

# 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

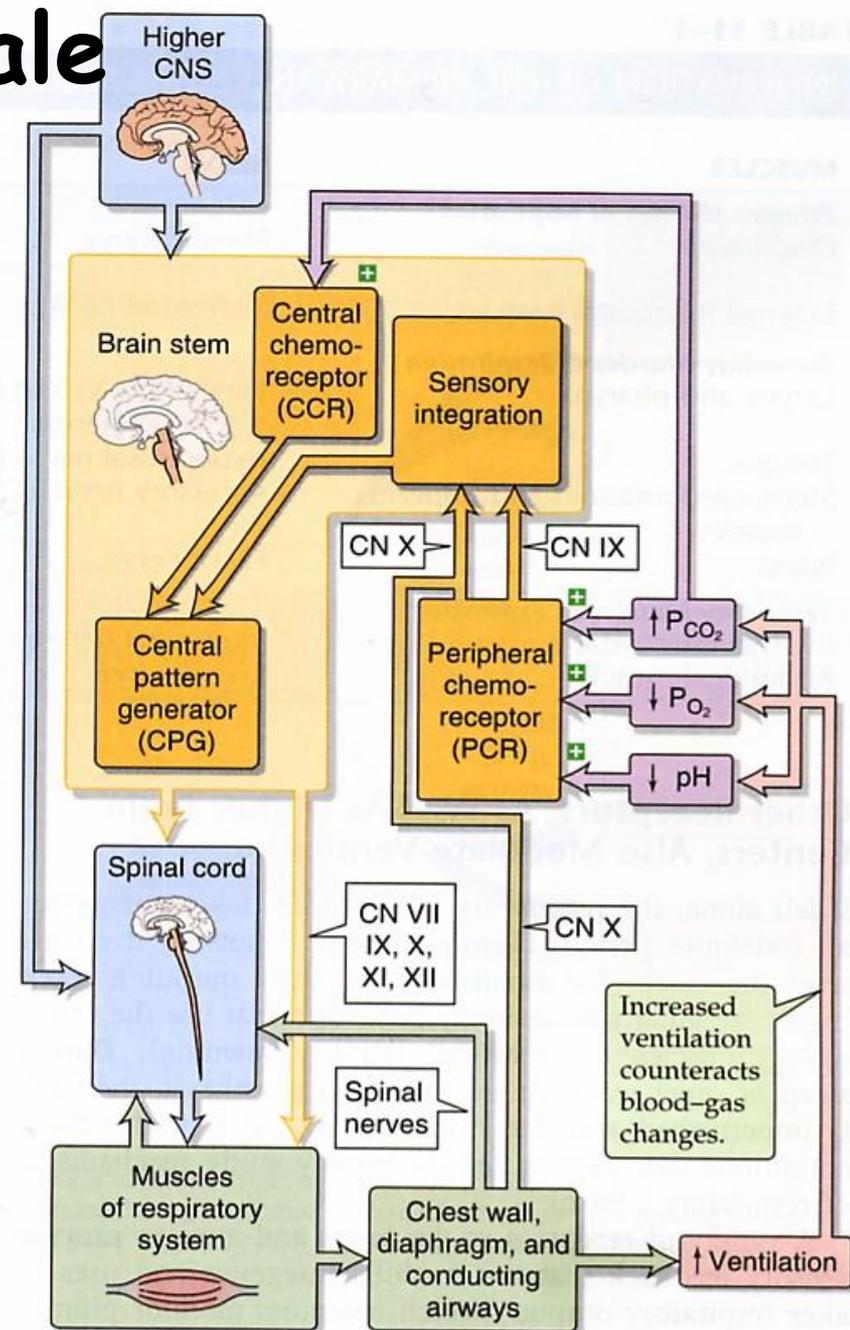


FIGURE 31-1. Control of ventilation.

# “Drive Tónico”

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

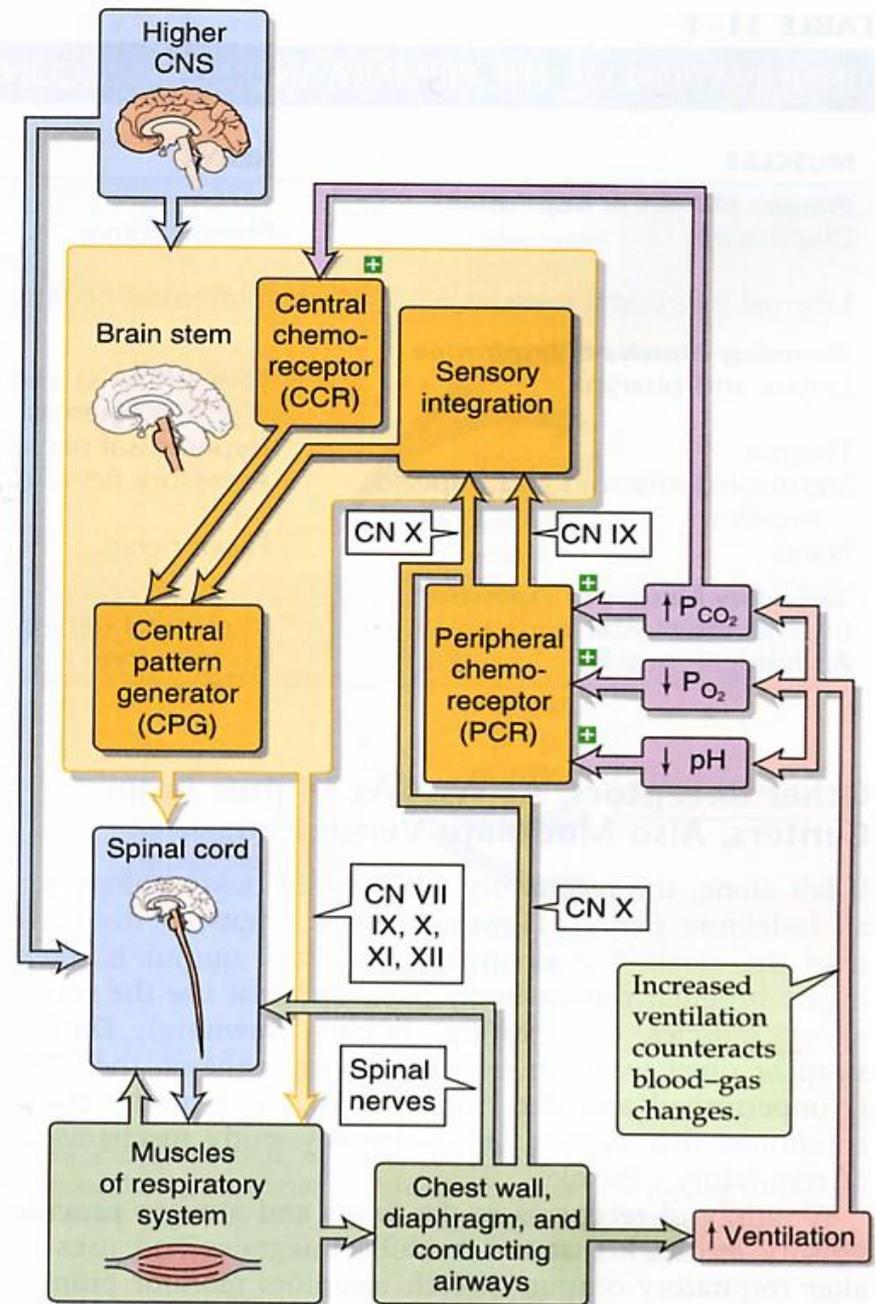


FIGURE 31-1. Control of ventilation.

