

Fisiologia della respirazione

Controllo della Ventilazione-
Organizzazione neurale

FGE aa.2016-17

Obiettivi

- *Compiti ed organizzazione generale del controllo ventilatorio*
- *Central pattern generator, drive tonico modificato da afferenze recettoriali*
- *Organizzazione delle strutture neurali di controllo*
- *Inputs, outputs, collegamenti interneuronali*
- *Generazione del ritmo respiratorio: teoria della rete neurale; teoria delle proprietà intrinseche di membrana*
- *Localizzazione del central pattern generator*
- *Chemocettori centrali e periferici: localizzazione e funzioni fisiologiche*
- *Risposte funzionali integrate all' ipossia, all' ipercapnia, all' acidosi*
- *Modulazione del ritmo respiratorio: altri recettori implicati*

Compiti del controllo ventilatorio

- **Ritmo automatico**
- *Adattarsi alle richieste metaboliche*
- *Adattarsi alle richieste meccaniche*
- *Compiti non ventilatori*

Organizzazione generale

Central Pattern Generator (Tronco Enc.o)

RRN= respiratory related
neurons

- Interneuroni
- Neuroni premotori
- Neuroni motori

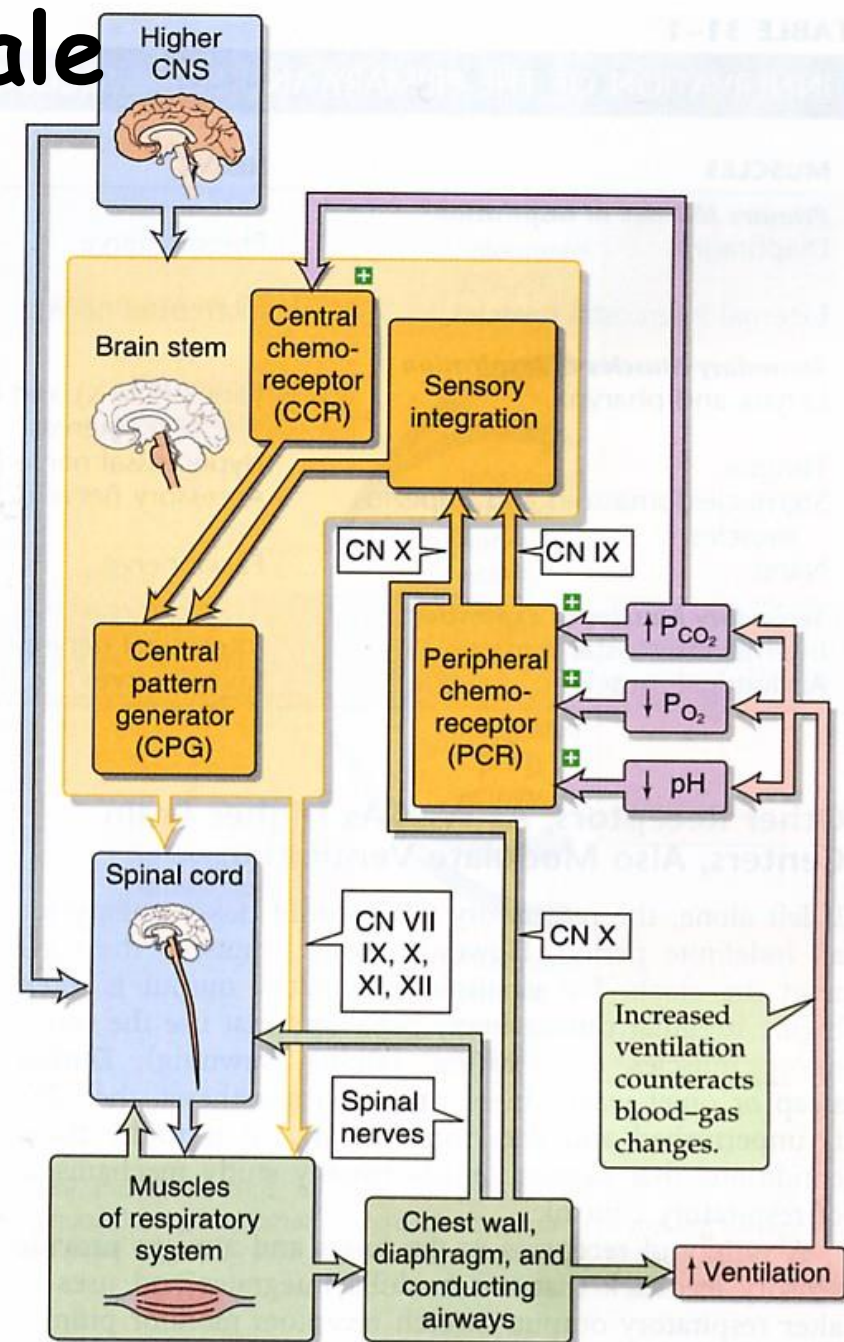


FIGURE 31-1. Control of ventilation.

“Drive Tónico”

- Chemocettori centrali e periferici
- In assenza di “drive” si ha apnea
- Retroazione negativa

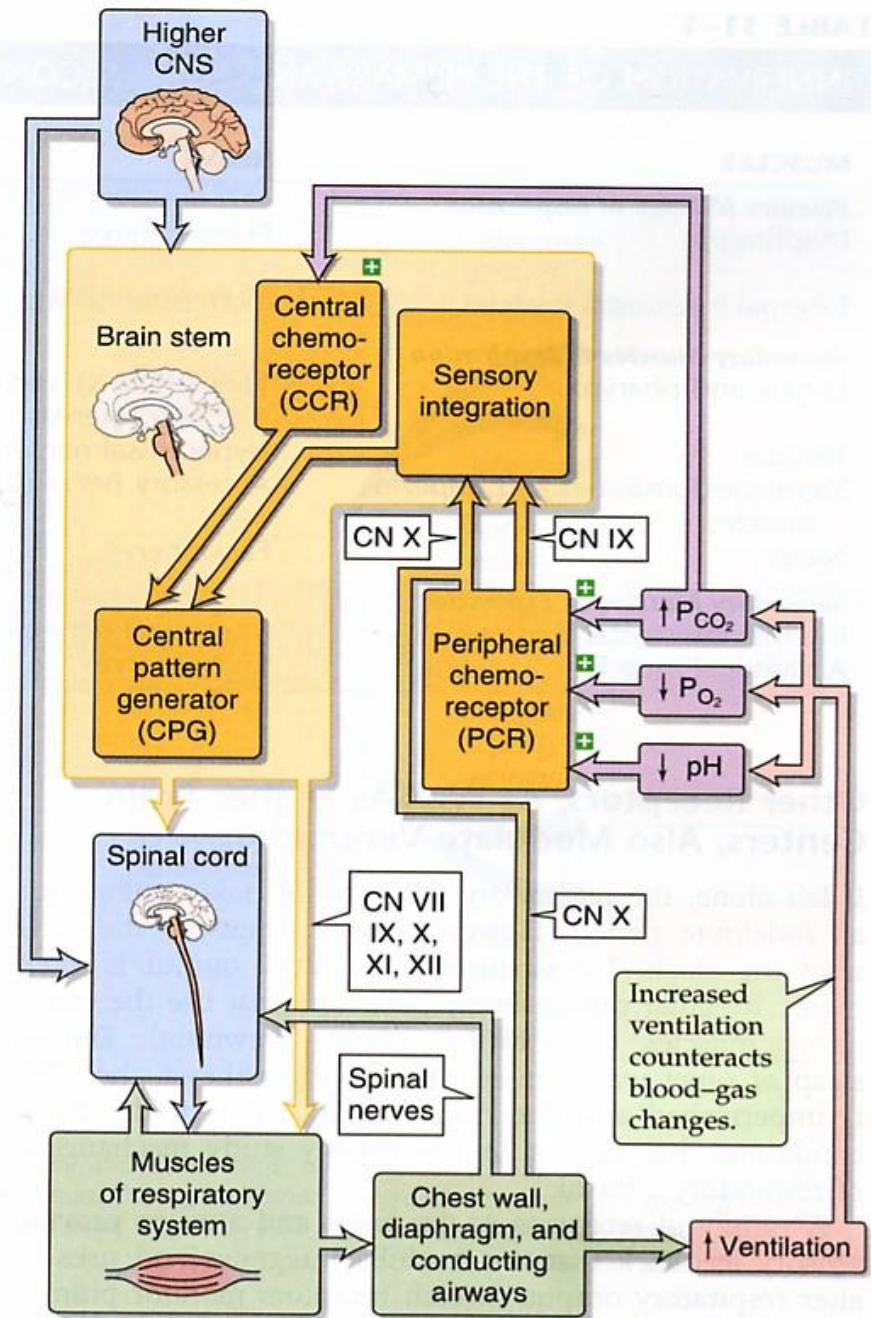


FIGURE 31-1. Control of ventilation.

