

Controllo nervoso e chimico della respirazione

I meccanismi di controllo della respirazione devono:

- Fornire lo schema motorio responsabile del ritmo automatico, che porta alla contrazione ordinata dei differenti muscoli respiratori
- Rispondere alle richieste metaboliche (cambiamenti p_{O_2} e p_{CO_2} ematiche) e a variazioni di condizioni meccaniche (cambiamenti della postura)

I siti di controllo della ventilazione sono:

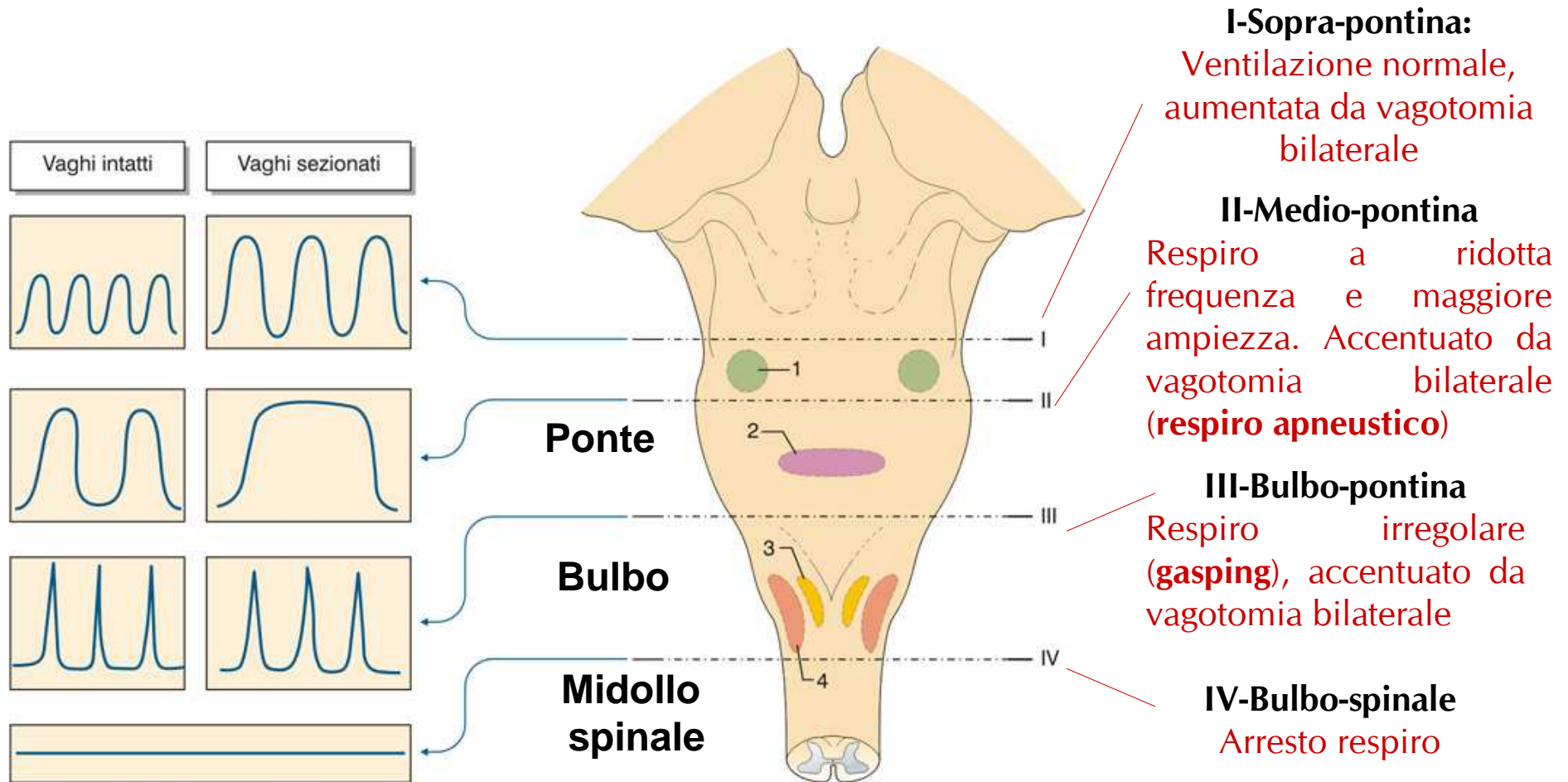
- **Centri respiratori** (differenti nuclei nel bulbo e ponte, che generano e modificano il ritmo respiratorio di base)
- **Chemocettori centrali** (superficie ventro-laterale del bulbo)
- **Chemocettori periferici** (glomi aortici e carotidei)
- **Meccanocettori polmonari** (sensibili alla distensione polmonare e alla presenza di sostanze irritanti)

Ritmogenesi della respirazione

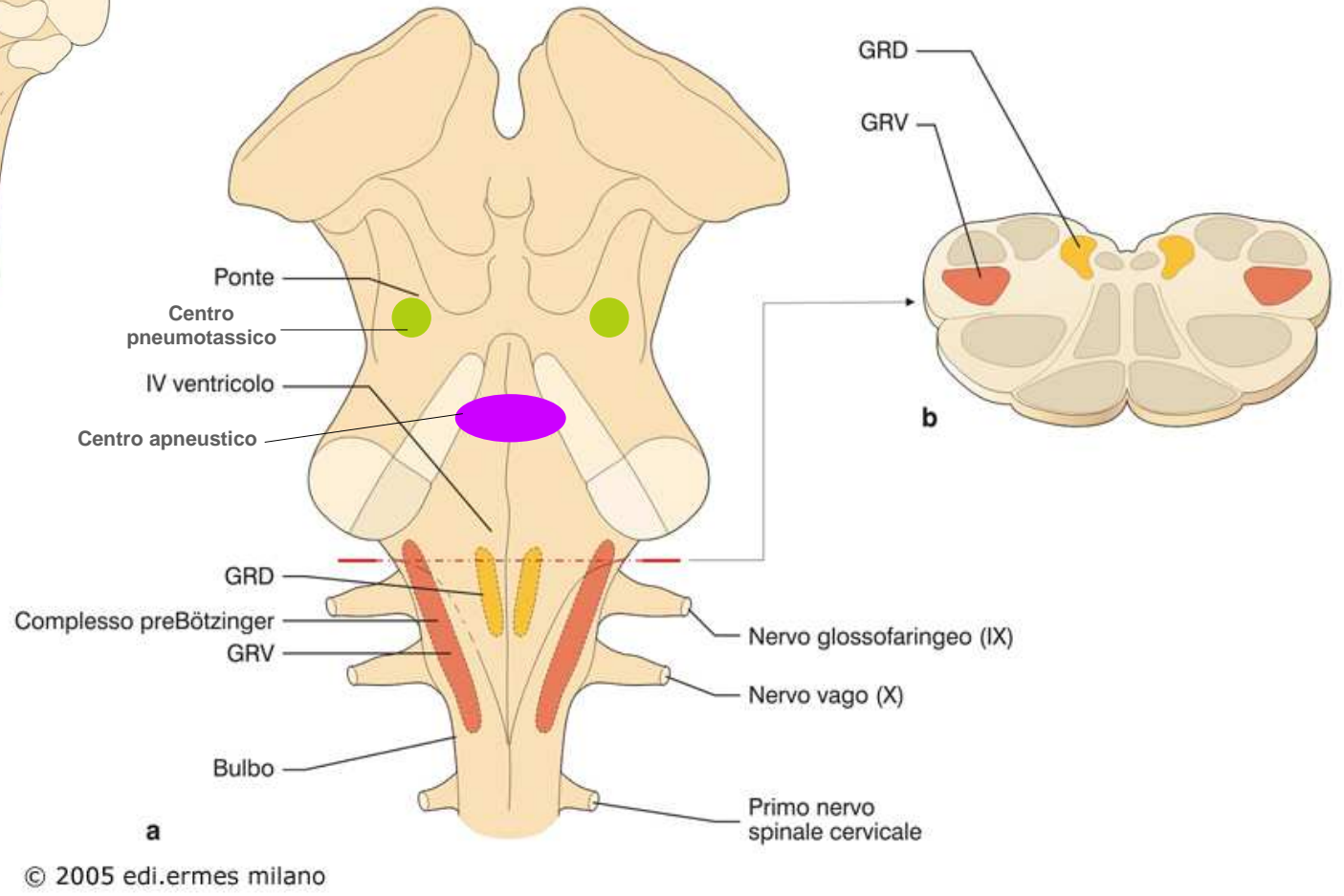
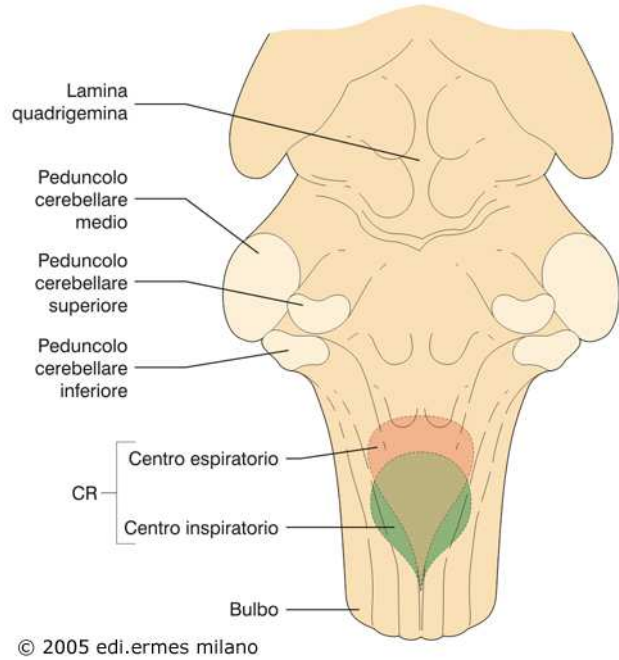
La respirazione consiste in una sequenza di atti inspiratori ed espiratori che avvengono automaticamente, ma che possono essere controllati dalla volontà.

- **Centro generatore del ritmo:** La ritmicità del respiro (alternanza inspirazione-espiazione) è generata dall'attività di una **rete neuronale bulbare**, costituita da gruppi di neuroni diversi con attività ritmica, localizzati nel bulbo e controllata da centri pontini: il **centro apneustico** ed il **centro pneumotassico**.
- L'attività ritmica dei **neuroni respiratori** è correlata con una o l'altra fase del ciclo respiratorio, grazie a connessioni eccitatorie ed inibitorie esistenti tra gli elementi della rete.

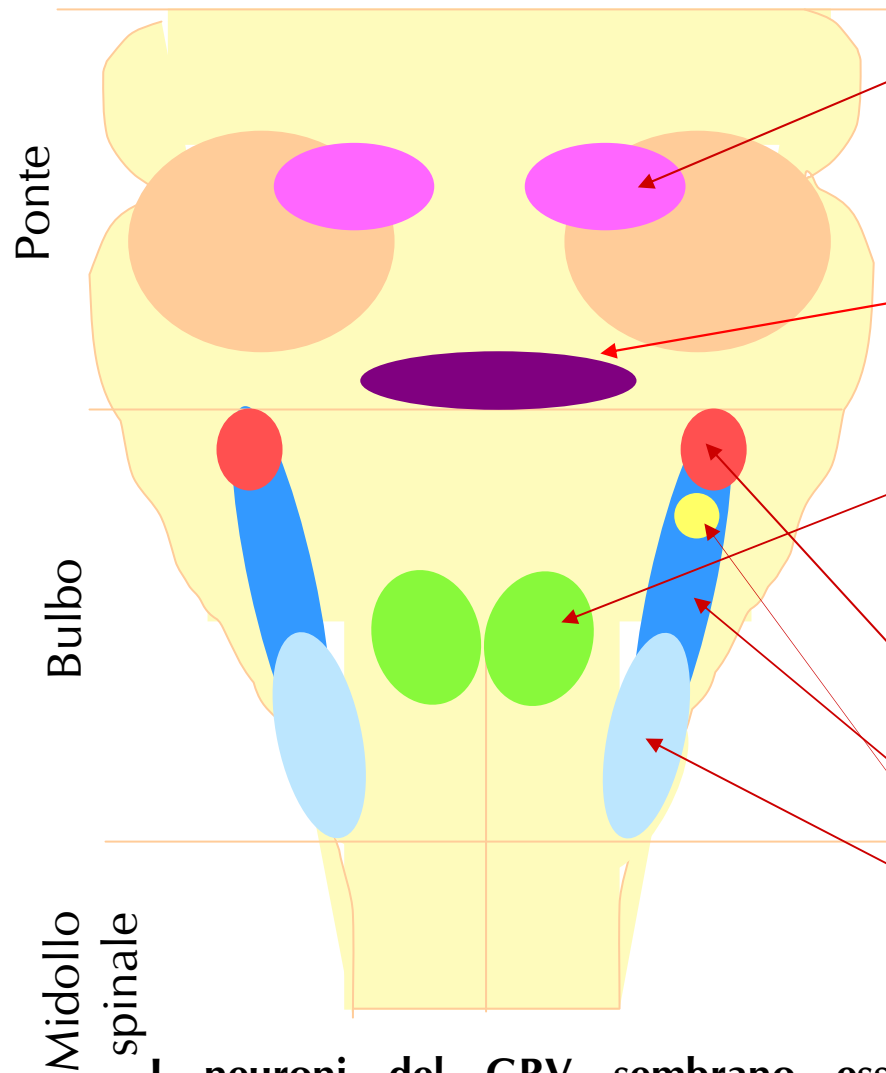
Sezioni a diversi livelli bulbo-pontini hanno dimostrato la localizzazione e il ruolo di strutture neurali connesse con la respirazione:



Centri respiratori



Centri respiratori



Gruppo respiratorio pontino (GRP)
Centro pneumotassico
n. Kolliker-Fuse + n. Parabrachiale
Neuroni inspiratori e espiratori. Facilita il passaggio da inspirazione a espirazione

