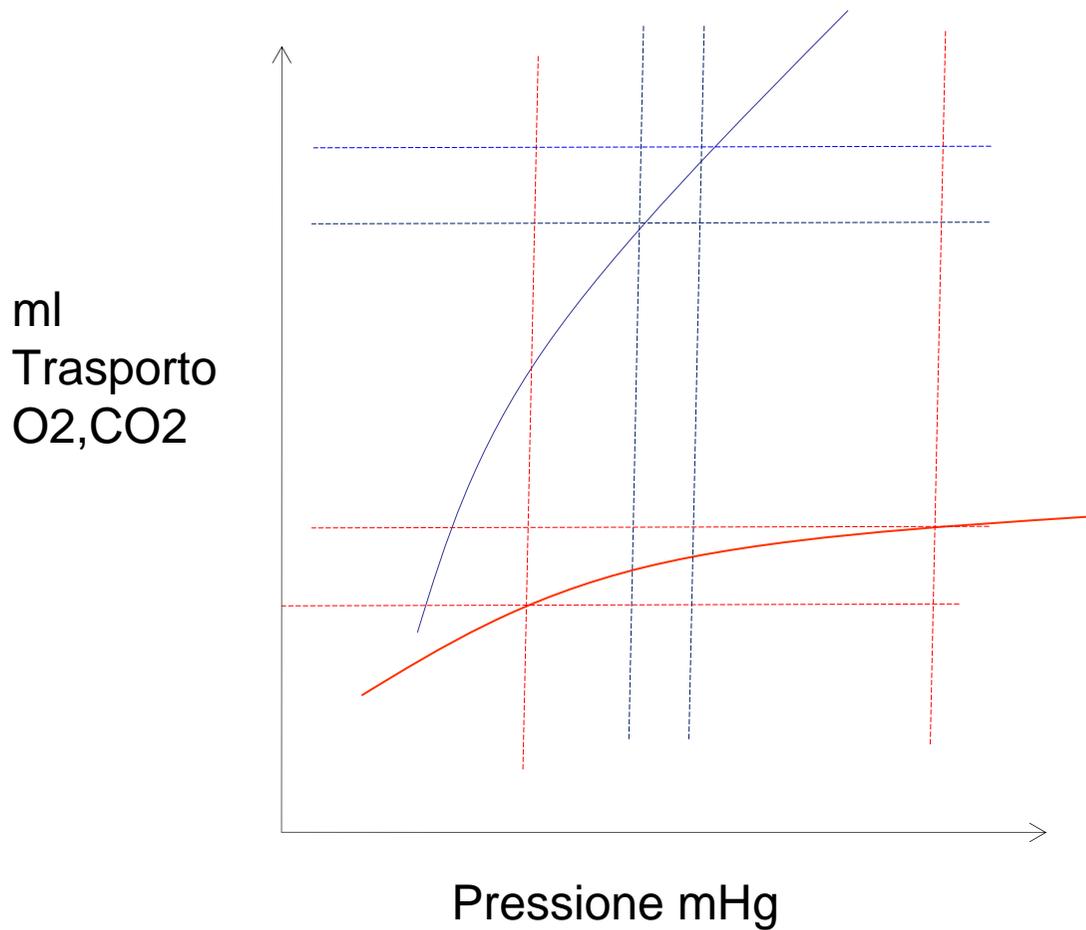


Relazione trasporti O₂ - CO₂



Maggiore pendenza CO₂
Funzione illimitata
Effetti Haldane > Bohr

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)

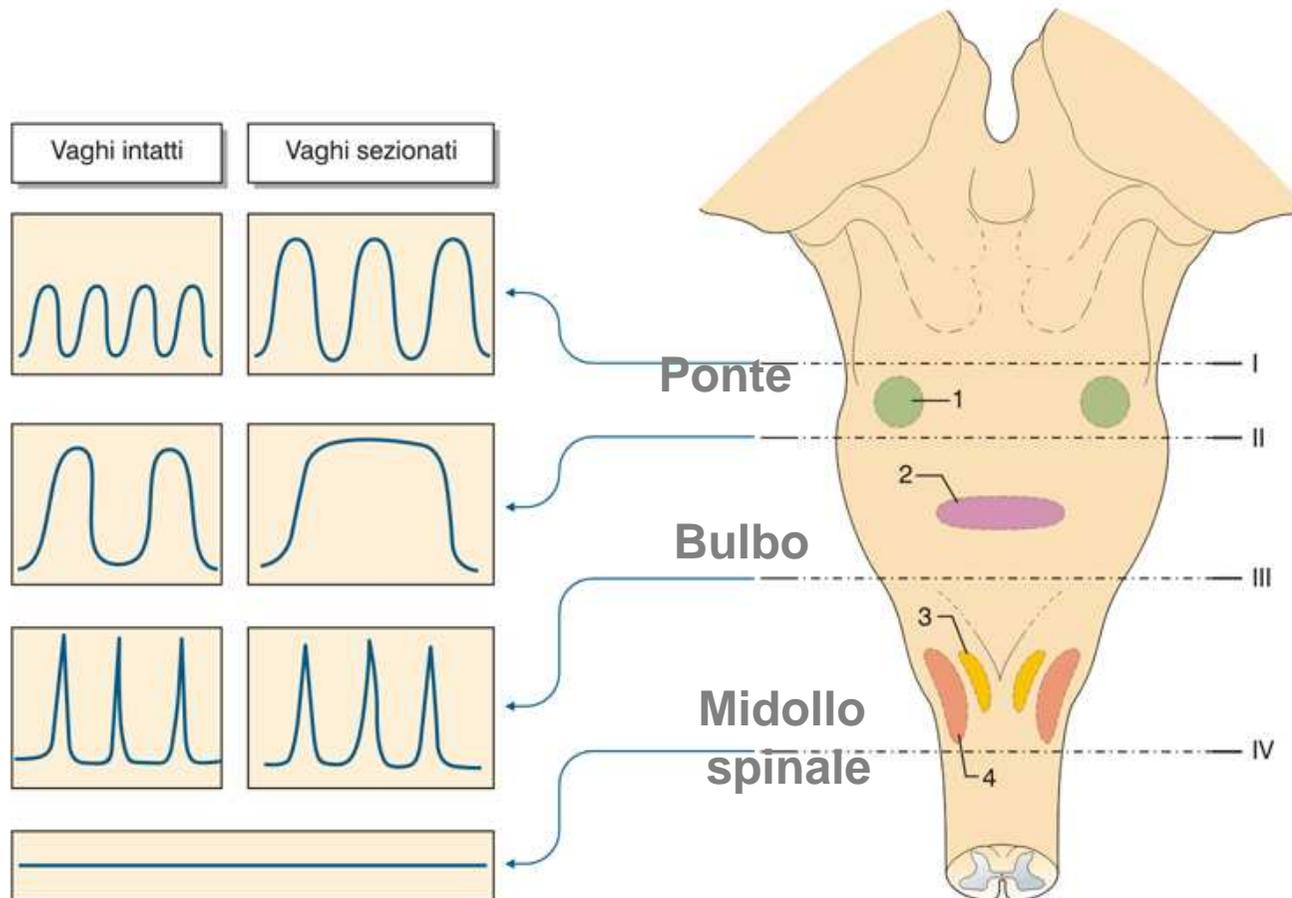
I siti di controllo della ventilazione sono:

- **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-espirazione) è generata dall'attività di una rete neuronale, costituita da gruppi di neuroni diversi, con attività ritmica, localizzati a livello del 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 neuronali connesse con la respirazione:

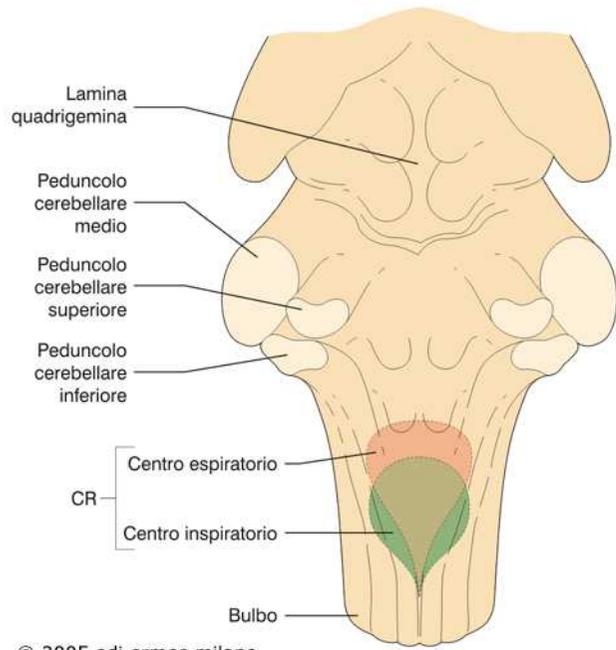


I-Sopra-pontina:
Ventilazione normale

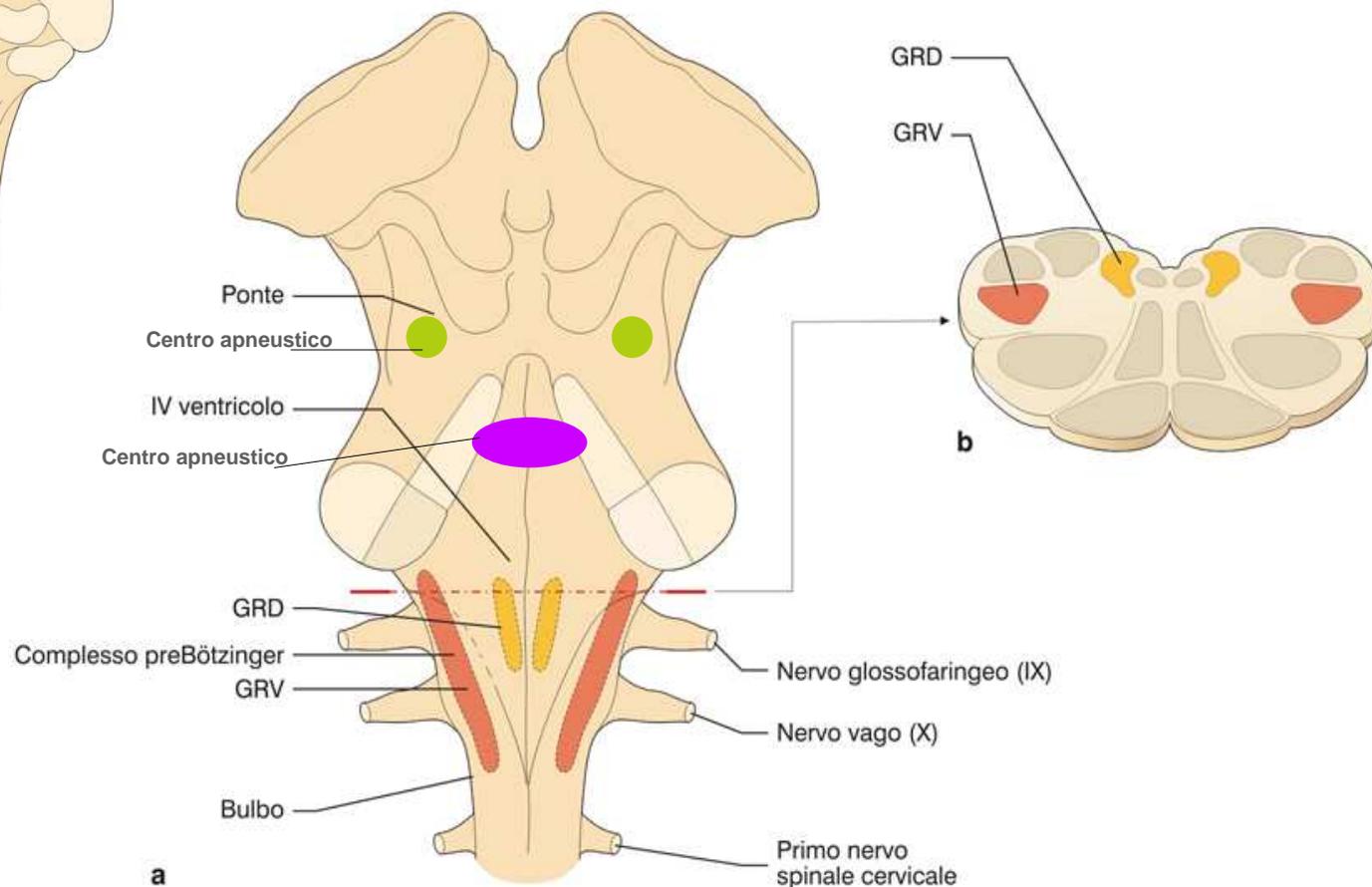
II-Medio-pontina
Respiro a ridotta frequenza e maggiore ampiezza. Accentuato da vagotomia bilaterale (**respiro apneustico**)

III-Bulbo-pontina
Respiro irregolare (**gaspings**), accentuato da vagotomia bilaterale

