia, and they have protective and supportive functions. They are activated by inflammation and nerve injury, enabling them to interact with adjacent neurons, as well as transmitting signals to the preganglionic sympathetic synapses. These changes contribute to chronic pain by amplifying the neuronal activity. The important function of SGCs is in the formation of the blood-nervous tissue barrier of the peripheral nervous system, as well as in several pain syndromes commonly encountered in clinical practice. Sympathetic GNs are multipolar nerve cells micromorphologically. Preganglionic sympathetic axon forms many axodendritic synapses with GNs dendrites, axosomatic synapses are less numerous. In the SCG the cell bodies of GNs contain neuropeptide Y (NPY), a potent vasoconstrictor, vasoactive intestinal polypeptide (VIP), vasodilator in CNS, but not the substance P (SP). The superior cervical sympathetic ganglion has a possible role in pain mechanisms and important role in controlling cardiovascular functions. Mast cells are normally present in the SCSG, could participate in the inflammatory process and may be involved in the development of pain.

Keywords:

superior cervical
sympathetic ganglion,
satellite glial cells,
nerve cells

Sažetak

Gornji vratni simpatički ganglion (GVSG), ovalnog vretenastog oblika, najviši je i najveći od tri vratna gangliona simpatičkog niza gangliona koje vaskularizuje ushodna ždrelna arterija, grana spoljašnje karotidne arterije. On svojim postganglijskim simpatičkim vlaknima inervise organe glave i vrata, a preko gornje srčane grane i srce. Sadrži dve glavne vrste ćelija, satelitske glijalne ćelije (SGĆ) i ganglijske nervne ćelije (GNĆ). Satelitske glijalne ćelije se nalaze u ganglionima perifernog nervnog sistema (PNS), prekrivaju i blisko obuhvataju tela GNĆ u senzornim, parasimpatičkim i simpatičkim ganglionima. Aktivira ih zapaljenjski proces ili povreda nerva, što im omogućava interakciju sa bliskim neuronima, kao i prenošenje signala preganglijskim simpatičkim sinapsama. Ove promene doprinose hroničnim bolnim stanjima tako što pojačavaju nervnu aktivnost. Važna funkcija SGĆ je stvaranje krvno-nervnog tkiva barijere u perifernom nervnom sistemu, kao i uloga u sindromima praćenih bolom koji se opisuju u kliničkoj praksi. Simpatički ganglijski neuroni su mikromorfološki multipolarne nervne ćelije. Preganglijski simpatički aksoni formiraju mnoge aksodendritske sinapse sa dendritima GNĆ, dok su aksosomatske sinapse malobrojnije. Ganglijske nervne ćelije u GVSG sadrže neuropeptid Y (NPY), snažan vazokonstriktor, vazoaktivni intestinalni polipeptid (VPI), vazodilatator u centralnom nervnom sistemu (CNS), ali ne i supstancu P (SP). Gornji vratni simpatički ganglion ima moguću ulogu u mehanizmu nastajanja bola i važnu ulogu u kontroli kardiovaskularnih funkcija. Mastociti su uobičajeno prisutni u GVSG, mogu da učestvuju u zapaljenjskoj reakciji i da budu uključeni u razvoj bolnog stanja.

Ključne reči:

gornji vratni
simpatički ganglion,
satelitske glijalne ćelije,
nervne ćelije

Uvod

Nervni sistem je podeljen na periferni nervni sistem (PNS) i centralni nervni sistem (CNS). Čine ga dve glavne grupe ćelija: glijalne i nervne ćelije. Glijalne ćelije su uključene u različite interaktivne fiziološke aktivnosti: razvoj nervnog sistema, međućelijske komunikacije, citotoksične imunske reakcije, prepoznavanje patogena i kontrolisanje zapaljenjske reakcije, ali imaju ulogu i u senzitivizaciji ganglijskih neurona, neurogenoj inflamaciji i nastajanju bolnih stanja (1-6). Nervne ćelije obavljaju tri osnovne funkcije: senzornu - kojom se registruju promene u telu i spoljašnjoj sredini; integrativnu - kojom se tumače promene i motornu funkciju - kojom se na tumačenje odgovara pokretanjem akcije u formi dejstva na druge neurone, koordinisane mišićne kontrakcije ili sekrecije žlezda (7, 8).

Neuroglijalne ćelije u CNS-u su astrociti, oligodendrociti, mikroglija i ependimne ćelije. Neuroglijalne ćelije u PNS-u su Švanove (*Schwann*) ćelije i satelitske glijalne ćelije (SGĆ) (8, 9). Nervne ćelije - neuroni, na osnovu broja produžetaka mogu se klasifikovati na multipolarne, bipolarne i pseudounipolarne (unipolarne) neurone (7, 8).

Ganglioni perifernog nervnog sistema, pored ganglijskih nervnih ćelija, sadrže i SGĆ. Postoje dve glavne vrste gangliona PNS-a, autonomni sa telima autonomnih eferentnih neurona i senzorni ganglion, u kojima su some senzornih aferentnih ganglijskih neurona (10). Više od 50 godina mnogi naučnici proučavaju morfologiju, molekularnu heterogenost i funkcije SGĆ primenom imuno-histohemijskih i ultrastrukturnih metoda uz korišćenje kultura ćelija, sa osnovnim ciljem da se pokaže njihova uloga u bolestima povezanim sa ganglionima perifernog nervnog sistema (9, 11). Ovaj kratak pregledni članak treba da doprinese prikazu novijih saznanja, pre svega o SGĆ

i njihovoj uključenosti u različita patološka stanja.