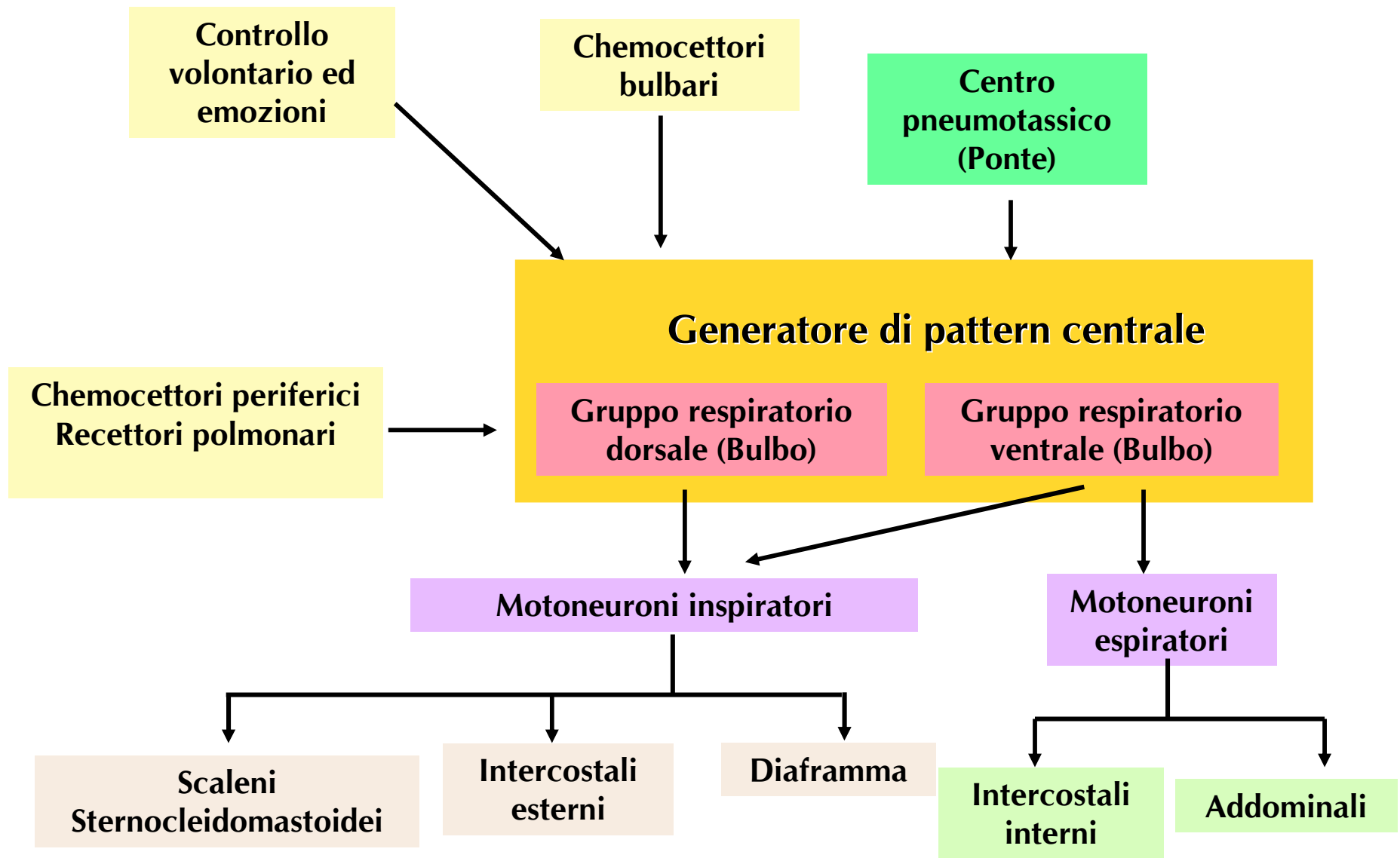
Centro apneustico
sostanza reticolare gigantocellulare e magnocellulare pontina
facilita inspirazione

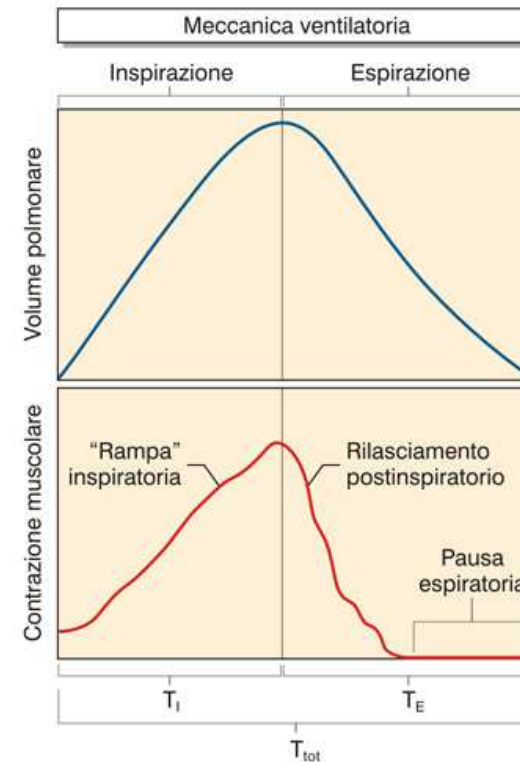
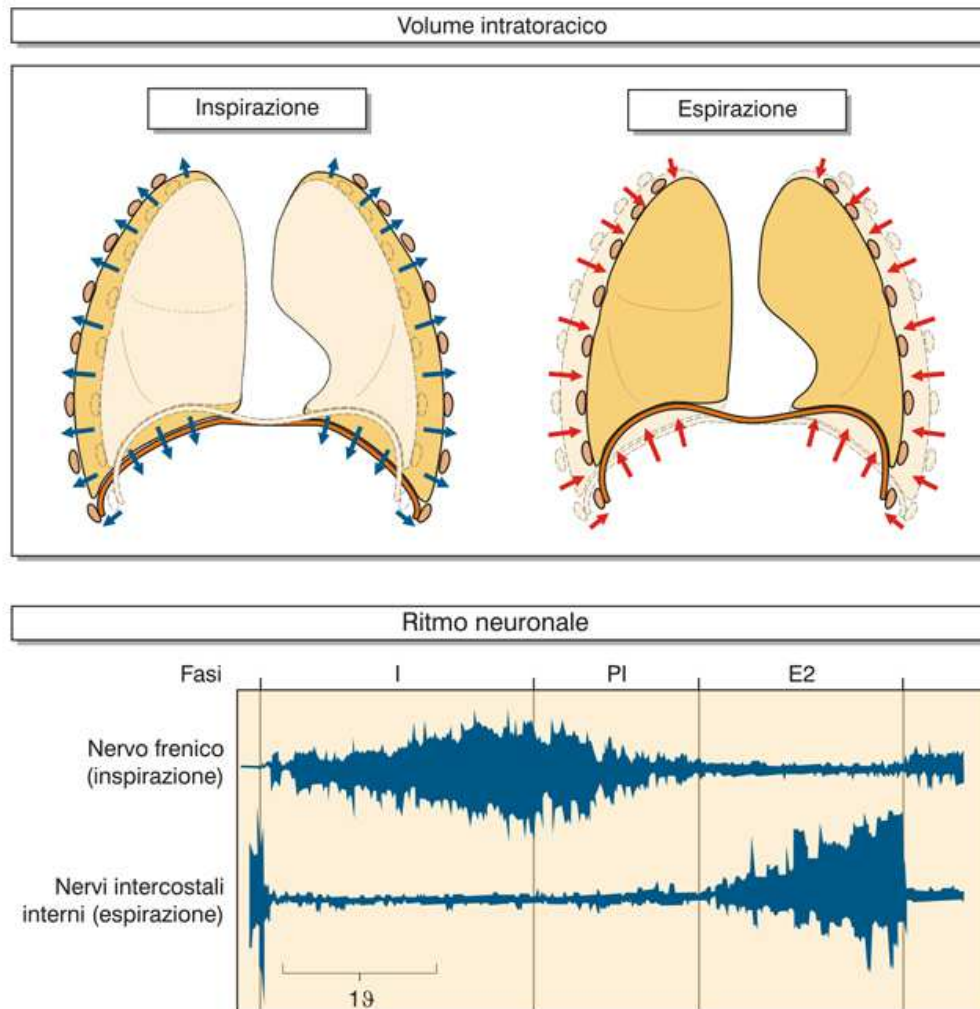
Gruppo respiratorio dorsale (GRD)
NTS: **neuroni inspiratori**
Integra informazioni da chemocettori e recettori polmonari

Gruppo respiratorio ventrale (GRV)
Rostrale (GRVr), n. retro-facciale (complesso di Bötzing): **neuroni espiratori**
Intermedio (GRVi), n. para-ambiguo: **neuroni inspiratori**
Caudale (GRVc) n. retro-ambiguo: **neuroni espiratori**

Complesso pre-Bötzing
Neuroni inspiratori e espiratori coinvolto nella genesi del ritmo respiratorio nel primo periodo postnatale

I neuroni del GRV sembrano essere responsabili della ritmogenesi del respiro, che è controllata dall'attività del GRP





© 2005 edi.ermes milano

Ciclo respiratorio divisibile in:

Fase inspiratoria (I): l'aumento graduale (a rampa) dell'attività del n. frenico (attivazione diaframma) assicura un graduale aumento del volume polmonare.

Fase espiratoria (post-inspiratoria, PI): rapida diminuzione dell'attività del n. frenico (rilasciamento diaframma)

Espirazione attiva (E2): attività crescente (a rampa) dei nervi per gli intercostali interni

I neuroni respiratori sono divisibili in:

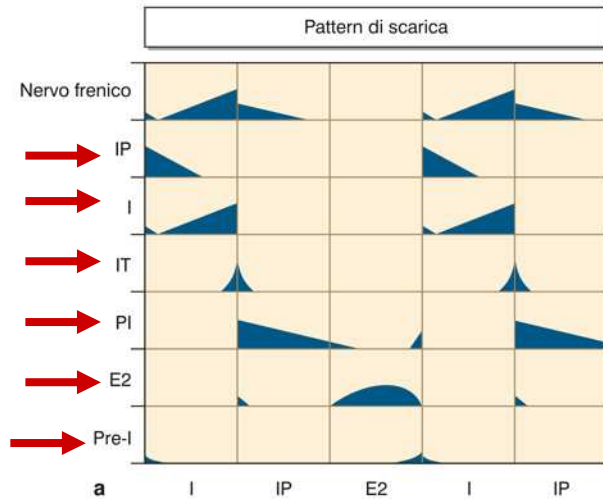
- **Proprio-bulbari** (interneuroni costituenti la rete neuronale)
- **Bulbo-spinali** (neuroni che proiettano ai motoneuroni del midollo spinale)

Proprio-bulbari (in base alla modificazione di frequenza di scarica durante il ciclo respiratorio):

- **A scarica crescente (a rampa)**
- **A scarica decrescente**
- **A scarica costante**

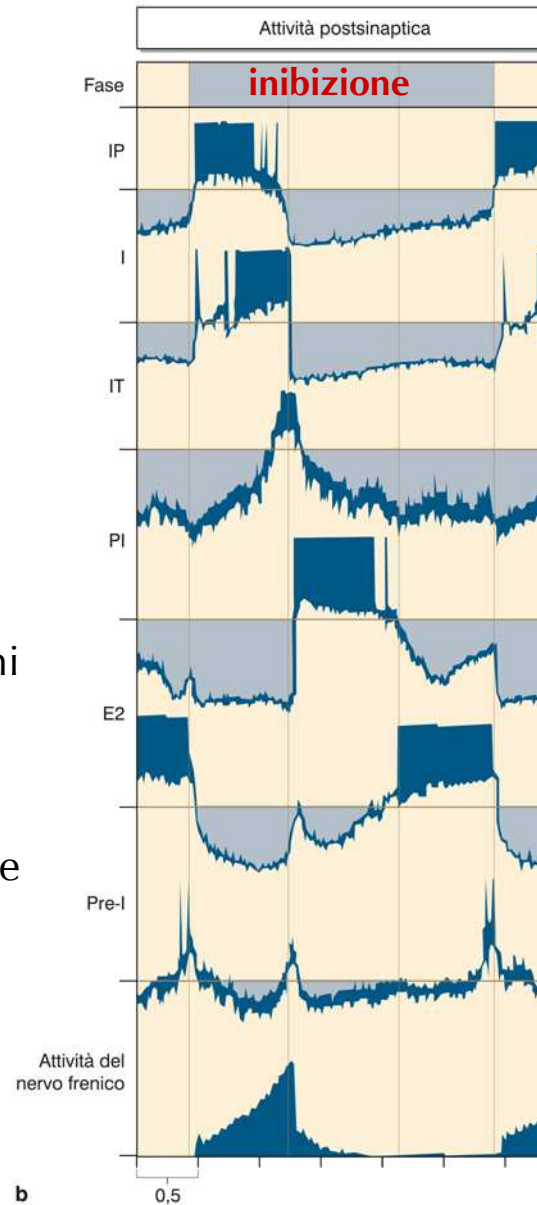
Bulbo-spinali:

- **A scarica crescente (a rampa)**



Il pattern di scarica dei neuroni respiratori deriva da:

- 1) proprietà intrinseche di membrana
- 2) connessioni sinaptiche eccitatorie ed inibitorie della rete neuronale.



I neuroni respiratori:

Inspiratori precoci (IP):

Scarica decrescente durante l'inspirazione. Inibiti in espirazione.

Inspiratori a rampa (I):

scarica crescente in inspirazione. Inibiti in espirazione.

Inspiratori tardivi (IT):

scarica a fine inspirazione. Inibiti in espirazione.

Post-inspiratori (PI):

scarica decrescente in espirazione. Inibiti in espirazione attiva.

Espiratori (E2):

scarica fine inspirazione, inibiti in espirazione. Hanno scarica crescente nell'espirazione attiva.

Pre-inspiratori (Pre-I):

scarica da fine espirazione fino all'inizio dell'inspirazione.

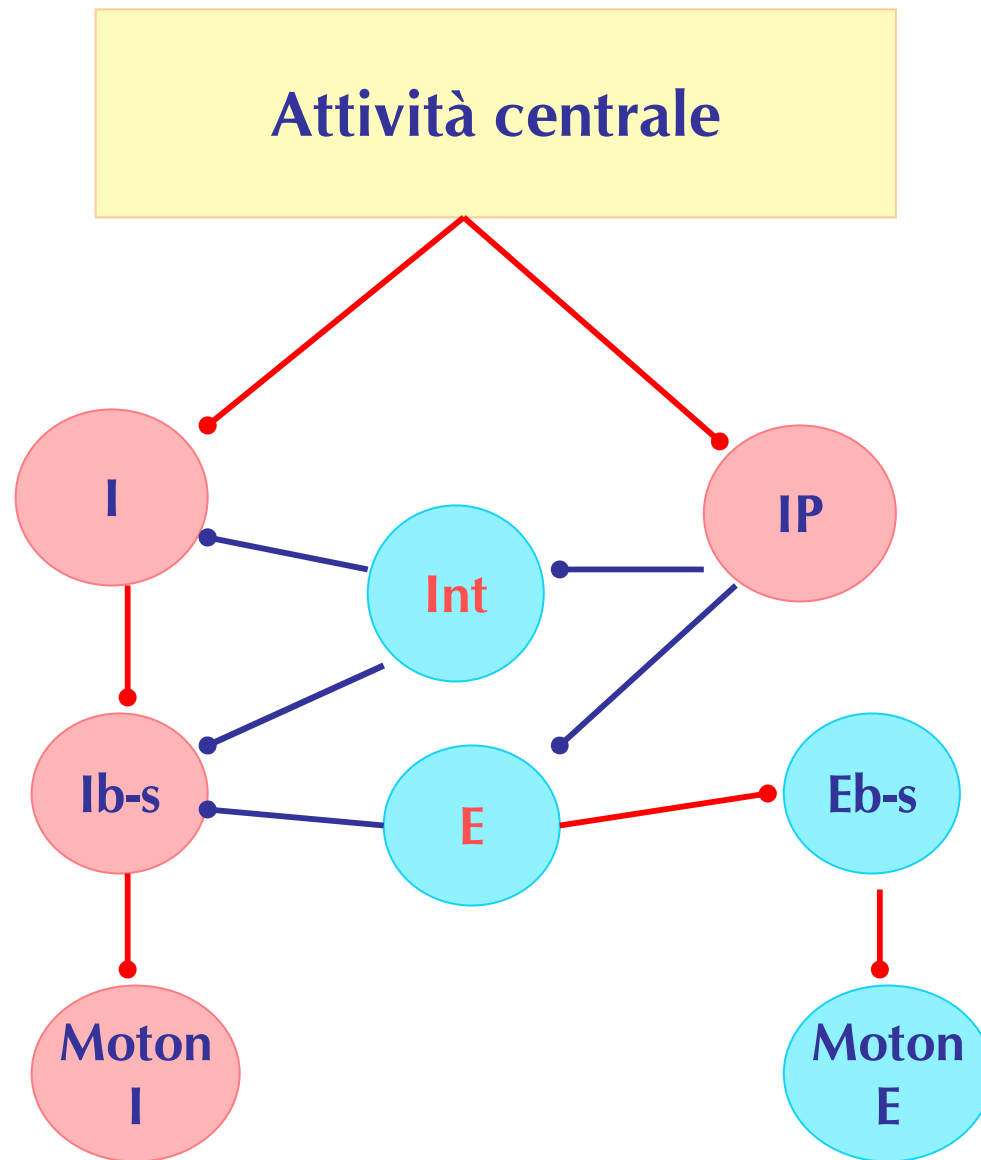
Ritmogenesi respiratoria:

- Attivazione inspirazione
- Genesi pattern inspiratorio
- Inattivazione reversibile inspirazione
- Inattivazione irreversibile inspirazione
- Attivazione espirazione
- Inattivazione espirazione

Modelli:

- **Modelli a rete:** la genesi del ritmo è il risultato di interazioni eccitatorie ed inibitorie tra neuroni
- **Modello a segnapassi:** la genesi del ritmo è il risultato di proprietà intrinseche di membrana della rete neuronale, che generano oscillazioni ritmiche del potenziale di membrana (attività pacemaker)
- **Modelli ibridi:** neuroni con attività pacemaker influenzati da interconnessioni sinaptiche

Organizzazione rete neuronale respiratoria



IP = Inspiratori precoci a scarica decrescente

I = Inspiratori a scarica crescente (rampa)

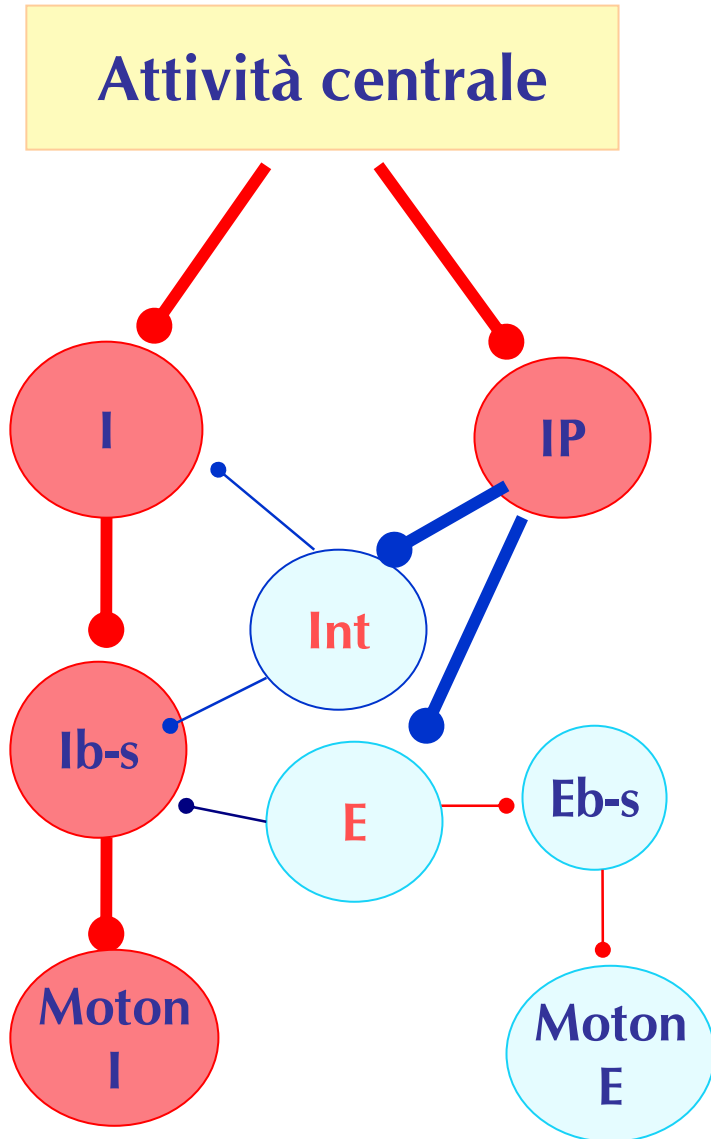
Ib-s = Inspiratori bulbo-spinali

Eb-s = Espiratori bulbo-spinali

Int = Interruttore Inspirazione

E = Espiratori

Inspirazione



IP = Inspiratori precoci, scarica decrescente

I = Inspiratori scarica crescente (rampa)

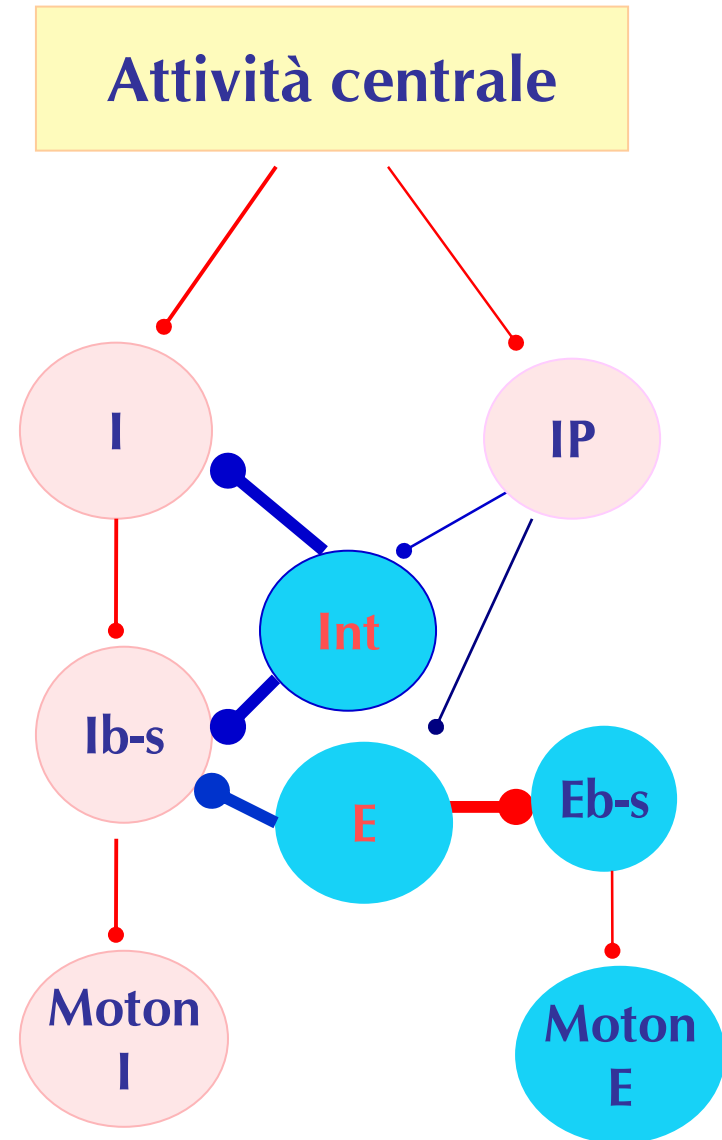
Ib-s = Inspiratori bulbo-spinali

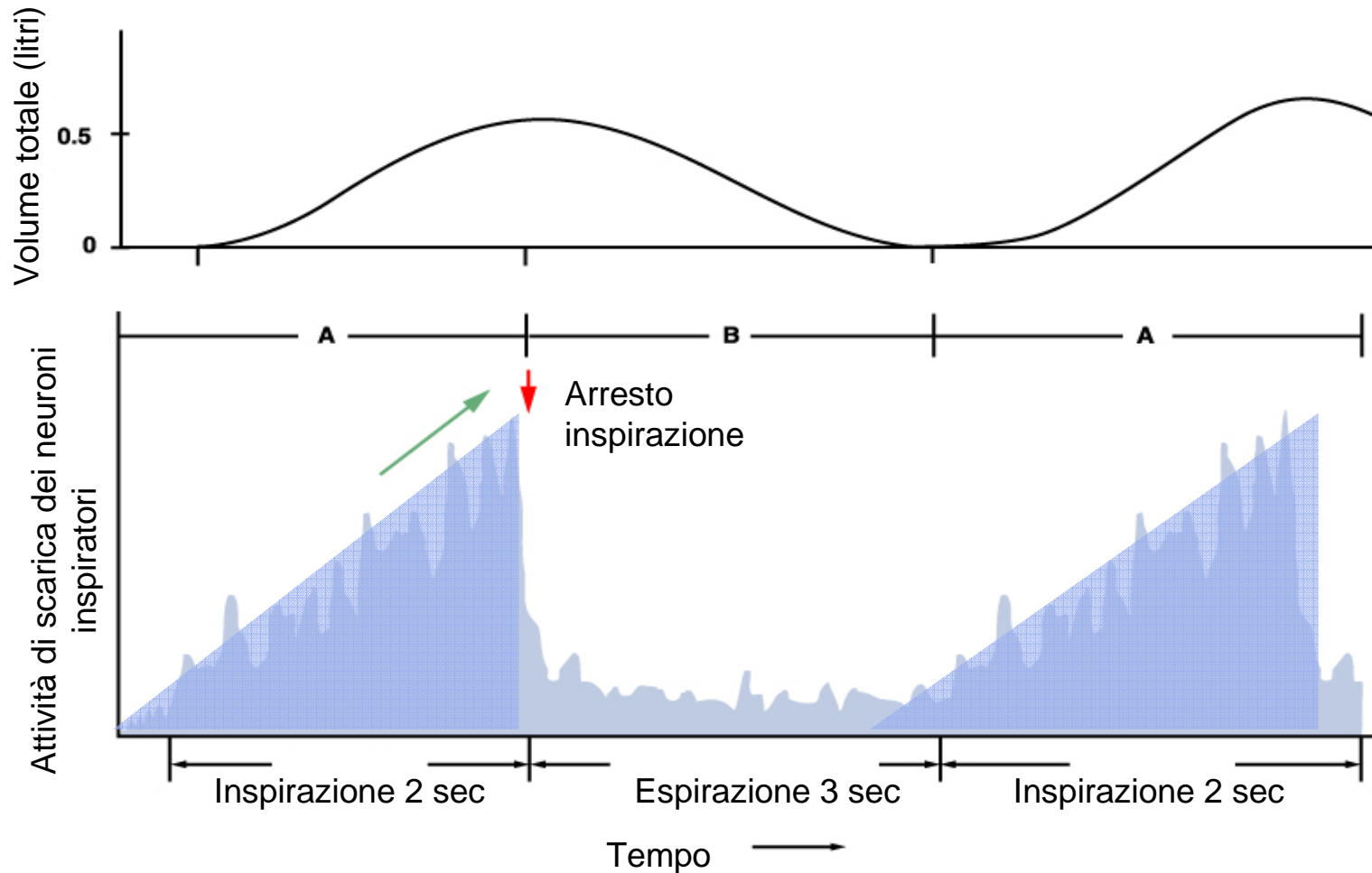
Eb-s = Espiratori bulbo-spinali

Int = Interruttore Inspirazione

E = Espiratori

Interruzione inspirazione Espirazione





Durante l'inspirazione, l'attività di scarica dei neuroni inspiratori aumenta costantemente (**segnale a rampa**) e poi cessa bruscamente per 3 sec, causando l'espiazione. La cessazione del segnale a rampa è operata da interneuroni interruttore.

Controllo segnale a rampa:

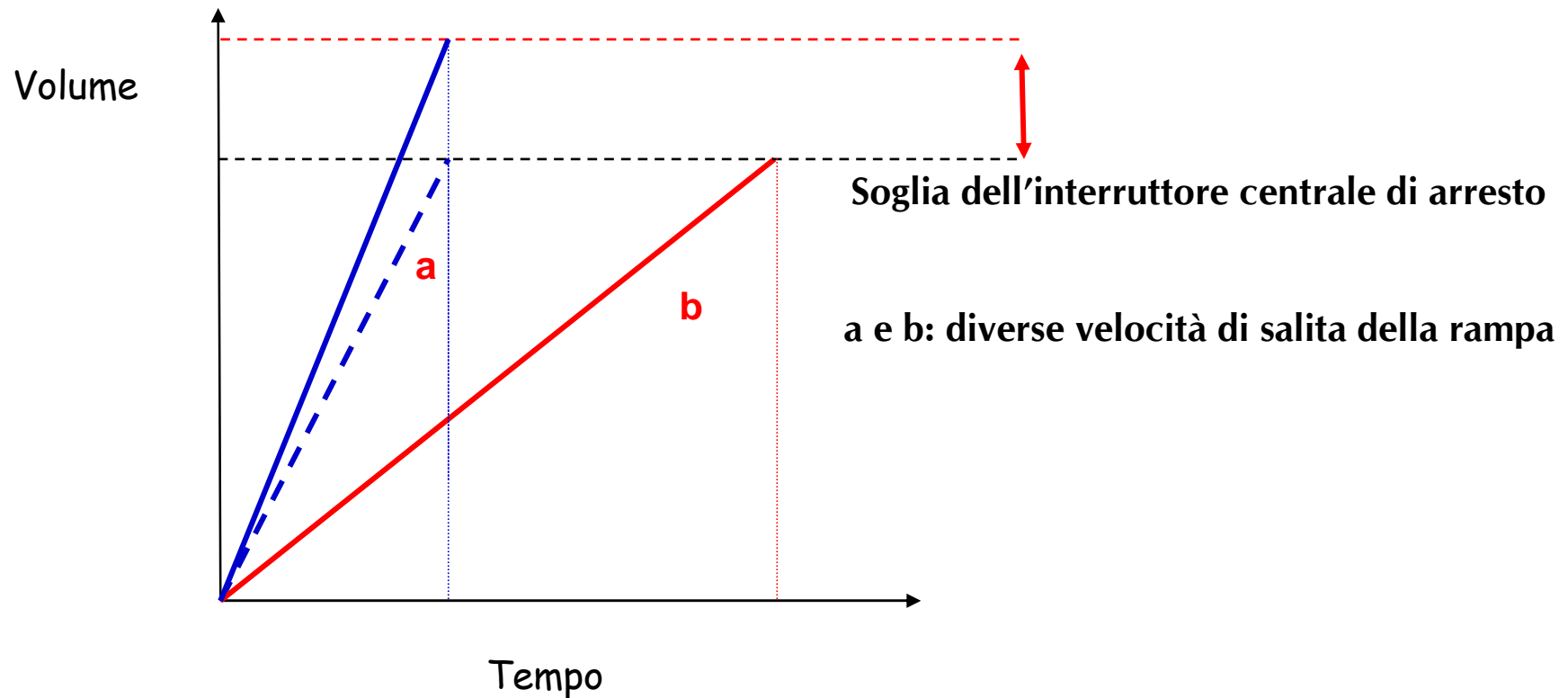
- **Regolazione della velocità di salita della rampa** (modalità di controllo della profondità del respiro).
- **Controllo del punto limite** in corrispondenza del quale il segnale a rampa cessa (modalità di controllo della frequenza respiratoria). **Gli stimoli che aumentano la velocità della rampa, innalzano la soglia dell'interruttore.**



Il **gruppo respiratorio pontino (centro pneumotassico)** limita la durata dell'inspirazione, regolando il punto di interruzione del segnale inspiratorio a rampa.