# Altri recettori ed inputs

- Meccanocettori polmonari
- Chemocettori
- Influenze da centri del SNC

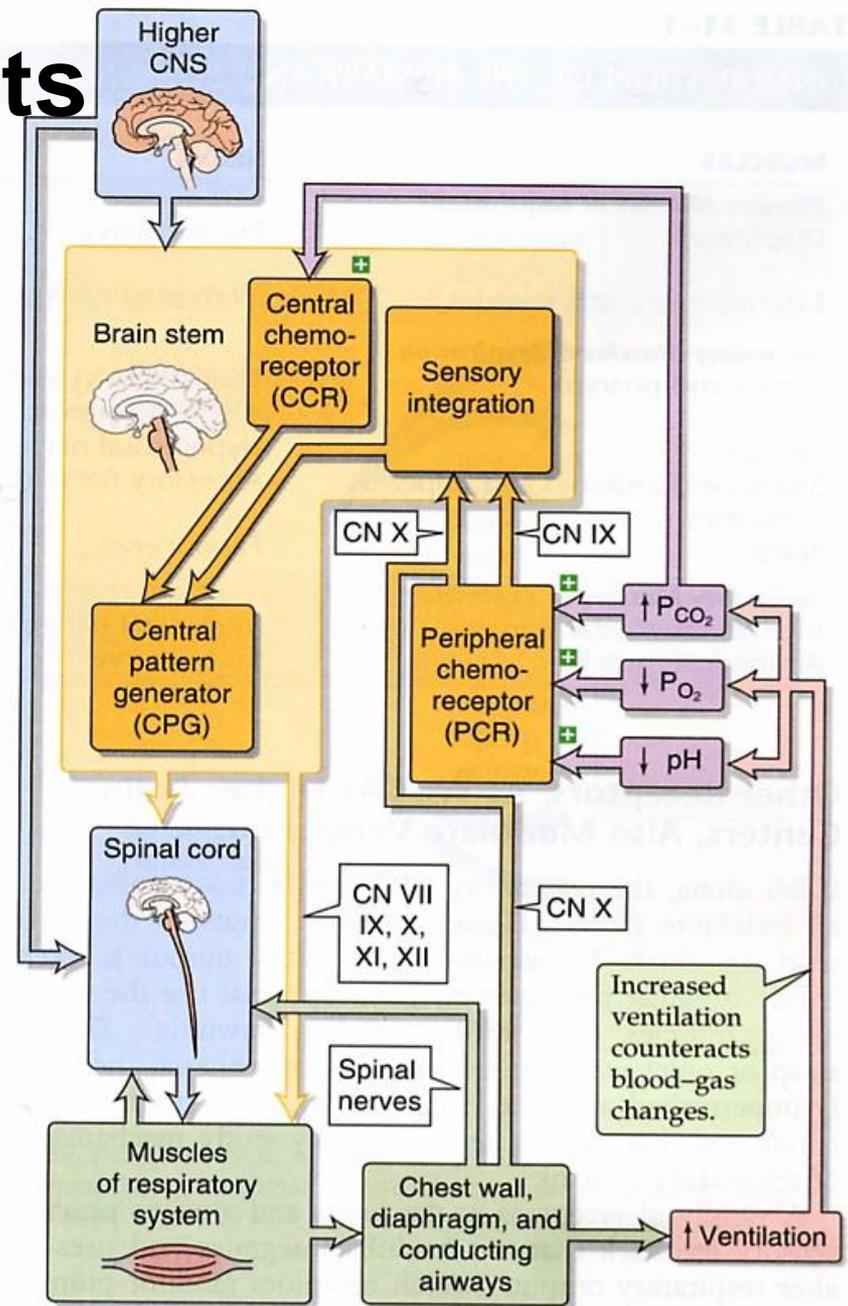
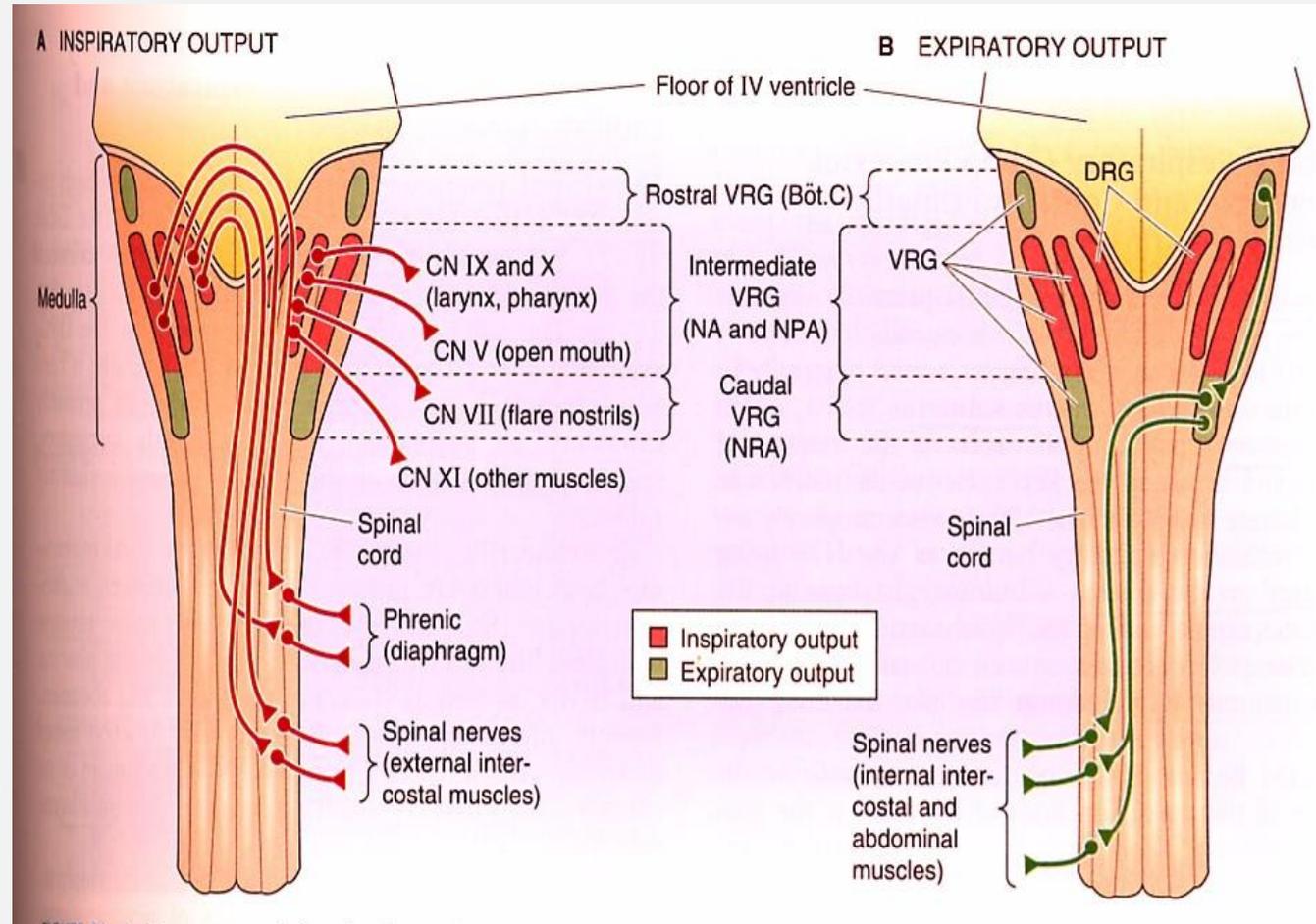


FIGURE 31-1. Control of ventilation.

# Gruppi Respiratori Ventrale e Dorsale

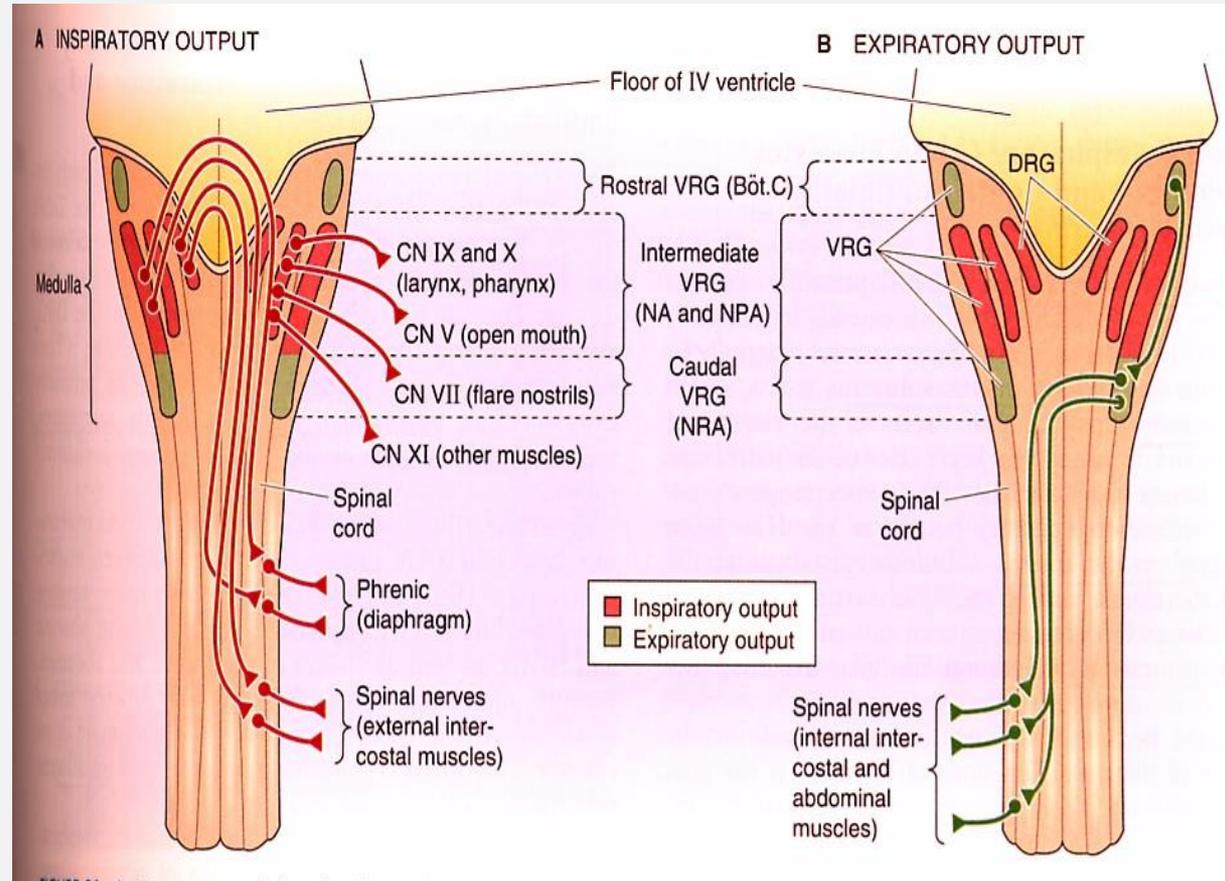
- **DRG (dorsal respiratory group)**
- Si estende per 1/3 della lunghezza del bulbo situato bilateralmente (NTS)
- **Attività dominante:** Neuroni inspiratori
- **Input: sensoriali (IX, X), visceri, chemocettori periferici, meccanocettori polmonari e delle vie aeree**
- **Output: (interneuroni -> Ventral 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