Gornji vratni simpatički ganglion

Gornji vratni simpatički ganglion (GVSG) (lat. *ganglion cervicale superius* - GCS) najveći je od svih simpatičkih gangliona. Leži ispred poprečnih nastavaka drugog i trećeg vratnog pršljena (C2, C3) (12). Svojom granama formira spletove oko karotidnih arterija i njihovih grana i inervise arterije i organe glave i vrata, dok se gornji vratni srčani živac pridružuje kardijačnom spletu do srčanog mišića (8, 13). Vaskularizuje grane ushodne ždrelna arterije (*a. pharyngea ascendens*), koja se odvaja od spoljašnje karotidne arterije (14). Podaci koji nedostaju u dostupnoj literaturi odnose se na intraganglijsku mikrovaskularizaciju GVSG, što nam pruža priliku za istraživanja na ovom polju. Za razliku od neistražene mikrovaskularizacije GVSG, postoje podaci koji se odnose na intraganglijsku distribuciju mikrosudova u trigeminalnom i genikulatnom ganglionu (15-18). Prema nalazima navedenih autora kapilarna mreža formira korpasti pokrivač preko SGĆ koje u potpunosti okružuju svaku ganglijsku nervnu ćeliju, što odgovara vrsti krvno-nervnog tkiva barijere u PNS-u. Razvijena i uniformna intraganglijska vaskularna mreža od izuzetnog je značaja za normalno funkcionisanje ganglijske nervne mreže. Poremećaj vaskularizacije GVSG dovodi do gubitka kontrole sinaptičke transmisije kontrolisane na nivou SGĆ, hiperekscitabilnosti tela simpatičkih neurona i posledičnog nastajanja bolnog stanja (19). Oštećenje vaskularne mreže gangliona moguće je tokom otvorenih hirurških pristupa prednjoj strani vratne kičme, naročito kod diskus hernije vratnih pršljenova i tumora ovog predela, što takođe dovodi do simptoma sličnih Hornerovom sindromu (20).

Ganglijske nervne ćelije (GNĆ) i SGĆ su dva

glavna tipa ćelija GVSG, kao i ostalih autonomnih gangli-ona. Ganglijske nervne ćelije su mikromorfološki multipolarne. Njihovi dendriti su mesta formiranja najbrojnijih aksodendritskih sinapsi sa preganglijskim aksonima. Aksosomatske sinapse su rede. Satelitske glijalne ćelije u potpunosti prekrivaju tela nervnih ćelija i sinapse dovodnih vlakana sa telima, pa mogu imati značajnu ulogu u interakciji sa njima (**slika 1A**) (8).

Satelitske glijalne ćelije

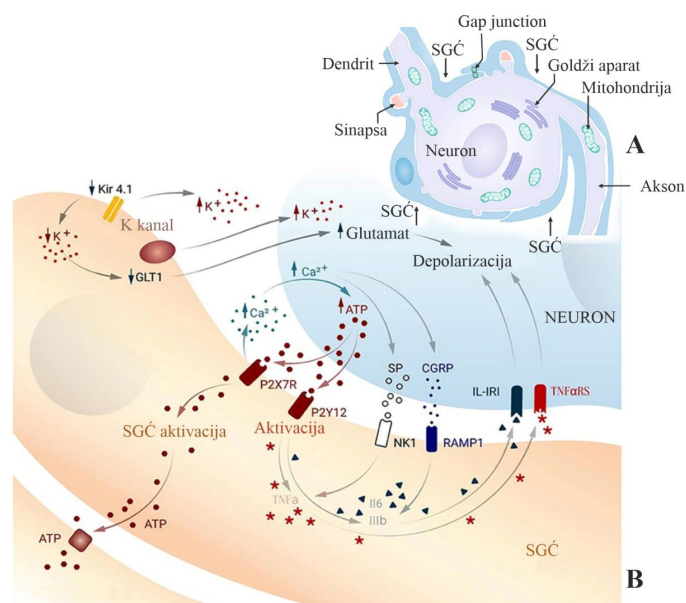
Satelitske glijalne ćelije (SGĆ) postoje u senzornim i autonomnim ganglionima PNS-a. Postavljene su tako da formiraju kompletan omotač oko tela neurona sa međusobnim ekstracelularnim prostorom od 20 nm, pa se zajedno označavaju kao morfološka i funkcionalna jedinica (9). Iregularnog su oblika, sa nepravilnim produžecima koji se međusobno preklapaju sa susednim istoimenim ćelijama. S druge strane ganglijske ćelije stvaraju iregularne izvirate ćelijske membrane koje stupaju u kontakt sa uvučenom površinom satelitske ćelije. Na ovaj način se uspostavlja neka vrsta kontakta između SGĆ i GNĆ (10). Procena broja SGĆ po telu humane GNĆ još uvek ne postoji i bilo bi od posebnog značaja da to bude predmet daljih istraživanja. Očigledno je da manje ganglijske ćelije imaju manji broj satelitskih ćelija (21).