Altri recettori ed inputs

- Meccanocettori polmonari
- Chemocettori
- Influenze da centri del SNC

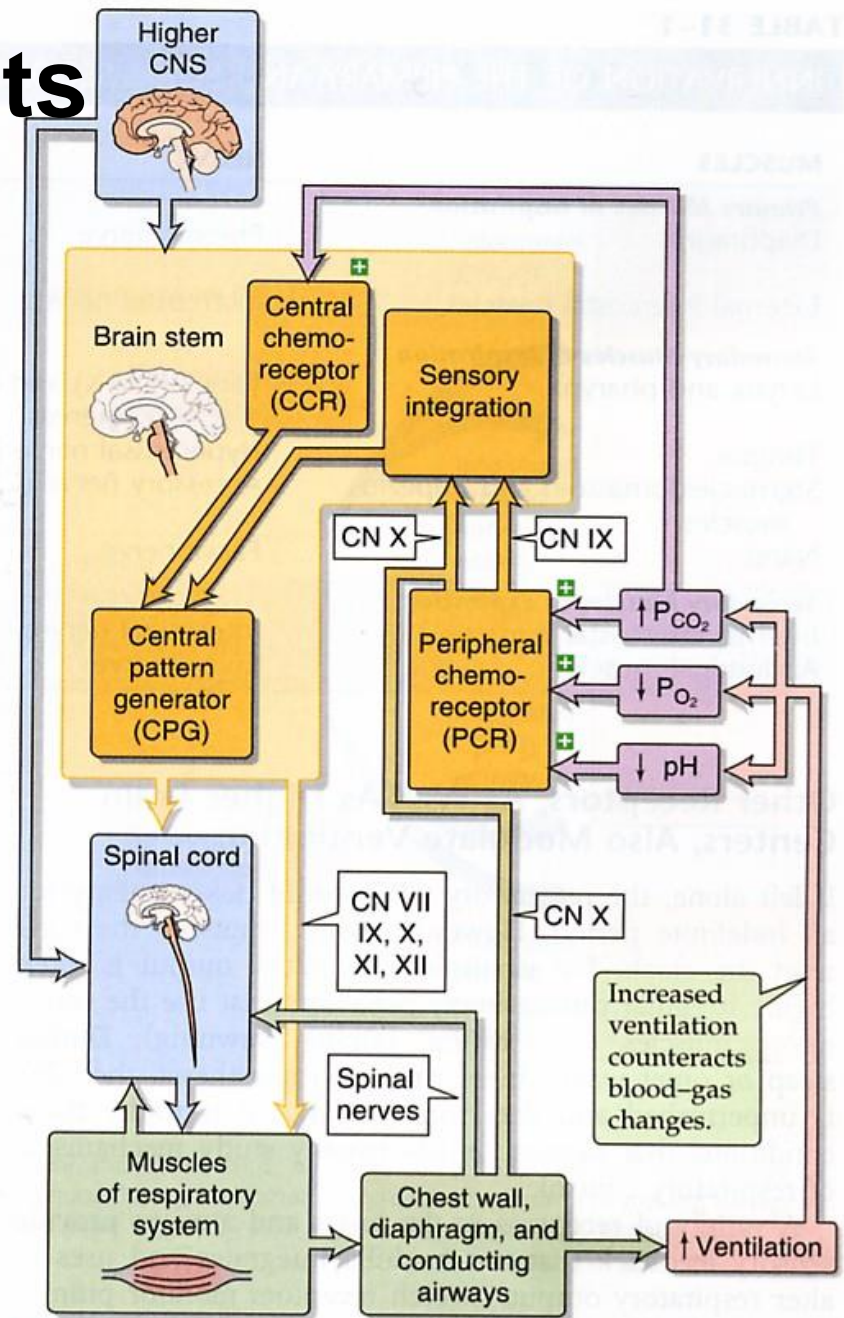
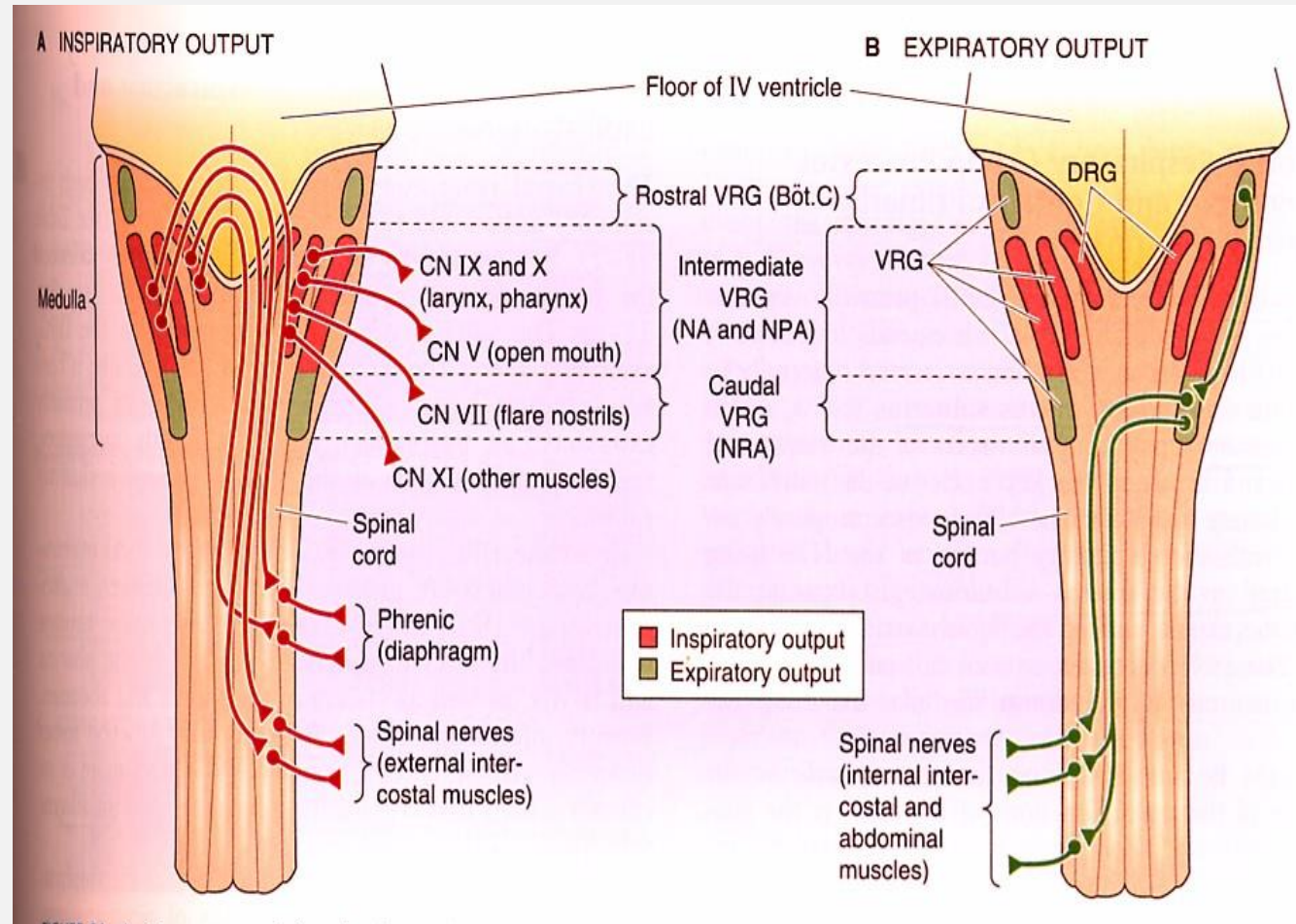


FIGURE 31-1. Control of ventilation.

Gruppi Respiratori Ventrale e Dorsale

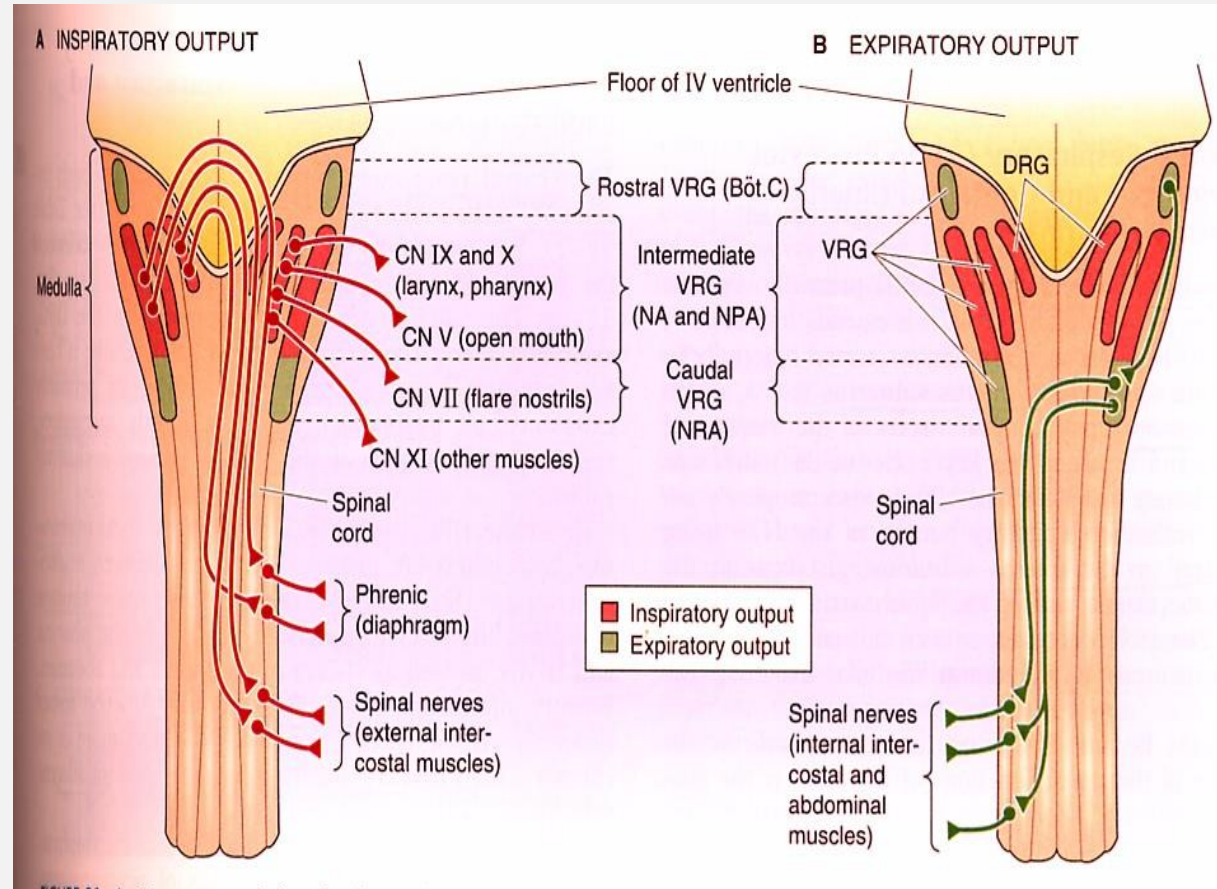
- **DRG (dorsal respiratory group)**
- Si estende per 1/3 della lunghezza del bulbo situato bilateralmente (NTS)
- **Attività dominante:** Neuroni inspiratori
- **Input: sensoriali (IX, X), visceri, chemocettori periferici, meccanicettori polmonari e delle vie aeree**
- **Output: (interneuroni -> Ventral Respiratory Group, neuroni premotori che proiettano al midollo spinale--> muscoli inspiratori)**



