

Controllo nervoso e chimico della respirazione

I meccanismi di controllo della respirazione devono:

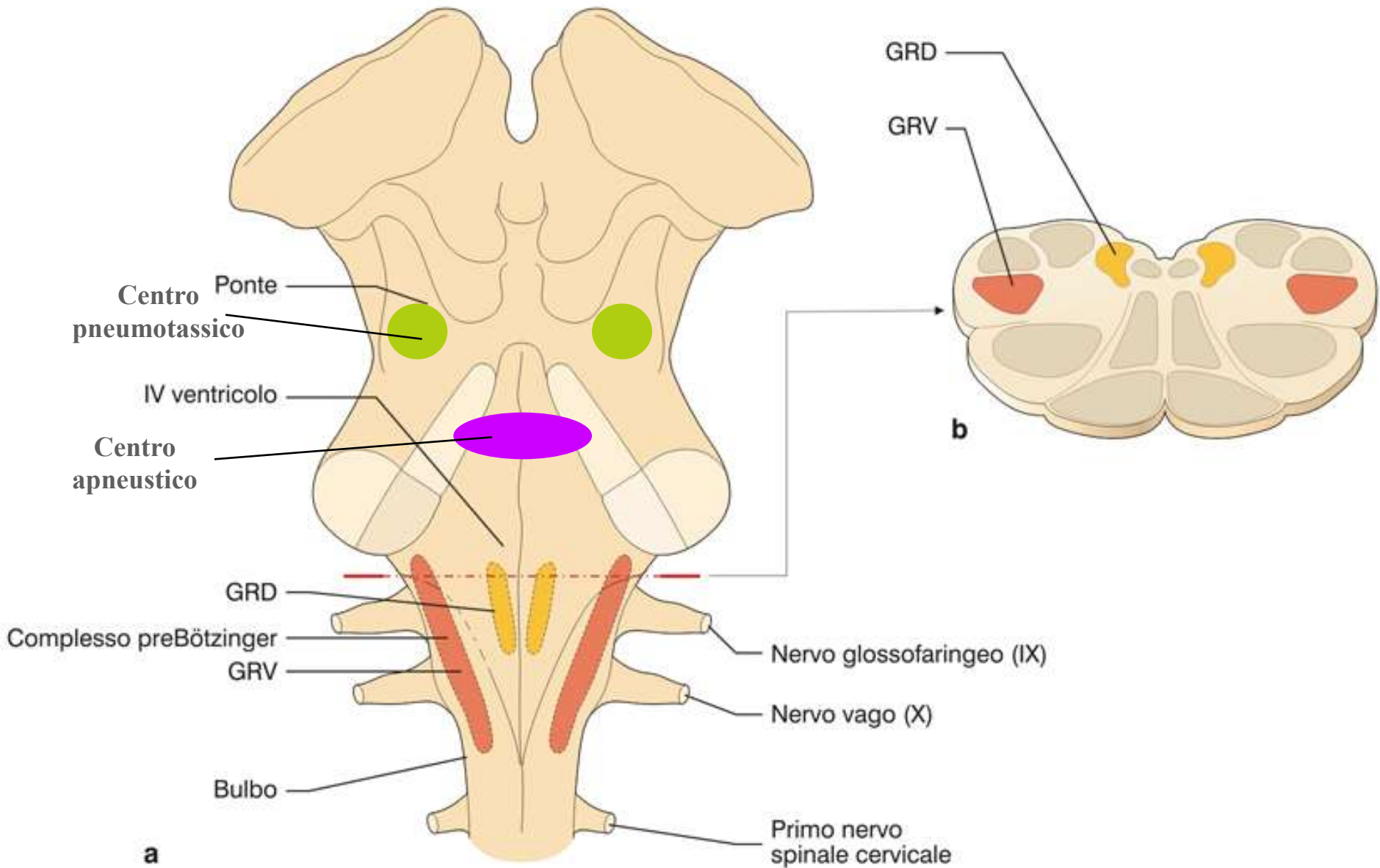
- Fornire lo schema motorio responsabile del ritmo automatico, che porta alla contrazione ordinata dei differenti muscoli respiratori
- Rispondere alle richieste metaboliche (cambiamenti P_{O_2} e P_{CO_2} ematiche) e al variare di condizioni meccaniche (cambiamenti della postura)