Satelitske glijalne ćelije u potpunosti prekrivaju telo nervne ganglijske ćelije i čuvaju homeostazu ove mikrosredine, što odgovara glijalno neuralnoj jedinici u PNS-u. Ekscitacija SGĆ povredom ili inflamacijom dovodi do oslobađanja molekula zapaljenja sa nociceptivnim efektom, što izaziva senzitivizaciju i aktivaciju neurona. Pokazano je da su adenozin trifosfat (ATP), citokini (faktor alfa nekroze tumora - TNF- α ; interleukin 1 beta - IL-1 β) i hemokini transmitteri komunikacije između neurona i SGĆ. Aktivacija funkcionalnih jedinica neurona i SGĆ stvara inflamatornu kaskadu koja uključuje i druge neurone i SGĆ. Ovaj fenomen je uočen kod razvoja bolnih sindroma i takođe može da bude u osnovi razvoja hroničnih bolnih stanja (17, 22). Satelitske glijalne ćelije formiraju mozaični prekrivač koji u potpunosti pokriva tela ganglijskih neurona. Same SGĆ se svojim plazmalemama međusobno preklapaju, ali i međusobnim čvrstim vezama ojačavaju povezivanje. Prisutne su dve vrste veza: okludentne veze i neksusi. Okludentne (engl. *tight junction*) veze su čvrste veze tipa barijere koje sprečavaju prolazak molekula i jona kroz intercelularni prostor između plazmalema, dok neksusne veze (engl. *gap junction*) sadrže kanaliće (oko 2 nm u prečniku) koji dozvoljavaju prolazak molekula i jona kroz intercelularni prostor između SGĆ, ali i kroz njih prema prostoru oko ganglijske nervne ćelije (**slika 1**) (9).

Održavanje homeostaze u međućelijskoj sredini između neurona u ganglionima je zadatak SGĆ. Povećanje vanćelijske koncentracije kalijuma (K⁺) nastaje kao rezultat nervne aktivnosti. Satelitske glijalne ćelije na svojoj površini imaju kalijumske kanale Kir4.1 koji imaju centralnu ulogu u preuzimanju kalijuma. Nekusne veze između SGĆ omogućavaju brzu preraspodelu jona kalijuma među

susednim ćelijama, što uspostavlja perineurijalnu homeostazu. Na sličan način se u perineurijalnoj mikrosredini održava koncentracija gama amino buterne kiseline i tako štite sami neuroni od njene prevelike koncentracije (**slika 1B**) (19).

Koncentracija glutamata, ekscitatornog neurotransmitera u CNS-u i PNS-u, u ganglionima se pažljivo kontroliše na nivou SGĆ. Smatra se da autonomne SGĆ u GVSG, zbog bliskog odnosa sa ganglijskim neuronima, mogu potencijalno da utiču na sinaptičku transmisiju. Ukoliko nervna ćelija oslobađa preveliku količinu glutamata u međuneurijalni prostor dolazi do njene hiperekscitabilnosti i neurotoksičnosti, što se manifestuje bolnim stanjem (23). U PNS-u ne postoji drugi način za uklanjanje glutamata već SGĆ neposredno unose ekstracelularni glutamat i svojim enzimom glutamin-sintetazom pretvaraju glutamat u glutamin i ne dozvoljavaju povišenje njegovog nivoa i hiperekscitabilnost ganglijskih ćelija. Glutamin ostaje u neuronima, pretvara se u glutamat i važan je transmittir u sinaptičkoj transmisiji. Na taj način je normalna aktivnost nervnih ganglijskih ćelija kontrolisana odgovarajućim SGĆ (**slika 1B**) (24).



Slika 1. A. Šematski prikaz simpatičke ganglijske nervne ćelije GVSG. Satelitske glijalne ćelije u potpunosti prekrivaju telo neurona i sinapse (adaptirano iz: Hanani et al. (19)); **B.** Šematski prikaz aktivacije SGĆ i GNĆ tokom nastajanja bolne reakcije; Kir4.1 - kalijumski kanal, GLT1 - nosač glutamata, P2X7R - P2X purinoreceptor 7, P2Y12 - P2Y purinergički receptor, NK1 - neurokinin 1, RAMP1 - protein 1 koji modifikuje aktivnost receptora, IL-1 β - interleukin 1 beta, TNF- α - faktor alfa nekroze tumora, TNF α RS - receptor faktora alfa nekroze tumora, SP - supstanca P, CGRP - peptid povezan sa kalcitoninskim genom (adaptirano iz: Andreeva et al (10))