Gruppi Respiratori Ventrale e Dorsale

- **VRG (Ventral Respiratory Group)**

- Neuroni inspiratori ed espiratori
- Si estende per tutta la lunghezza del bulbo
- E' diviso in tre parti:
 - rostrale (espiratorio)
 - intermedia (inspiratoria)
 - caudale (espiratoria)
- **Input:** sensori provengono per via indiretta da DRG
- **Output:** i) Interneuroni --> DRG e cVRG; ii) **Neuroni pre motori** --> MS --> m. accessori e principali; iii) **Neuroni motori (IX, X)** --> m. accessori



Gruppi Respiratori Ventrale e Dorsale

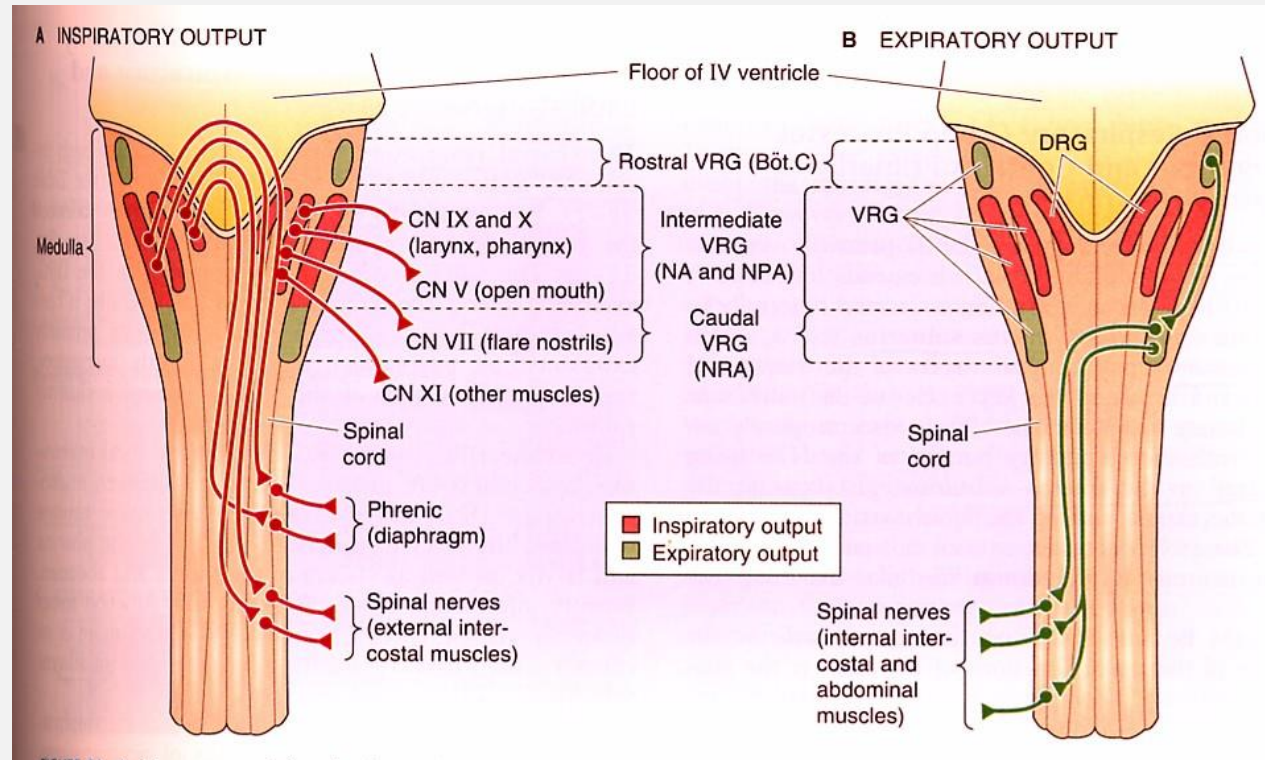
- **VRG** (ventral respiratory group)

- **Rostrale:**
 Complesso di Bötzingher
 drive dell'attività
 espiratoria caudale
 complesso di pre-
 Bötzingher

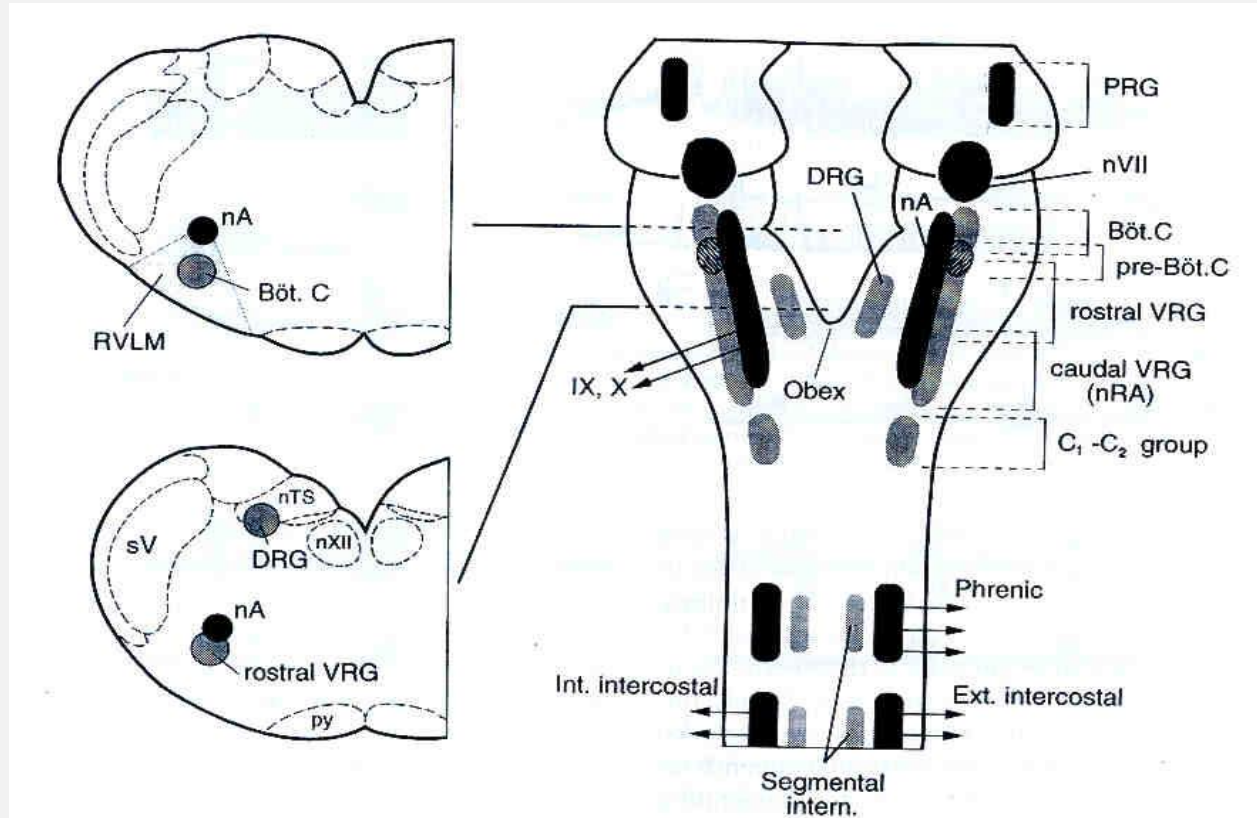
- **Intermedia**
 Neuroni motori muscoli
 accessori
 Neuroni premotori-->
 midollo spinale--> neuroni
 inspiratori muscoli primari
 ed accessori

- **Caudale**
 Neuroni premotori-->
 midollo spinale--> muscoli
 accessori dell'espiazione

Le tre regioni di VRG hanno funzioni specifiche



Gruppi Respiratori Ventrale e Dorsale

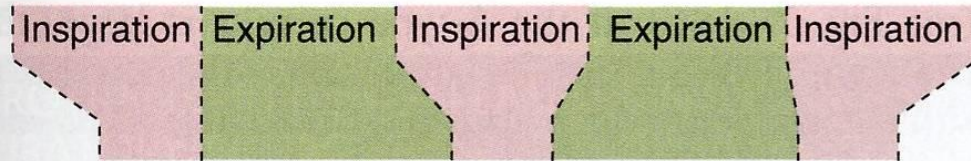


In generale si può quindi riassumere che:

DRG gioca principalmente un ruolo di collettore di afferenze

VRG gioca prevalentemente un ruolo efferente

Generazione del ritmo respiratorio

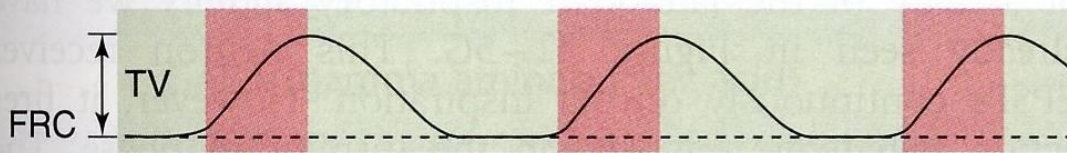


EUPNEA

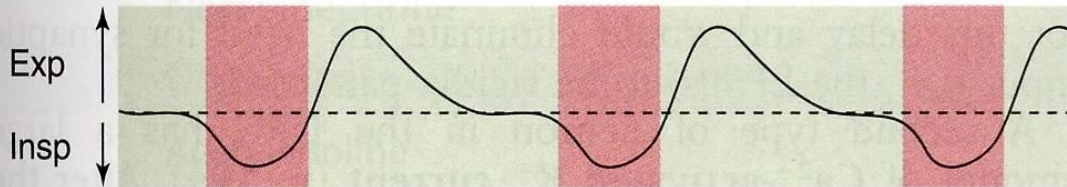
Fase inspiratoria:
Attività in nervo frenico