IV-Bulbo-spinale
Arresto respiro

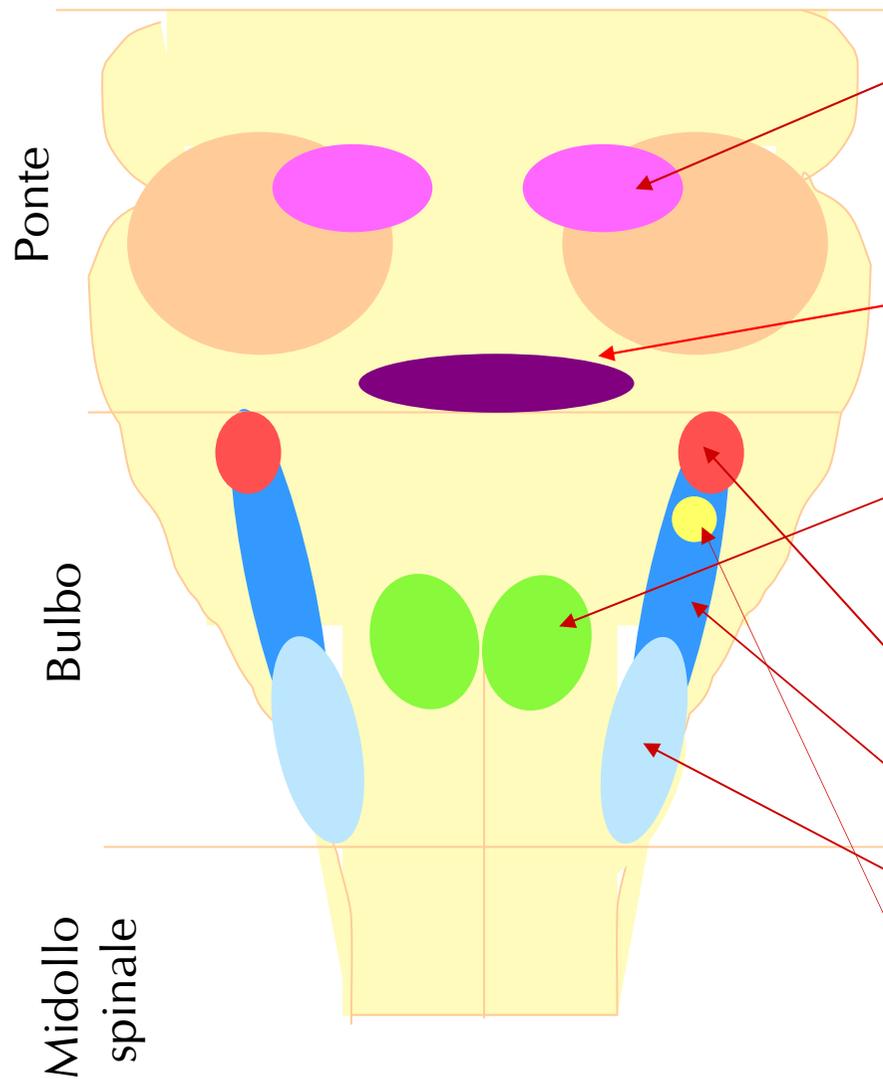


© 2005 edi.ermes milano



© 2005 edi.ermes milano

Centri respiratori



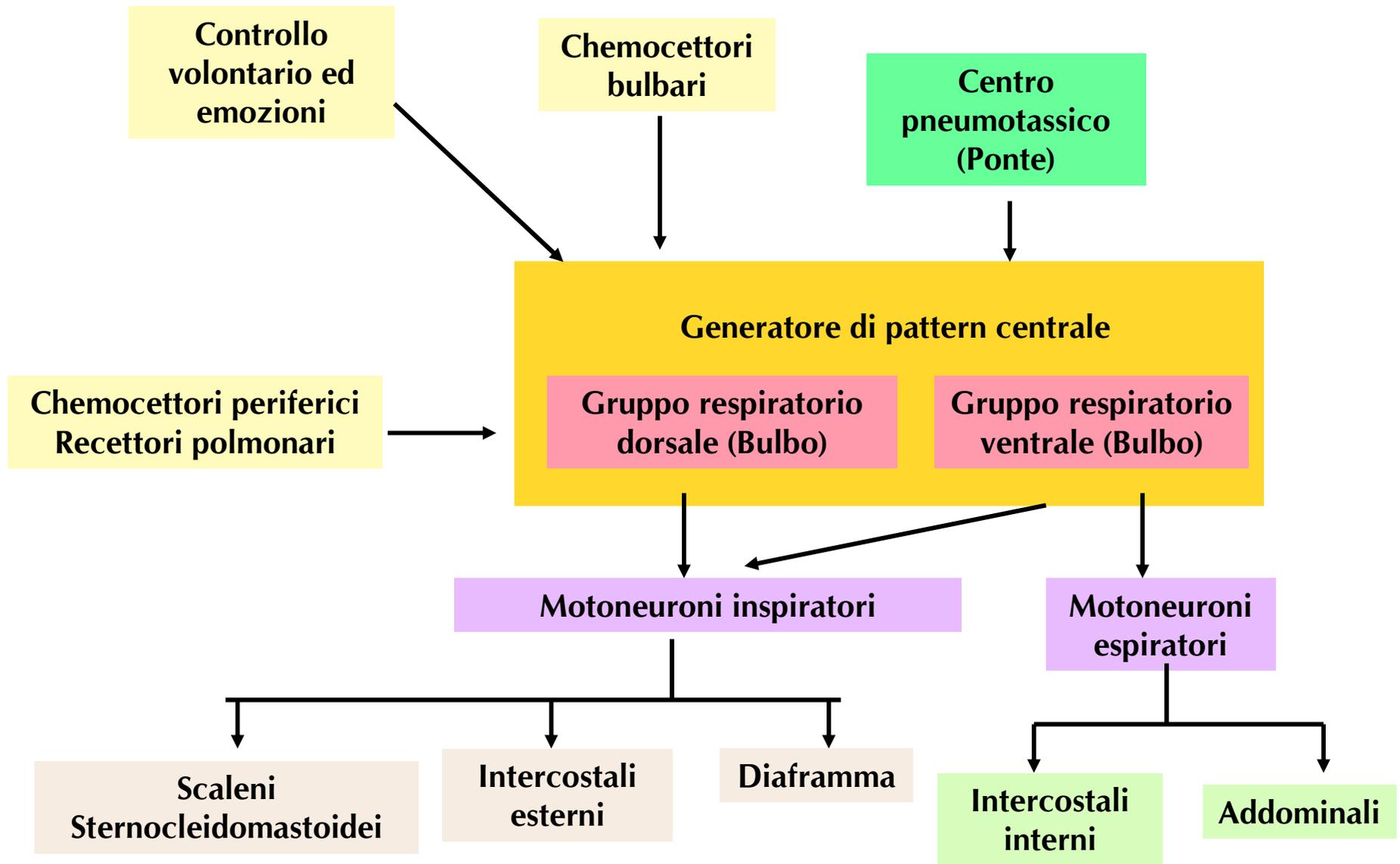
Gruppo respiratorio pontino
n. Kolliker-Fuse + n. Parabrachiale mediale
Centro pneumotassico
facilita passaggio inspirazione → espirazione

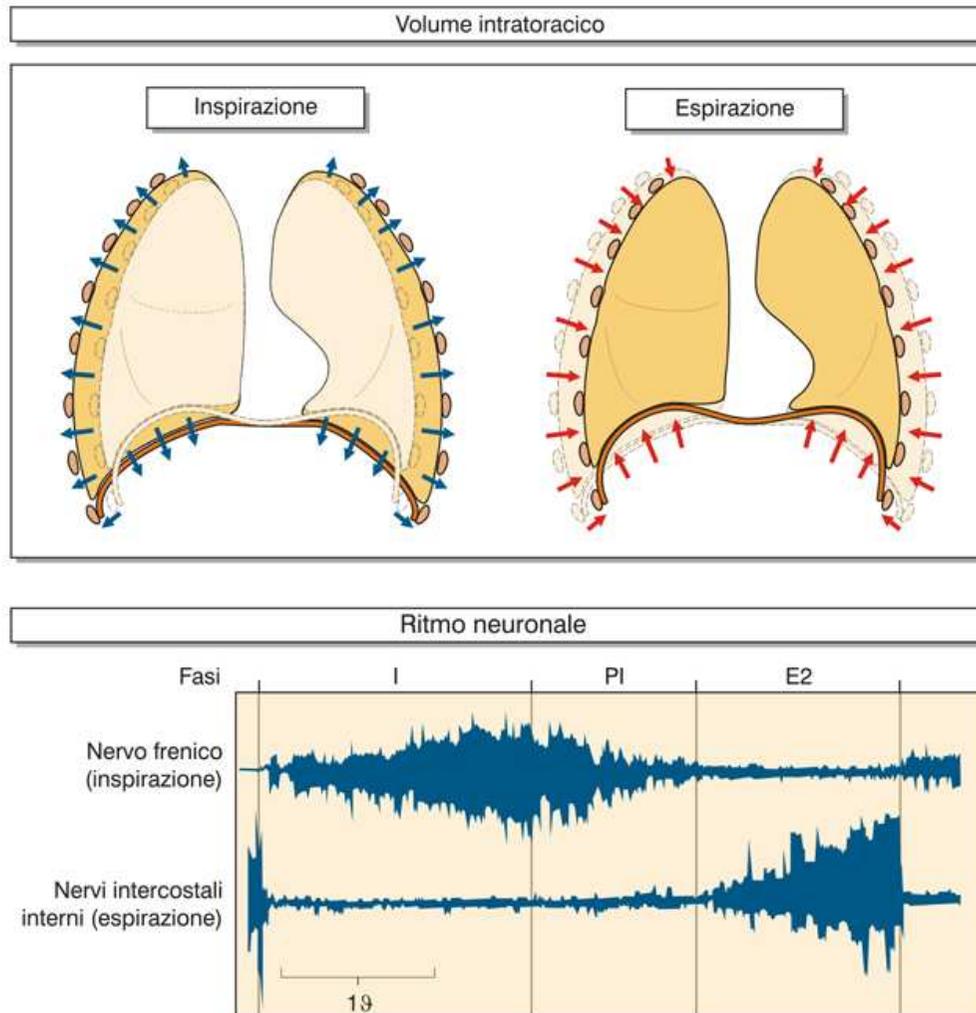
Centro apneustico
facilita inspirazione

Gruppo respiratorio dorsale
NTS: neuroni Inspiratori
Integra informazioni da chemocettori e
recettori polmonari

Gruppo respiratorio ventrale
Rostrale: n. retrofaciale (complesso Bötzing) **neuroni espiratori**
Intermedio: n. ambiguo e n. para-ambiguo **neuroni inspiratori**
Caudale: n. retro-ambiguo: **neuroni espiratori**

Complesso pre-Bozinger
Coinvolto nella genesi del ritmo
respiratorio nel primo periodo postnatale





© 2005 edi.ermes milano

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

Fase espiratoria: rapida diminuzione attività n. frenico (rilasciamento diaframma)

Espirazione forzata: attività crescente (a rampa) dei nervi per intercostali interni

I neuroni respiratori sono divisibili in:

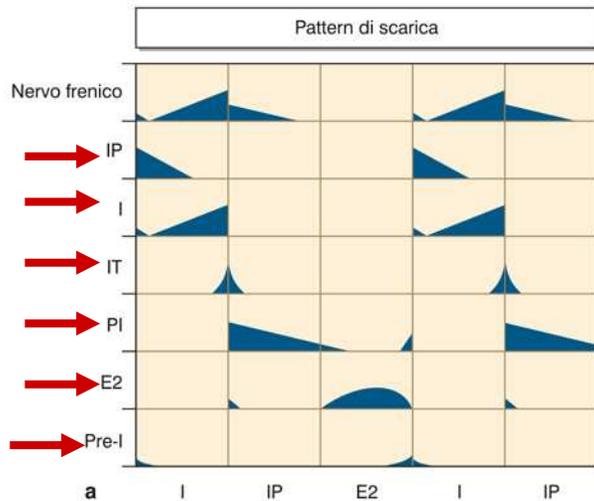
- **Proprio-bulbari** (interneuroni costituenti la rete neuronale)
- **Bulbo-spinali** (neuroni che proiettano ai motoneuroni del midollo spinale)

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**

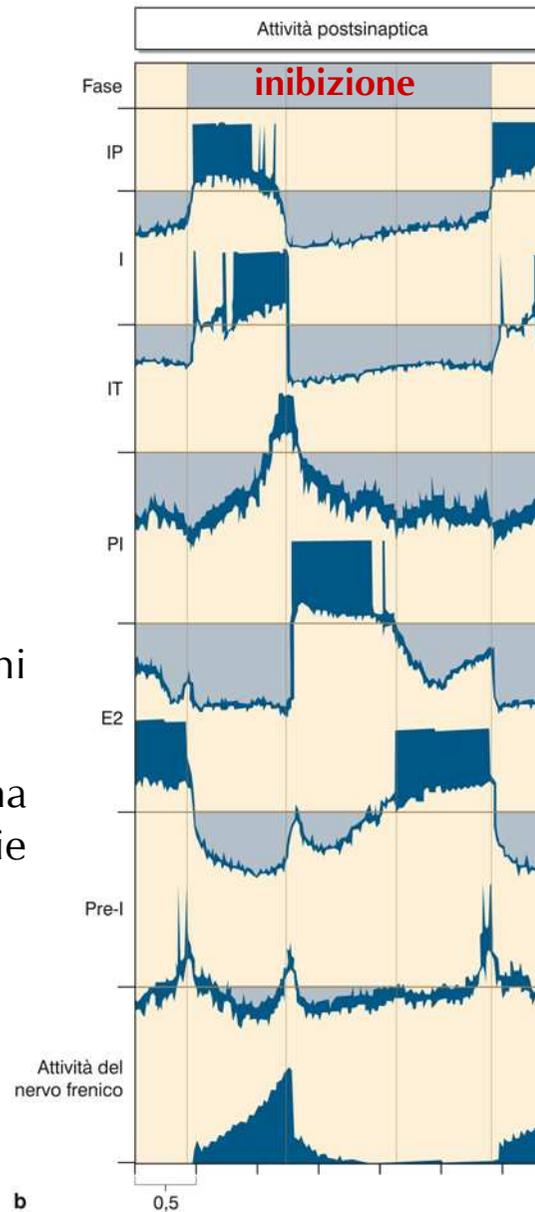
Bulbo-spinali

- **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 inizio inspirazione (scarica decrescente).
- **Inspiratori (I):** scarica crescente. Inibiti in espirazione.
- **Inspiratori tardivi (IT):** scarica seconda metà inspirazione, inibiti in espirazione.
- **Post-inspiratori (PI):** scarica decrescente in espirazione, inibiti in espirazione attiva.
- **Espiratori E2):** scarica fine inspirazione, inibiti in espirazione. Scarica crescente se diminuiscono inputs inibitori in espirazione attiva.
- **Pre-inspiratori (Pre-I):** scarica fine espirazione fino a prima parte inspirazione.