Satelitske glijalne ćelije simpatičkih ganglija tek treba da postanu predmet proučavanja jer se malo zna o njihovoj ulozi u kontroli sinaptičke transmisije (19). One pokazuju gotovo iste mikromorfološke i funkcionalne karakteristike kao ovaj tip ćelija u senzornim ganglionima, uključujući ulogu u razvoju i preživljavanju ganglijskih nervnih ćelija (9). Ključna razlika je u drugom morfološkom

tipu ganglijske nervne ćelije, koja je kod simpatičkih ganglionu multipolarna, za razliku od unipolarne nervne ćelije senzornih ganglionu. Multipolarne nervne ćelije se karakterišu postojanjem jednog aksona i dva ili više dendrita koji se odvajaju od tela ćelije. Osnovna razlika simpatičkog i senzornog ganglionu, nastala postojanjem multipolarnih ganglijskih ćelija, jeste postojanje brojnih sinapsi, kako na dendritima, tako i na telu ganglijske nervne ćelije. Satelitske glijalne ćelije simpatičkog ganglionu, pored tela ganglijske ćelije, prekrivaju i navedene sinapse i imaju uticaj na prenos informacija kroz sinapse. Acetil-holin (AH) je glavni neurotransmiter u simpatičkim ganglionima, pa su i SGĆ u GVSG osetljive na AH, za razliku od SGĆ senzornih ganglionu. To je razlog zato što aktivacija SGĆ senzornog ganglionu uzrokovana inflamacijom ne dovodi istovremeno do aktivacije SGĆ u simpatičkom ganglionu (25).

Rezultati proučavanja mehanizma razvoja različitih tipova glavobolja ukazuju da za njihov nastanak važnu ulogu imaju mastociti. Mastociti su prisutni u periganglijskom vezivnom tkivu, ali i u blizini SGĆ i GNC u samom GVSG. Podataka u literaturi koji se odnose na mikromorfološke karakteristike mastocita u GVSG nema, što je dobar povod za naša istraživanja. Oštećenje GNC i ekscitacija SGĆ uzrokuju oslobađanje ATP, što može da dovede do degranulacije mastocita i oslobađanja vazoaktivnih supstanci: histamina, serotonina, citokina i dr., koji doprinose aktivaciji simpatičkih neurona i vlakana i napadu glavobolje (**slika 2D**) (26).

Ganglijske nervne ćelije u gornjem vratnom simpatičkom ganglionu

Ganglijske nervne ćelije (GNC) u GVSG slične su drugim simpatičkim ganglijskim neuronima, npr. onima u paravertebralnim simpatičkim ganglionima. Najčešće su njihove soma prečnika 25 - 50 µm. Spadaju u grupu multipolarnih neurona, za razliku od unipolarnih neurona senzornih ganglija. Veliki broj ganglijskih neurona GVSG pokazuje ekspresiju neuropeptida (27).

Neuropeptid Y (NPY) je polipeptid sačinjen od 36 aminokiselina, prisutan u CNS-u i PNS-u. Pokazano je da simpatički neuroni oslobađaju NPY sa noradrenalinom u toku usaglašavanja simpatičke i parasimpatičke aktivnosti. Istraživanja pokazuju da NPY ima neuroprotektivno dejstvo i posebno deluje na košanu srž, gde usklađuje njenu funkciju i reguliše normalne funkcionalne veze delujući na razne receptore i ćelije. Neuropeptid Y je snažan vazokonstriktor, aktivna je supstanca neurona GVSG koja učestvuje u regulaciji aktivnosti vratnog dela jednjaka. Postoji u oko 30% neurona koji inervišu jednjak (28). Aktivira kalijumske kanale, inhibira kalcijumske kanale, glutamatske receptore i oslobađanje glutamata (29). Pozitivni vazokonstriktorni neuroni NPY inervišu krvne sudove glave, imaju vazomotornu funkciju i inervišu dužicu i epifizu. Takođe učestvuju u regulaciji krvnog pritiska i srčanog ritma, dok vazokonstrikcijom krvnih sudova žlezda indirektno regulišu sekreciju pljuvačke (29). Studije