Al meccanismo di interruzione dell'inspirazione partecipano segnali da recettori di stiramento polmonare (afferenze vagali).

La mancanza di questa informazione determina progressiva salita della rampa, la durata dell'inspirazione diventa indipendente dal volume raggiunto e l'inspirazione cessa solo quando viene raggiunto il limite intrinseco del generatore.



Il volume polmonare a cui si arresta l'inspirazione aumenta con la frequenza, perché gli stimoli che aumentano la velocità di salita della rampa (**ipercapnia, ipossia, acidosi, stimoli propriocettivi**) innalzano la soglia dell'interruttore.

I neuroni risultano più resistenti all'inibizione vagale.

Modulazione vagale dell'attività respiratoria

- Afferenze dalle vie aeree superiori
- Afferenze polmonari

Polmonari

- **Recettori da stiramento a lento adattamento** (albero bronchiale, fibre $A\beta$ al NTS) mediano il **Riflesso di Hering-Breuer** (inibizione inspirazione-attivazione espirazione, in risposta a distensione polmonare). Nell'uomo soglia elevata, > 1.5 litri, visibile sotto anestesia o nel sonno.
- **Recettori di irritazione a rapido adattamento** (mucosa bronchi, fibre $A\delta$) sensibili a stimoli chimici (sostanze irritanti) mediano il **Riflesso della tosse**. Comprendono recettori attivati da intense e rapide riduzioni del volume polmonare (afferenze al NTS) che mediano il **Riflesso di Head** (attivazione inspirazione-inibizione espirazione).
- **Meccanorecettori iuxtacapillari (recettori J)** fibre amieliniche C, sensibili a stimoli chimici e a variazioni del volume extracellulare (edema), responsabili **dell'inibizione riflessa dell'inspirazione** (apnea seguita da respiro superficiale e frequente).

Modulazione attività respiratoria dipendente da afferenze muscolari

Diaframma (25% afferenze n. frenico)

- fusi neuromuscolari (I_A): + motoneuroni
- organi tendinei di Golgi (I_B): - motoneuroni e neuroni centrali
- nocicettori, termocettori, ergocettori (III e IV): - motoneuroni (controllo fatica muscolare)

Intercostali

- fusi neuromuscolari (I_A): + motoneuroni (rinforzano contrazione quando la ventilazione è a carico aumentato)
- organi tendinei di Golgi (I_B) craniali: - motoneuroni e neuroni centrali; caudali: + motoneuroni frenico (Riflesso facilitatorio intercostale-frenico)

Addominali

- fusi neuromuscolari (I_A): + motoneuroni
- organi tendinei di Golgi (I_B): - motoneuroni e neuroni espiratori bulbari

Passaggio dalla posizione supina alla posizione eretta

Riflesso facilitatorio intercostale - frenico

1. Allungamento ms addominali e della gabbia toracica
2. Stimolazione fusi neuromuscolari
3. Eccitazione motoneuroni
4. Facilitazione intercostali ed addominali
5. Spinta del diaframma in alto
6. Accorciamento diaframma
7. Cessazione scarica Golgi
8. Attivazione motoneuroni

Le afferenze neuromuscolari sono importanti per la genesi della dispnea. Quando l'accorciamento del muscolo è inadeguato a generare la forza che deve essere sviluppata, si ha discrepanza tra l'informazione dei fusi (lunghezza muscolo) e dei Golgi (tensione). Si avverte una sensazione di ostacolo alla respirazione (difficoltà respiratoria, dispnea). Anche i recettori articolari informano su inadeguati spostamenti della gabbia toracica.

Controllo chimico della respirazione

Assicura l'adattamento della ventilazione al fabbisogno metabolico dell'organismo

- Chemocettori centrali
- Chemocettori periferici

Chemocettori centrali:

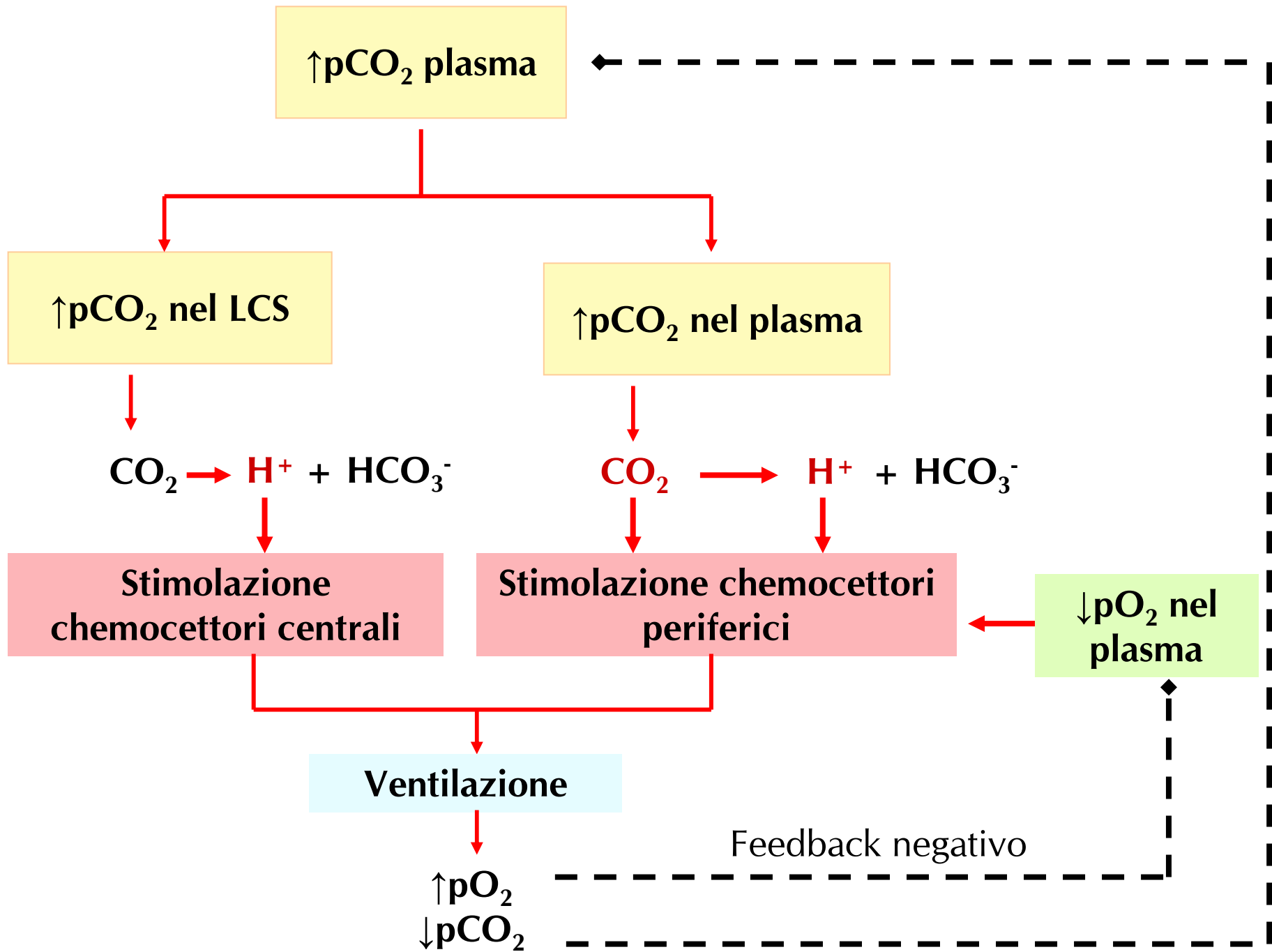
Neuroni situati bilateralmente al di sotto della superficie ventro-laterale del bulbo

Sensibili alle variazioni di $p\text{CO}_2$

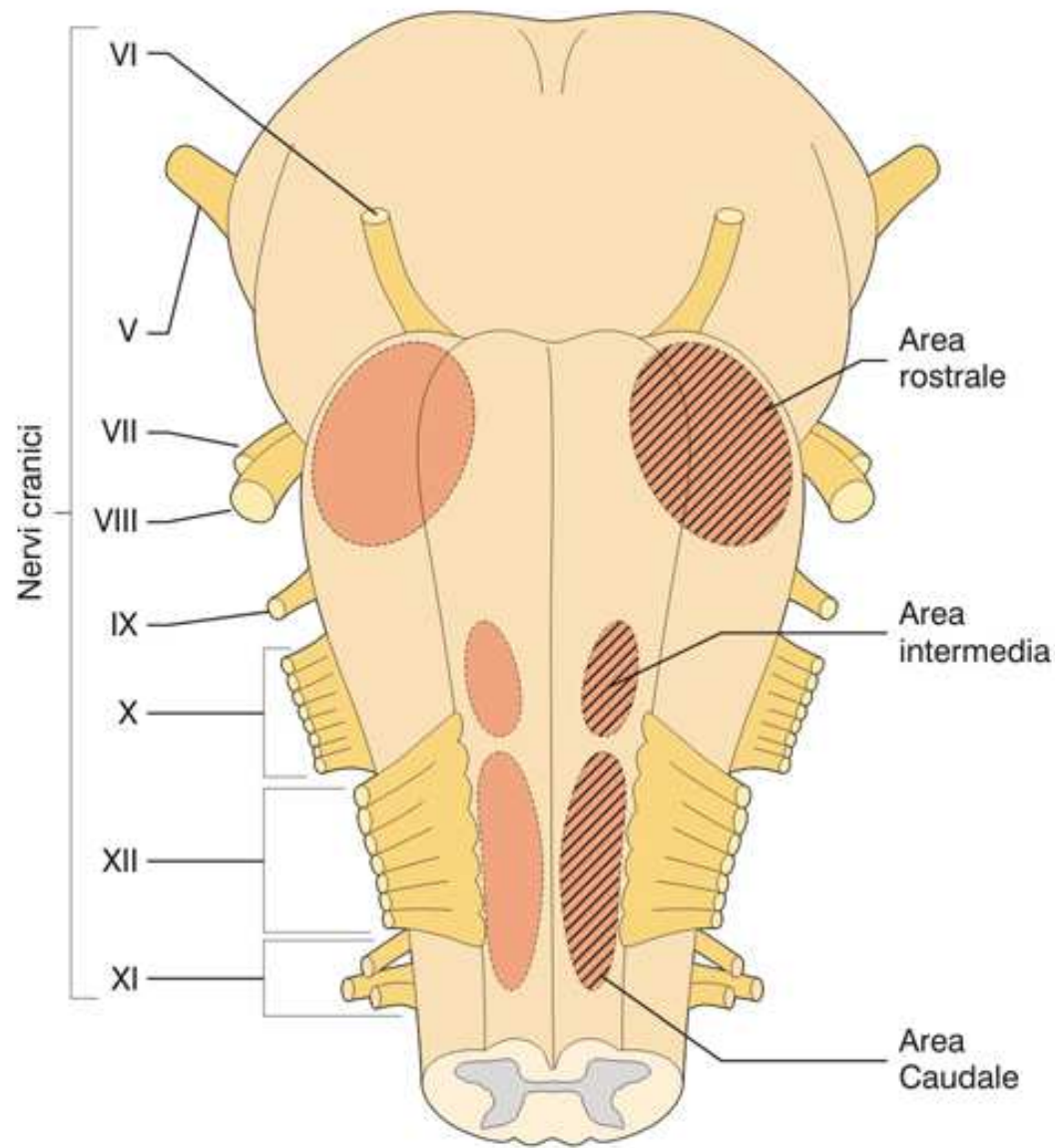
Chemocettori periferici:

Glomi aortici e carotidei

Sensibili alle variazioni di $p\text{O}_2$, $p\text{CO}_2$ e pH

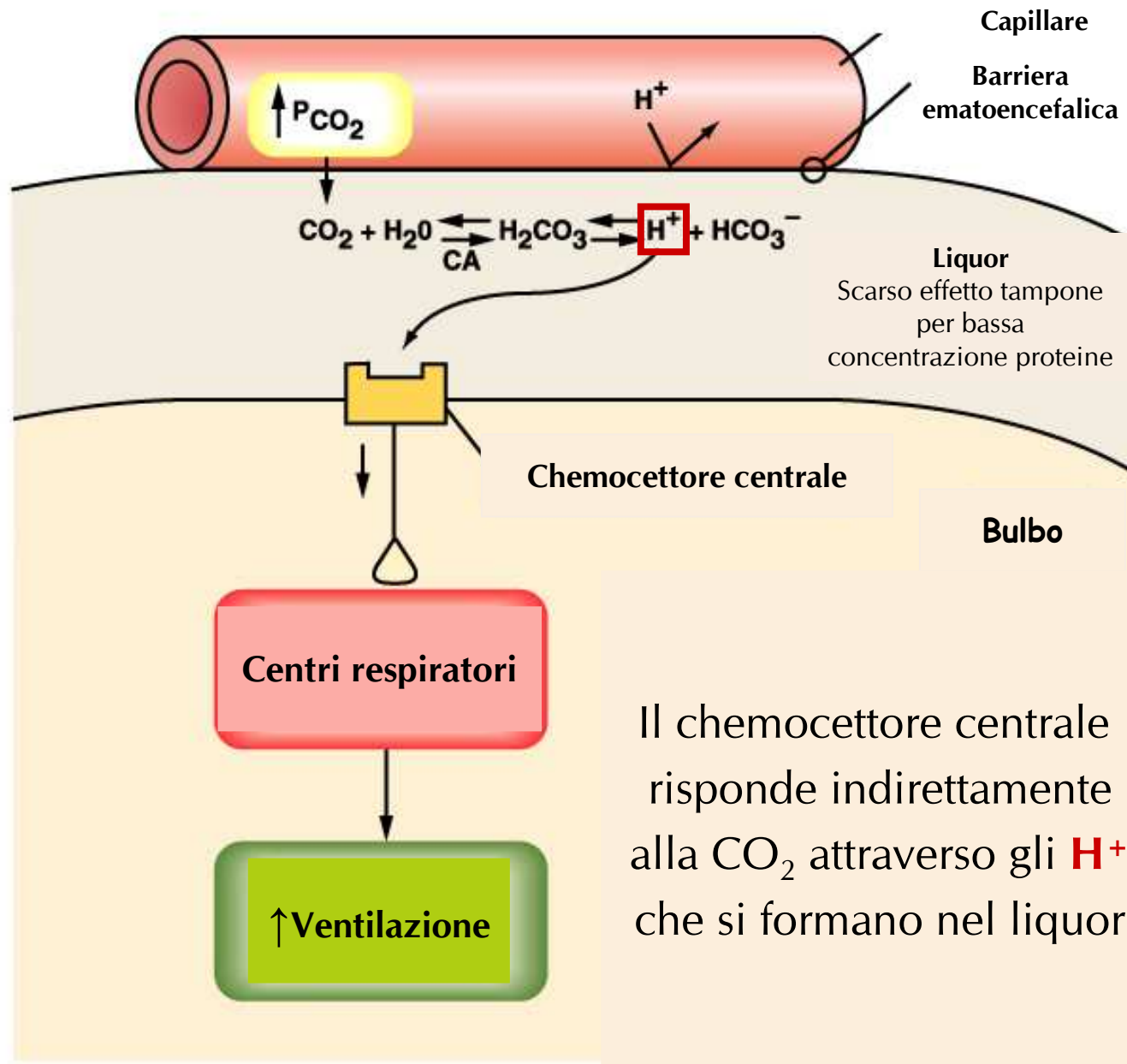


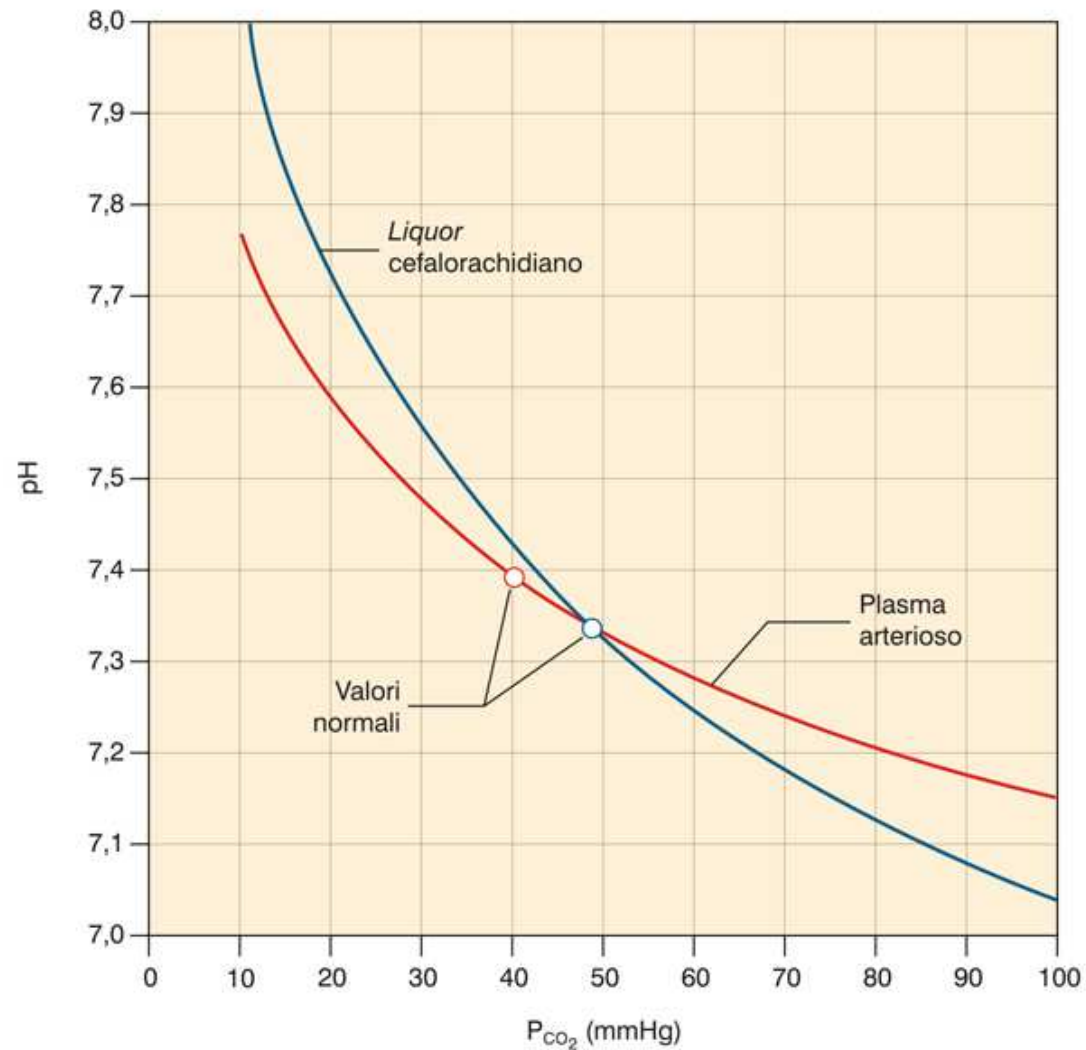
Chemocettori centrali



Al di sotto della superficie ventro-laterale del bulbo (neuroni serotoninergici)

Acidosi stimola anche neuroni del raphe (serotoninergici), n. ambiguo, n. tratto solitario, locus coeruleus ed ipotalamo

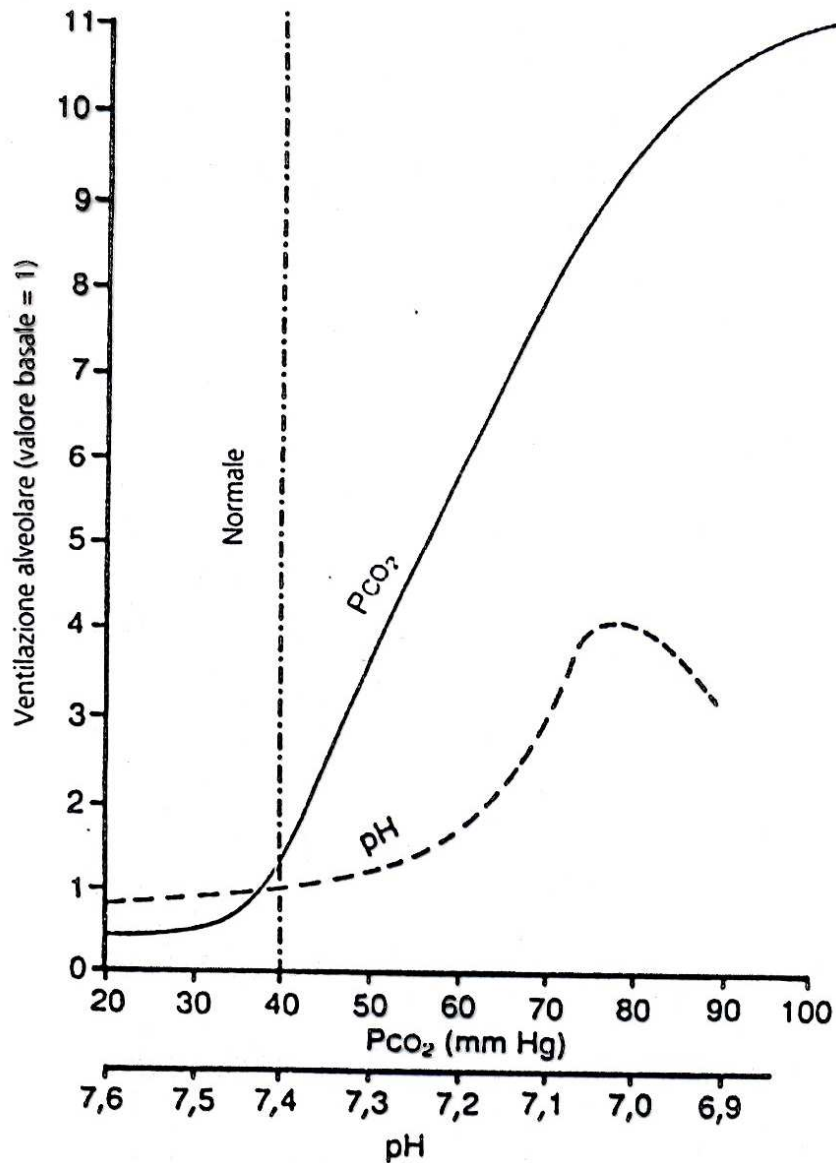




© 2005 edi.ermes milano

La minor concentrazione di proteine nel liquor, rispetto al plasma, determina, a parità di aumenti della pCO_2 , maggiori riduzioni del pH nel liquor, rispetto al plasma.

Modificazioni della ventilazione per $\uparrow p\text{CO}_2$ e $\downarrow \text{pH}$ arteriosi



$\uparrow p\text{CO}_2 \rightarrow \uparrow$ ventilazione molto maggiore di quello provocato da $\downarrow \text{pH}$ ematico.

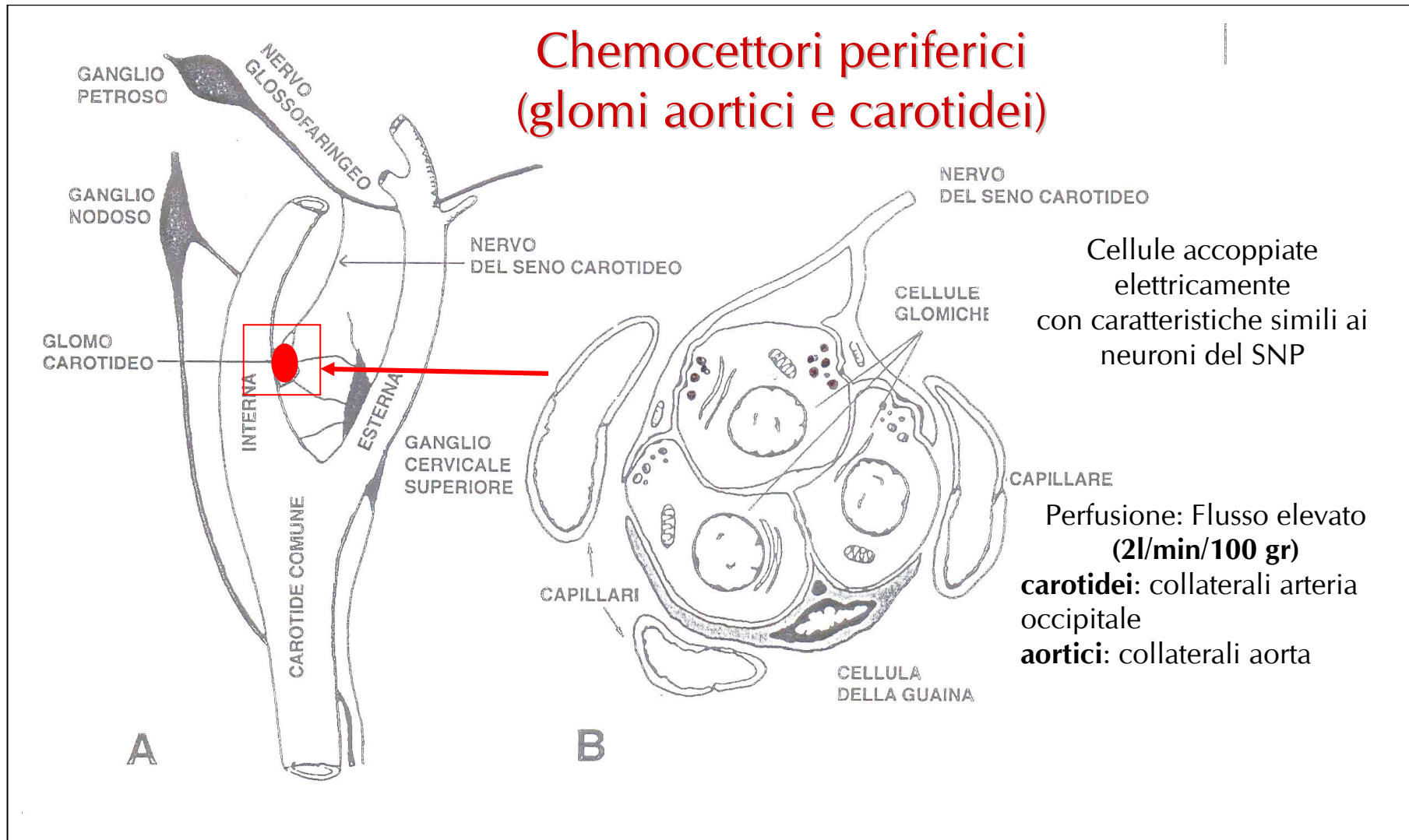
$\uparrow p\text{CO}_2$ di 1 mmHg (2.5%) \rightarrow \uparrow ventilazione di 2l/min (circa il 40%)

Effetto $p\text{CO}_2$ potente in condizioni acute, si riduce a circa un quinto, in condizioni croniche (**adattamento recettoriale**, dovuto a $\uparrow \text{HCO}_3^-$ nel liquor).

Soglia apnoica:

- Condizioni normali: $p\text{CO}_2 < 15$ mmHg
- Narcosi: $p\text{CO}_2 < 30$ mmHg

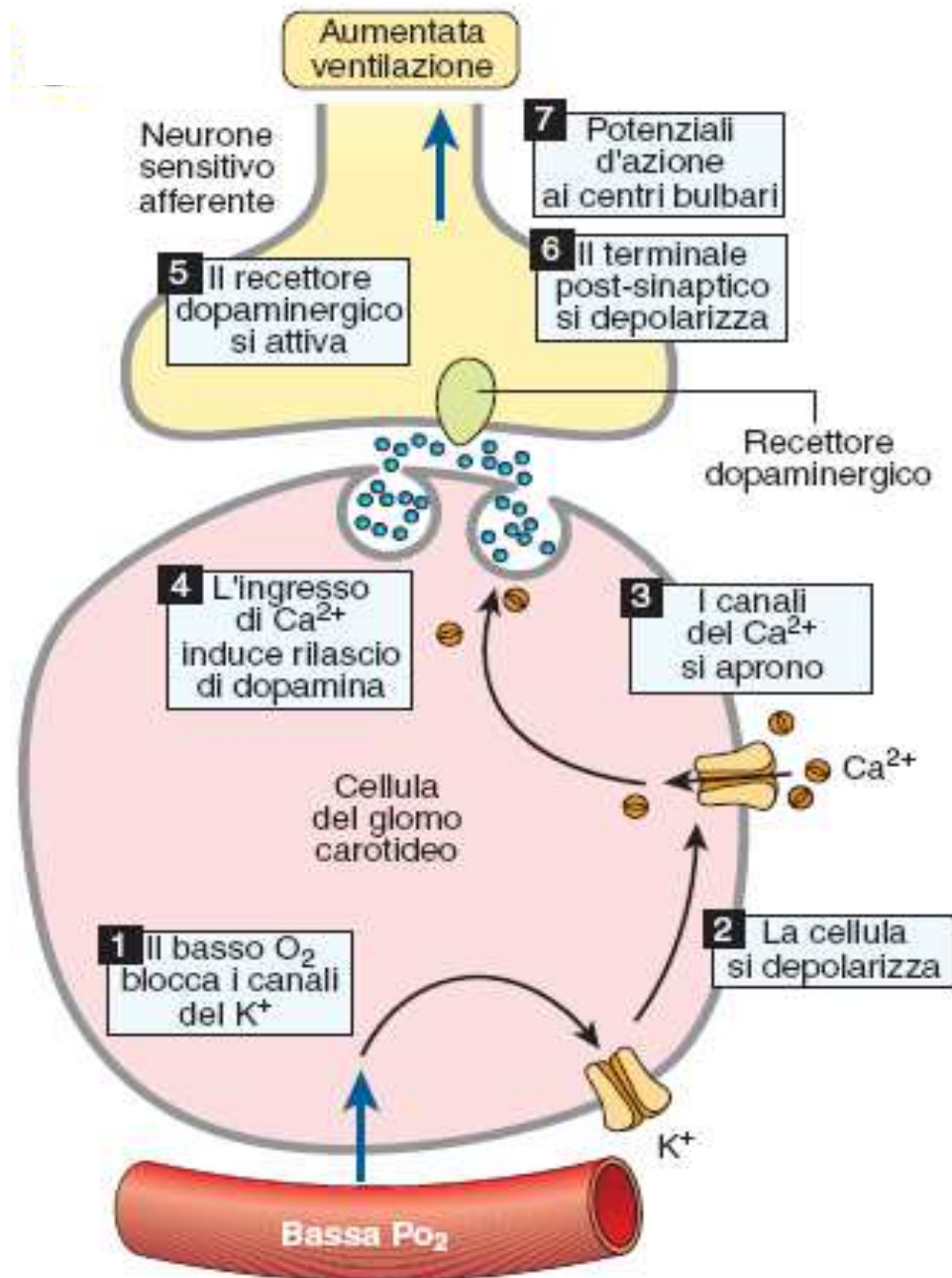
Chemocettori periferici (glomi aortici e carotidei)



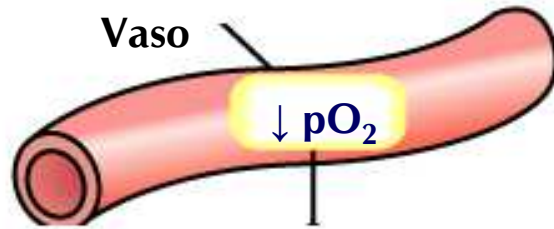
Rispondono a: $\downarrow pO_2$, $\uparrow pCO_2$ e $\downarrow pH$ del sangue arterioso.