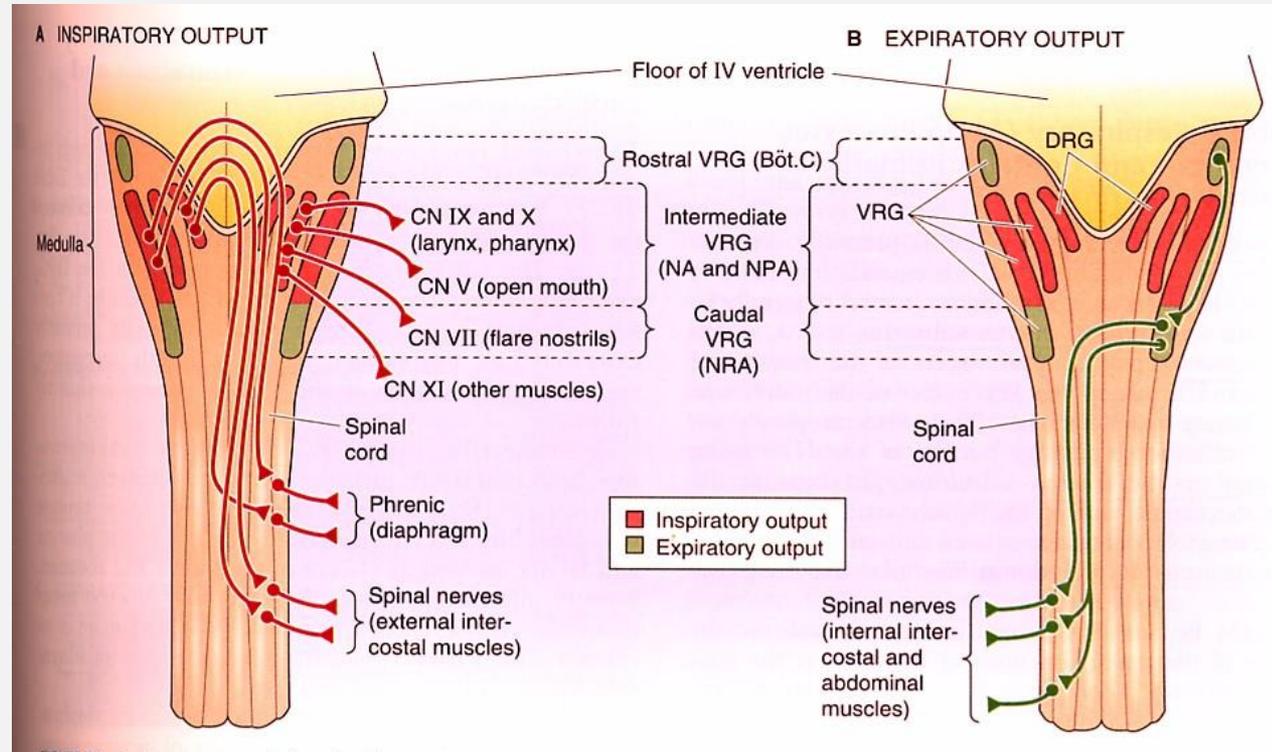
- **VRG** (ventral respiratory group)

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

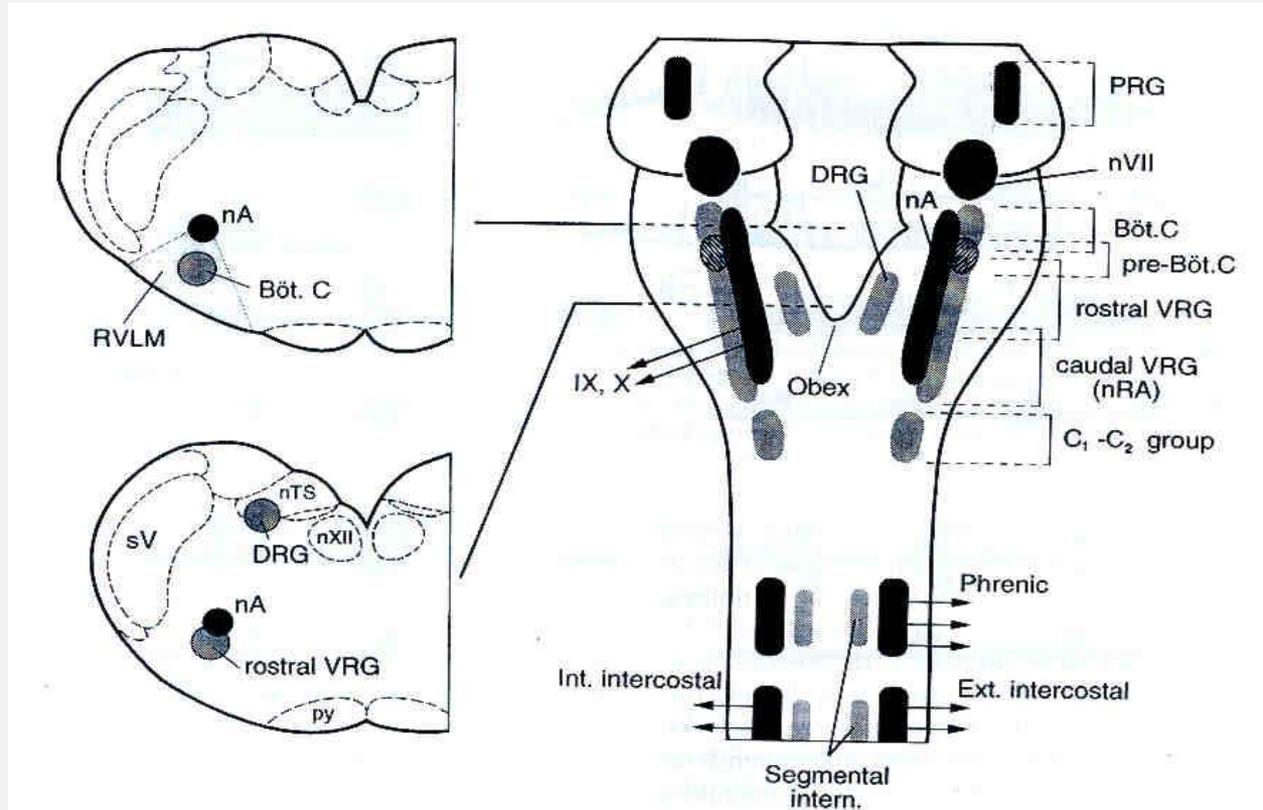
- **Intermedia**  
 Neuroni motori muscoli  
 accessori  
 Neuroni premotori-->  
 midollo spinale--> neuroni  
 inspiratori muscoli primari  
 ed accessori

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

Le tre regioni di VRG hanno funzioni specifiche



# Gruppi Respiratori Ventrale e Dorsale

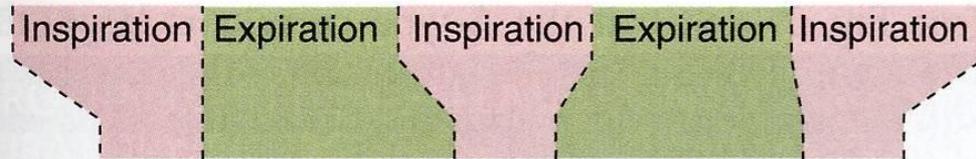


In generale si può quindi riassumere che:

DRG gioca principalmente un ruolo di collettore di afferenze

VRG gioca prevalentemente un ruolo efferente

# Generazione del ritmo respiratorio

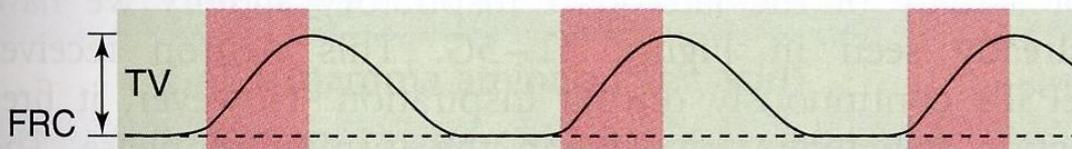


## EUPNEA

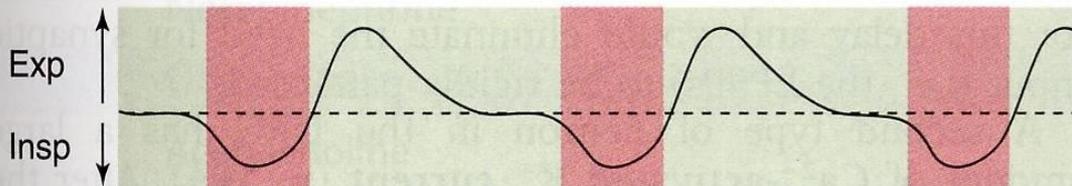
Fase inspiratoria:  
Attività in nervo frenico

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

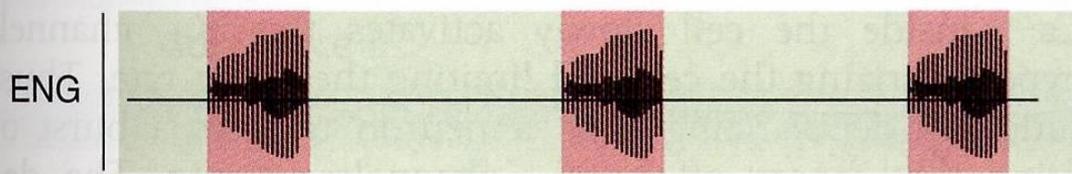
A LUNG VOLUME



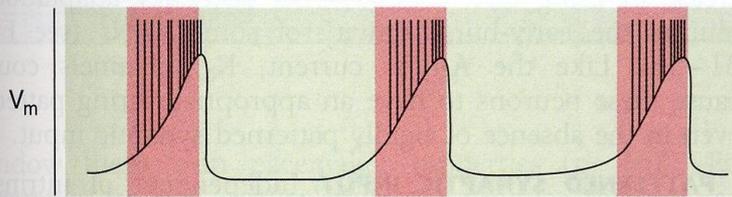
B AIR FLOW



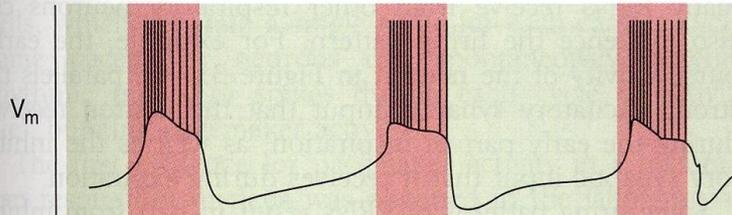
C PHRENIC NERVE ACTIVITY



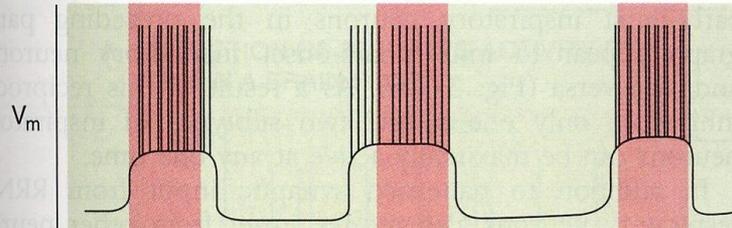
D INSPIRATORY-RAMP NEURON



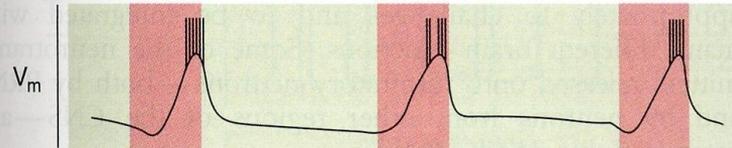
E EARLY-INSPIRATORY NEURON



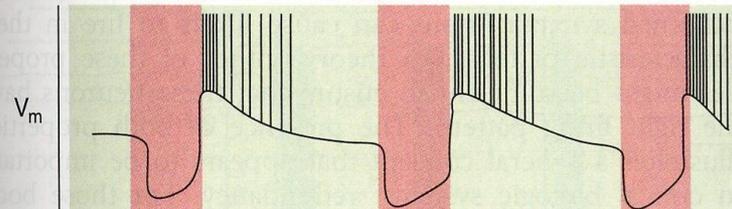
F CONSTANT-INSPIRATORY NEURON



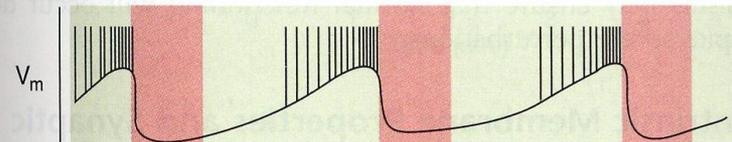
G LATE-ONSET INSPIRATORY NEURON



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

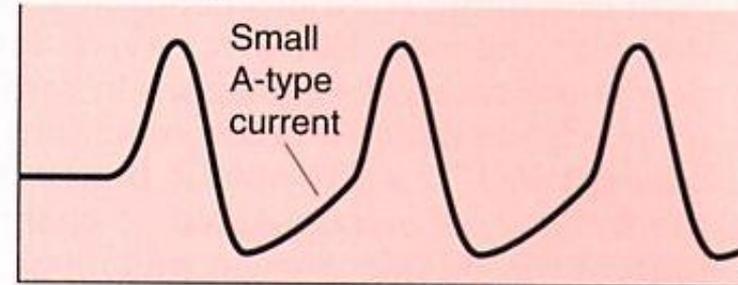
- Proprietà intrinseche di membrana
- Proprietà riconducibili all'organizzazione delle reti sinaptiche (neural network)

# Determinanti delle caratteristiche elettrofisiologiche dei RRN: Proprietà intrinseche di membrana

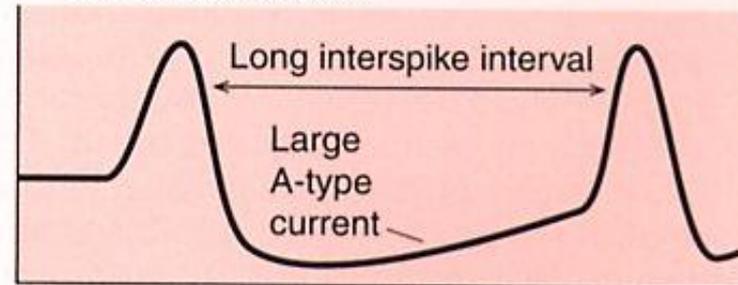
## Canali per il $K^+$

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

C A-TYPE OUTWARD RECTIFIER:  
SMALL CURRENT



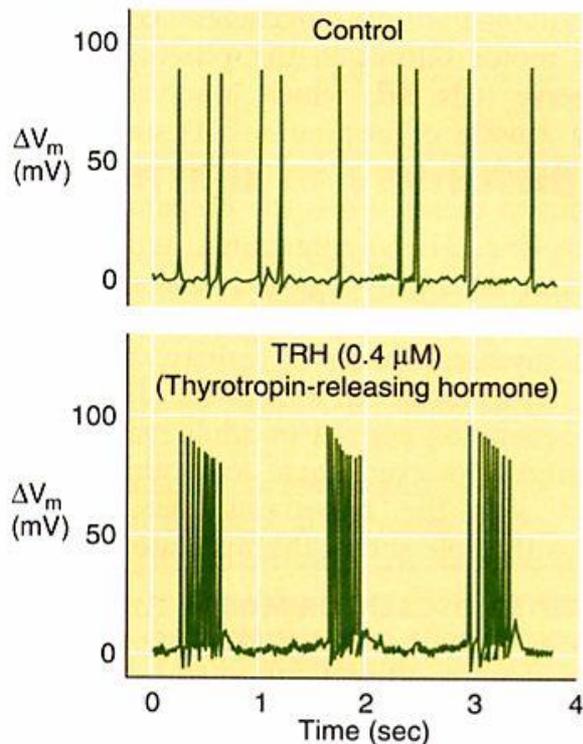
D A-TYPE OUTWARD RECTIFIER:  
LARGE CURRENT