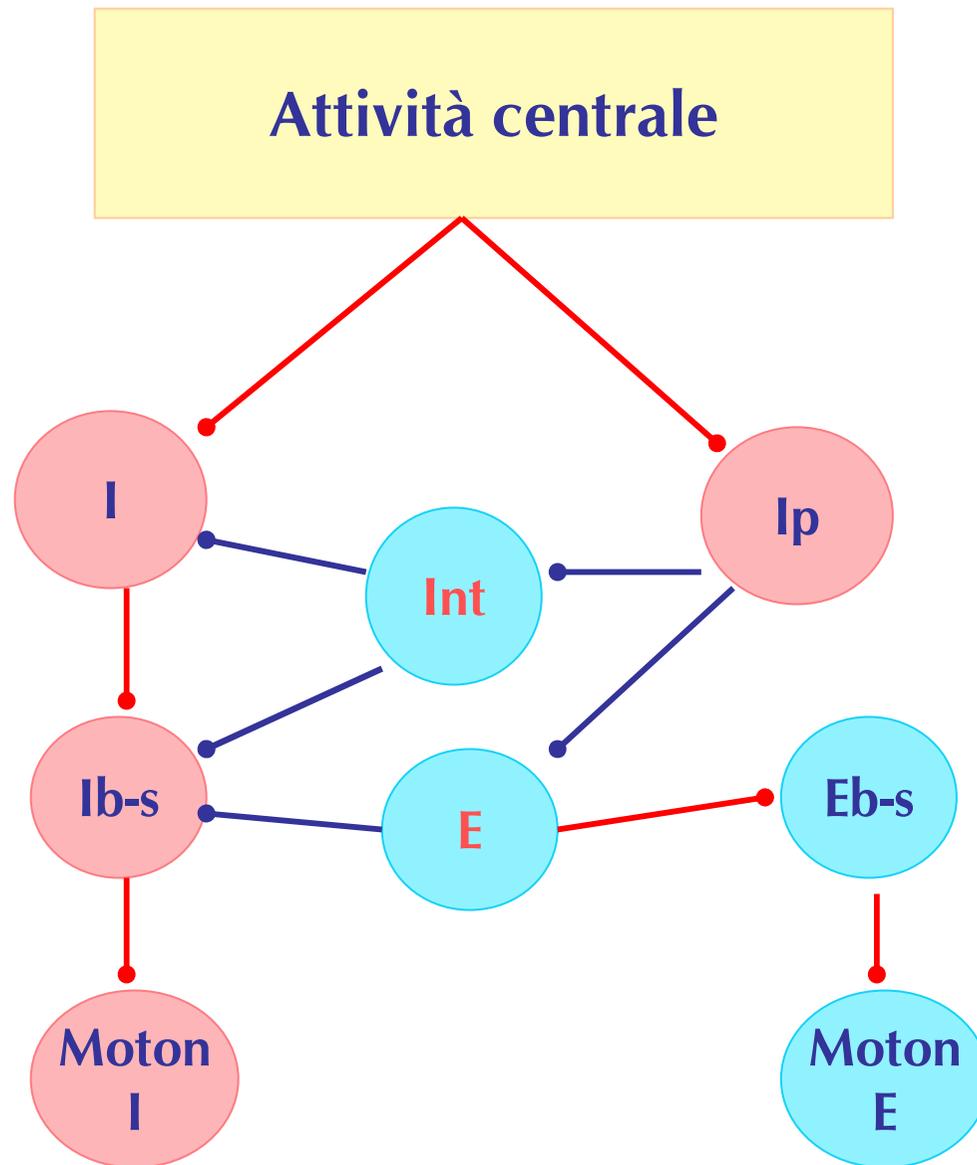
Ritmogenesi respiratoria:

- Attivazione inspirazione (facilitazione reticolare)
- Genesi pattern inspiratorio (I precoci e a rampa)
- Inattivazione reversibile inspirazione (post-ispiratori)
- 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)

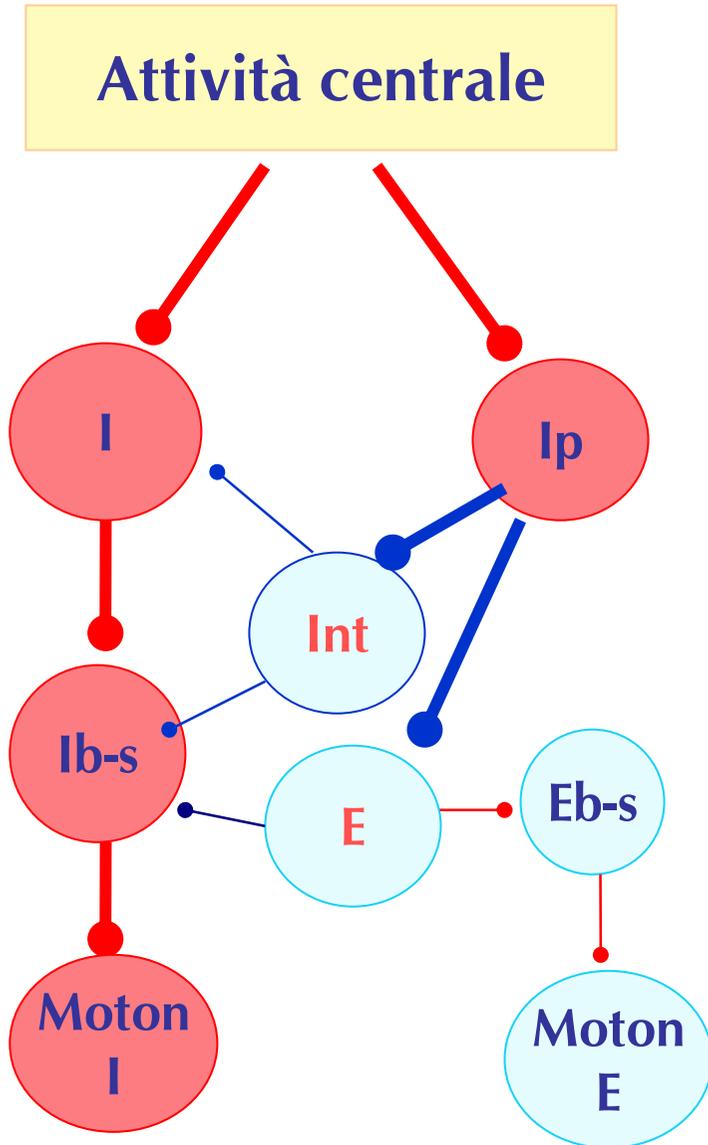
Ib-s = Inspiratori bulbo-spinali

Eb-s = Espiratori bulbo-spinali

Int = Interruttore Inspirazione

E = Espiratori

Inspirazione



Ip = Inspiratori precoci, scarica decrescente

I = Inspiratori scarica crescente (rampa)

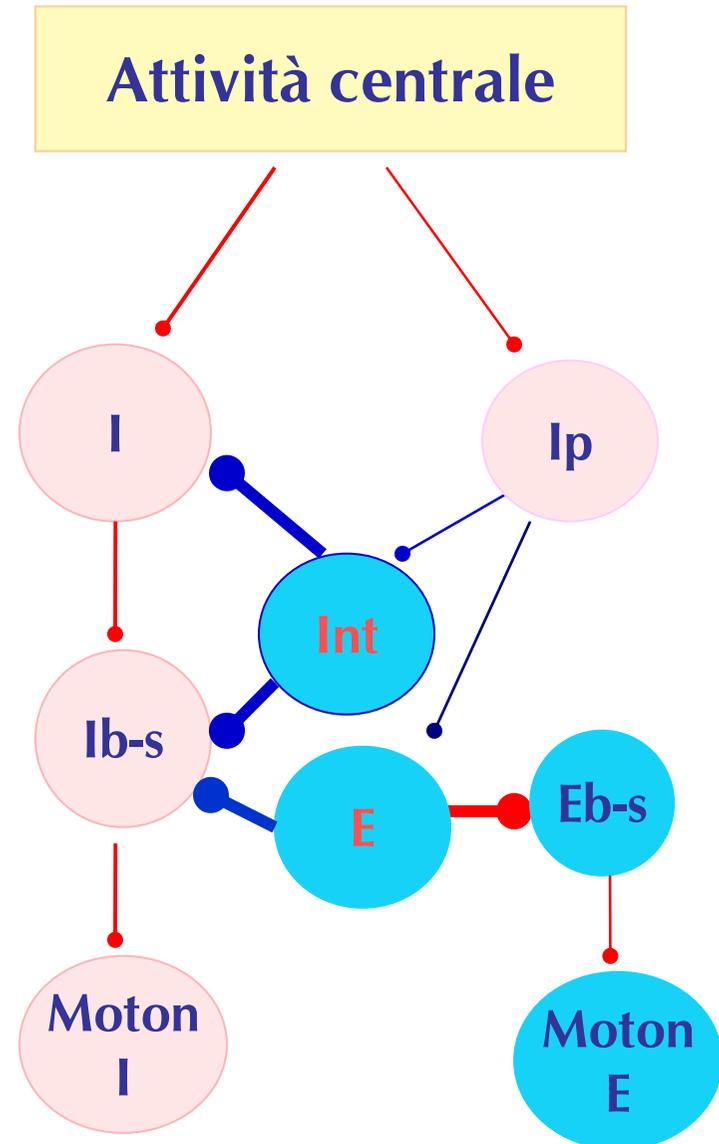
Ib-s = Inspiratori bulbo-spinali

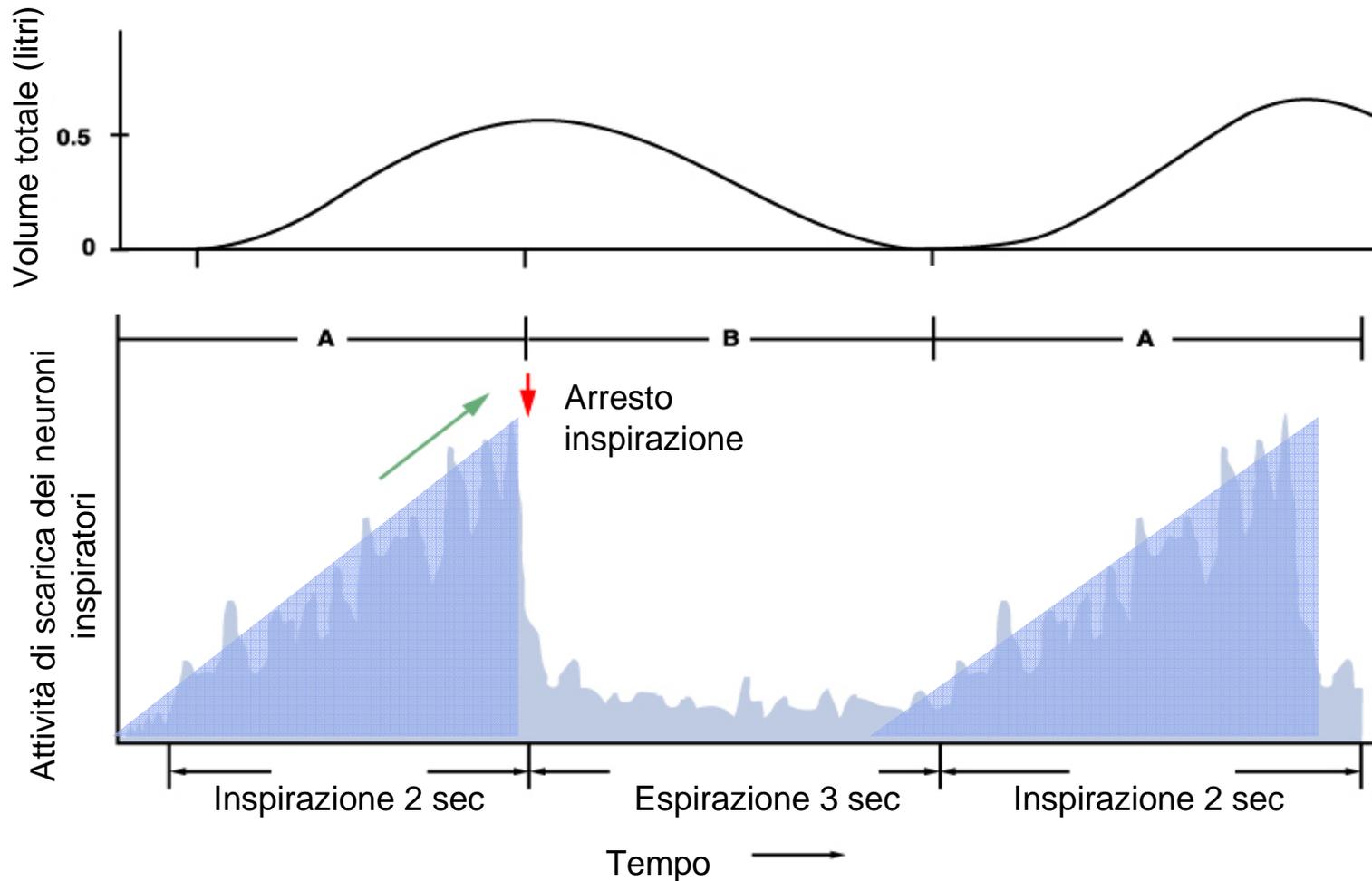
Eb-s = Espiratori bulbo-spinali

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'espirazione. La cessazione del segnale a rampa è operata da interneuroni interruttore.

Controllo segnale a rampa:

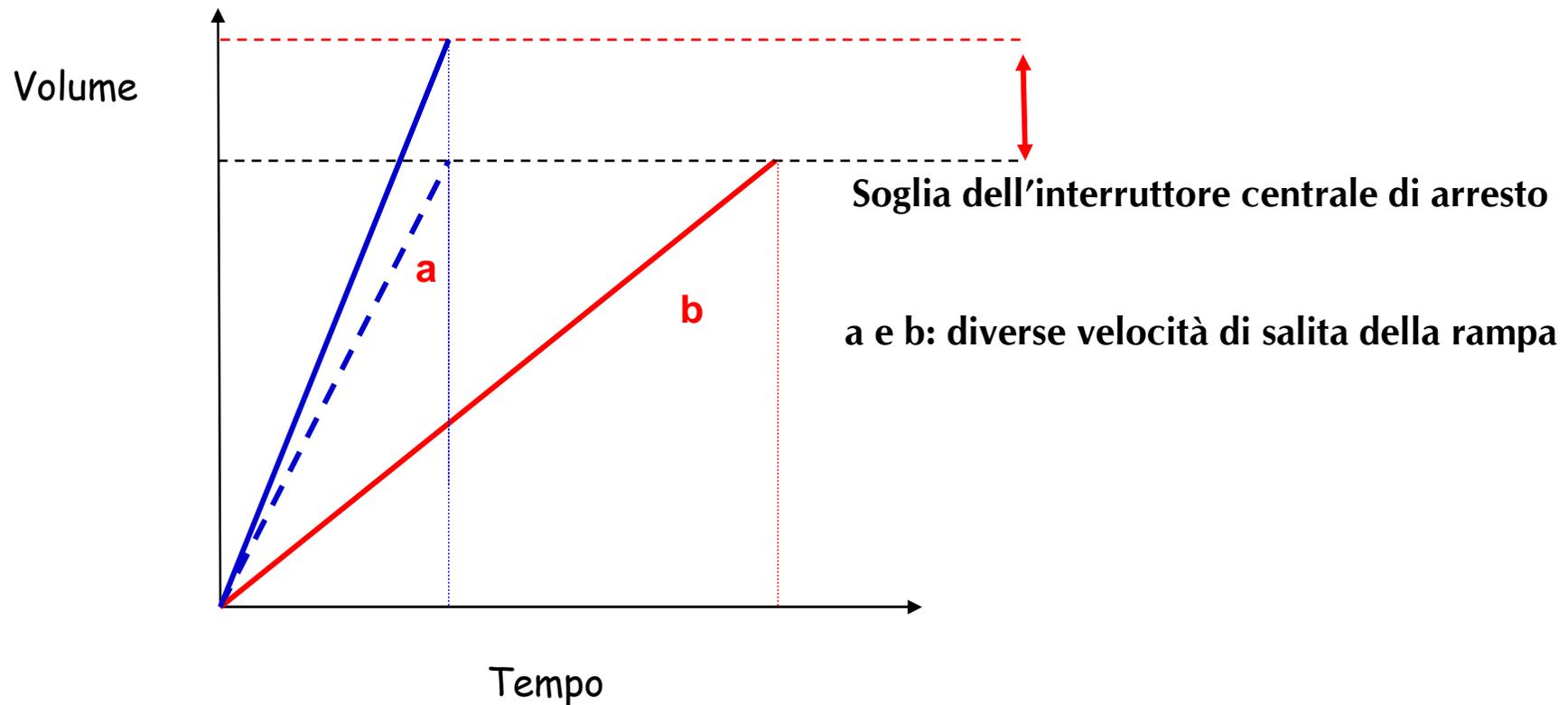
- **Regolazione della velocità di salita della rampa** (modalità di controllo della profondità del respiro). Gli stimoli che aumentano la velocità della rampa, innalzano la soglia dell'interruttore.
- **Controllo del punto limite** in corrispondenza del quale il segnale a rampa cessa (modalità di controllo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

Il **centro 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 (afferenze vagali) da recettori di stiramento polmonare. 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.