L'attivazione delle fibre afferenti è mediata dal rilascio di **dopamina**.

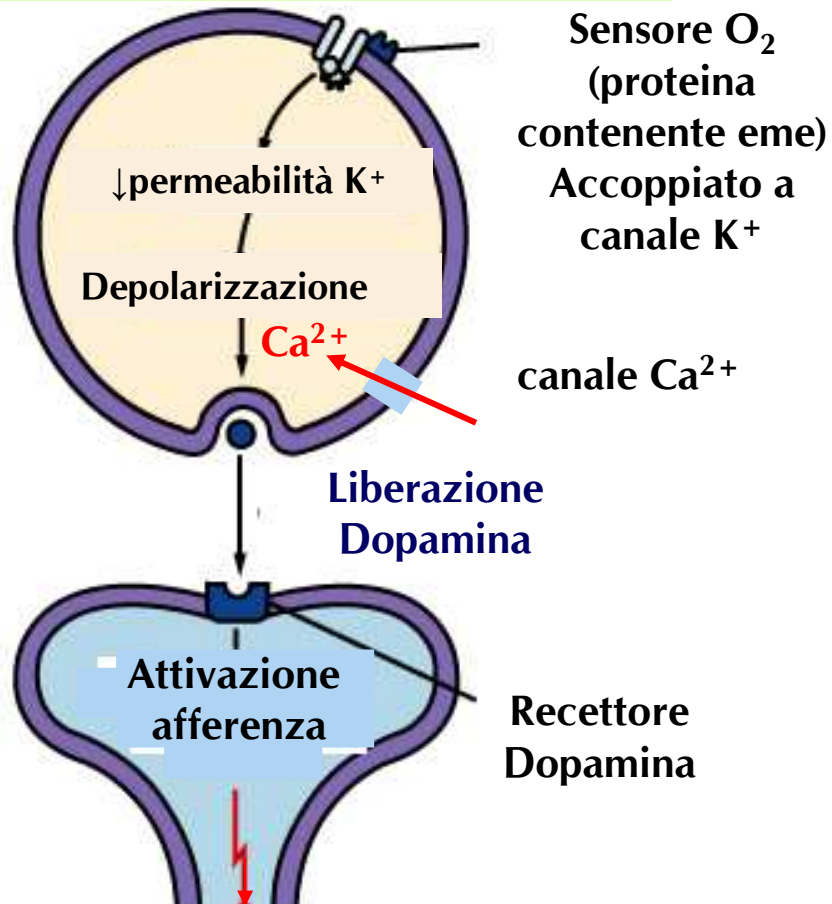
Presentano risposta alla pCO_2 meno potente ma più rapida di quella dei chemocettori centrali. Non si adattano a variazioni croniche della pCO_2 .



Le cellule glomiche attivate da $\downarrow pO_2$ (ma anche $\uparrow pCO_2$ e $\downarrow pH$) rilasciano **dopamina**, che attiva le fibre afferenti, che inviano segnali ai centri respiratori.



Se non c'è O₂ combinato con il sensore i canali K⁺-O₂ si chiudono



Segnale afferente ai centri respiratori per modificare la ventilazione

Meccanismo di attivazione dei chemocettori periferici da parte dell'ipossia:

A causa del flusso ematico elevato (2l/min/100gr tessuto) le cellule glomeriche sono esposte a pO₂ arteriosa, e riescono quindi a rilevarne la minima variazione.

Le fibre afferenti sono già attive per pO₂ 95-100mmHg

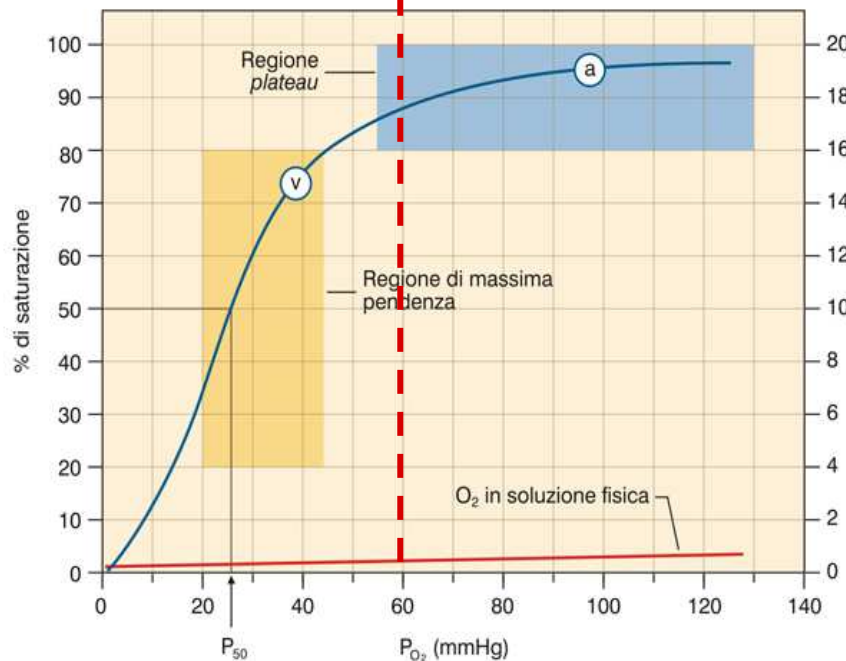
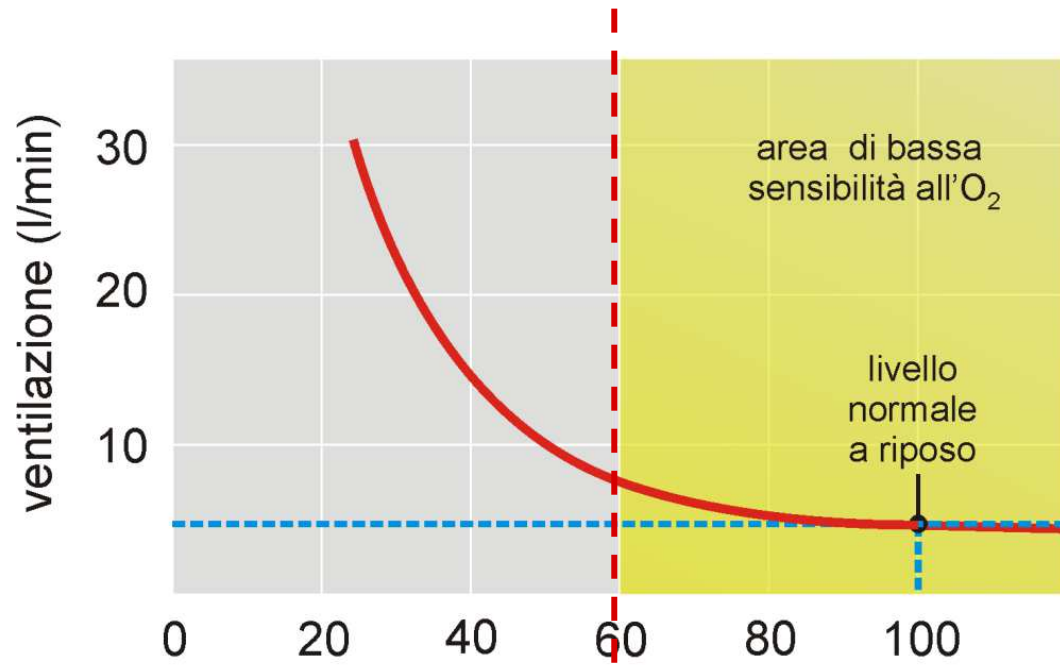
↓O₂ → desaturazione del sensore di O₂ → chiusura canale K⁺ → depolarizzazione → ingresso Ca²⁺ → rilascio Dopamina → aumento frequenza di scarica delle fibre afferenti.

Meccanismo di attivazione dei chemocettori periferici da parte di $\uparrow p\text{CO}_2$ (ipercapnia) e $\downarrow \text{pH}$ (acidosi)

$\uparrow p\text{CO}_2$ e $\downarrow \text{pH}$ \rightarrow chiusura canali K^+ (sensibili a modificazioni pH intracellulare).

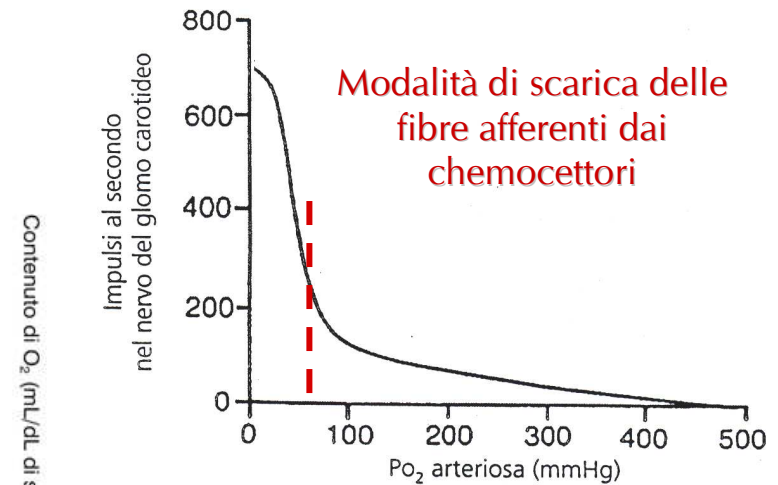
- $\uparrow \text{CO}_2$ \rightarrow ingresso CO_2 nella cellula \rightarrow $\downarrow \text{pH}$ intracellulare.
- $\downarrow \text{pH}$ ematico \rightarrow stimolazione scambiatori acido-base (esempio $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) \rightarrow ingresso H^+ nella cellula \rightarrow $\downarrow \text{pH}$ intracellulare.

E' stato anche proposto che $\downarrow \text{pH}$ intracellulare \rightarrow attivazione scambiatore Na^+/H^+ \rightarrow inversione scambiatore $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ \rightarrow $\uparrow \text{Ca}^{2+}$ intracellulare \rightarrow \uparrow rilascio dopamina.

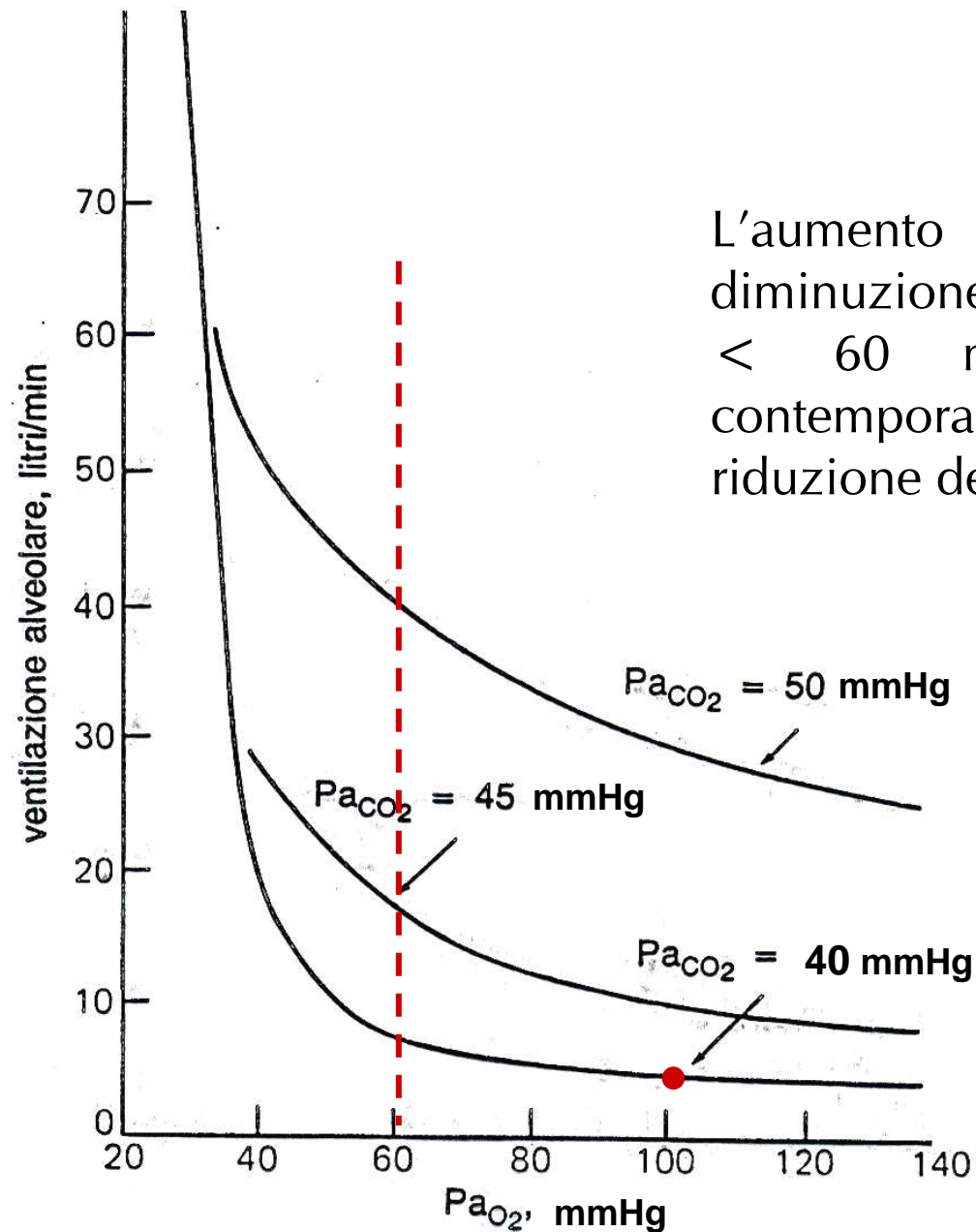


© 2005 edi.ermes milano

- La sensibilità dei chemocettori periferici alla pO₂ (frequenza di scarica delle fibre afferenti) è relativamente bassa per valori compresi tra 120 e 60 mmHg e aumenta in maniera consistente per pO₂ < 60 mmHg (valori ai quali si riduce rapidamente la saturazione in O₂ dell'Hb).