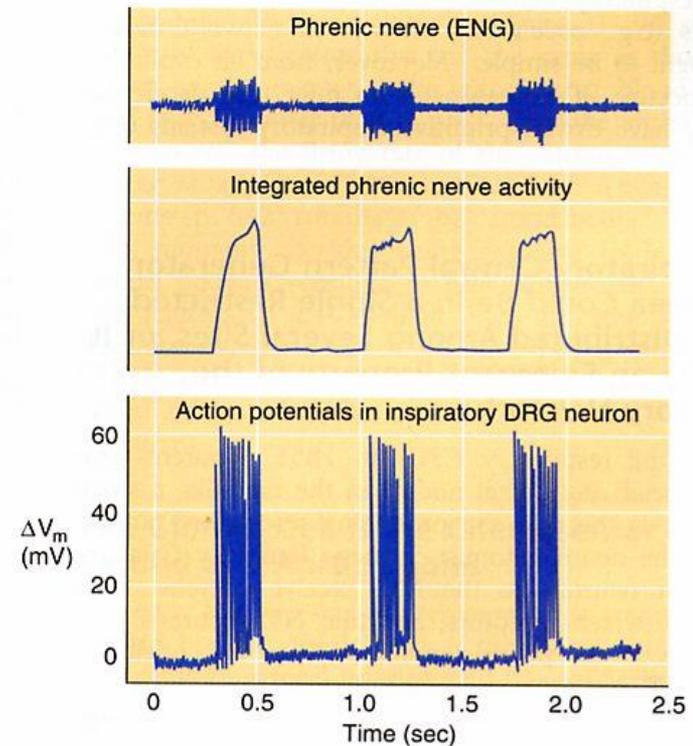
# Generazione del ritmo respiratorio: Proprietà intrinseche di membrana

## 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

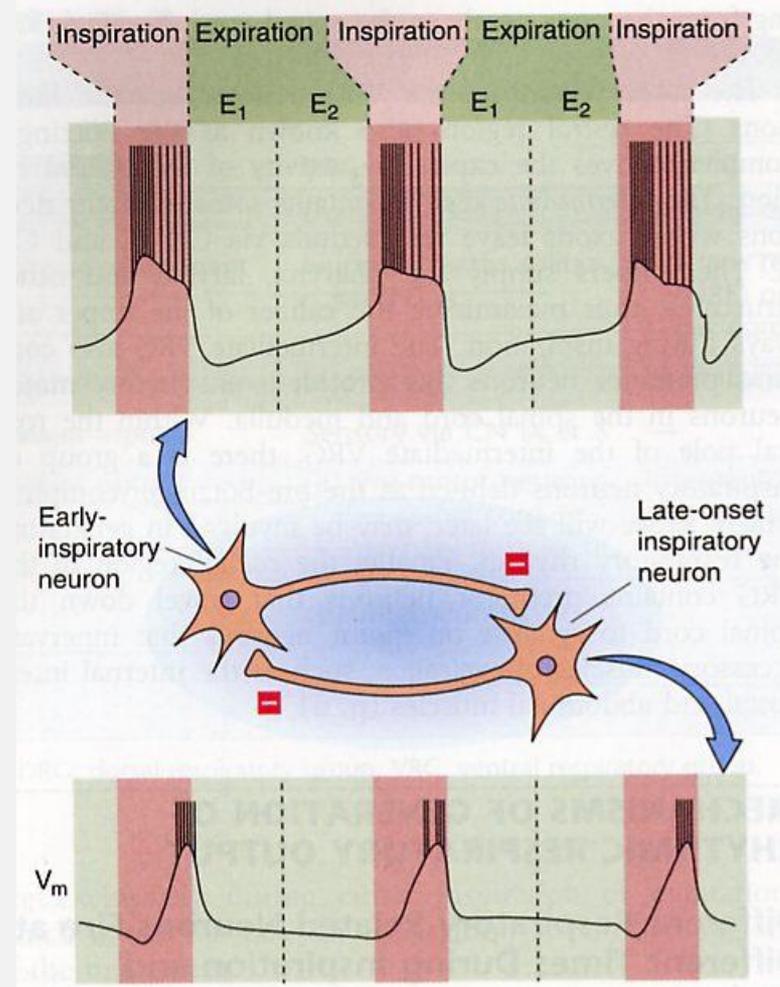
Encefaline

# 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

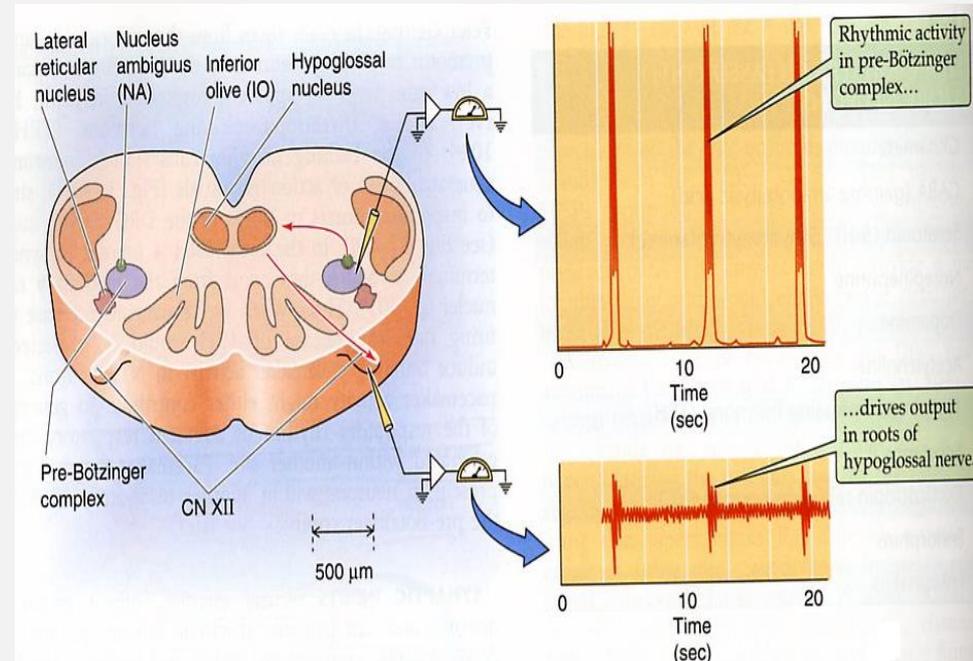
## 1. Localizzato:

- 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**

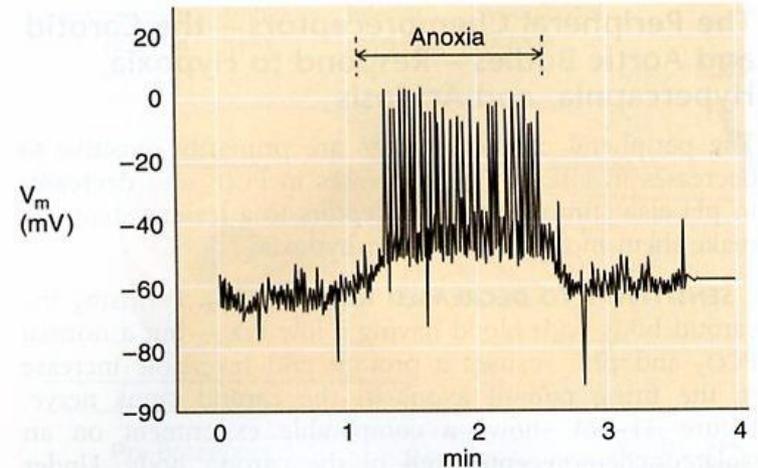
# Chemocettori periferici

- 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)