Fase espiratoria: Nervo
frenico inattivo
(espirazione forzata:
muscoli accessori)

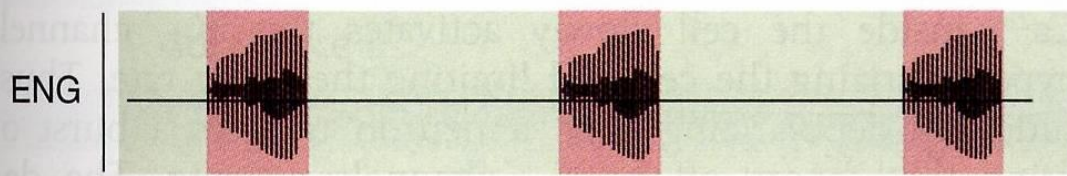
A LUNG VOLUME



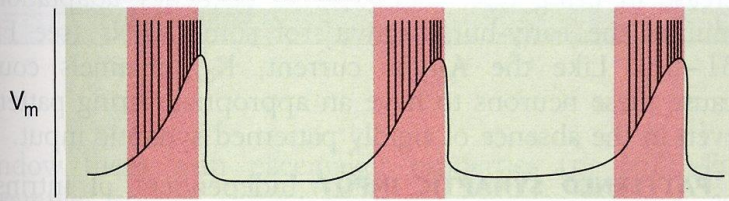
B AIR FLOW



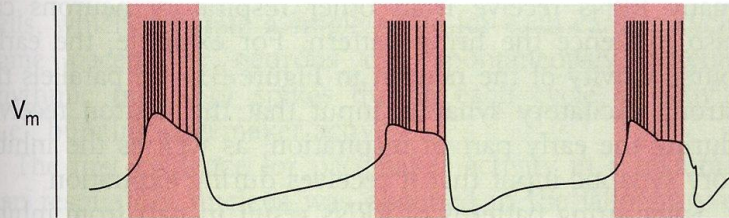
C PHRENIC NERVE ACTIVITY



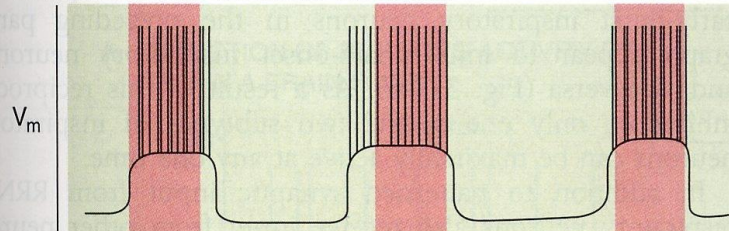
D INSPIRATORY-RAMP NEURON



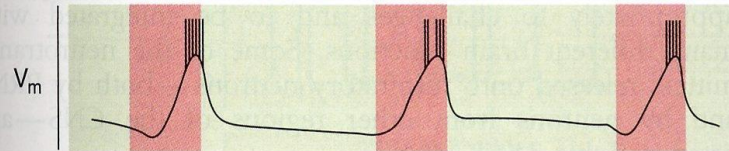
E EARLY-INSPIRATORY NEURON



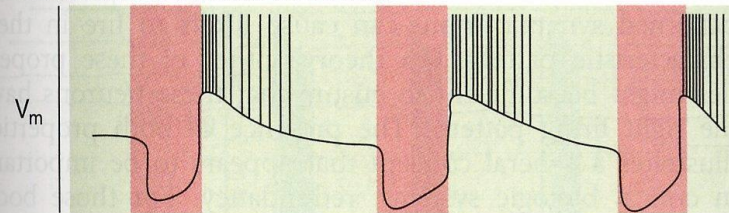
F CONSTANT-INSPIRATORY NEURON



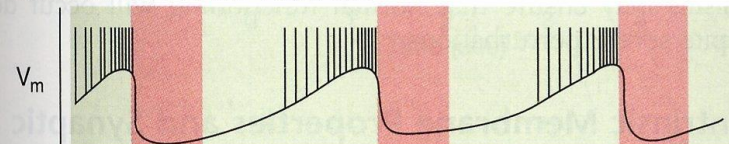
G LATE-ONSET INSPIRATORY NEURON



H EARLY-EXPIRATORY NEURON



I EXPIRATORY-RAMP NEURON



Generazione del ritmo respiratorio

- L'attività del nervo frenico (e degli altri nervi motori) dipende dall'attività di un ampio spettro di neuroni di DRG e VRG
- Ampia varietà di pattern di scarica
- Ogni sottotipo ha un ruolo specifico per determinare tempi e aspetto dell'output respiratorio
- Sottotipi anche in funzione dei diversi input ai quali sono sottoposti

Determinanti del pattern di attivazione

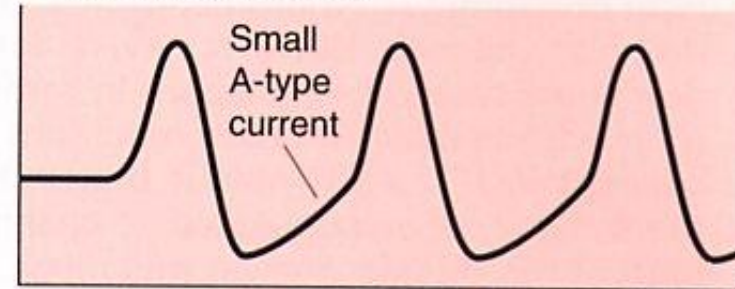
- Proprietà intrinseche di membrana
- Proprietà riconducibili all'organizzazione delle reti sinaptiche (neural network)

Determinanti delle caratteristiche elettrofisiologiche dei RRN: Proprietà intrinseche di membrana

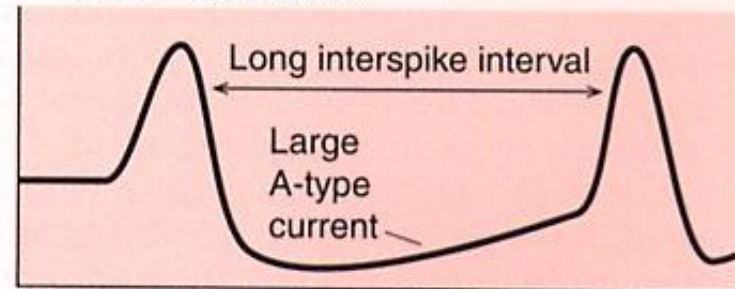
Canali per il K^+

- Corrente transitoria di tipo A (transient A-type current) ad attivazione ritardata
- Neuroni *Late-onset inspiratory activity*

C A-TYPE OUTWARD RECTIFIER: SMALL CURRENT



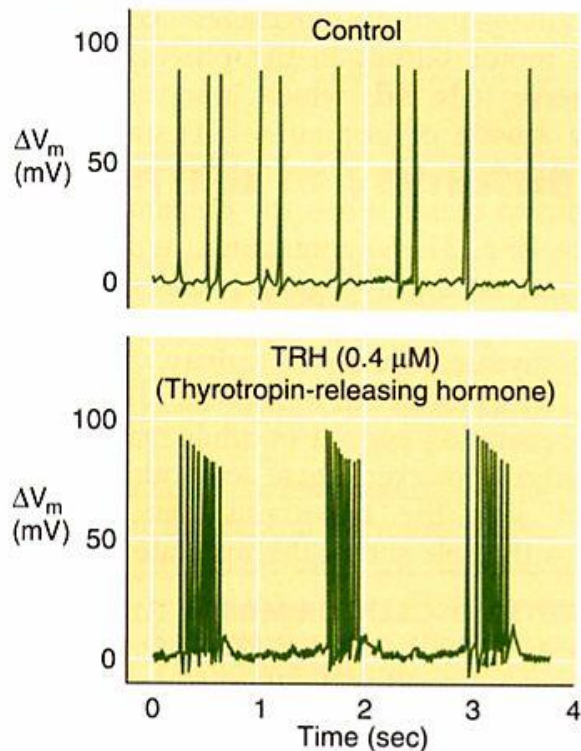
D A-TYPE OUTWARD RECTIFIER: LARGE CURRENT



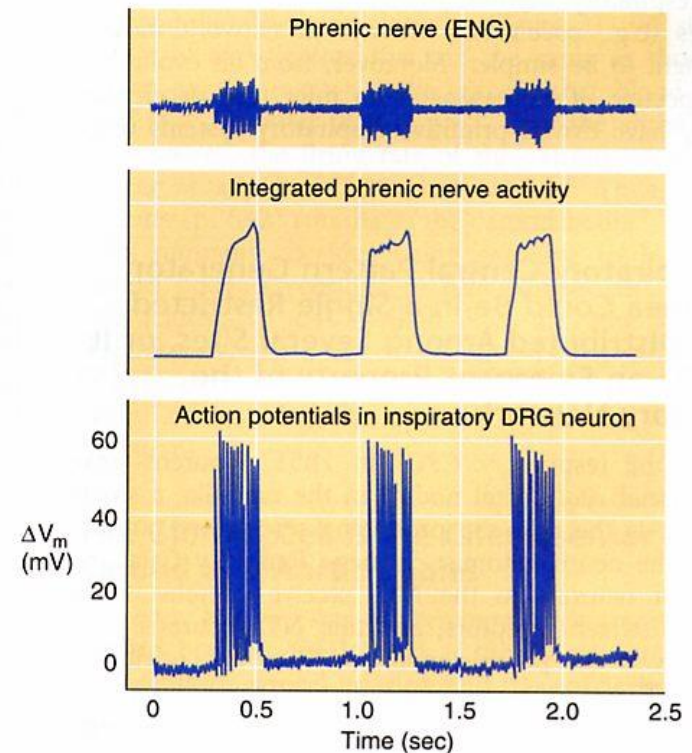
Generazione del ritmo respiratorio: Proprietà intrinseche di membrana