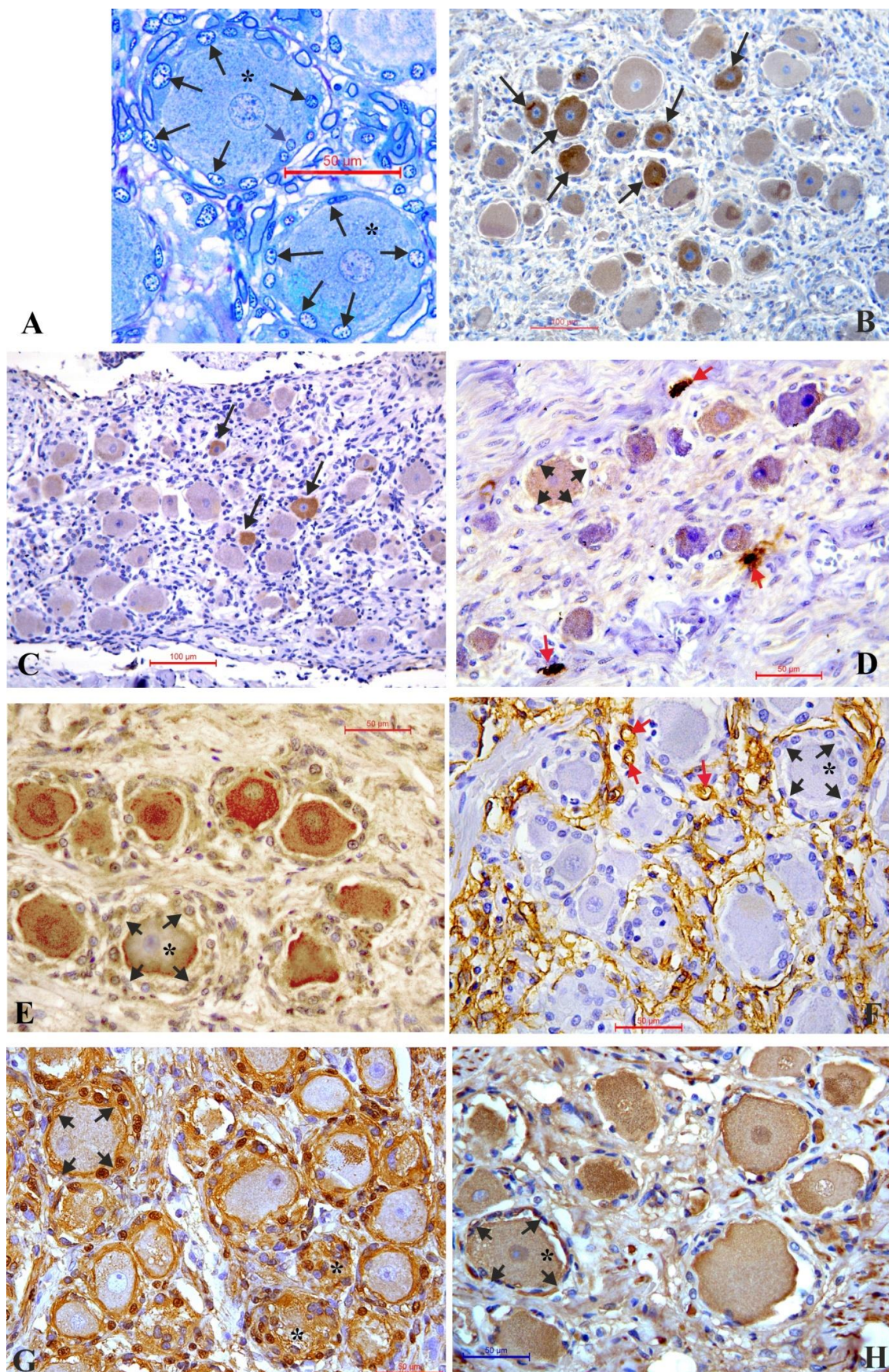
retrogradnog obeležavanja GNC u GVSG posebnim trejserima i korišćenje metoda imunofluorescencije donose podatke da ekspresiju NPY u GVSG pokazuje 59,1% neurona (30).

Vazoaktivni intestinalni polipeptid (VIP), polipeptid sačinjen od 28 aminokiselina, prisutan je u gastrointestinalnom traktu, ali i u CNS-u, endokrinom i imunskom sistemu. Potvrđeno je da VIP učestvuje u sistemskoj vazodilataciji i bronhodilataciji zahvaljujući izazivanju relaksacije glatke muskulature i dovodi do hiperglikemije. Pokazano je da ima uticaj na učenje i ponašanje, ima neurotrofični efekat, reguliše metabolizam kostiju, sekreciju pljuvačke, cirkadijalni ritam i embrionalni razvoj. Subpopulacija neurona male i srednje veličine perikariona (16,4% neurona) VIP je imunoreaktivna u GVSG (**slika 2C**) (30).

Supstanca P (SP) je peptid koji čini 11 aminokiselina i pripada grupi tahikina. Endogeni receptor za supstancu P je neurokinin 1 (NK1 receptor). I SP i NK1 receptor su prisutni u mnogim delovima mozga, uključujući i područja koja regulišu emocije: hipotalamus i amigdaloidni kompleks. Eksperimentalni tretman nikotinom dovodi do povećanja SP imunoreaktivnosti u GVSG, što je direktno povezano sa inervacijom krvnih sudova i povišenim krvnim pritiskom. Transmembranski receptori Nk1 nalaze se u okviru neurona, glija ćelija, endotelne ćelije kapilara i limfnih sudova. Supstanca P koezistira sa ekscitatornim neurotransmiterom glutamatom u odgovoru senzitivnih spinalnih neurona na nociceptivne stimulacije. Oslobođena SP na krajevima perifernih nerava igra ulogu u antidromnim fenomenima kože, kao što su antidromna ekstrasvazacija plazme i vazodilatacija ili u regulaciji aktivnosti simpatičkih ganglionu. U GVSG se opisuju mnoga SP imunoreaktivna nervna vlakna sa varikozitetima, ali ne i SP+ neuroni (**slika 2B**) (31,32).

Imunoreaktivnost na najšire rasprostranjen peptid povezan sa kalcitoninskim genom (engl. *calcitonin gene-related peptide* - CGRP) nađena je u GVSG i drugim simpatičkim ganglionima. Peptid povezan sa kalcitoninskim genom je uključen u regulaciju cirkulacije i kontrolu sekrecije. Glavni je neuropeptid u neuronima trigeminalnog ganglionu, sa značajnom ulogom u nastajanju migrene. Deluje i na koru velikog mozga, dovodeći do depolarizacije neurona i glijalnih ćelija, kao i do ekstrasvazacije plazme i neurogene inflamacije. Antagonisti CGRP se koriste u terapiji migrene, ali i Alchajmerove bolesti blokiranjem njegovog uticaja na neuroinflamaciju (**slika 2E**) (32,33).