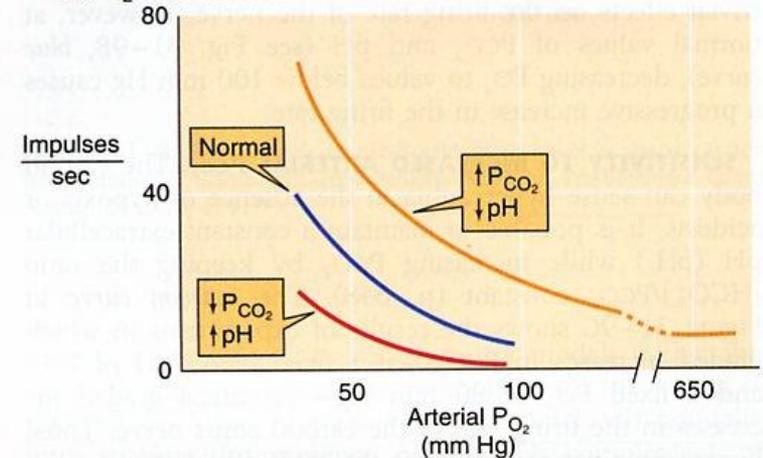


- Quindi, sono sensibili ad entrambi i componenti dell' acidosi respiratoria

A EFFECT OF ANOXIA ON SINGLE, ISOLATED GLOMUS CELL

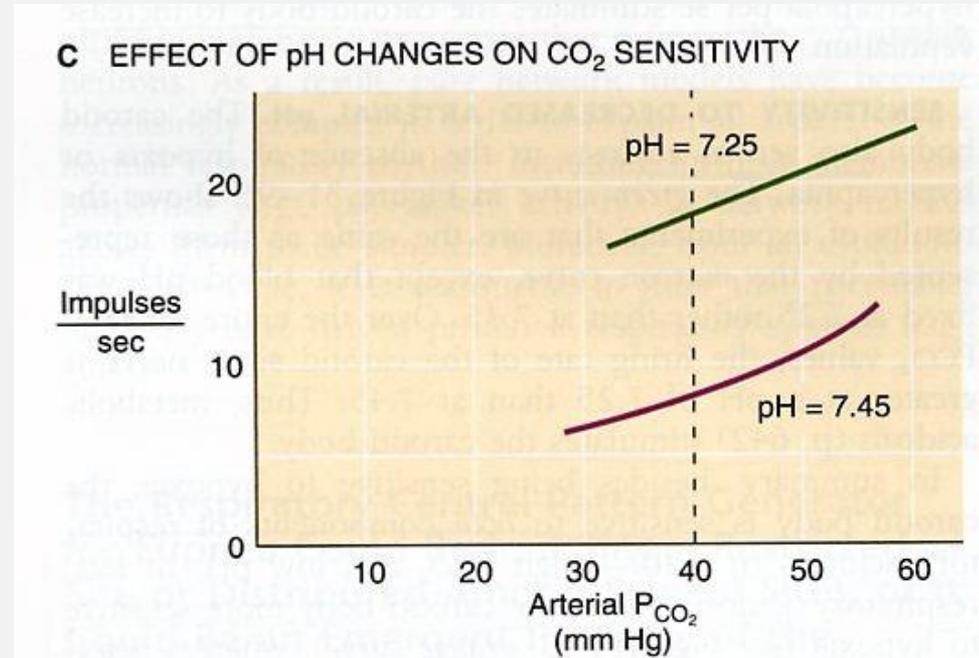


B EFFECT OF RESPIRATORY ACID-BASE DISTURBANCES ON  $O_2$  SENSITIVITY



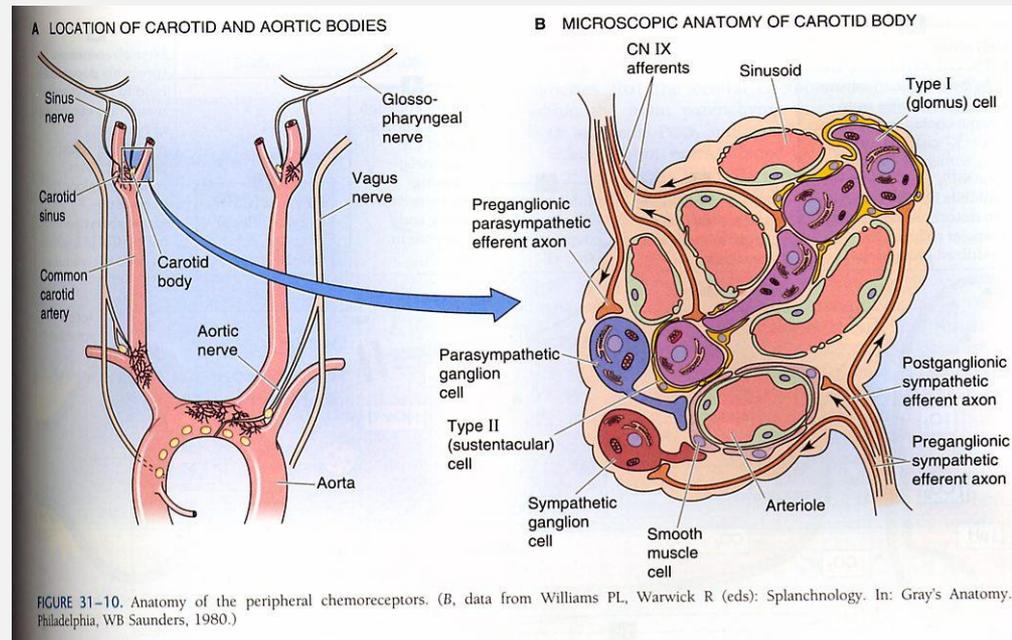
# Chemocettori periferici

- 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



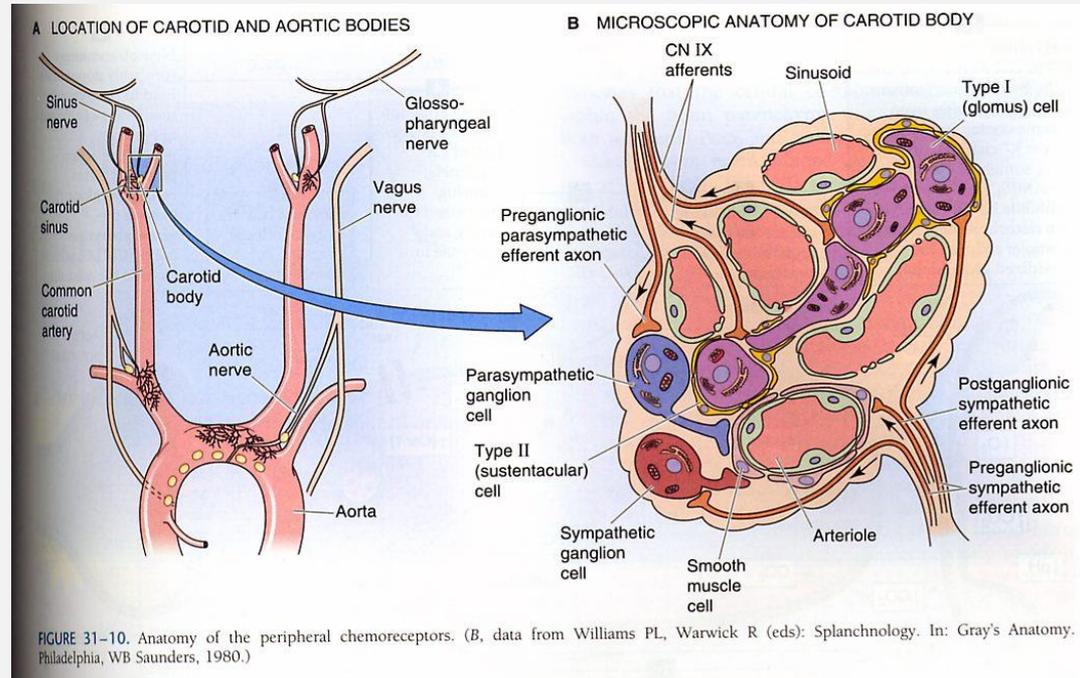
# Chemocettori periferici

- **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