Esempi: Neuroni sensibili a TRH

A INDUCTION OF BURSTING ACTIVITY BY TRH IN A BRAIN SLICE



B BURSTING ACTIVITY IN INTACT BRAIN



Attività ritmica respiratoria

Esempi

- Attività pacemaker in neuroni di NTS sensibili a TRH che può generare o aumentare l'output inspiratorio sorto in altro sito
- Complesso pre-Bötzinger

NEUROTRASMETTITORI DEI RRN

Glutammato

GABA

Serotonina

Noradrenalina

DOPAmmina

AcH

TRH

Sostanza P

CRH

Endorfine

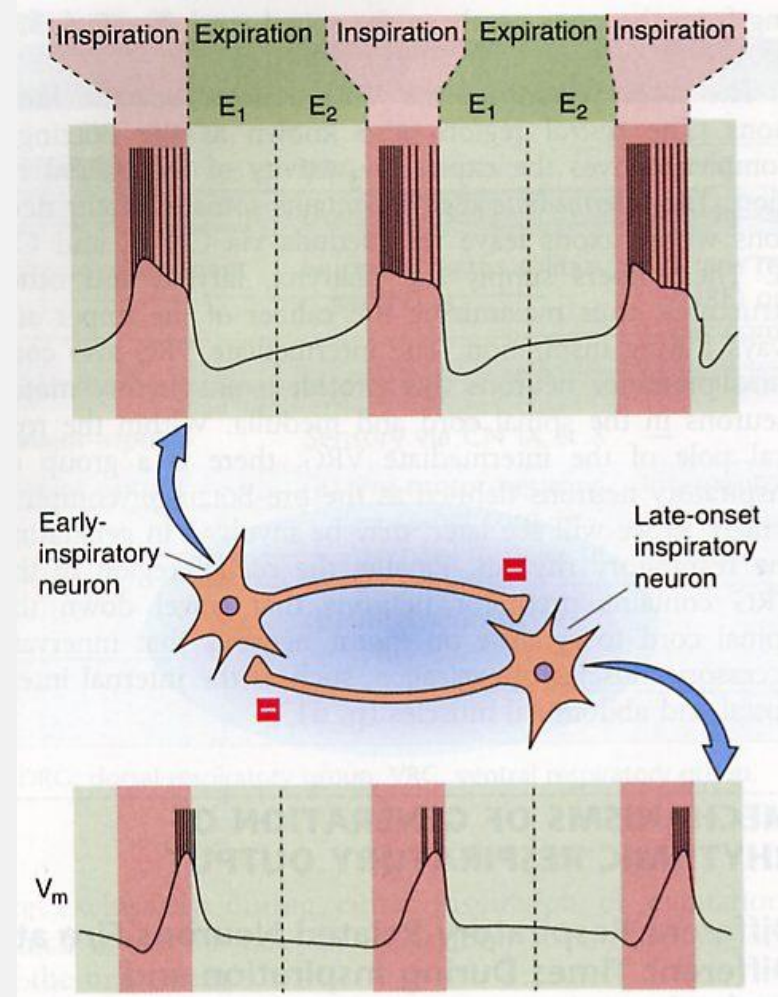
Encefaline

Generazione del ritmo respiratorio: Patterned synaptic input

Modelli di network:

La particolare organizzazione sinaptica dei RRN e gli input che ricevono da altri neuroni respiratori e non respiratori possono influenzare il pattern di scarica

Esempio: connessioni inibitorie reciproche



Attività ritmica respiratoria

- In conclusione
- Sia le caratteristiche intrinseche di membrana sia l'organizzazione neurale possono essere la causa del caratteristico pattern di scarica dei RRN
- I due sistemi assicurano ridondanza

Attività ritmica respiratoria

Patterned synaptic input

- Circuiti neurali senza cellule pacemaker possono generare output ritmici
- **Central pattern generator**
- Le connessioni sinaptiche in DRG e VRG possono stabilire circuiti in grado di generare EPSP e IPSP che si succedono con un timing in grado di spiegare il comportamento oscillatorio e ritmico delle attività di scarica di molte popolazioni di neuroni
- Si tratta quindi di **NEURAL NETWORK**
- In questo caso l'attività ritmica sarebbe una **proprietà emergente dalla rete neurale**

Central pattern generator respiratorio

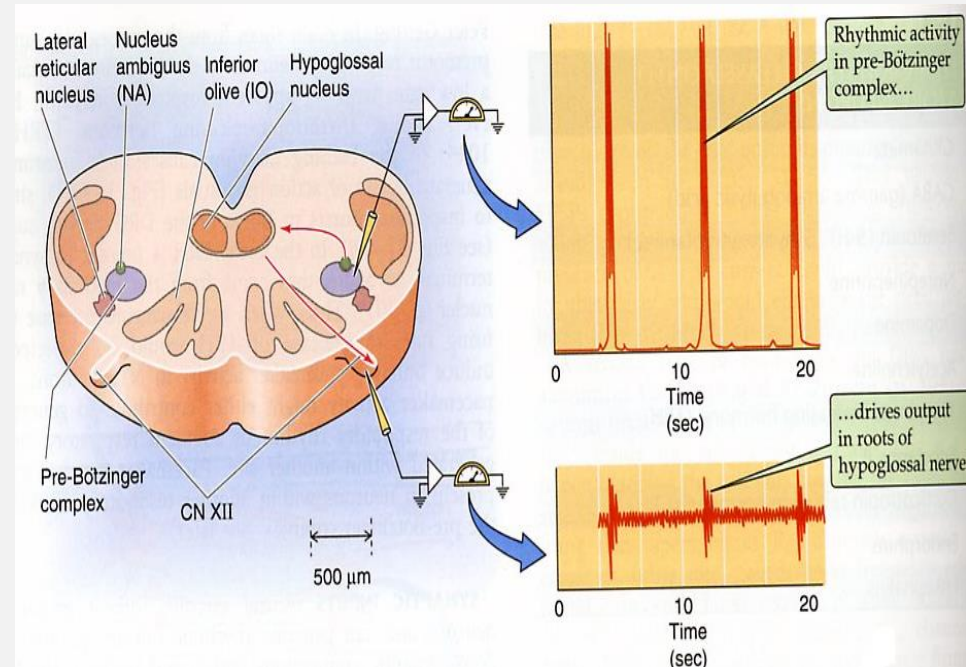
1. Localizzato:

- Complesso di pre-Botzinger nella parte rostrale di VRG

2. Distribuito:

- CPG dominante e CPG latenti
- La localizzazione del dominante può cambiare in funzione dei vari comportamenti
- CPG solo in eupnea, altri RRN con proprietà pacemaker possono aumentare l'output del CPG principale

3. Proprietà emergente dall'organizzazione



Controllo della Respirazione- Controllo chimico e risposte funzionali

Obiettivi

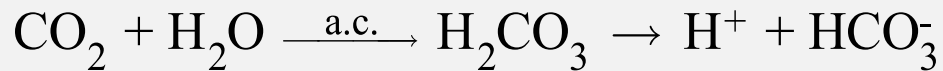
- Chemocettori centrali e periferici: localizzazione e funzioni fisiologiche
- Risposte funzionali integrate all' ipossia, all' ipercapnia, all' acidosi
- Modulazione del ritmo respiratorio: altri recettori implicati

Controllo chimico della ventilazione

- **Chemocettori Periferici e Centrali**
- **Lo stimolo chimico esercita l'influenza più potente sulla ventilazione (drive)**
- **Meccanismo di controllo a retroazione negativa**

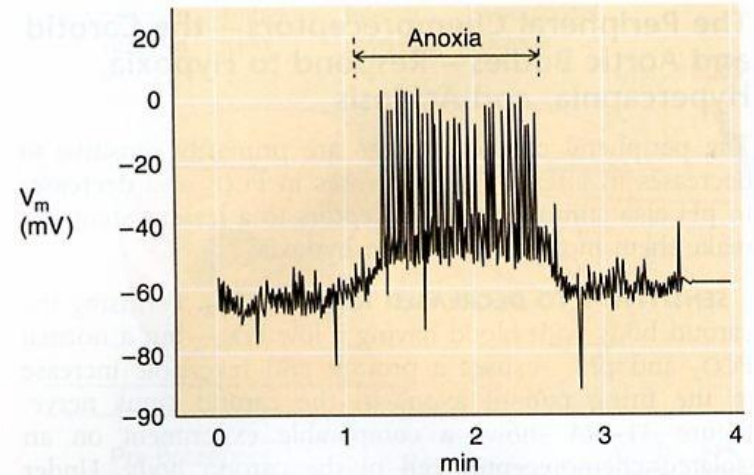
Chemocettori periferici

- Sensibili alla diminuzione della P_aO_2
- Sensibilità accentuata dall'aumento di P_aCO_2 e alla conseguente riduzione del pH (aumento di H^+)(Acidosi)