- Modificazioni **velocità di salita della rampa** →
 modificazioni profondità del respiro
- Modificazioni **punto di cessazione del segnale a rampa**
 → modificazioni frequenza respiratoria



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, afferenze 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) 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)** sensibili a stimoli chimici e a variazioni del volume extracellulare (edema), responsabili **dell'inibizione riflessa dell'inspirazione** (apnea seguita da respiro superficiale e frequente).
- Riflessi starnuto, annusamento, immersione

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:

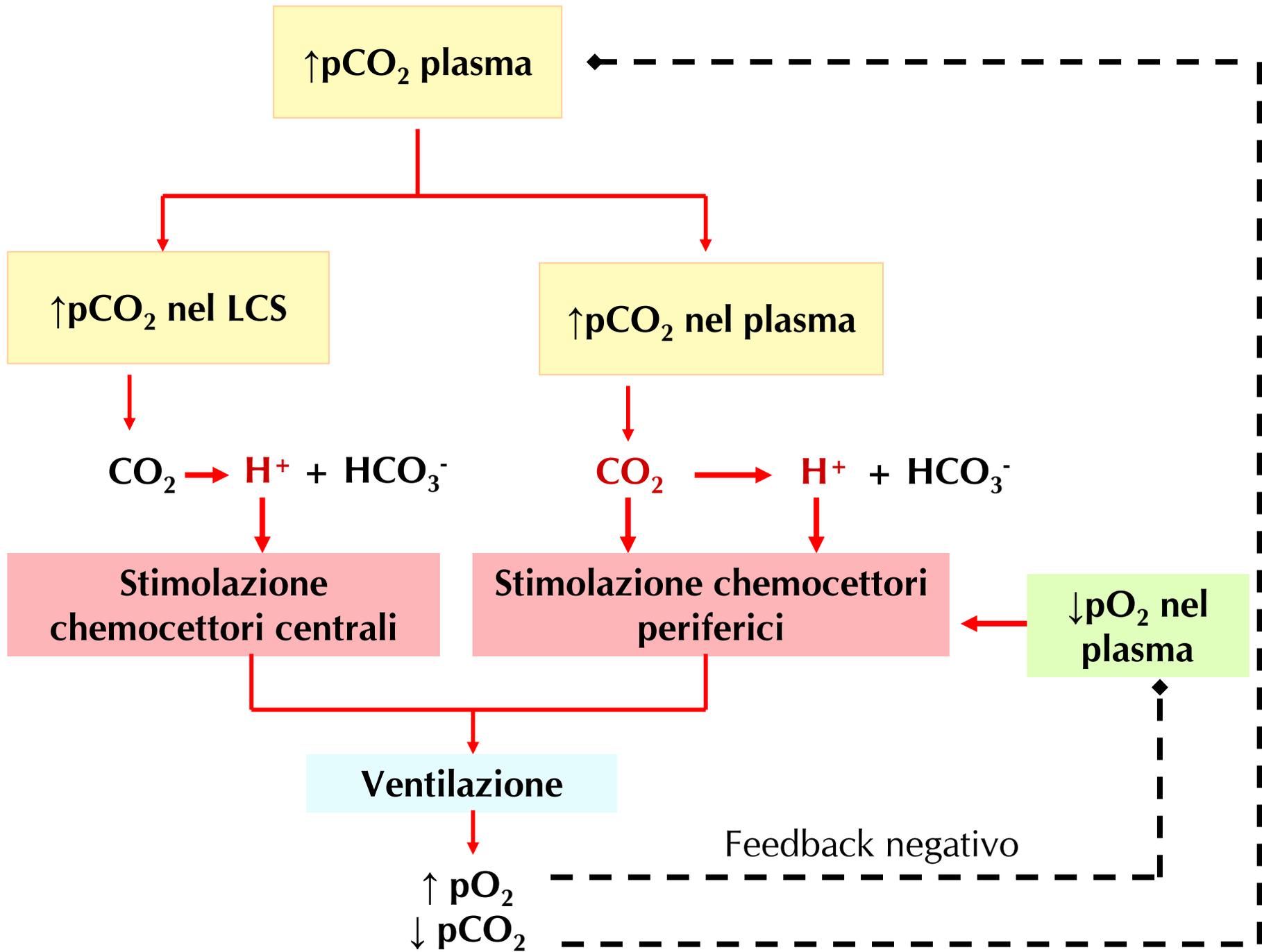
Neuroni situati bilateralmente al di sotto della superficie ventro-laterale del bulbo

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

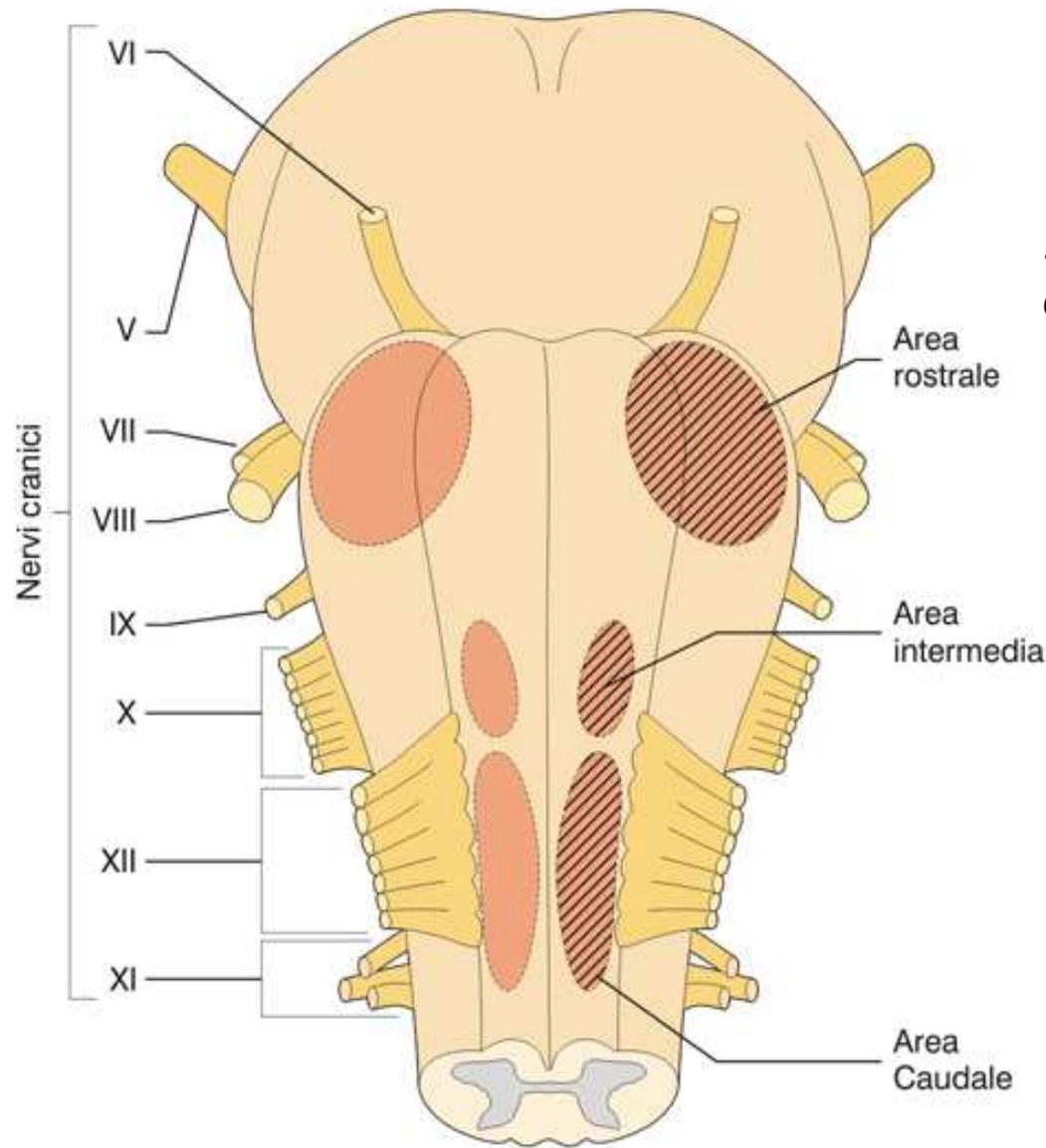
Chemocettori periferici:

Glomi aortici e carotidei

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

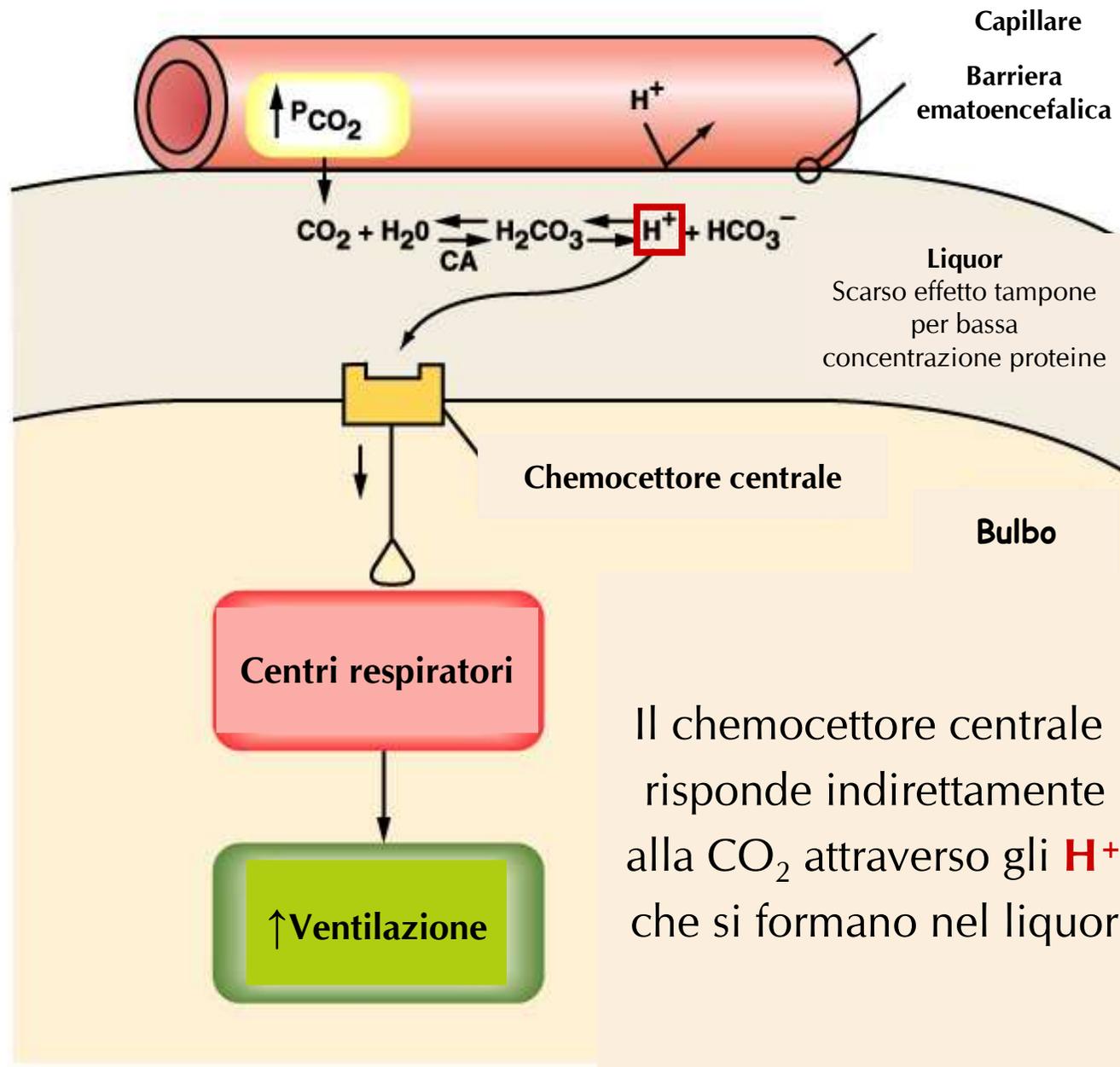


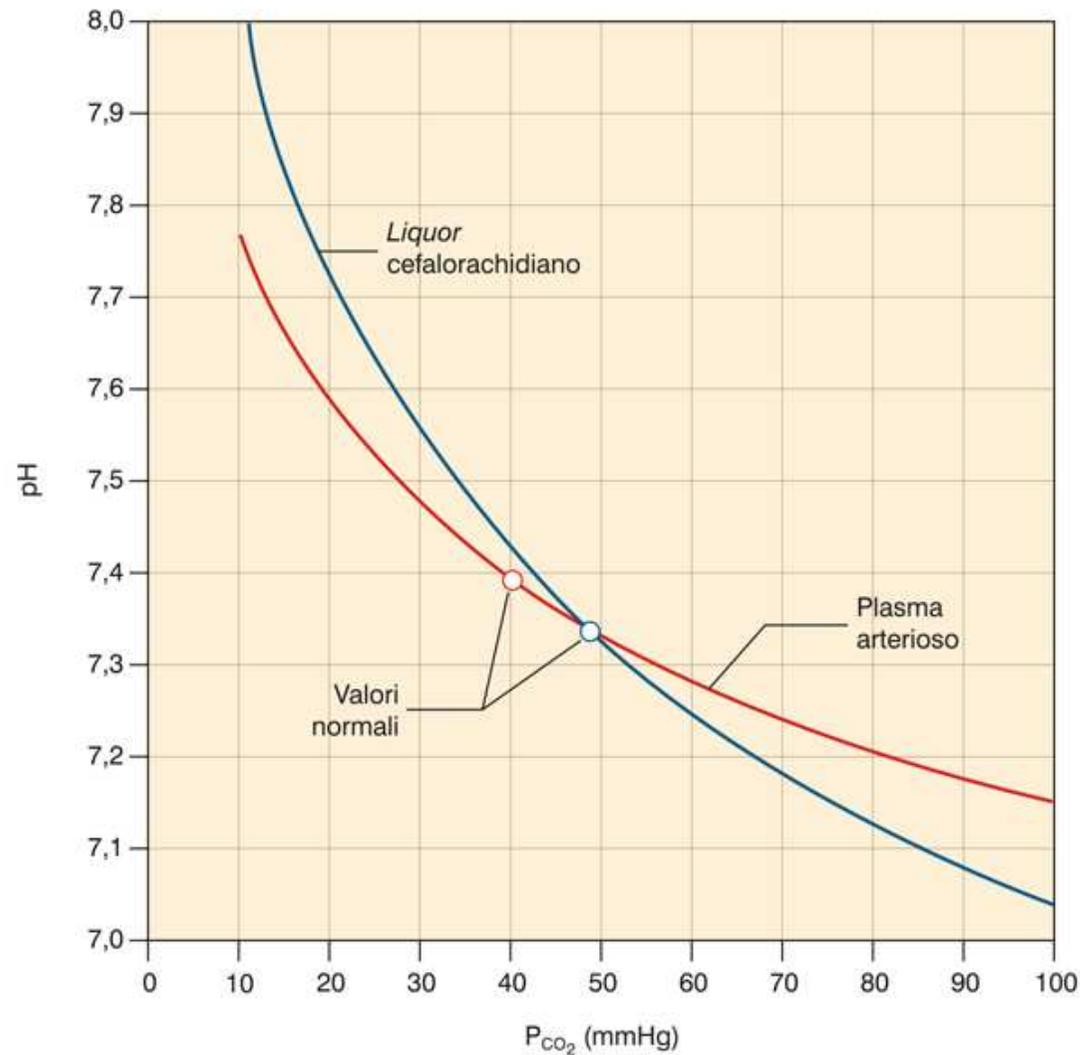
Chemocettori centrali



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

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

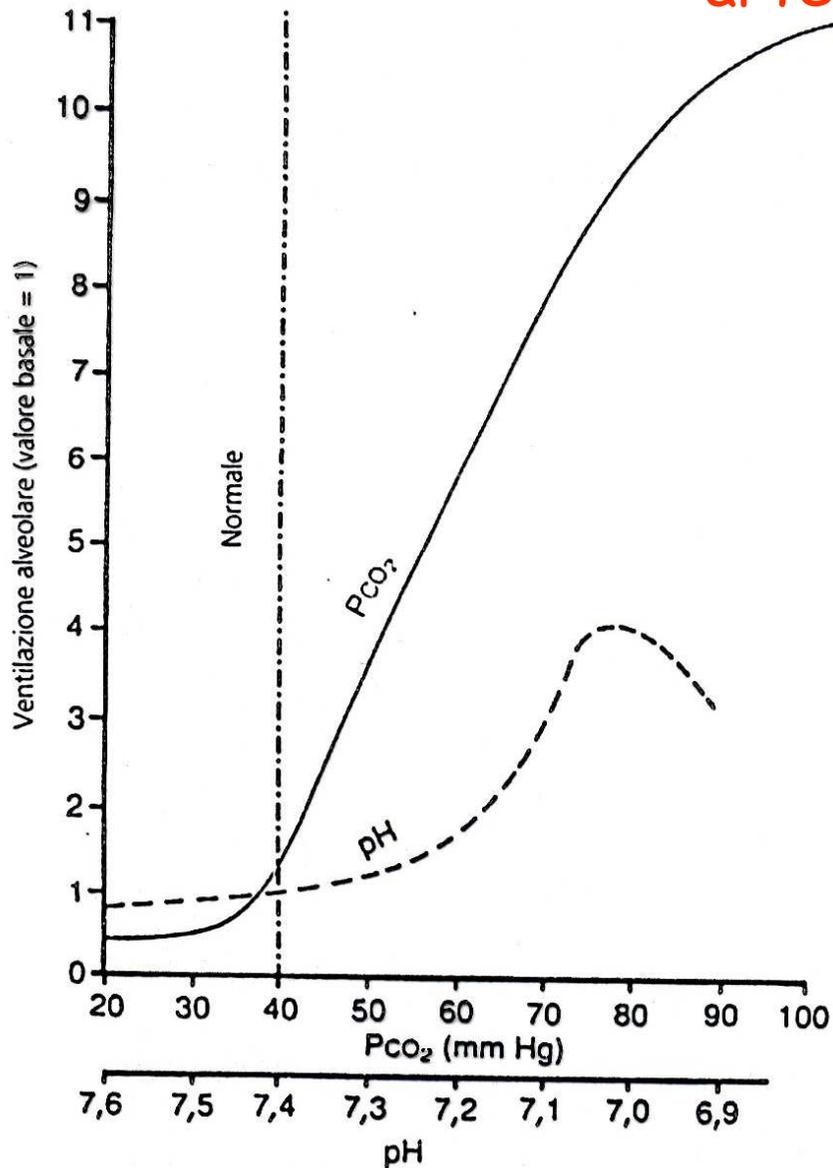




© 2005 edi.ermes milano

La minor concentrazione di proteine nel liquor, rispetto al plasma, determina, a parità di aumenti della pCO₂, maggiori riduzioni del pH nel liquor, rispetto al plasma.

Modificazioni della ventilazione per $\uparrow pCO_2$ e $\downarrow pH$ arteriosi



$\uparrow pCO_2 \rightarrow \uparrow$ ventilazione molto maggiore di quello provocato da $\downarrow pH$ ematico.

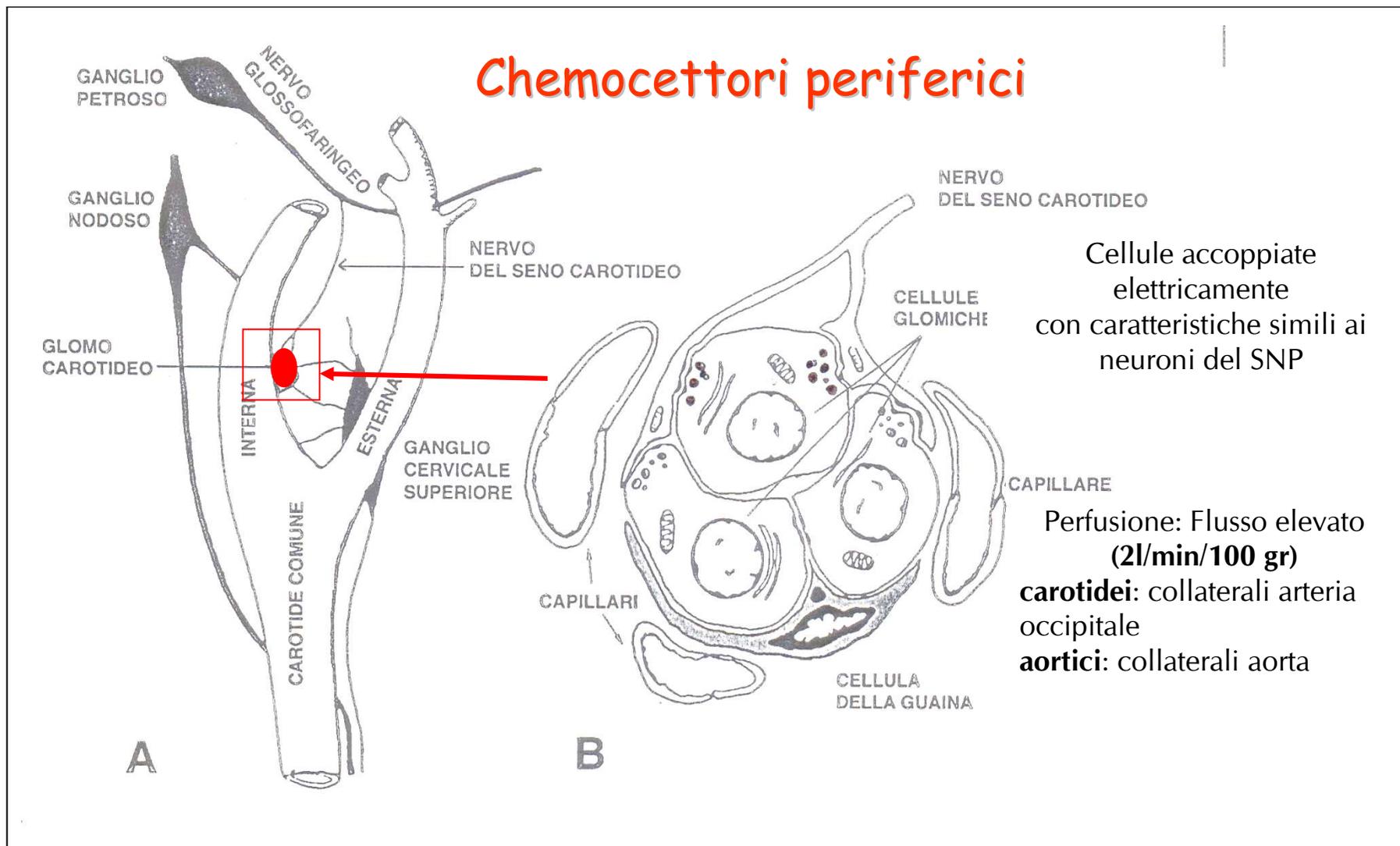
$\uparrow pCO_2$ di 1 mmHg (2,5%) \rightarrow \uparrow ventilazione di 2l/min (circa il 40%)

Effetto pCO_2 potente in condizioni acute, si riduce a circa un quinto, in condizioni croniche (adattamento recettoriale, dovuto a $\uparrow HCO_3^-$ nel liquor).

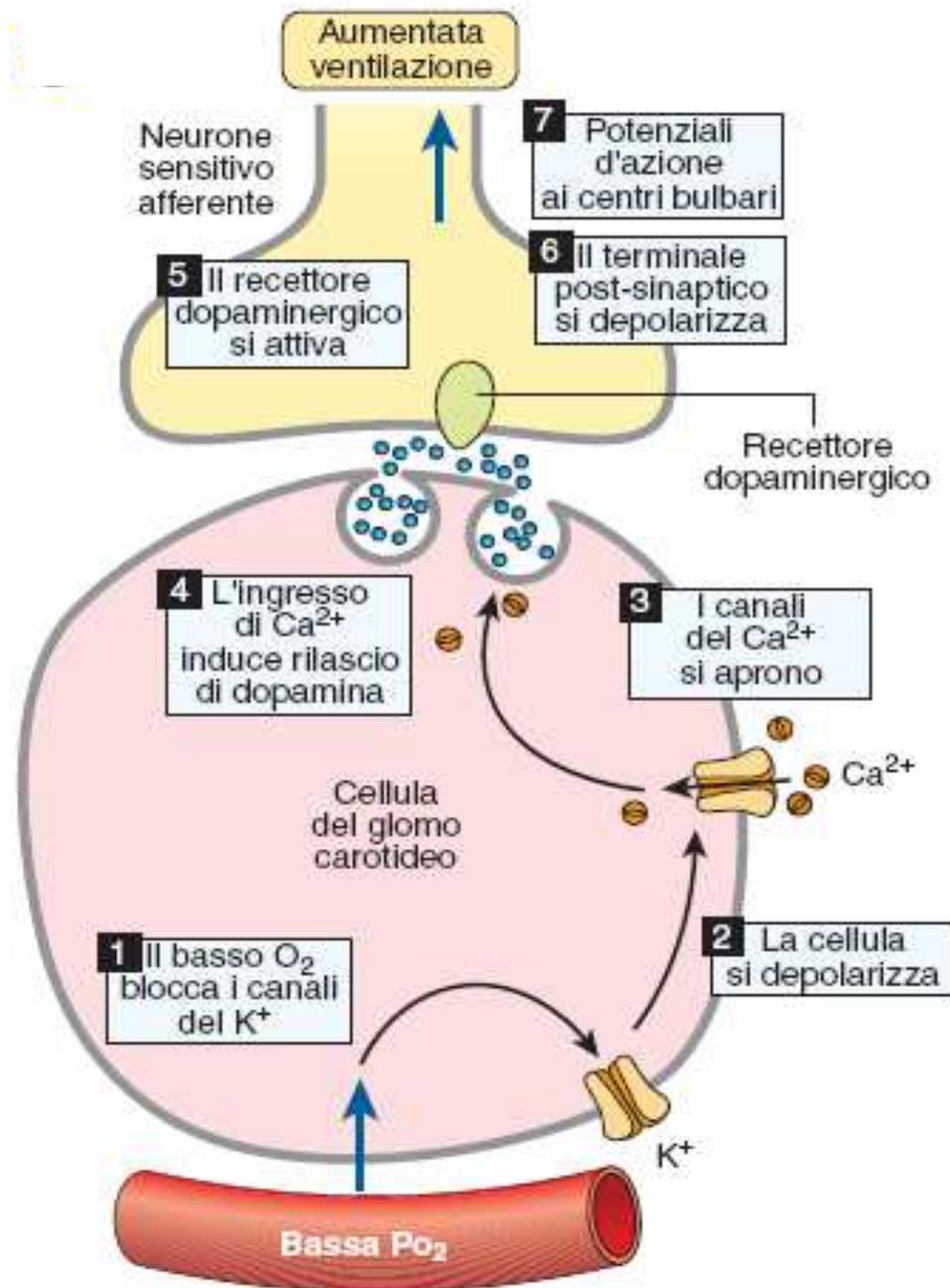
Soglia apnoica:

- Condizioni normali: $pCO_2 < 15$ mmHg
- Narcosi: $pCO_2 < 30$ mmHg

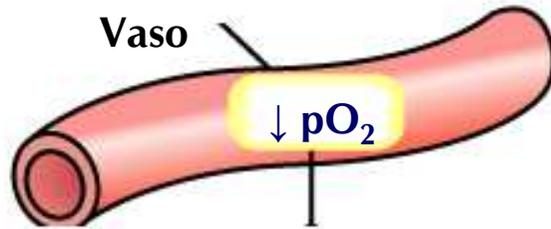
Chemocettori periferici



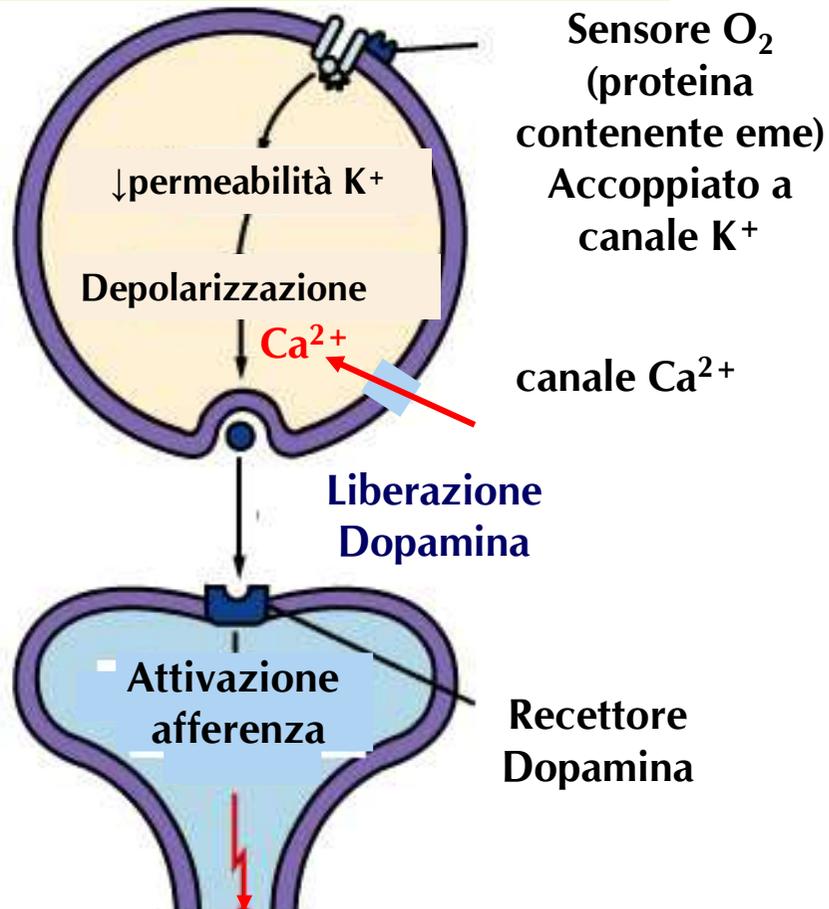
Glomi aortici e carotidei rispondono a: $\downarrow pO_2$, $\uparrow pCO_2$ e $\downarrow pH$ del sangue arterioso. L'attivazione delle fibre afferenti è mediata dal rilascio di **dopamina**. La risposta alla pCO_2 dei chemocettori periferici è meno potente di quella dei chemocettori centrali, anche se la stimolazione di quelli periferici è molto più rapida di quella dei centrali.



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

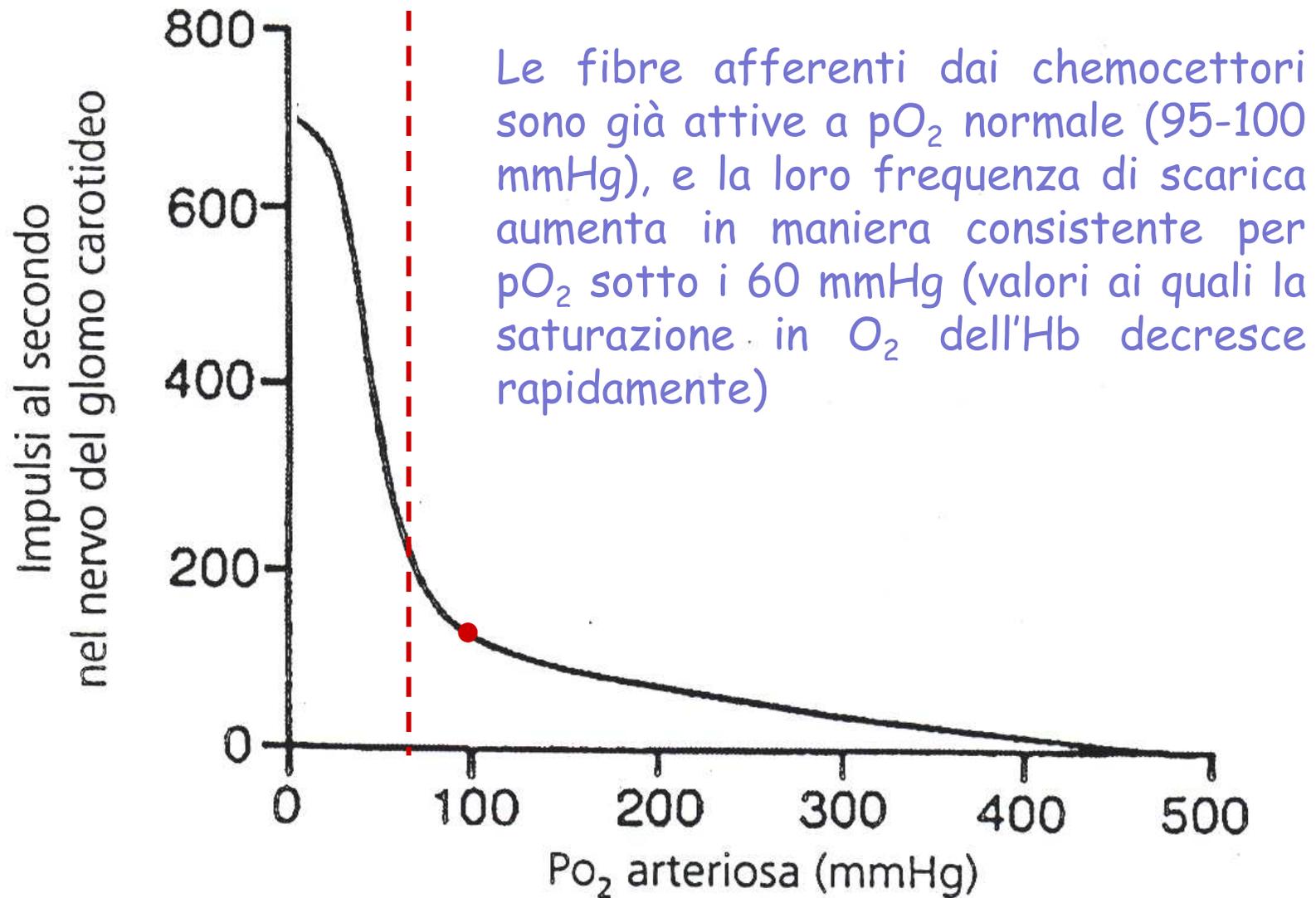
Meccanismo di attivazione dei chemocettori periferici da parte di $\uparrow p\text{CO}_2$ (ipercapnia) e $\downarrow \text{pH}$ (acidosi)

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

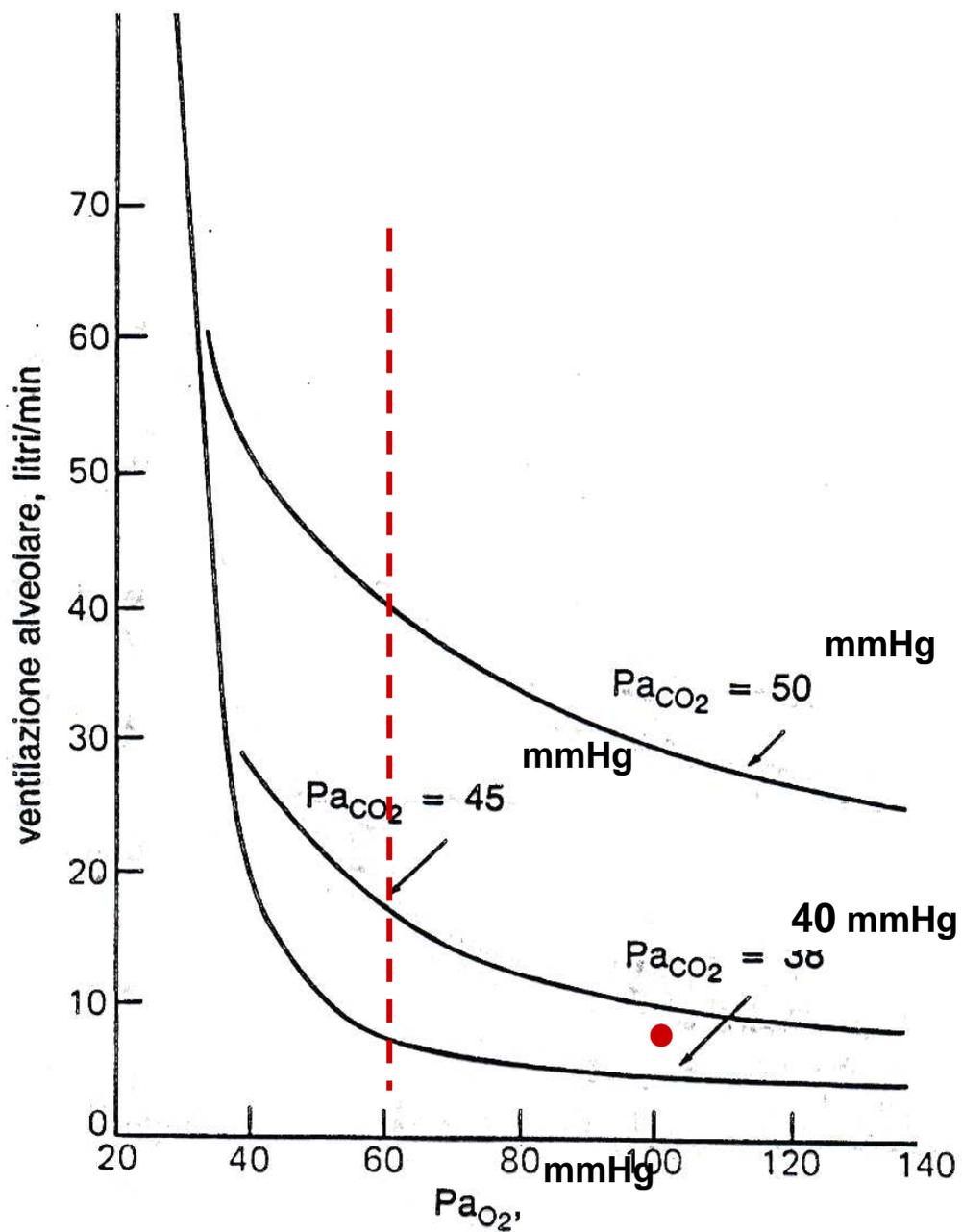
- $\uparrow \text{CO}_2$ \rightarrow ingresso CO_2 nella cellula \rightarrow $\downarrow \text{pH}$ intracellulare.
- $\downarrow \text{pH}$ ematico \rightarrow stimolazione scambiatori acido-base (esempio $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) \rightarrow ingresso H^+ nella cellula \rightarrow $\downarrow \text{pH}$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