Somatostatin (SOM) imunoreaktivni neuroni postoje u do 10% ganglijskih ćelija. Često proučavan neuropeptid, prikazan u GNC GVSG pacova, ima moguću ulogu u modulaciji neurotransmisije, dok njegova uloga u lučenju pljuvačke tek treba da se pokaže. Neuroni SOM-IR rasprostranjeni su u CNS-u i PNS-u i mnogim perifernim organima. U gastrointestinalnom traktu SOM ćelije su takođe i enteroendokrine ćelije u mukozi. Ultrastrukturalno, guste sekretorne granule su karakteristično okrugle u citoplazmi neurona (32).



Slika 2. Histološke karakteristike ganglijskih i satelitskih ćelija. **A.** polutanki isječak trigeminalnog gangliona pacova; ganglijske nervne ćelije (zvezdice), SGĆ (strelice) (bojenje toluidin plavim); **B.** SP imunoreaktivnost malih i srednjih ćelija humanog trigeminalnog gangliona (strelice); **C.** VIP imunoreaktivnost u malim ćelijama humanog genikulatnog gangliona (strelice); **D.** MT pozitivna imunoreaktivnost u mastocitima humanog gornjeg vratnog simpatičkog gangliona, SGĆ (crne strelice), mastociti (crvene strelice); **E.** CGRP imunoreaktivnost malih i srednjih ćelija humanog spinalnog gangliona, SGĆ su negativne kao i ćelija označena zvezdicom; **F.** CD34 imunoreaktivnost endotelinih ćelija kapilara (crvene strelice) oko SGĆ (crne strelice) koje prekrivaju neurone (zvezdica) humanog trigeminalnog gangliona; **G.** S-100 proteinska imunoreaktivnost svih SGĆ i nekih neurona (zvezdice) humanog trigeminalnog gangliona; **H.** NFP (protein neurofilamenata) imunoreaktivnost neurona humanog spinalnog gangliona (zvezdica), SGĆ (strelice) su negativne

Beta triptaza je proteaza koja je najsnažniji medijator uskladišten u sekretornim granulama mastocita. Ima važnu ulogu u zapaljenju i služi kao marker aktivacije mastocita iz kojih se oslobađa i stimuliše sekreciju susjednih mastocita. Mastocitna triptaza aktivira receptore aktivirane proteazom (PAR-2), što dovodi do ekscitacije senzornih neurona (koji ove receptore eksprimiraju u 60% slučajeva) i stimuliše oslobađanje SP i CGRP (koji se eksprimiraju u 40% aksona) (26) (slika 2D).

CD34 je transmembranski glikoprotein koji eksprimiraju endotelne ćelije. Imunohistohemijsko bojenje pokazuje jaku imunoreaktivnost vaskularnih endotelnih ćelija, kako u embrionalnom, tako i tkivu odraslih (17, 18) (slika 2F).

Informacije o subpopulacijama neurona GVSG koji inervišu specifične ciljne organe iznete su u studijama koje su koristile retrogradnu aplikaciju trejsera i pokazale topografiju gangliona. Neuron koji se projektuje na rostralne ciljne organe (oko, čelo, moždane arterije i pinealna žlezda) nalaze se u rostralnom delu GVSG, dok se oni koji se projektuju na kaudalne ciljne organe (usta, pljuvačne žlezde i vrat) nalaze u kaudalnom delu GVSG. Struktura je ključna za funkciju. Morfološke razlike i razlike u sadržaju pojedinih neuropeptida mogu da budu uzrok posebnih funkcionalnih karakteristika pojedinih potklasa neurona u GVSG (34). Dalja istraživanja bi bila posvećena utvrđivanju da li postoje mikromorfološke razlike veličine i broja GNC, mikrovaskularne gustine i broja mastocita gornjeg i donjeg dela GVSG.

Gornji vratni simpatički ganglion može biti potencijalni izvor neuropatskog bola u slučajevima postherpetičke i trigeminalne neuralgije, pa se u njegovu blizinu injicira anestetik kao terapija (35). Poznavanje anatomskog položaja i morfometrijskih karakteristika gangliona od značaja je za bezbedno injiciranje terapije da bi se izbeglo povređivanje okolnih nerava, naročito unutrašnje karotidne arterije. Tokom procedure za vizualizaciju gangliona koristi se ultrazvučno vođenje plasiranja igle. Oštećenje ćelija GVSG ili prekid simpatičkih nervnih vlakana dovodi do Hornerovog sindroma, sa simptomima koji se ogledaju u miozi (suženje zenica), anhidrozi lica (nedostatak znojenja) i delimičnoj ptozi (padu gornjeg kapka) (36,37).

Kako neuroni, tako i SGĆ gornjeg vratnog simpatičkog gangliona utiču na rad srca, na frekvenciju i snagu kontrakcije. Anatomija opisuje postojanje simpatičkih aksona medijalnih grana iz GVSG koje učestvuju u izgradnji srčanog autonomnog nervnog spleta. Pokazano je da postoji mogućnost da stimulacija SGĆ u GVSG aktivira simpatičke neurone u ganglionu koji inervišu srčani mišić (38).