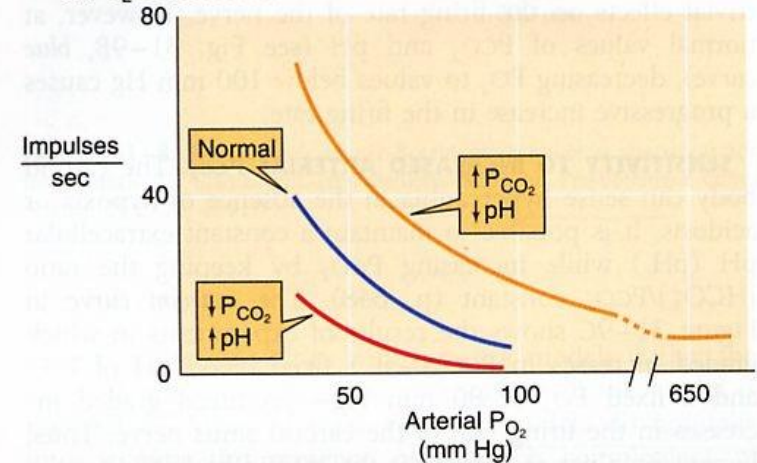


- Quindi, sono sensibili ad entrambi i componenti dell'acidosi respiratoria

A EFFECT OF ANOXIA ON SINGLE, ISOLATED GLOMUS CELL

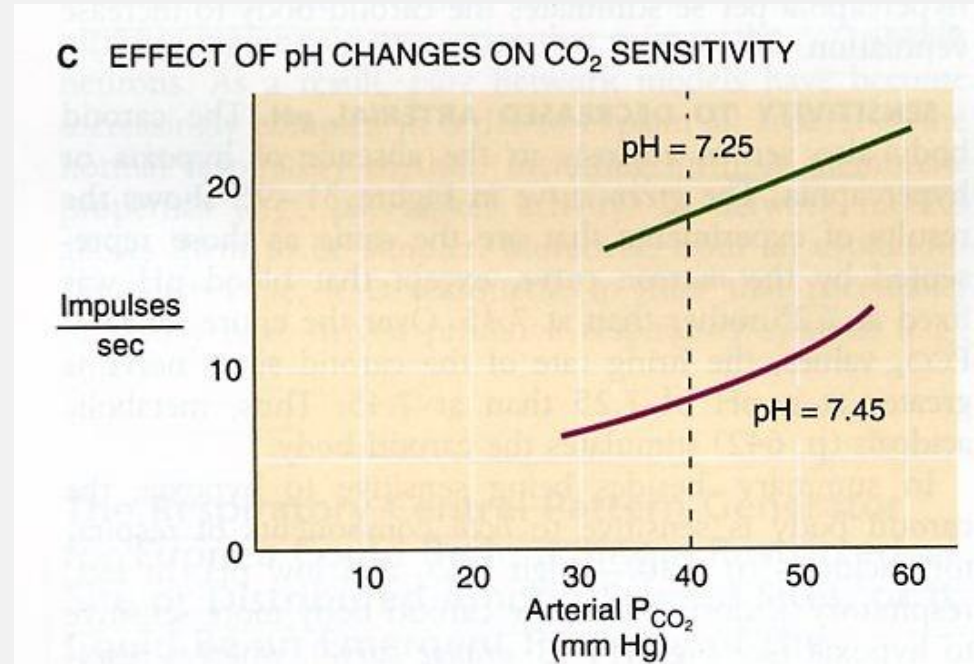


B EFFECT OF RESPIRATORY ACID-BASE DISTURBANCES ON O_2 SENSITIVITY



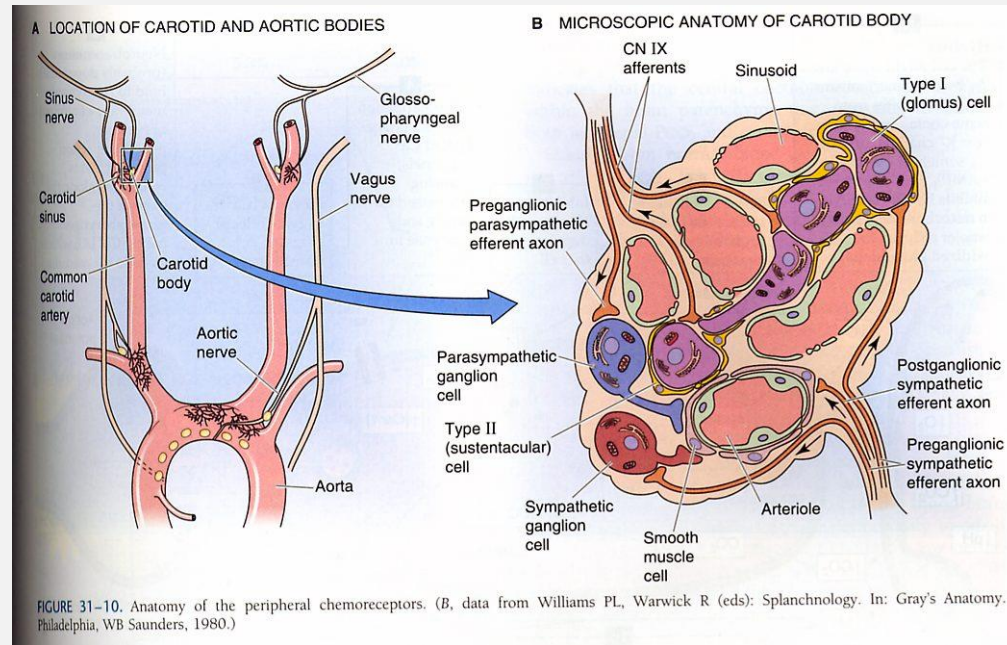
Chemocettori periferici

- Sensibili alla diminuzione della P_aO_2
- Sensibili all'aumento di P_aCO_2
- Sensibili alla riduzione del pH (Acidosi)
- Sono sensibili ad entrambi i componenti dell'acidosi respiratoria



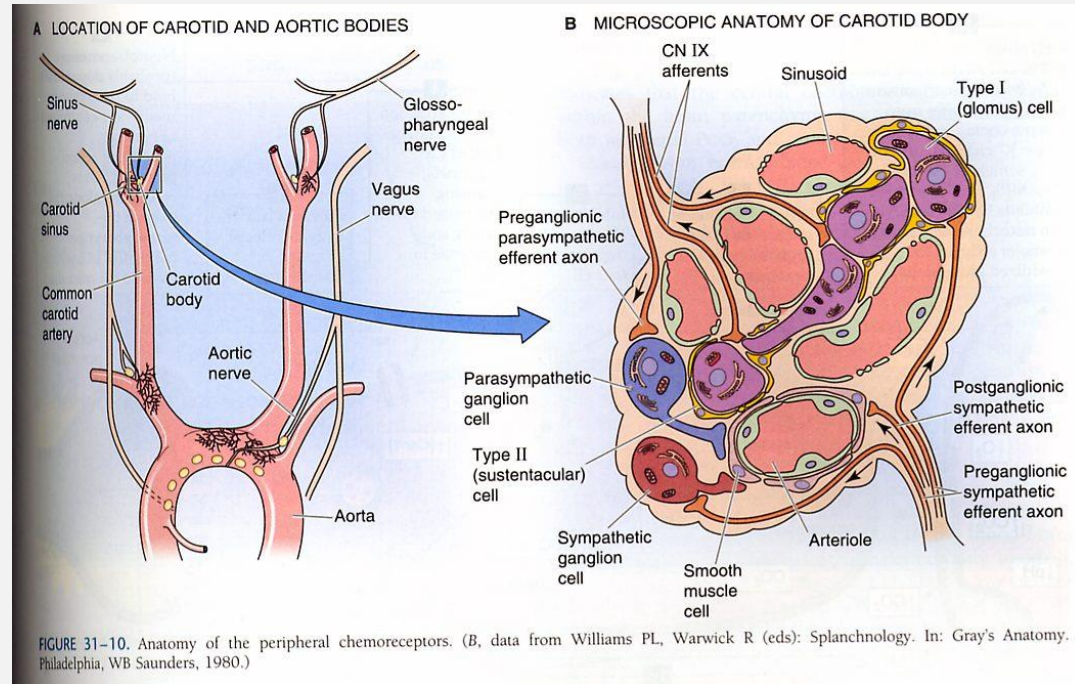
Chemocettori periferici

- **Corpi aortici (X)**
- **Corpi carotidei (IX)**
 - Cellule del glomo (Tipo I)
 - Caratteristiche simili a quelle dei neuroni (*origine neuroectodermica, come cellule cromaffini*)
 - Innervate da neuroni pre/postgangliari efferenti del sistema simpatico
 - Canali voltaggio dipendenti; gap junctions
 - Eccitabili
 - Vescicole con neurotrasmettitore (ACh, NA, A, DOPamina, met-enkefalina, sP)
 - Terminazioni afferenti del nervo del seno (IX) --> NTS



Chemocettori periferici

- **Corpi carotidei (Cont)**
 - Cellule di tipo II (glia)
 - Capillari fenestrati
 - Sistema simpatico e parasimpatico innervano i corpi carotideo (cellule e capillari)
 - Metabolismo specifico elevato
 - Molto perfusi
 - PO_2 di fine capillare (PO_{2ec}) molto elevata
 - Se P_aO_2 diminuisce, la PO_2 delle nei corpi carotidei diventa inferiore a PO_{2ec} e i chemocettori sono stimolati



Trasduzione del segnale

- Inibizione di canali per il K^+
- Depolarizzazione
- Potenziale di azione
- Apertura di canali voltaggio dipendente per il Ca^{++}
- Aumento di $[Ca^{++}]_i$
- Liberazione di neurotrasmettitore
- EPSP terminazioni afferenti