Modalità di scarica delle fibre afferenti dai chemocettori

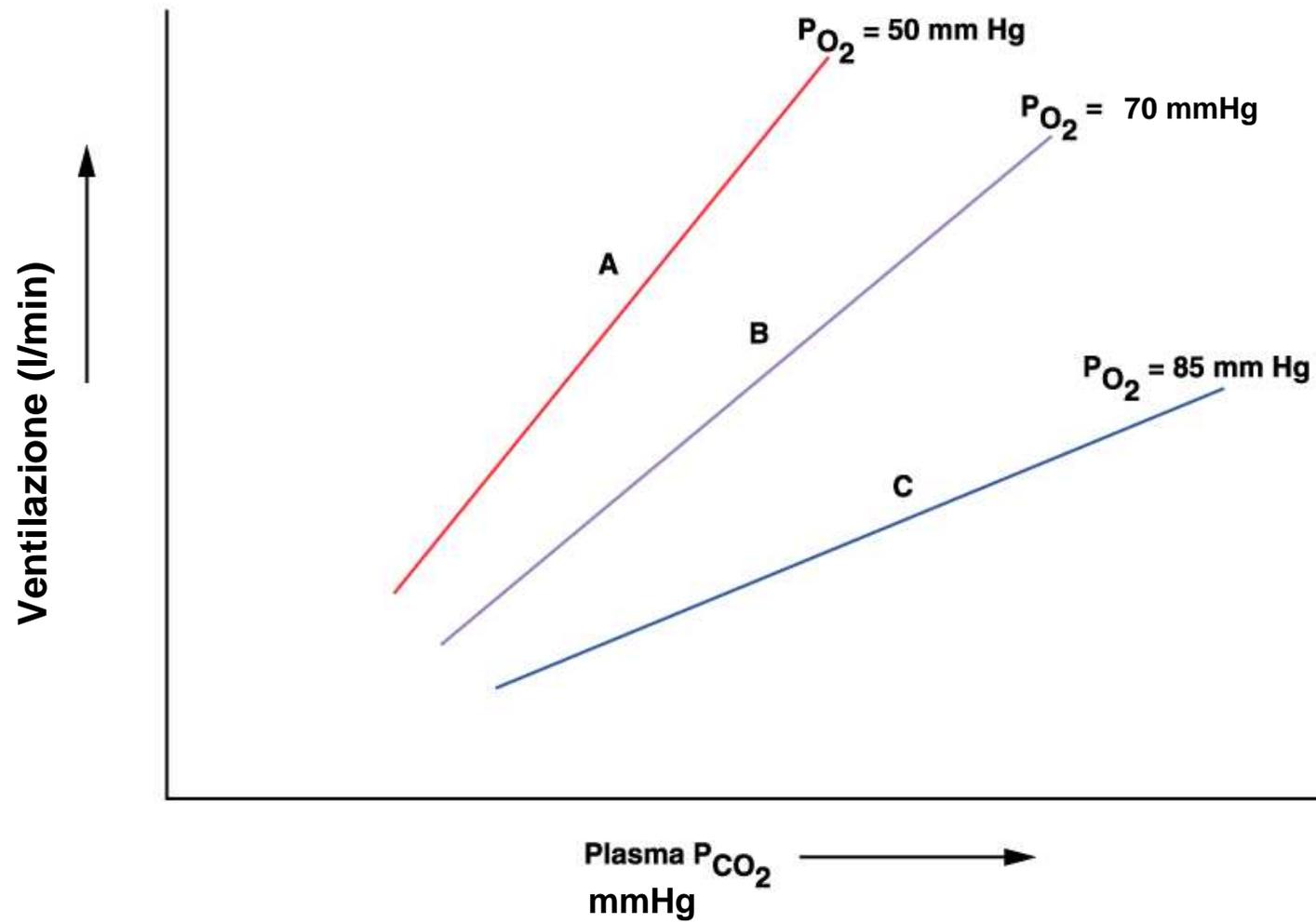


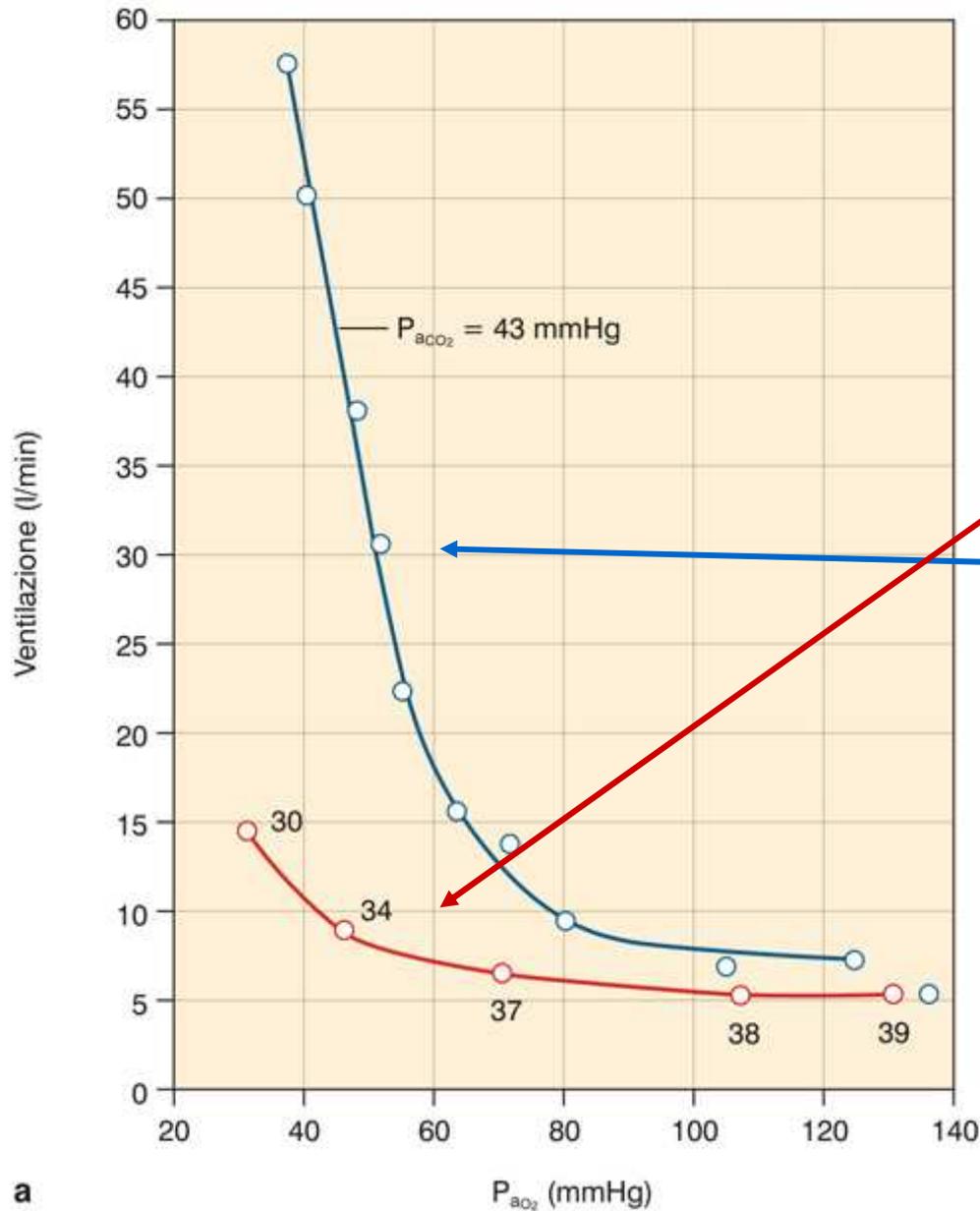
Effetti combinati $\downarrow pO_2$ $\uparrow pCO_2$ sulla ventilazione



L'aumento di ventilazione provocato da 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

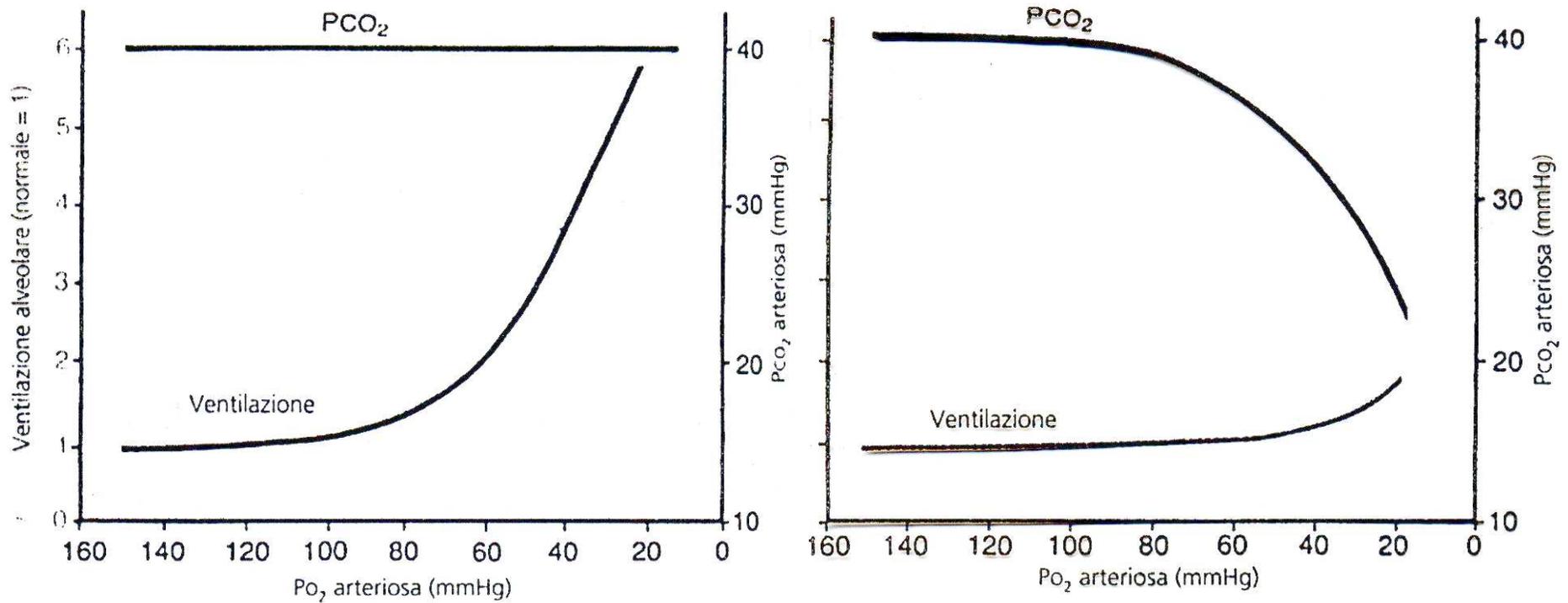
© 2005 edi.ermes milano

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

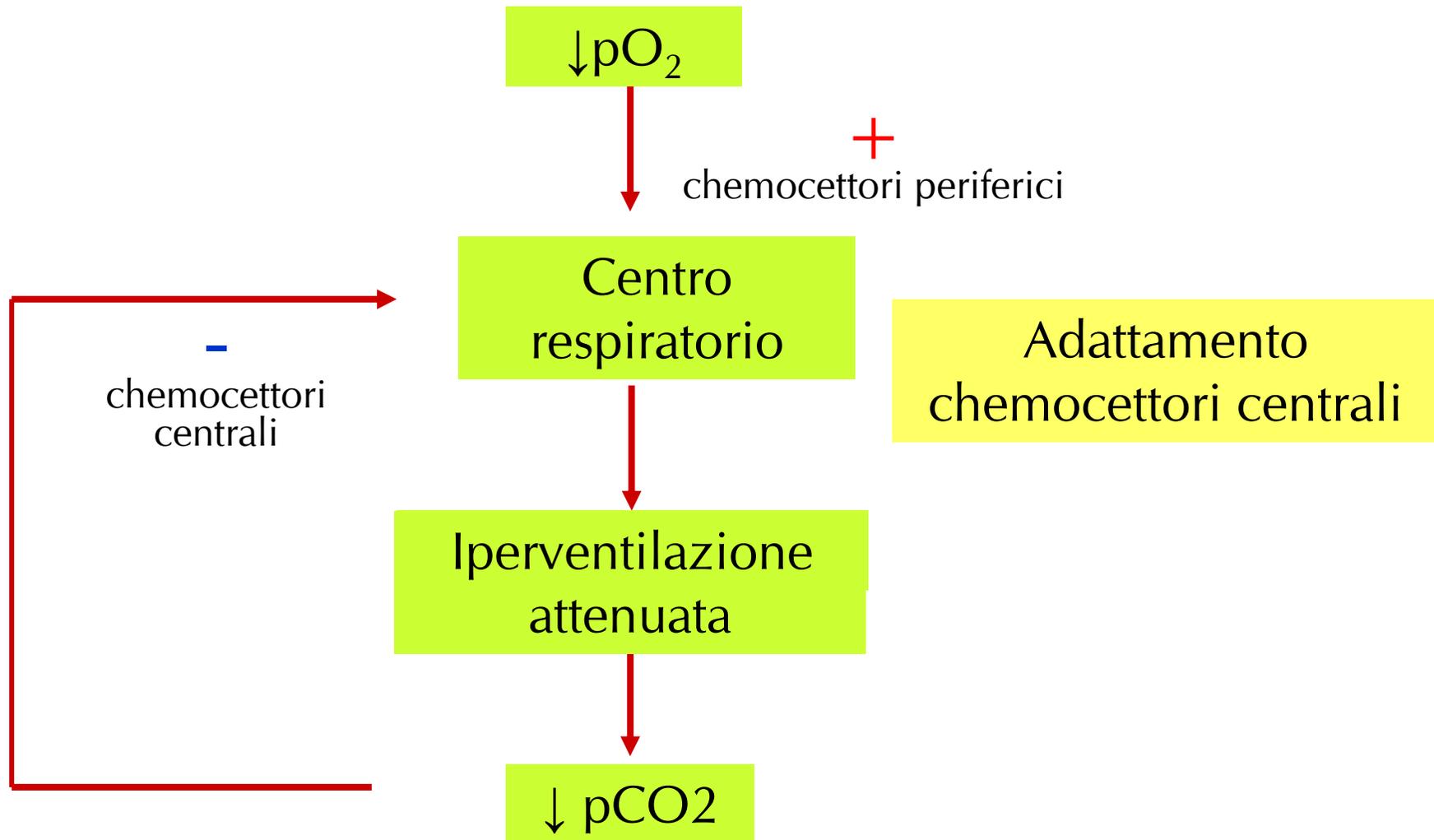
- diminuisce
- è mantenuta costante

Situazioni simili si creano nell'ipossia:

- acuta (iperventilazione accompagnata da riduzione pCO_2).
- cronica (adattamento recettore centrale, non risente diminuzione pCO_2).



- L'incremento di ventilazione, stimolato dalla riduzione di pO_2 arteriosa, è frenato in condizioni acute, a livello centrale, dall'inibizione della ventilazione provocata dalla diminuzione di pCO_2 che segue l'iperventilazione.



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

Condizioni in cui si ha ipossia senza riduzione della CO_2

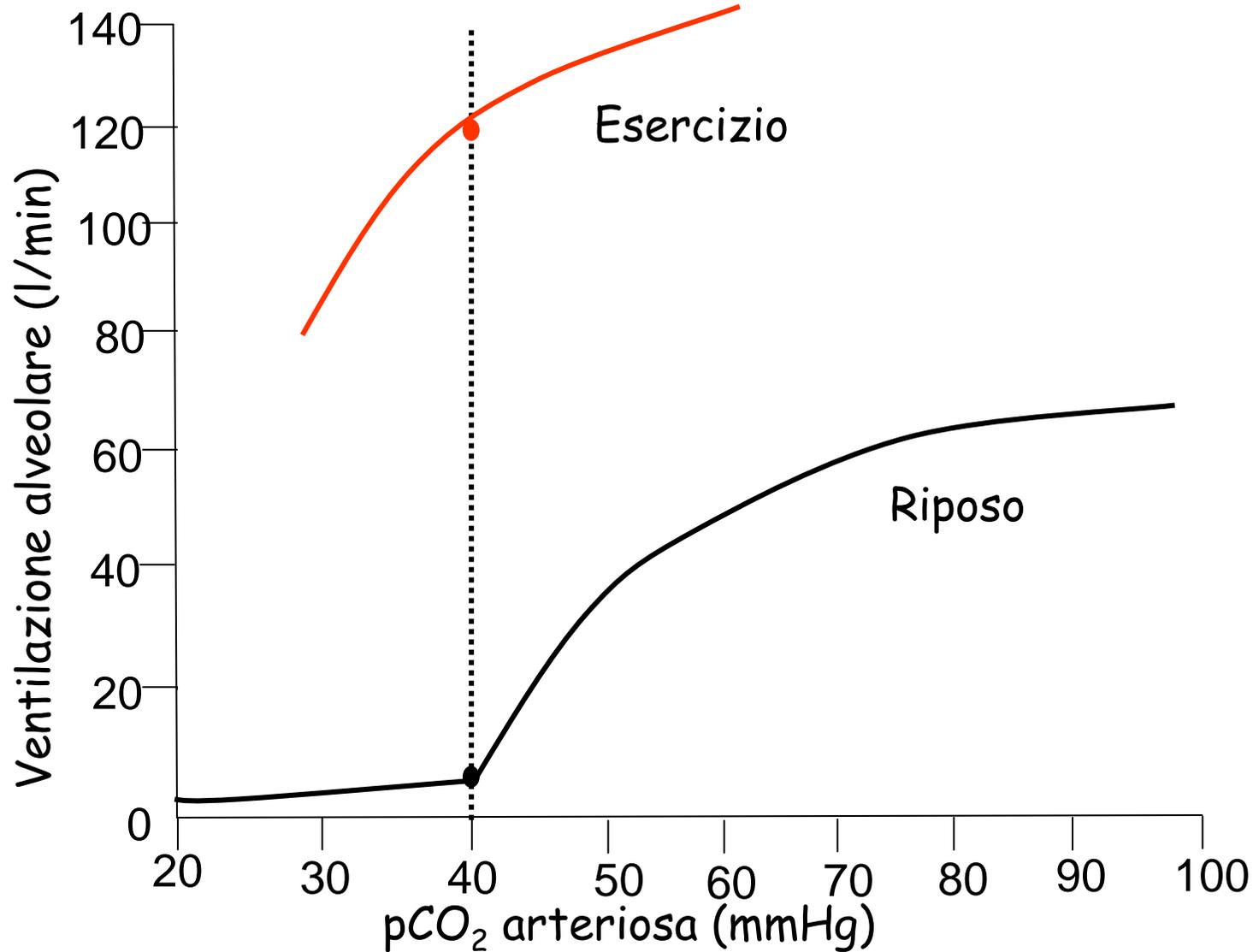
- Nella polmonite e nell'enfisema (condizioni in cui si riduce lo scambio gassoso) acidità e CO_2 restano elevati.
- Ne consegue un effetto notevole dell'ipossia
- Se si somministra O_2 ad alti volumi, viene meno lo stimolo ventilatorio e si produce acidosi respiratoria grave

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.