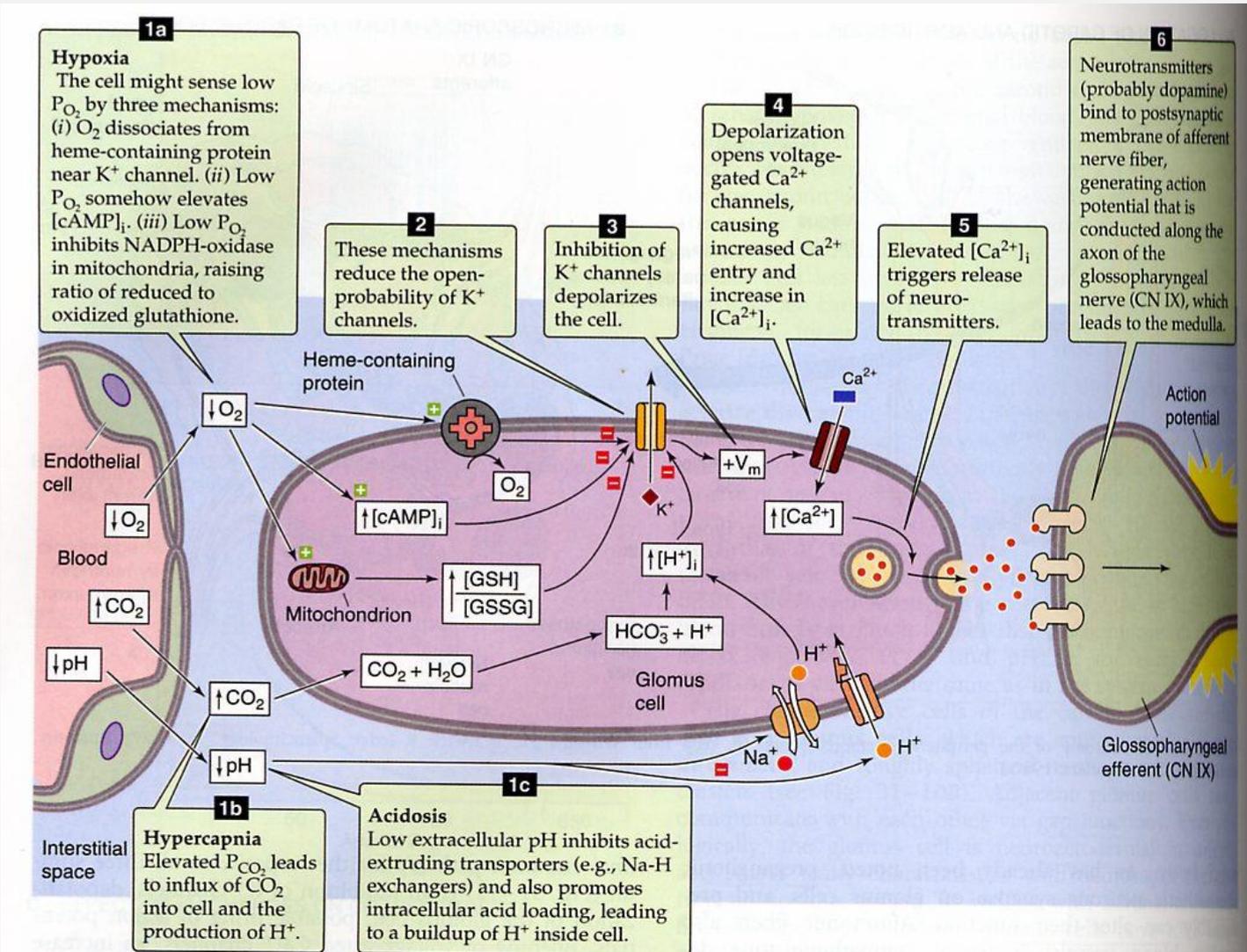
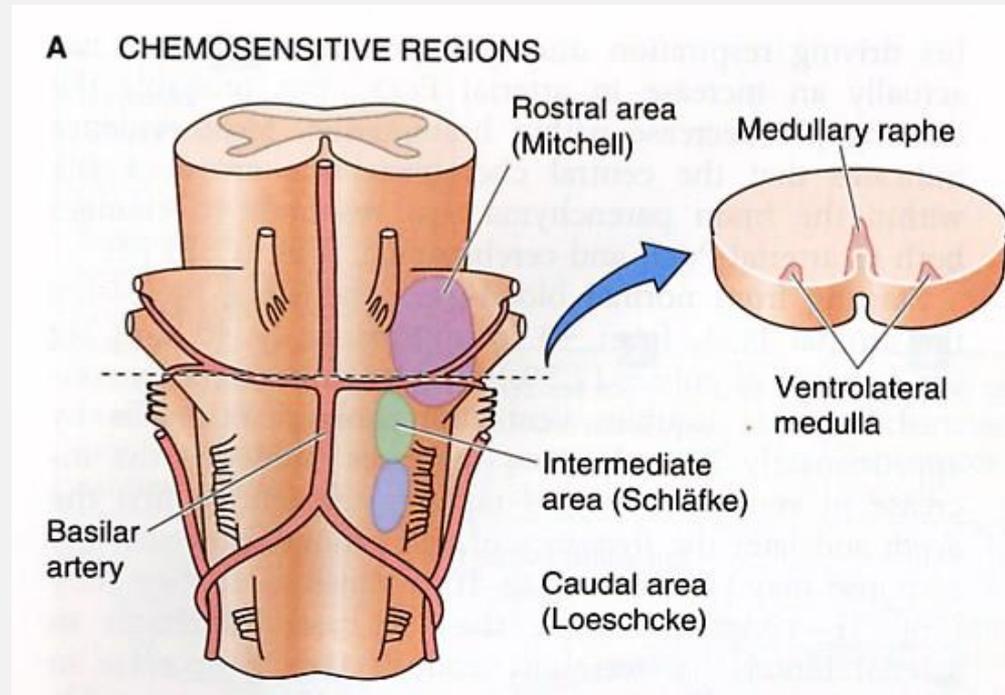


FIGURE 31-11. Response of glomus cell to hypoxia, hypercapnia, and acidosis. cAMP, cyclic adenosine monophosphate; CN, cranial nerve; GSH, reduced glutathione; GSSG, oxidized glutathione.

# Chemocettori Centrali-Localizzazione

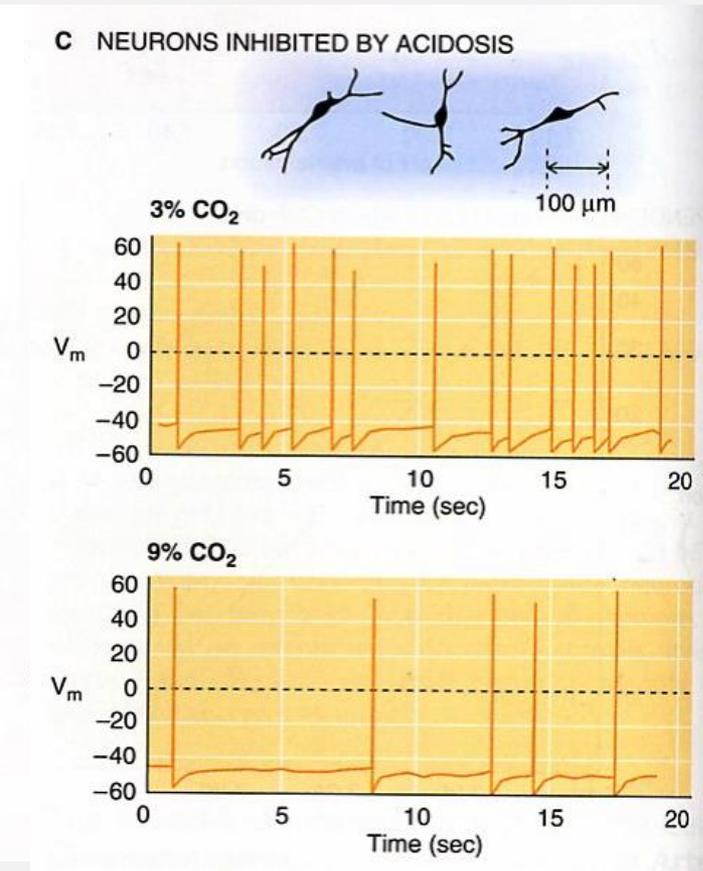
Neuroni sensibili all' acidosi (zone chemocettive) presenti in molti distretti:

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



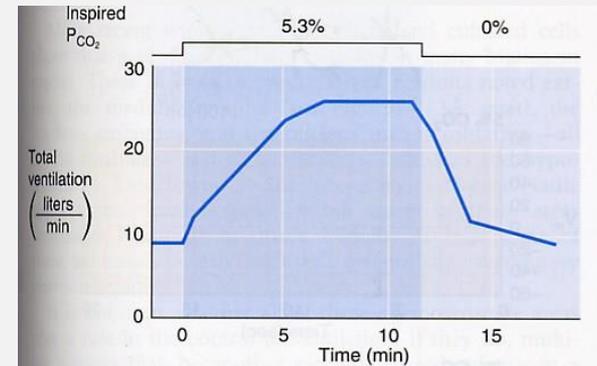
# Neuroni sensibili a valori bassi di pH