Zaključak

Satelitske glijalne ćelije nisu samo pokrovni, zaštitni sloj glijalnih ćelija u bliskom kontaktu sa ganglijskom nervnom ćelijom već imaju mnogo veći značaj u očuvanju homeostaze međućelijske mikrosredine. Procena broja

SGĆ po telu humane GNC još uvek predstavlja tajnu i bilo bi od posebnog značaja da to bude predmet daljih istraživanja. Mrežasti kapilarni pokrivač naleže na SGĆ, koje u potpunosti okružuju svaku ganglijsku nervnu ćeliju, formira vrstu krvno-nervne tkivne barijere u PNS-u. Nepostojanje podataka koji u dostupnoj literaturi opisuju intraganglijsku mikrovaskularizaciju GVSG pruža nam priliku za istraživanja ovog problema. Lokalna povreda, inflamacija ili smanjenje protoka krvi dovode do hiperekscitacije GNC i SGĆ, oslobađanja molekula inflamacije i vazooaktivnih supstanci, kao i stvaranja neuropatskog bolnog stanja. Inflamatorna kaskada ekscitira i susedne neurone i satelitske ćelije i doprinosi nastajanju hroničnog bolnog stanja. Razumevanje morfologije ćelija gangliona, GNC i SGĆ, važno je za razumevanje hroničnih bolnih stanja i drugih neurodegenerativnih bolesti, kao i za terapiju supresije bola i kontrolu kardiovaskularnih funkcija. Pažnja bi potencijalno mogla da bude usmerena na SGĆ, što do sada nije dovoljno istraživano, a bilo bi od originalnog naučnog značaja i omogućilo novu terapijsku strategiju. Nema podataka u literaturi koji se odnose na mikromorfološke karakteristike mastocita u GVSG, što je mogući smer daljih istraživanja gangliona i moguće terapije bolnih sindroma u ovom predelu. Topografska podela GVSG na gornji i donji deo, čija je osnova različito područje inervacije aksona neurona, nameće dalja istraživanja koja bi se odnosila na pokazivanje da li postoje mikromorfološke razlike veličine i broja GNC, mikrovaskularne gustine i broja mastocita gornjeg i donjeg dela GVSG.

Literatura

1. Lago-Baldaia I, Fernandes VM, Ackerman SD. More than mortar: glia as architects of nervous system development and disease. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8:611269.
2. Schiera G, Di Liegro CM, Di Liegro I. Cell-to-cell communication in learning and memory: from neuro- and glia-transmission to information exchange mediated by extracellular vesicles. *Int J Mol Sci.* 2019; 21(1):266.
3. Benn T, Halfpenny C, Scolding N. Glial cells as targets for cytotoxic immune mediators. *Glia.* 2001; 36(2):200-11.
4. Kigerl KA, de Rivero Vaccari JP, Dietrich WD, Popovich PG, Keane RW. Pattern recognition receptors and central nervous system repair. *Exp Neurol.* 2014; 258:5-16.
5. Vallejo R, Tilley DM, Vogel L, Benyamin R. The role of glia and the immune system in the development and maintenance of neuropathic pain. *Pain Pract.* 2010; 10(3):167-84.
6. Hossain MZ, Unno S, Ando H, Masuda Y, Kitagawa J. Neuron-glia crosstalk and neuropathic pain: involvement in the modulation of motor activity in the orofacial region. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(10):2051.
7. Sapio MR, Vazquez FA, Loydpierson AJ, Maric D, Kim JJ, LaPaglia DM, et al. Comparative Analysis of Dorsal Root, Nodose and Sympathetic Ganglia for the Development of New Analgesics. *Front Neurosci.* 2020; 14:615362.
8. Standring S (editor). *Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice.* 41st ed. New York: Elsevier. 2021; p. 60-1, 600-1.
9. Hanani M, Verkhatsky A. Satellite glial cells and astrocytes, a comparative review. *Neurochem Res.* 2021; 46(10):2525-37.
10. Andreeva D, Murashova L, Burzak N, Dyachuk V. Satellite Glial Cells: Morphology, functional heterogeneity, and role in pain. *Front Cell Neurosci.* 2022; 16:1019449.
11. Pannese E. The structure of the perineuronal sheath of satellite glial cells (SGCs) in sensory ganglia. *Neuron Glia Biol.* 2010;