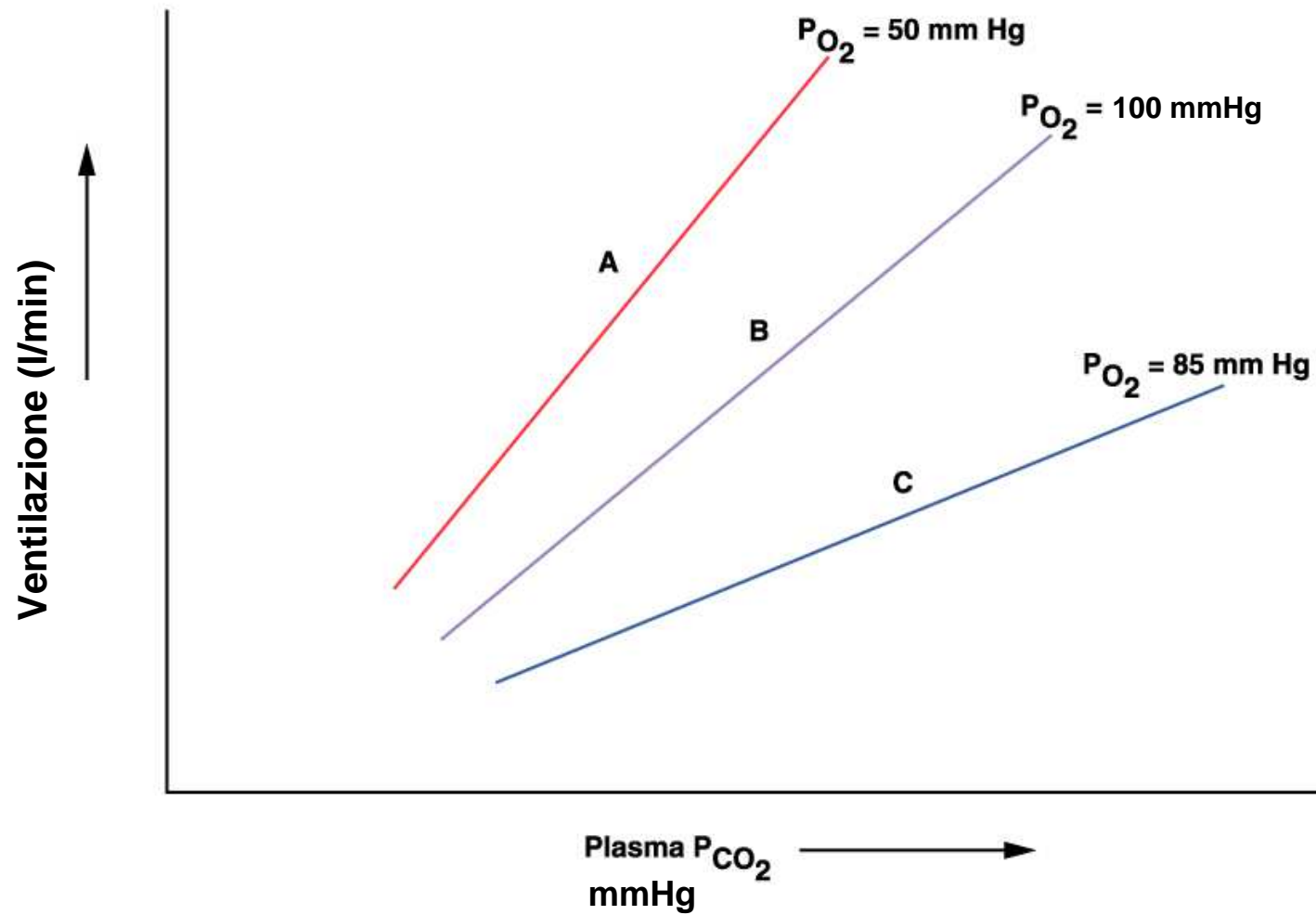


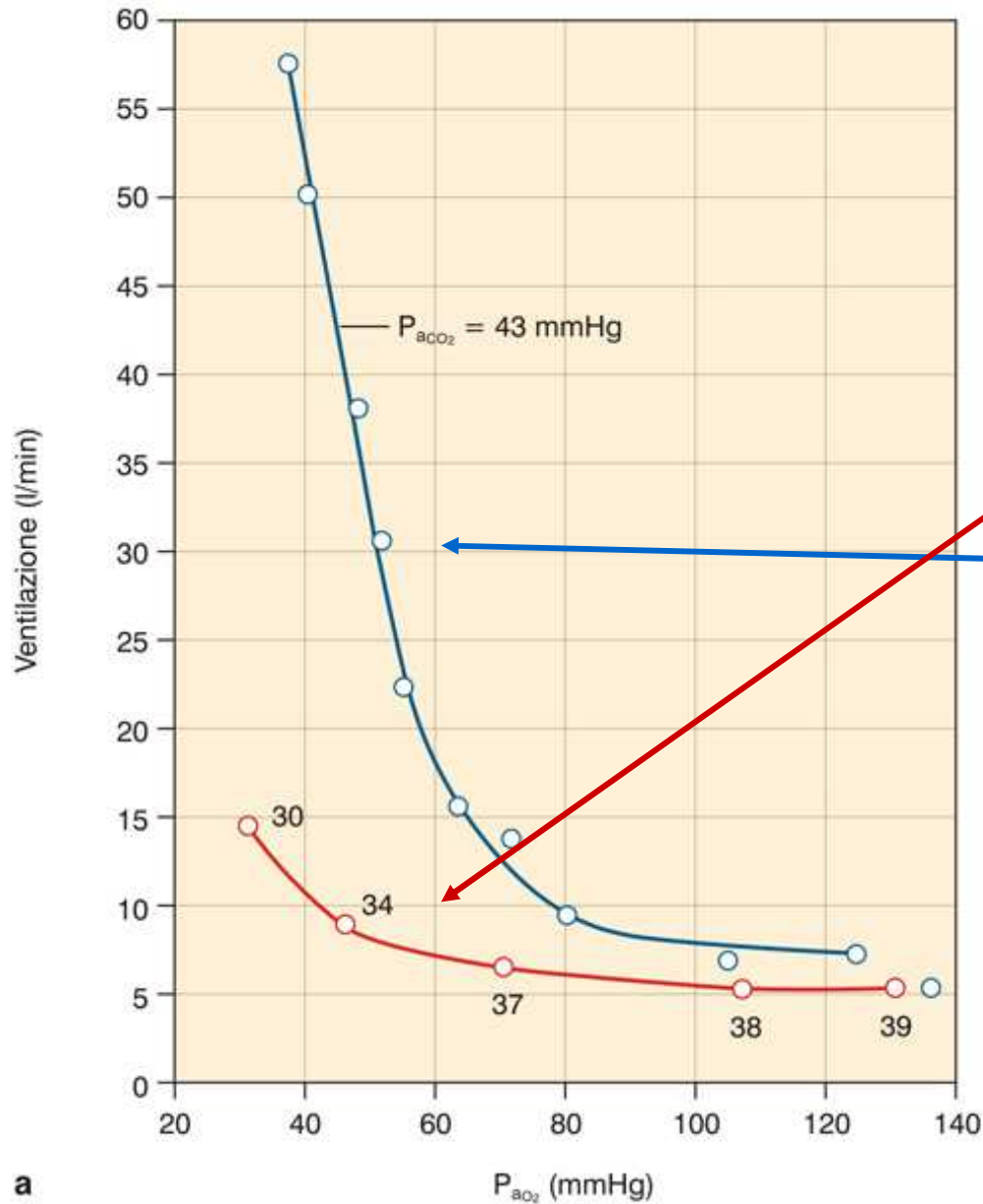
Effetti combinati $\downarrow pO_2$ $\uparrow pCO_2$ sulla ventilazione



L'aumento di ventilazione provocato dalla diminuzione di pO_2 (molto evidente per $pO_2 < 60$ mmHg) è incrementato dal contemporaneo aumento di pCO_2 e/o riduzione del pH.

Effetti combinati $\uparrow p\text{CO}_2$ $\downarrow p\text{O}_2$ sulla ventilazione





a

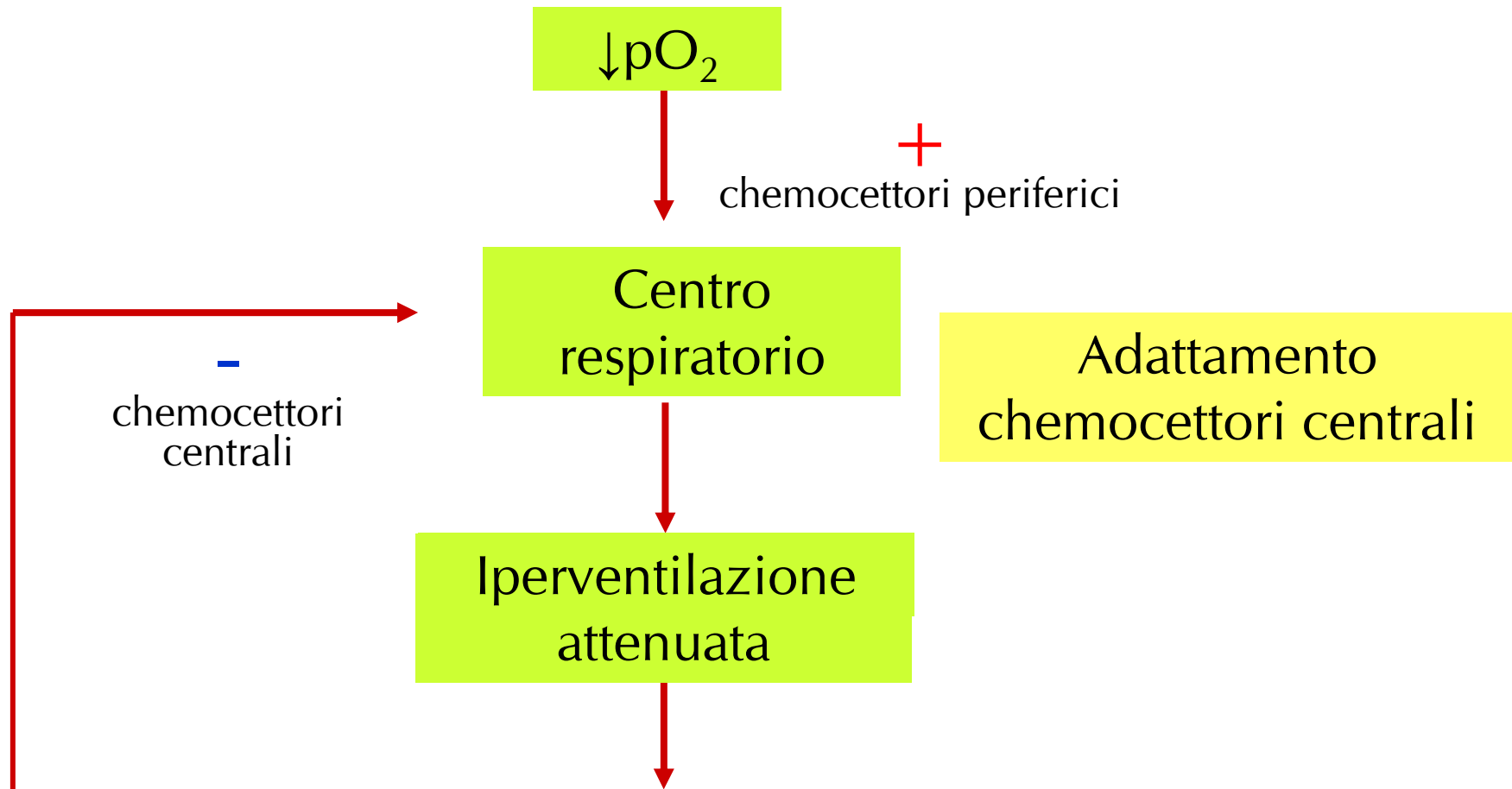
© 2005 edi.ermes milano

Incremento ventilazione in risposta a $\downarrow pO_2$ in condizioni in cui la pCO_2 :

- diminuisce
- è mantenuta costante

Situazioni simili si creano nell'ipossia:

- **acuta:** l'iperventilazione è accompagnata da riduzione di pCO_2 .
- **cronica:** l'adattamento del recettore centrale lo rende insensibile alla diminuzione di pCO_2 .



- **Condizioni acute:** l'iperventilazione in risposta a $\downarrow pO_2$ è frenata centralmente dall'effetto inibitorio della $\downarrow pCO_2$ (conseguente ad iperventilazione).
- **Condizioni croniche:** l'adattamento del chemocettore centrale fa sì che l'effetto inibitorio della $\downarrow pCO_2$ perda efficacia, consentendo una maggiore risposta ventilatoria alle $\downarrow pO_2$ (**acclimatazione ad alta quota**).

Condizioni in cui si ha ipossia e ipercapnia

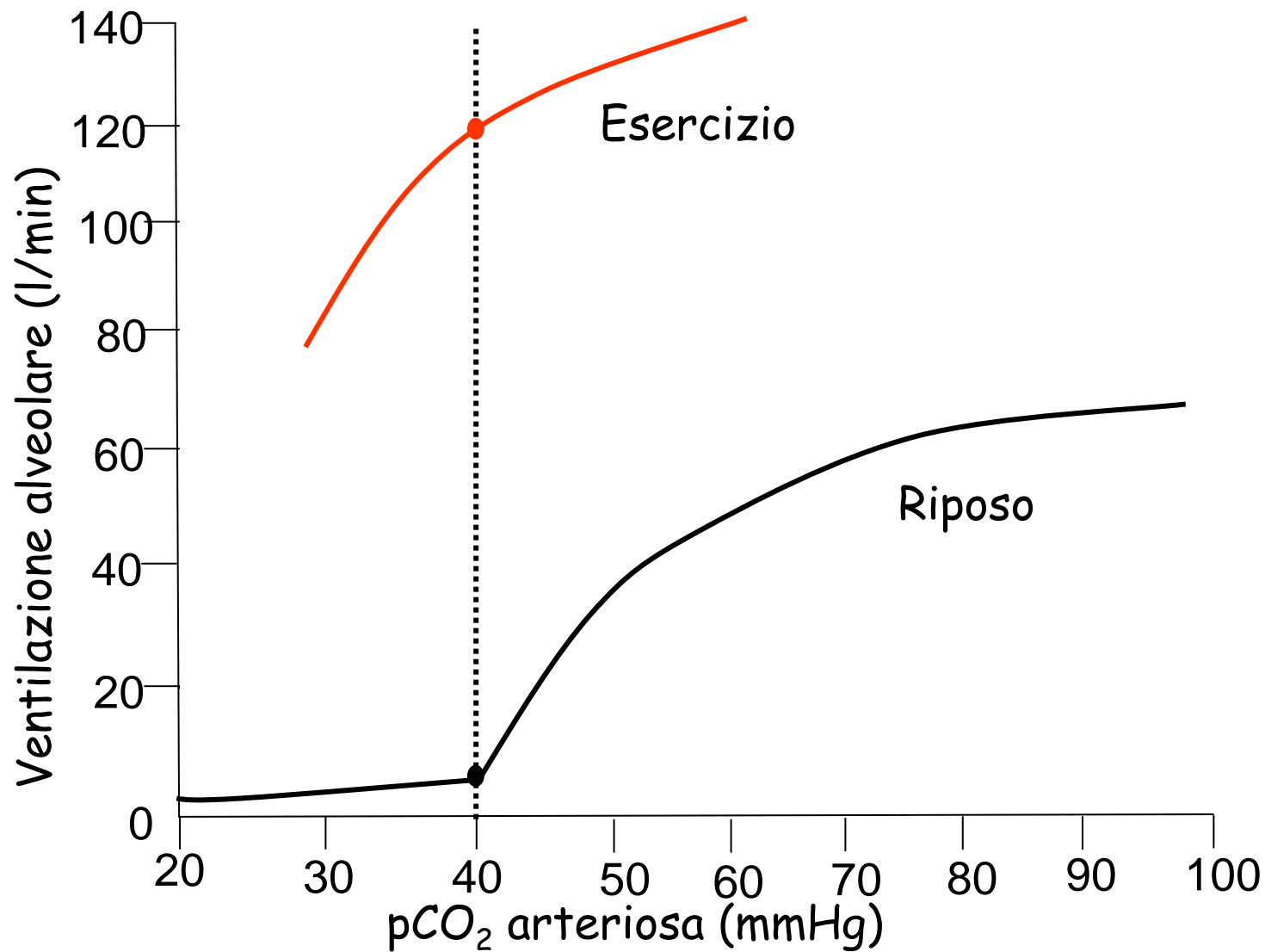
- Nella polmonite e nell'enfisema (riduzione scambi gassosi) pO_2 bassa, pCO_2 elevata, pH ridotto.
- In **condizioni croniche** il chemocettore periferico è l'unico che risente di queste condizioni.
- Ne consegue un effetto notevole dell'ipossia.
- Se si somministra O_2 ad alte concentrazioni, lo stimolo ventilatorio viene a mancare e si produce acidosi respiratoria grave.