Trasduzione del segnale

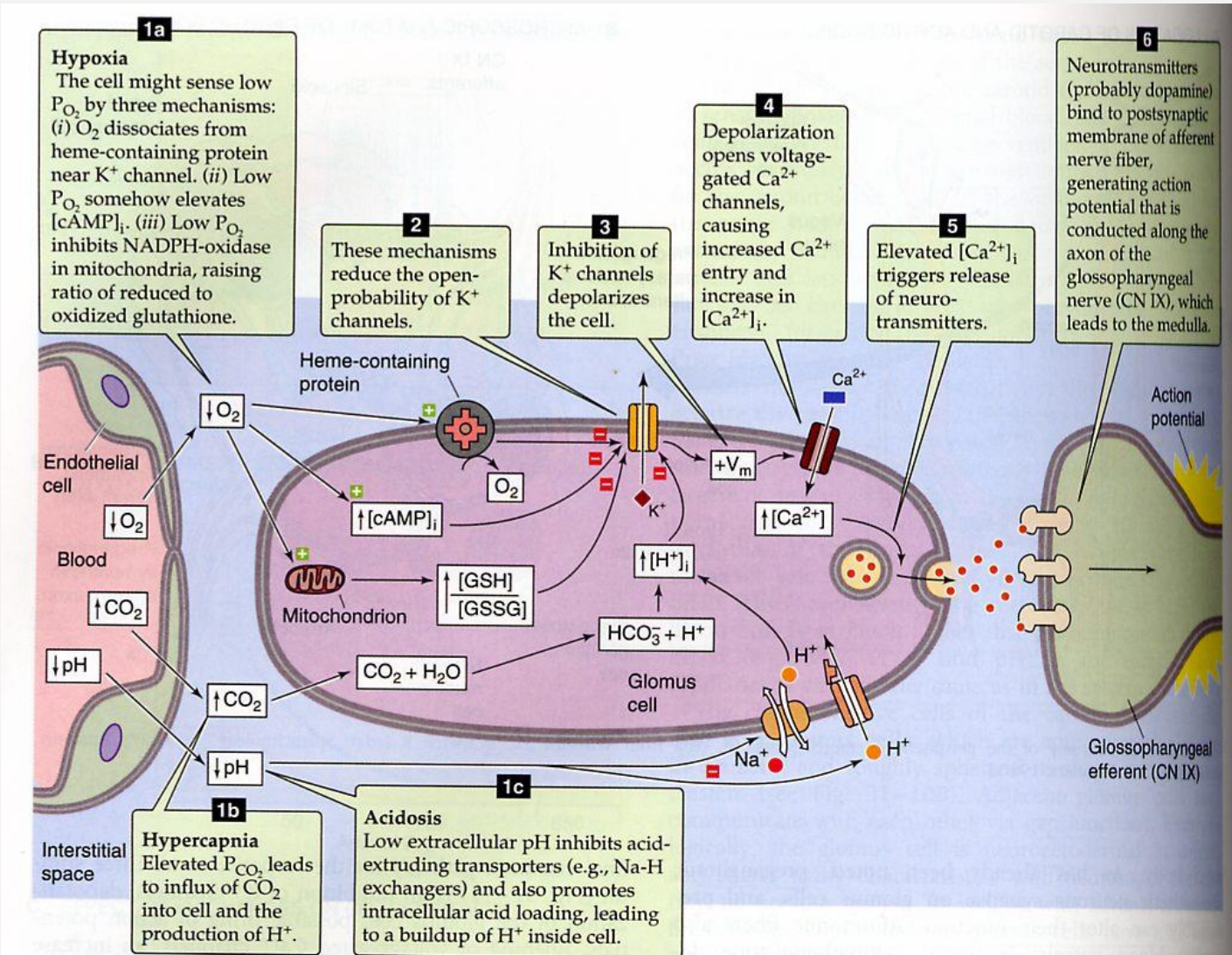
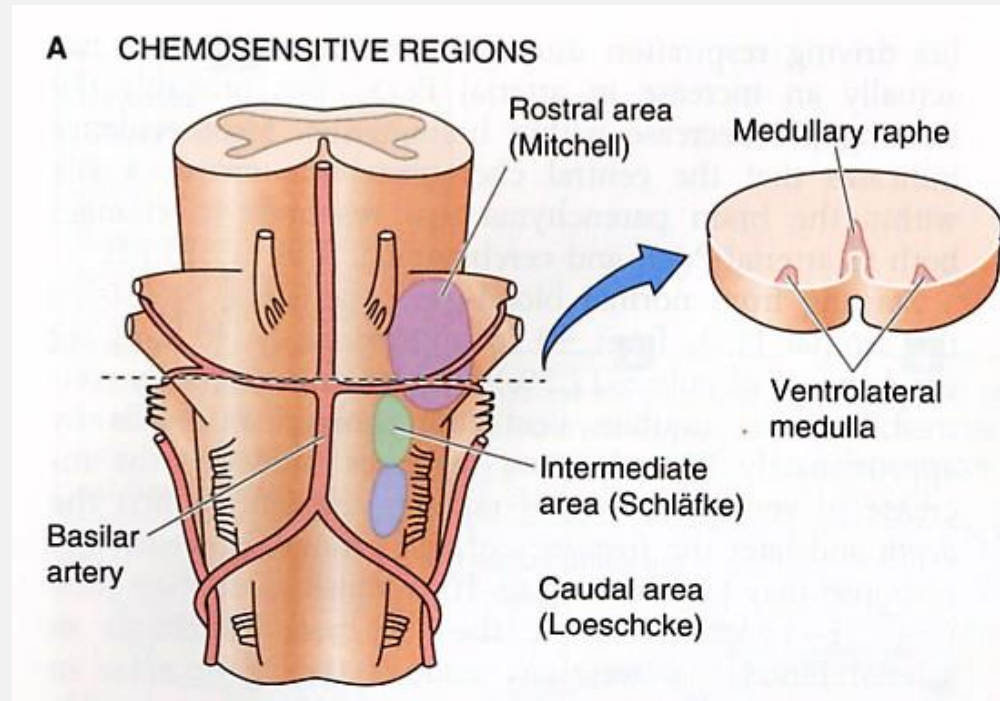


FIGURE 31-11. Response of glomus cell to hypoxia, hypercapnia, and acidosis. cAMP, cyclic adenosine monophosphate; CN, cranial nerve; GSH, reduced glutathione; GSSG, oxidized glutathione.

Chemocettori Centrali-Localizzazione

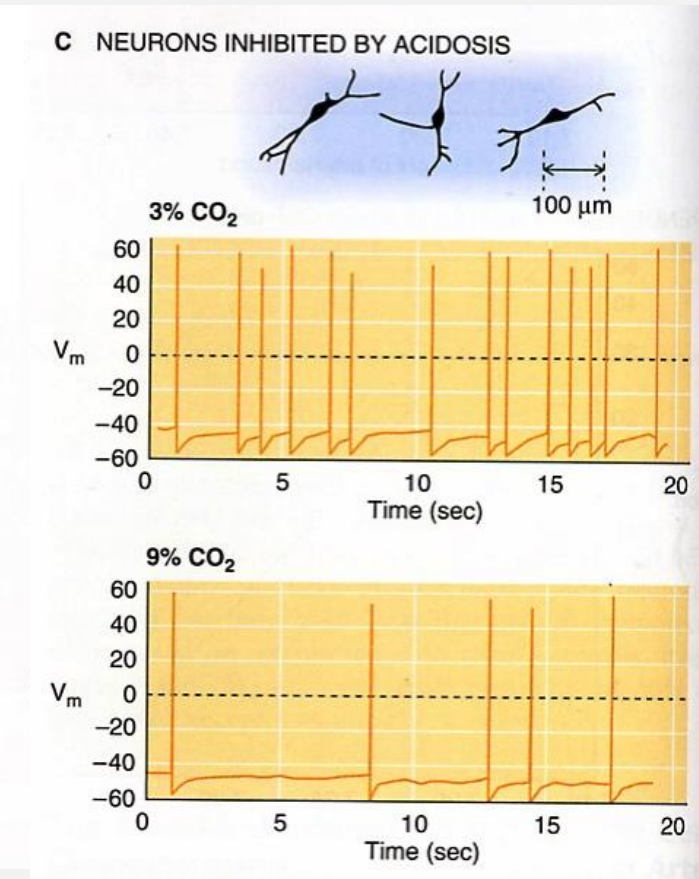
Neuroni sensibili all' acidosi (zone chemocettive) presenti in molti distretti:

- 1.sulla superficie di VLM
- 2.nella zona del rafe
- 3.nel NTS
- 4.locus ceruleus
- 5.ipotalamo



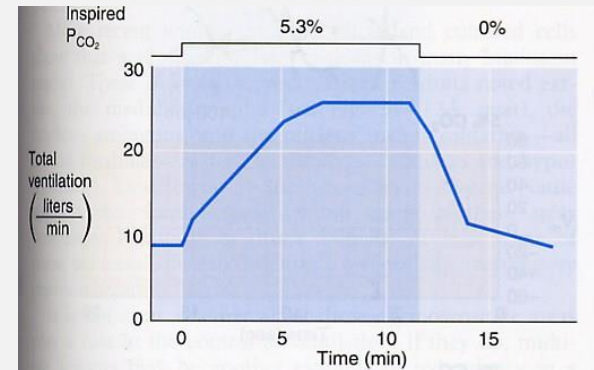
Neuroni sensibili a valori bassi di pH

- Diverse caratteristiche morfologiche, di frequenza di scarica basale e diversi mediatori (serotonina)
- Il rafe è vicino all'arteria basilare; molto perfuso

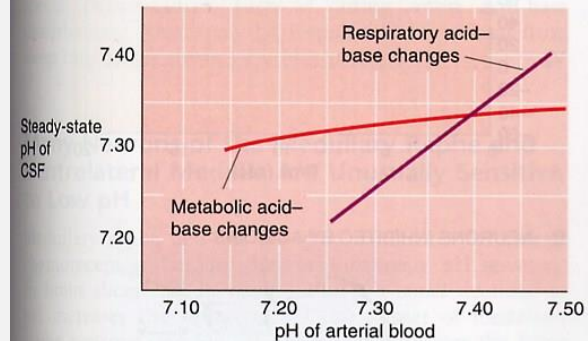


Neuroni sensibili a valori bassi di pH

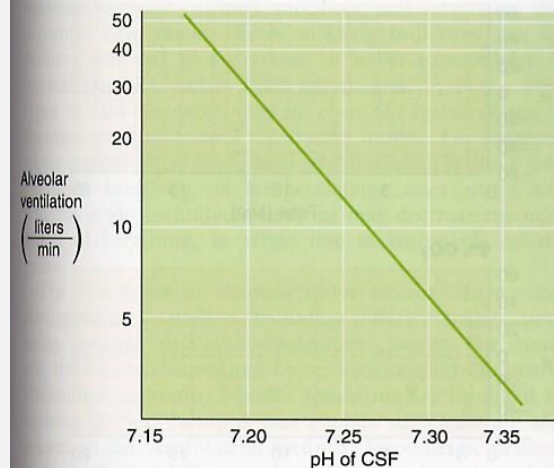
- Molti neuroni della zona del rafe sono buoni candidati al ruolo di chemocettori
- Frequenza di scarica proporzionale a iper e a ipocapnia