- 6(1):3-10.
12. Fazliogullari Z, Kilic C, Karabulut AK, Yazar F. A morphometric analysis of the superior cervical ganglion and its surrounding structures. *Surg Radiol Anat.* 2016; 38(3):299-302.
13. Moriyama H, Shimada K, Goto N. Morphometric analysis of neurons in ganglia: geniculate, submandibular, cervical spinal and superior cervical. *Okajimas Folia Anat Jpn.* 1995; 72(4):185-90.
14. Tubbs RS, Salter G, Wellons JC 3rd, Oakes WJ. Blood supply of the human cervical sympathetic chain and ganglia. *Eur J Morph.* 2002; 40(5):283-8.
15. Smoliar E, Smoliar A, Sorkin L, Belkin V. Microcirculatory bed of the human trigeminal nerve. *Anat Rec.* 1998; 250(2):245-9.
16. Četković M, Štimec BV, Mucić D, Dožić A, Četković D, Reći V, et al. Arterial supply of the trigeminal ganglion, a micromorphological study. *Folia Morphol.* 2020; 79(1):58-64.
17. Mirčić A, Maliković A, Štimec B, Milosavljević A, Četković D, Dožić A, et al. Immunohistochemical analysis of the arterial supply and mast cells of the trigeminal ganglion. *Arch Biol Sci.* 2021; 73(2):215-22.
18. Dožić A, Četković M, Marinković S, Mitrović D, Grujičić M, Mičović M, et al. Vascularisation of the geniculate ganglion. *Folia Morphol.* 2014; 73(4):414-21.
19. Hanani M, Spray D. Emerging importance of satellite glia in nervous system function and dysfunction. *Nature Rev Neurosci.* 2020; 21(9):485-98.
20. Yokota H, Mukai H, Hattori S, Yamada K, Anzai Y, Uno T. MR Imaging of the Superior Cervical Ganglion and Inferior Ganglion of the Vagus Nerve: Structures That Can Mimic Pathologic Retropharyngeal Lymph Nodes. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2018; 39(1):170-6.
21. Milosavljević A, Jančić J, Mirčić A, Dožić A, Boljanović J, Milosavljević M, et al. Morphological and functional characteristics of satellite glial cells in the peripheral nervous system. *Folia Morphol.* 2021; 80(4):745-55.
22. Blum E, Procacci P, Conte V, Hanani M. Systematic inflammation alters satellite glial cell function structure. A possible contribution to pain. *Neuroscience.* 2014; 274: 209-17.
23. Pereira V, Goudet C. Emerging trends in pain modulation by metabotropic glutamate receptors. *Front Mol Neurosci.* 2019; 11:464.
24. Zhao Z, Hiraoka Y, Ogawa H, Tanaka K. Region-specific deletions of the glutamate transporter GLT1 differentially affect nerve injury-induced neuropathic pain in mice. *Glia.* 2018; 66(9):1988-98.
25. Feldman-Goriachnik R, Wu B, Hanani M. Cholinergic responses of satellite glial cells in the superior cervical ganglia. *Neurosci Lett.* 2018; 671:19-24.
26. Koroleva K, Gafurov O, Guselnikova V, Nurkhametova D, Giniatullina R, Sitdikova G, et al. Meningeal Mast Cells Contribute to ATP-Induced Nociceptive Firing in Trigeminal Nerve Terminals: Direct and Indirect Purinergic Mechanisms Triggering Migraine Pain. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13:195.
27. Kabak M, Onuk B, Selvilir Sizer S, Kabak YB. The anatomy of cervical sympathetic ganglia in Saanen goats. *Ankara Univ Vet Fak Derg.* 2019; 66(2):177-83.
28. Rytel L, Snarska A, Gonkowski S, Wojtkiewicz J, Szenci O, Sobiech P. Identification of neuropeptide Y in superior cervical ganglion neurons that project to the oesophagus - a combined immunohistochemical labelling and retrograde tracing study in pigs. *Acta Vet Hung.* 2019; 67(1):98-105.
29. Zhang Y, Liu CY, Chen WC, Shi YC, Wang CM, Lin S, et al. Regulation of neuropeptide Y in body microenvironments and its potential application in therapies: a review. *Cell Biosci.* 2021; 11(1):151.
30. Kokubun S, Sato T, Yajima T, Ichikawa H. β -hydroxylase, tyrosine hydroxylase, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide in the human middle cervical ganglion. *Tissue Cell.* 2019; 58:42-50.
31. Mashaghi A, Marmalidou A, Tehrani M, Grace PM, Pathoulakis C, Dana R. Neuropeptide Substance P and the Immune Response. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73(22):4249-64.
32. Happola O, Lakomy M, Majewski M, Wasowicz K, Yanaihara N. Distribution of neuropeptides in the porcine stellate ganglion. *Cell Tissue Res.* 1993; 274:181-7.
33. Shah T, Bedrin K, Tinsley A. Calcitonin gene relating peptide inhibitors in combination for migraine treatment: A mini-review. *Front Pain Res.* 2023; 4:1130239.
34. Miyauchi K, Asamoto K, Nojyo Y, Kitagawa Y, Yamada T, Sano K. Differences in morphology and neuropeptide immunoreactivity of superior cervical ganglion neurons that innervate the major salivary glands in rats. *Acta Histochem Cytoshem.* 2001; 34(6):423-30.
35. Siegenthaler A, Haug M, Eichenberger U, Suter MR, Moriggl B. Block of the superior cervical ganglion, description of a novel ultrasound-guided technique in human cadavers. *Pain Med.* 2013; 14(5):646-9.
36. Mitsuoka K, Kikutani T, Sato I. Morphological relationship between the superior cervical ganglion and cervical nerves in Japanese cadaver donors. *Brain Behav.* 2016; 7(2):e00619.
37. Ünsal ÜÜ, Şentürk S, Aygün S. Radiological evaluation of the localization of sympathetic ganglia in the cervical region. *Surg Radiol Anat.* 2021; 43(8):1249-58.
38. Xie AX, Lee JJ, McCarthy KD. Ganglionic GFAP+ glial Gq-GPCR signaling enhances heart functions in vivo. *JCI Insight.* 2017; 2(2):e90565.