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

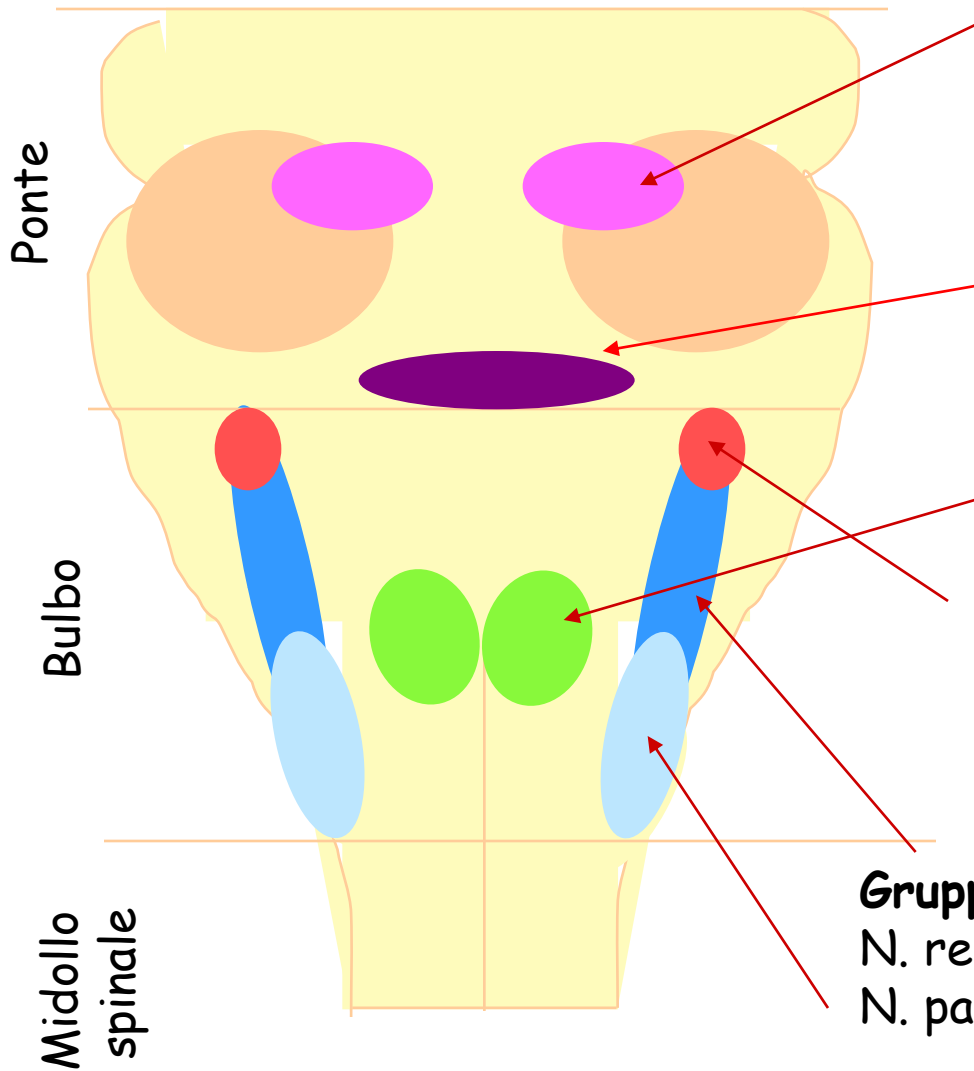
- La ritmicità del respiro (alternanza inspirazione-espiazione) è il risultato dell'attività di una rete neuronale, costituita da gruppi di neuroni diversi, con attività ritmica, localizzati a livello del bulbo.
- L'attività ritmica dei neuroni respiratori è innescata dalla formazione reticolare (sistema reticolare attivatore) ed è correlata con una o l'altra fase del ciclo respiratorio, grazie a connessioni eccitatorie ed inibitorie esistenti tra gli elementi della rete.
- L'attività dei centri ritmogenici del bulbo è controllata da centri pontini: il centro apneustico e il centro pneumotassico.



a

b

Centri respiratori



Gruppo respiratorio pontino
N. Kolliker-Fuse+ Parabrachiale
Centro pneumotassico
facilita il passaggio da
inspirazione ad espirazione