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

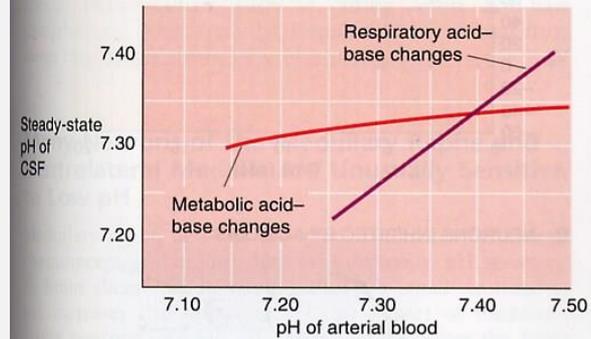


# Neuroni sensibili a valori bassi di pH

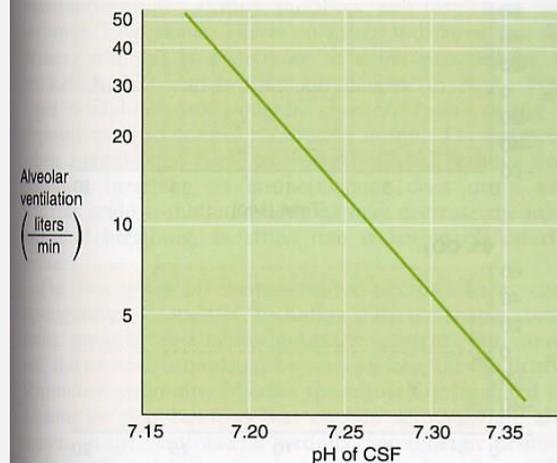
- Molti neuroni della zona del rafe sono buoni candidati al ruolo di chemocettori
- Frequenza di scarica proporzionale a iper e a ipocapnia



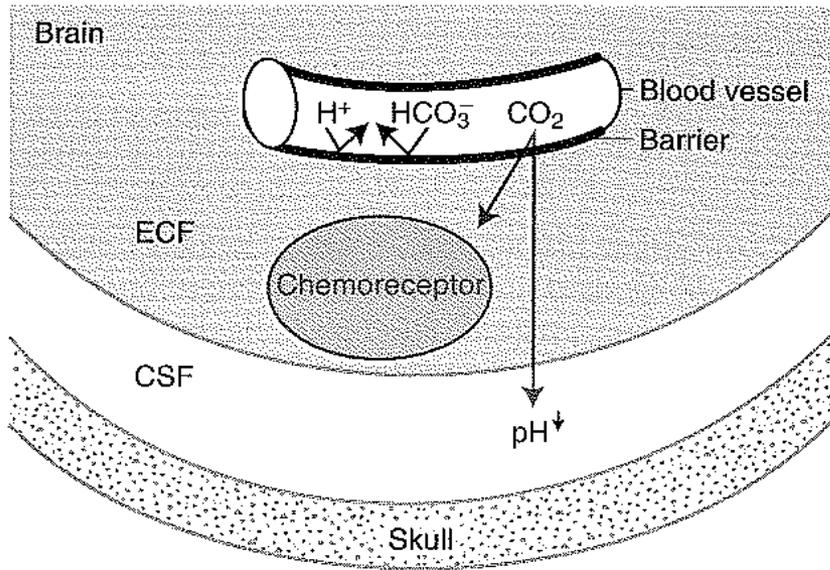
B DEPENDENCE OF CSF pH ON BLOOD pH



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

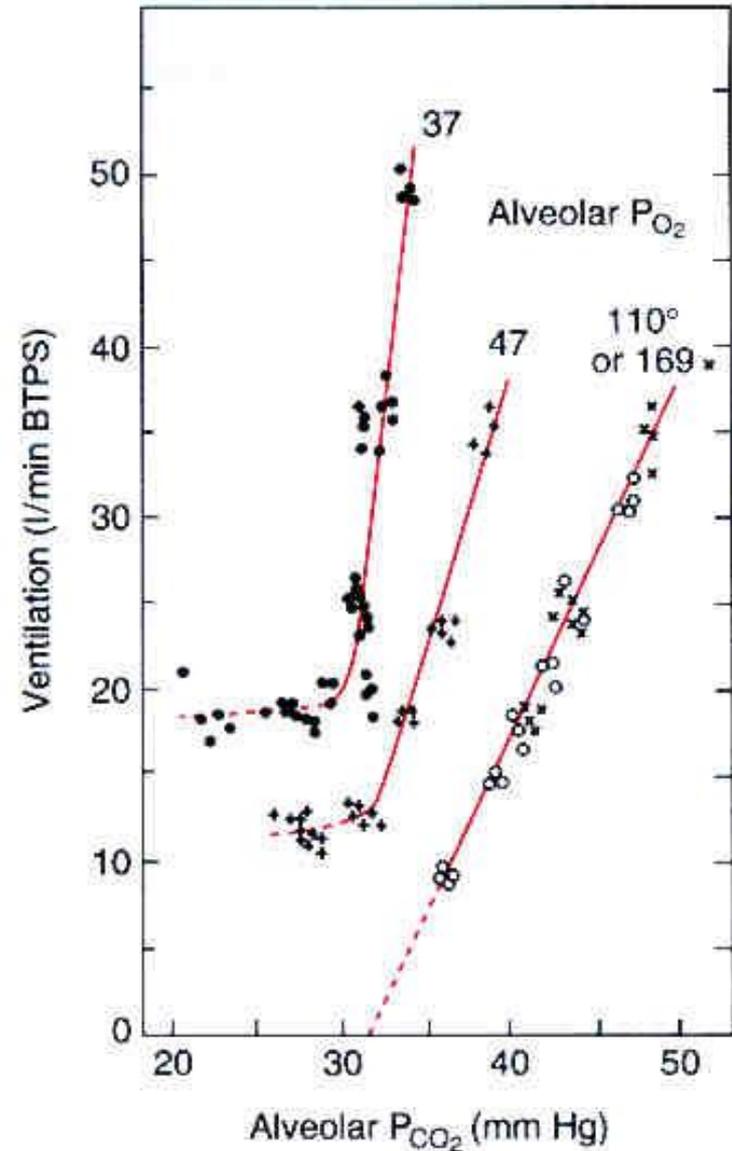
- Nel LCS  $CO_2$  si idrata e cede  $H^+$  che stimolano i recettori
- Quindi la  $CO_2$  del sangue regola  $V'_A$  essenzialmente attraverso gli ioni  $H^+$
- L'iperventilazione, riducendo la  $PCO_2$ , riduce anche  $H^+$  nel LCS;  $V'_A$  si abbassa



- 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

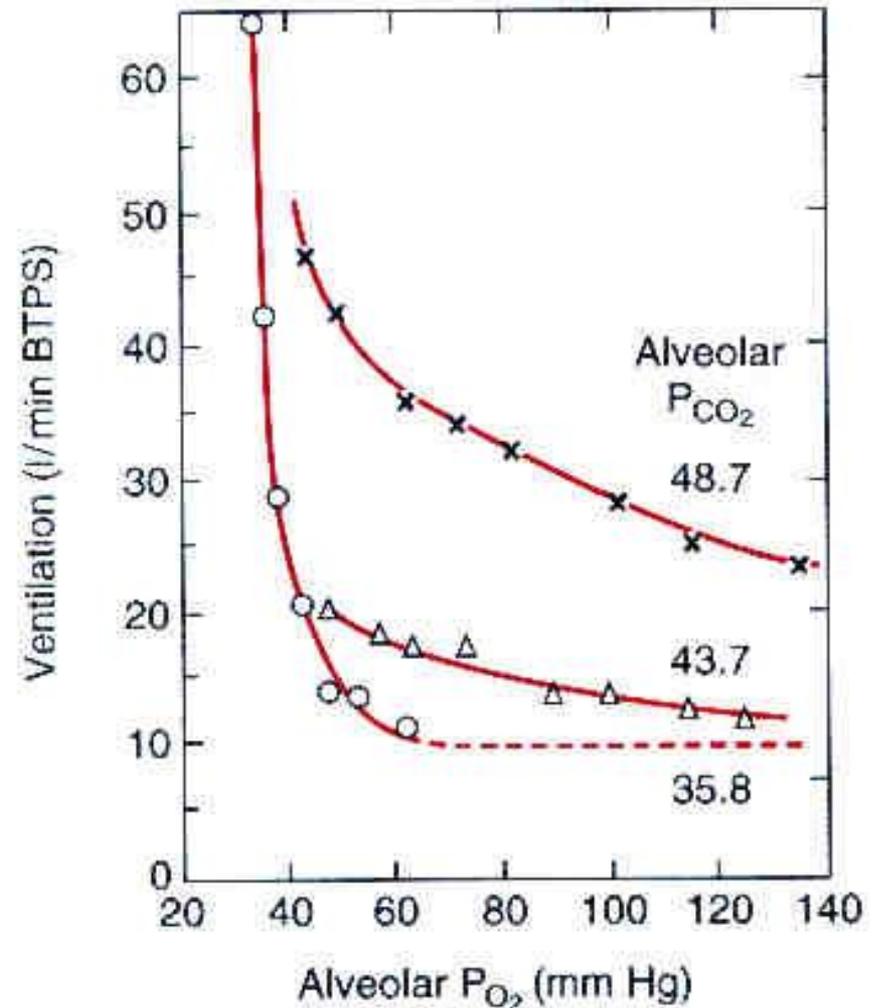
# Risposte integrate all' ipercapnia, ipossia, e acidosi

- **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