Modificazioni ventilazione durante l'esercizio

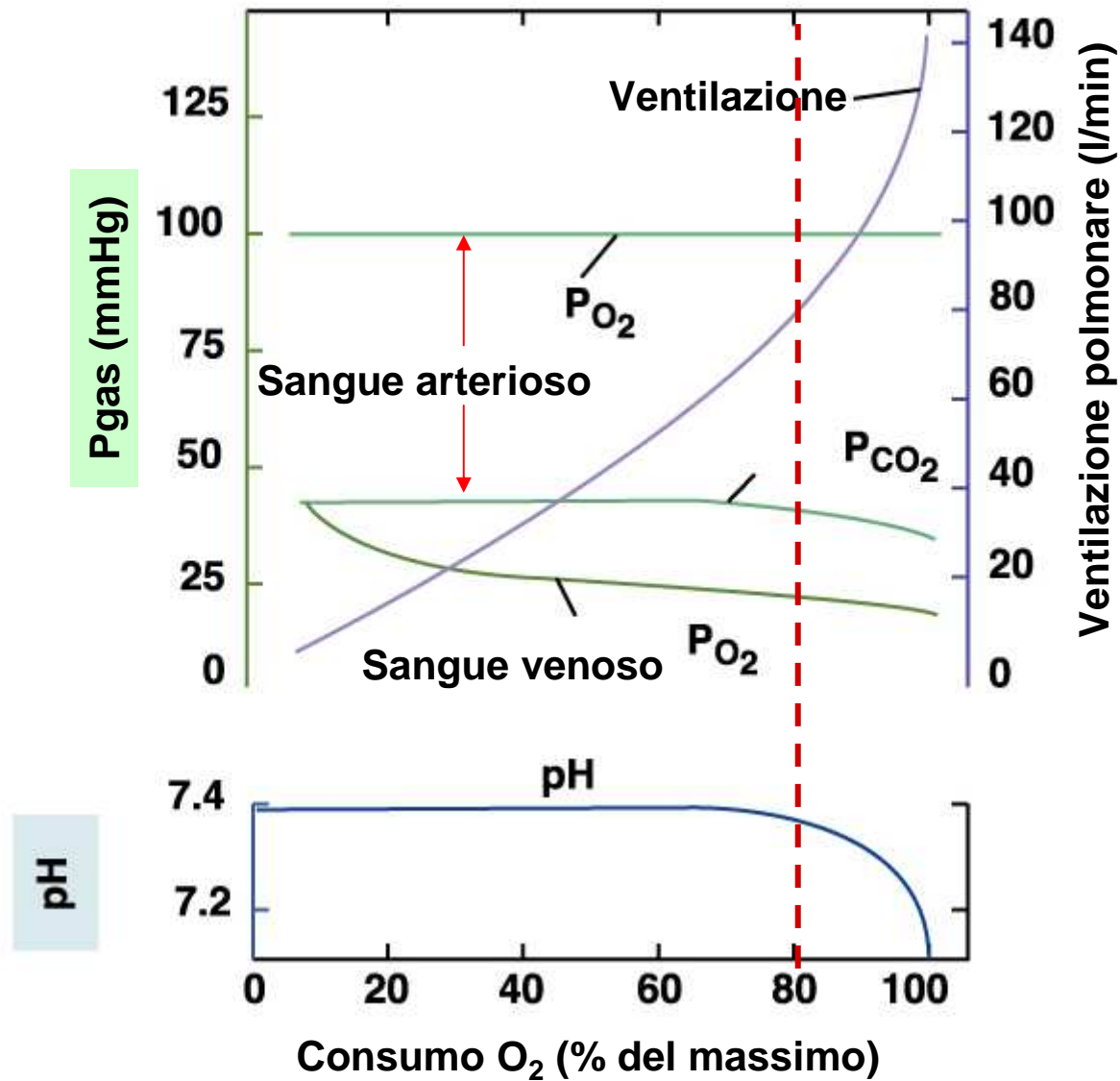
Durante l'esercizio fisico si ha aumento della ventilazione prima che si instaurino modificazioni di pO_2 , pCO_2 e pH ematici.

L'aumento è il risultato dell'attivazione dei centri respiratori da parte di:

- Segnali anticipatori dalla corteccia motoria
- Segnali da propriocettori articolari e muscolari durante l'attività fisica



Durante l'esercizio fisico intenso, il fattore neurogeno sposta la curva pCO₂/ventilazione di oltre 20 volte verso l'alto, in modo da compensare esattamente l'aumentato consumo di O₂ e produzione di CO₂, e mantenere la pCO₂ arteriosa al valore normale (40 mmHg).

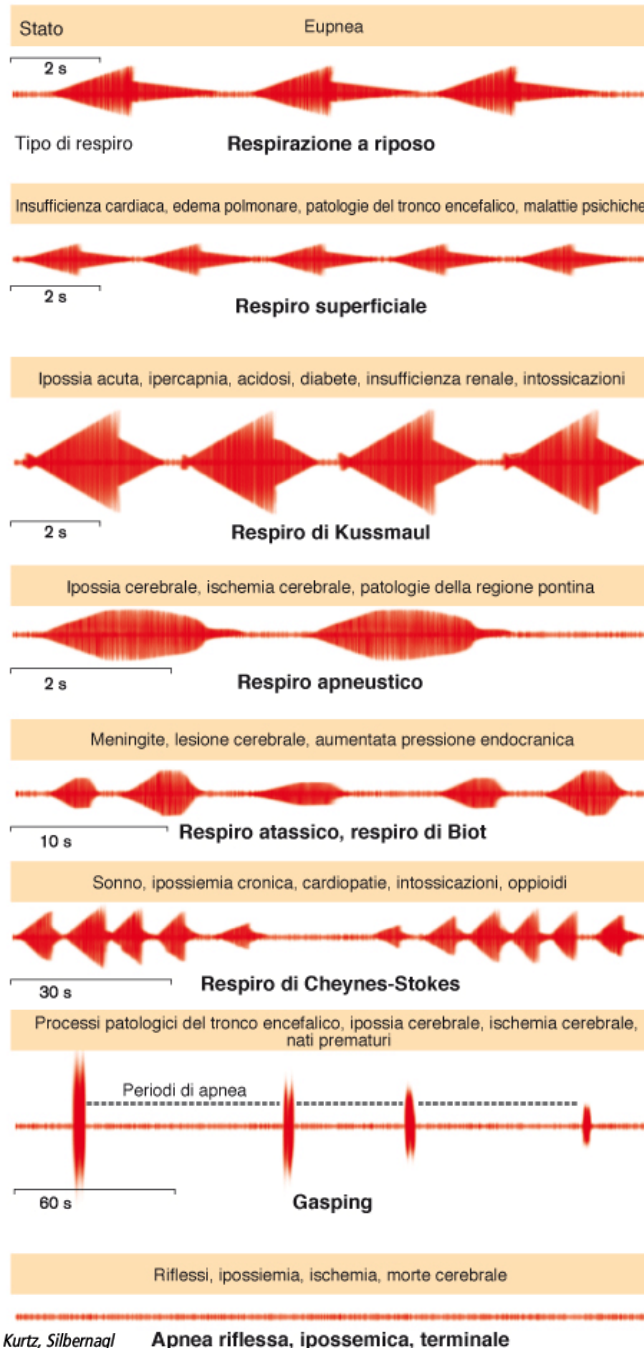


Aumento ventilazione con esercizio, pO₂, pCO₂ e pH arteriosi non variano. Quando il consumo di O₂ raggiunge l'80% del massimo, il pH si riduce ed il rapido incremento di ventilazione determina riduzione della pCO₂ arteriosa.

Sonno e ventilazione

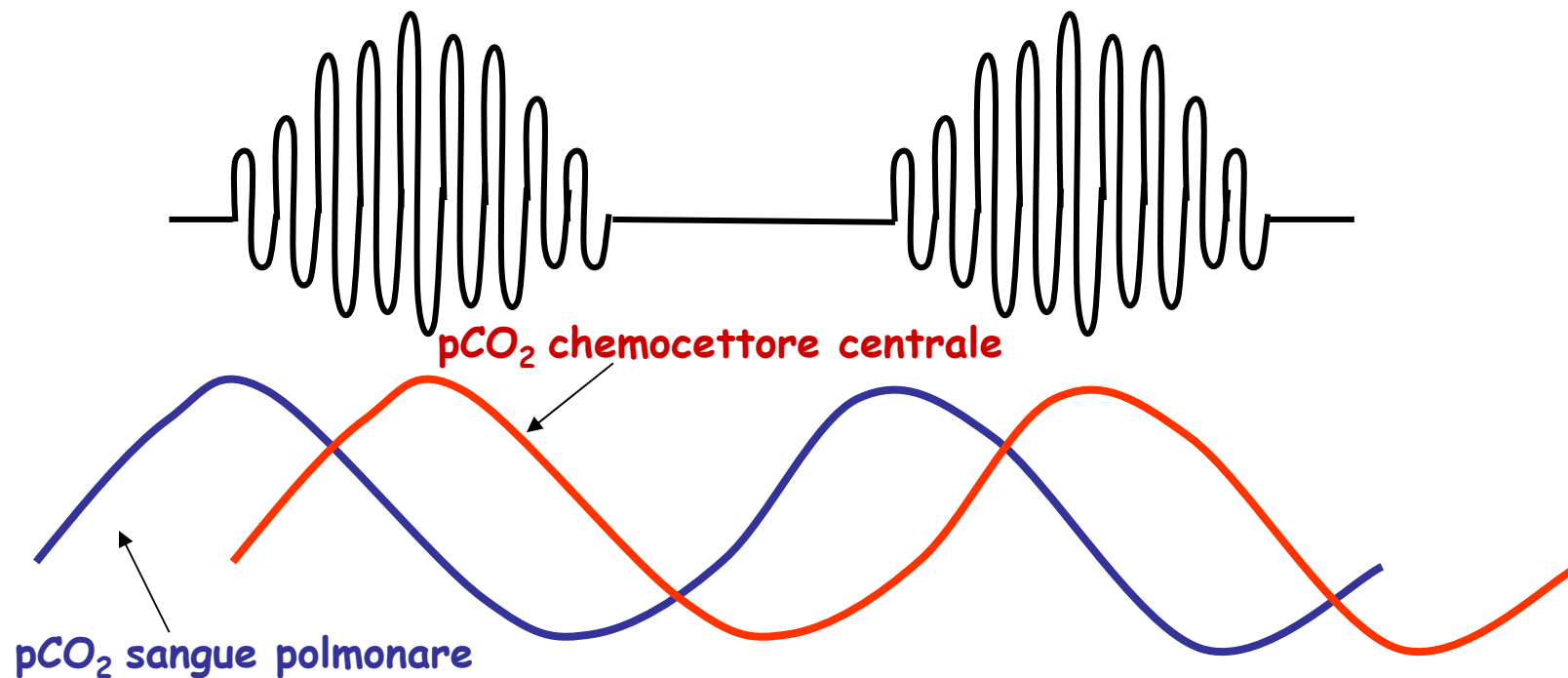
- Formazione reticolare tronco-encefalica influenza il ritmo sonno-veglia ed il respiro. Variazioni stato sonno-veglia si ripercuotono su variazioni della ventilazione.
- **Sonno non-REM** → maggiore regolarità del respiro, diminuita sensibilità alla CO_2 . In seguito a diminuita attività della reticolare, la ventilazione è regolata principalmente da influenze di tipo metabolico.
- **Sonno REM** → maggiore irregolarità del respiro, ulteriore diminuzione di sensibilità alla CO_2
- **Apnea da sonno**: arresto della ventilazione durante gli stadi profondi del sonno, particolarmente durante il sonno REM.
- **Maledizione di Ondine**: mancanza di ventilazione durante il sonno, per perdita dell'attivazione centrale (apnea da sonno centrale).

Alterazioni del ritmo respiratorio



- **Respiro superficiale:** in insufficienza cardiaca, edema polmonare, lesioni del tronco-encefalo, malattie psichiche.
- **Respiro di Kussmaul:** aumento frequenza e profondità degli atti respiratori. In ipossia acuta, ipercapnia, acidosi metabolica, diabete, insufficienza renale, intossicazioni.
- **Respiro apneustico:** inspirazione prolungata. In caso di lesioni pontine, ischemia cerebrale.
- **Respiro atassico di Biot:** ritmo fortemente irregolare. In patologie cerebrali: meningite, ipertensione endocranica.
- **Respiro periodico di Cheynes-Stokes:** alternarsi ciclico di apnea e iperpnea. In condizioni che ritardano il trasporto dei gas dai polmoni all'encefalo. Sonno, ipossiemia cronica, cardiopatie, lesioni cerebrali, intossicazione da oppiacei.
- **Gaspung:** lunghi periodi di apnea e debole attività inspiratoria. Espressione di ridotta attività cerebrale si osserva nello stadio preterminale.

Respiro periodico di Cheynes-Stokes



Il ritardo con cui vengono risentite le variazioni di pCO₂ a livello centrale provoca variazioni ritardate della ventilazione, che portano a periodi di iper-ventilazione, seguiti da periodi di apnea.

Apnea, ↑pCO₂, iper-ventilazione ritardata

Iper-ventilazione, ↓pCO₂, in ritardo si ha inibizione del centro respiratorio fino all'arresto del respiro (apnea)