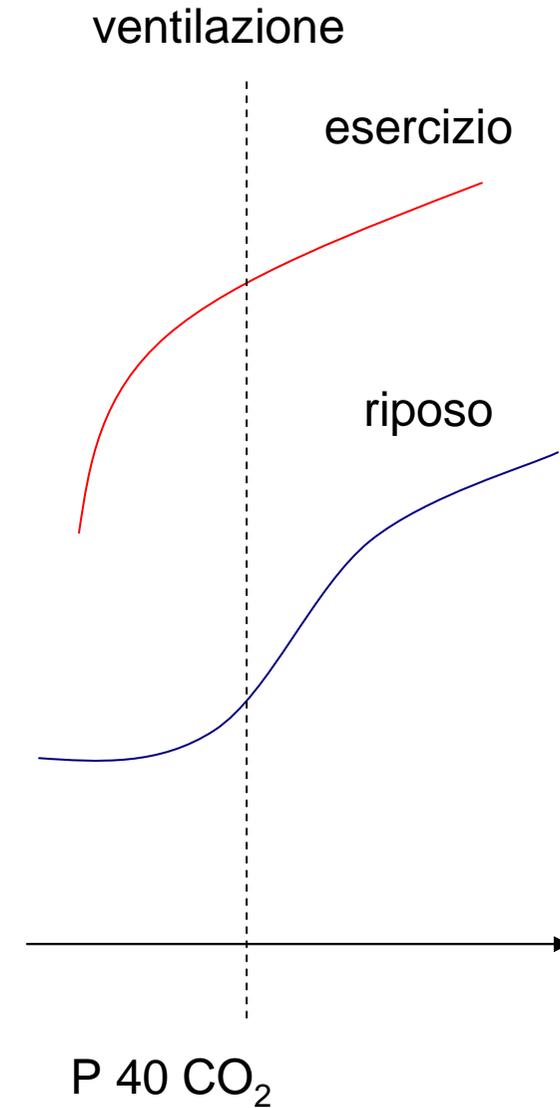
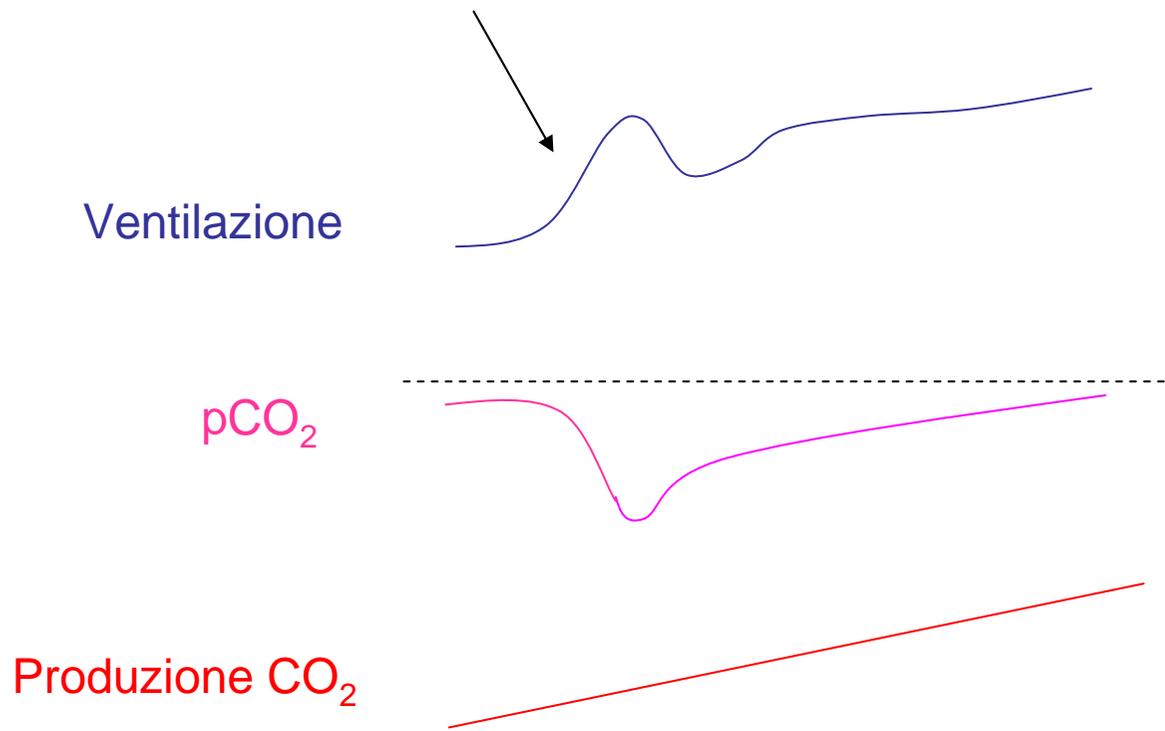
L'aumento è il risultato dell'attivazione dei centri respiratori da parte di:

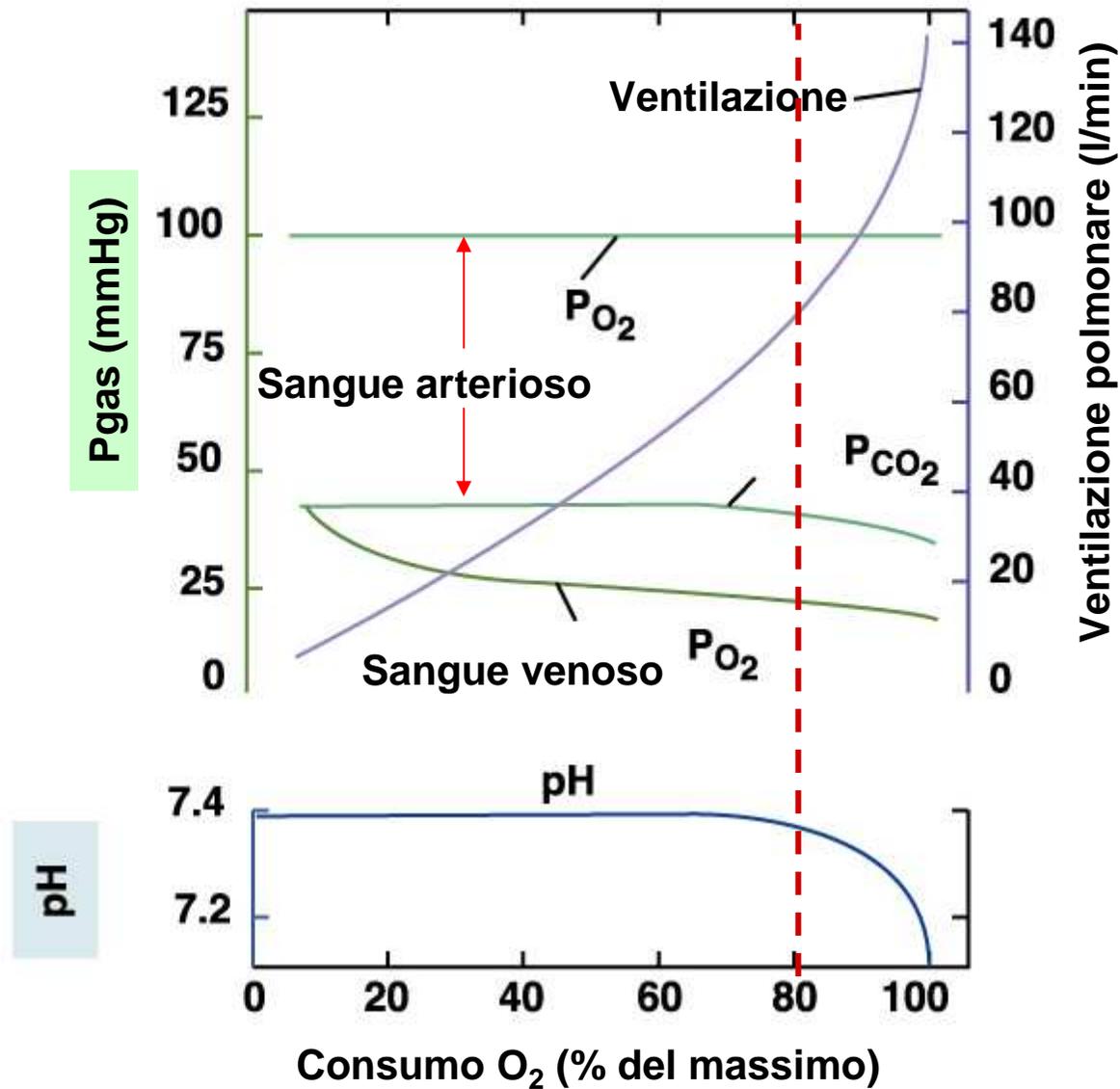
- Segnali anticipatori dalla corteccia motoria
- Segnali da propriocettori articolari e muscolari durante l'attività fisica



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).

Setting neurogeno sposta la sensibilità
del centro respiratorio alla CO_2
20 volte più in alto





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.

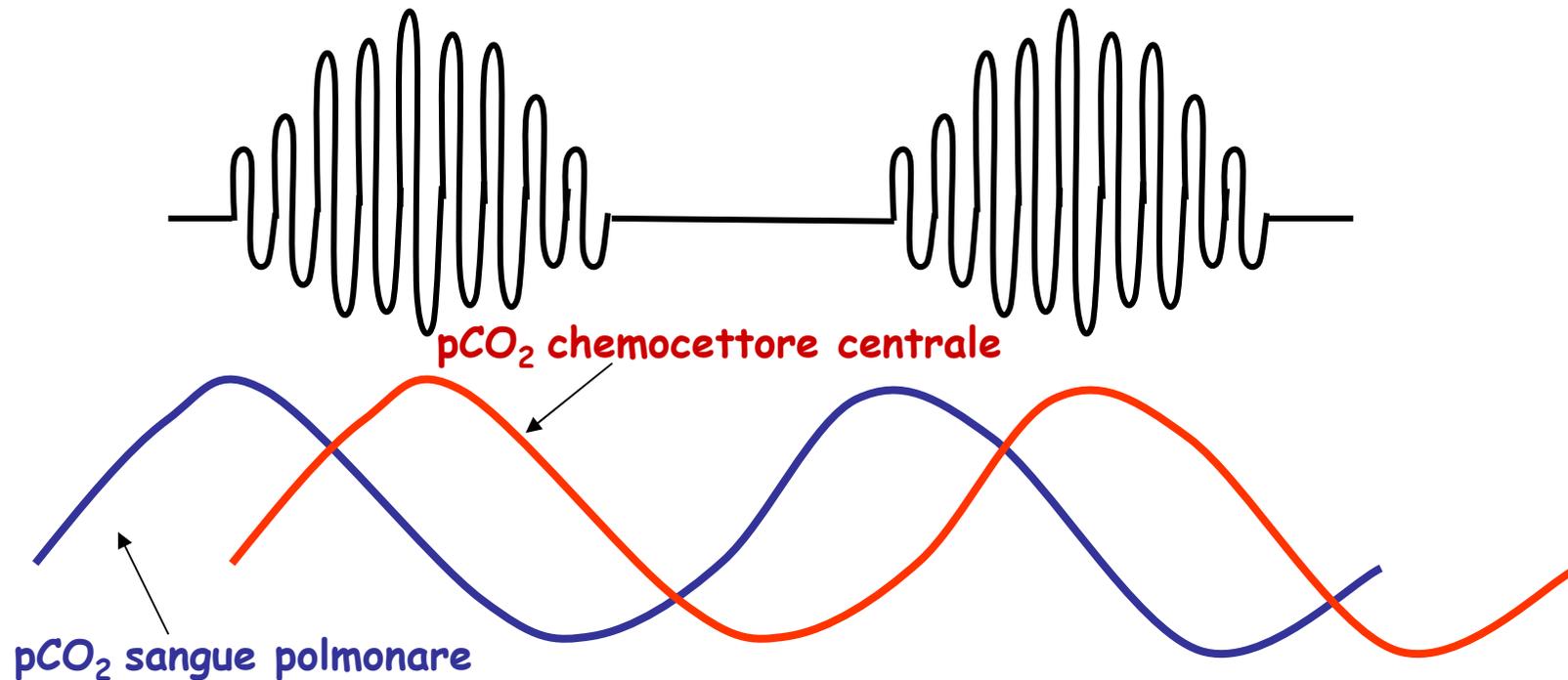
Sonno e ventilazione

- 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 e frequente:**
Insufficienza cardiaca, Edema polmonare, lesioni del tronco-encefalo
- **Respiro profondo di Kussmaul:**
 - Ipossia acuta, Ipercapnia, acidosi, diabete (metanolo, acido salicilico)
- **Respiro periodico di Cheyne-Stokes:**
 - In condizioni che ritardano il trasporto dei gas dai polmoni all'encefalo (insufficienza cardiaca grave), lesioni cerebrali diffuse, intossicazione da oppiacei
- **Respiro atassico (Biot) meningite, ipertensione endocranica**

Respiro periodico di Cheyne-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)