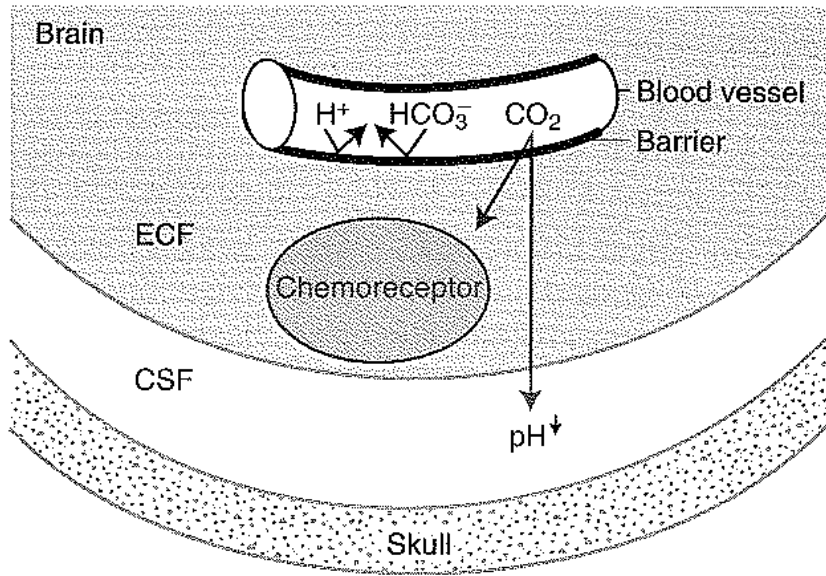
B DEPENDENCE OF CSF pH ON BLOOD pH



C DEPENDENCE OF VENTILATION ON CSF pH

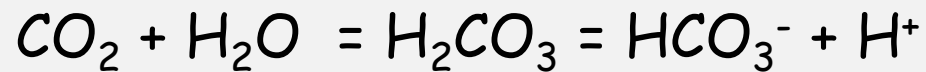


Ambiente dei chemocettori centrali



- **BEE** è relativamente impermeabile a H^+ e HCO_3^- , ma CO_2 la attraversa facilmente

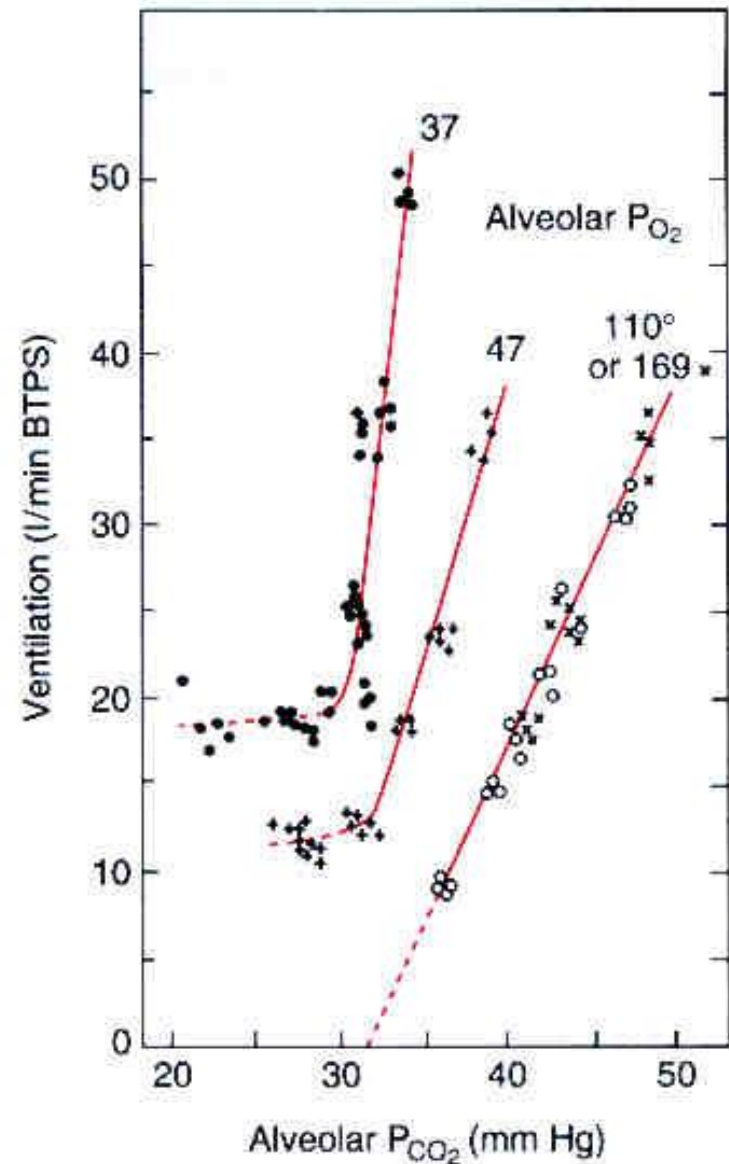
- Nel LCS CO_2 si idrata e cede H^+ che stimolano i recettori
- Quindi la CO_2 del sangue regola V'_A essenzialmente attraverso gli ioni H^+
- L'iperventilazione, riducendo la PCO_2 , riduce anche H^+ nel LCS; V'_A si abbassa



- Il potere tampone del LCS è minore di quello del sangue e il suo pH (7,32) è soggetto a modificazioni più repentine
- Inoltre, se si altera pH del LCS per tempi prolungati, il trasporto attivo di HCO_3^- corregge rapidamente il valore del pH

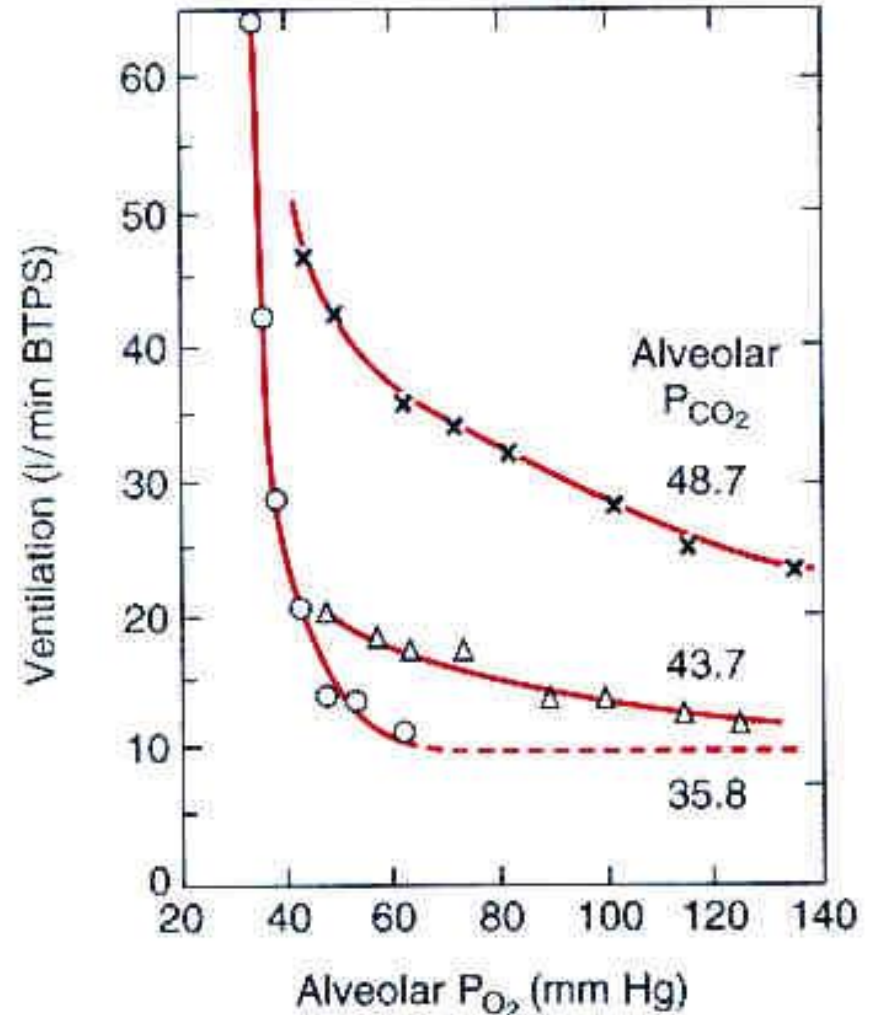
Risposte integrate all' ipercapnia, ipossia, e acidosi

- **Acidosi respiratoria**
- La risposta acuta all' acidosi respiratoria è accentuata dall' ipossia
- **Acidosi metabolica**
- Iperventilazione profonda: respiro di **Kussmaul**
- La risposta acuta dipende dai **chemocettori periferici**
- Se prolungata, lo stimolo dei chemocettori centrali diventa importante



Risposte integrate all' ipercapnia, ipossia, e acidosi

- **Ipossia**
- La risposta acuta all' ipossia è accentuata dall' acidosi respiratoria
- **Chemocettori periferici**
- Ipercapnia:
 - per un determinato valori di PO_2 , aumenta V_A (chemocettori centrali e periferici)
 - l' ipercapnia aumenta la sensibilità della risposta all' ipossia



Modulazione dell' output respiratorio

- **Recettori di stiramento polmonari e delle alte vie respiratorie**
 - afferenze X e IX paio --> DRG
- **Recettori di stiramento a lento adattamento (PSRs)**
 - Riflesso di Hering-Breuer; protegge il polmone dall' iperinsuflazione; può controllare TV nei neonati
- **Recettori di stiramento a rapido adattamento**
 - Recettori sensibili a sostanze irritanti (serotonina, prostaglandine, bradichinina, ammoniacca, fumo, etere, istamina);
- **Recettori delle fibre-C:** innervano i **recettori J** alveolari e delle vie respiratorie di conduzione: sensibili a stimoli meccanici e a sostanze irritanti.
 - se stimolati, producono iperpnea con bassi TV, broncocostrizione, secrezione di muco.

Bibliografia

- Fisiologia Medica, a cura di Conti F, seconda edizione, Edi.Ermes, Milano
 - Capitolo 53: Controllo chimico e nervoso della respirazione
- Boron WF, Boulpaep EL, Medical Physiology, Saunders