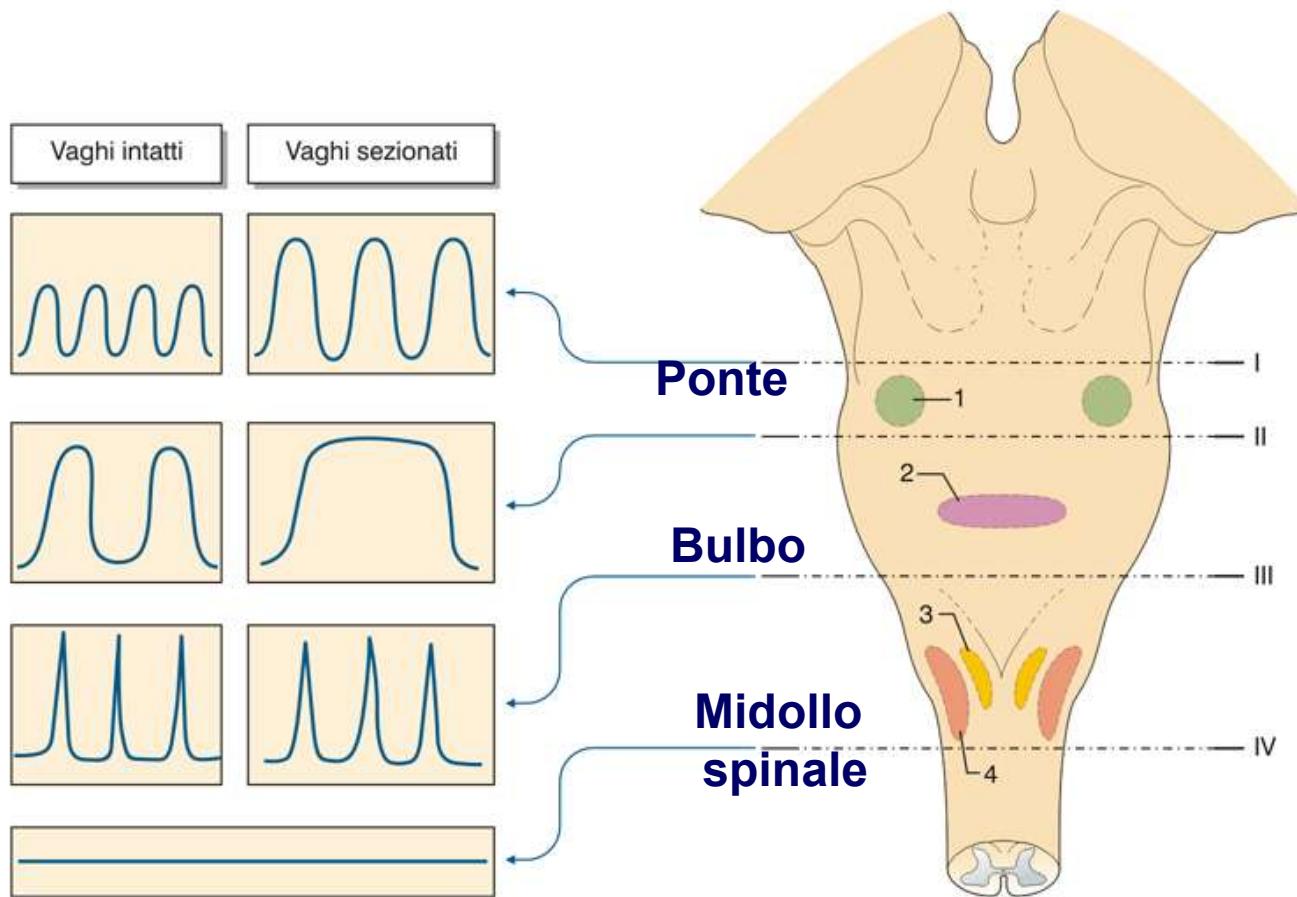
Centro apneustico
facilita l'inspirazione

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

Complesso pre-Bötzinger
Avviatore primario
primo periodo postnatale

Gruppo respiratorio ventrale
N. retroambiguo: neuroni Espiratori
N. parambiguo: neuroni Inspiratori

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

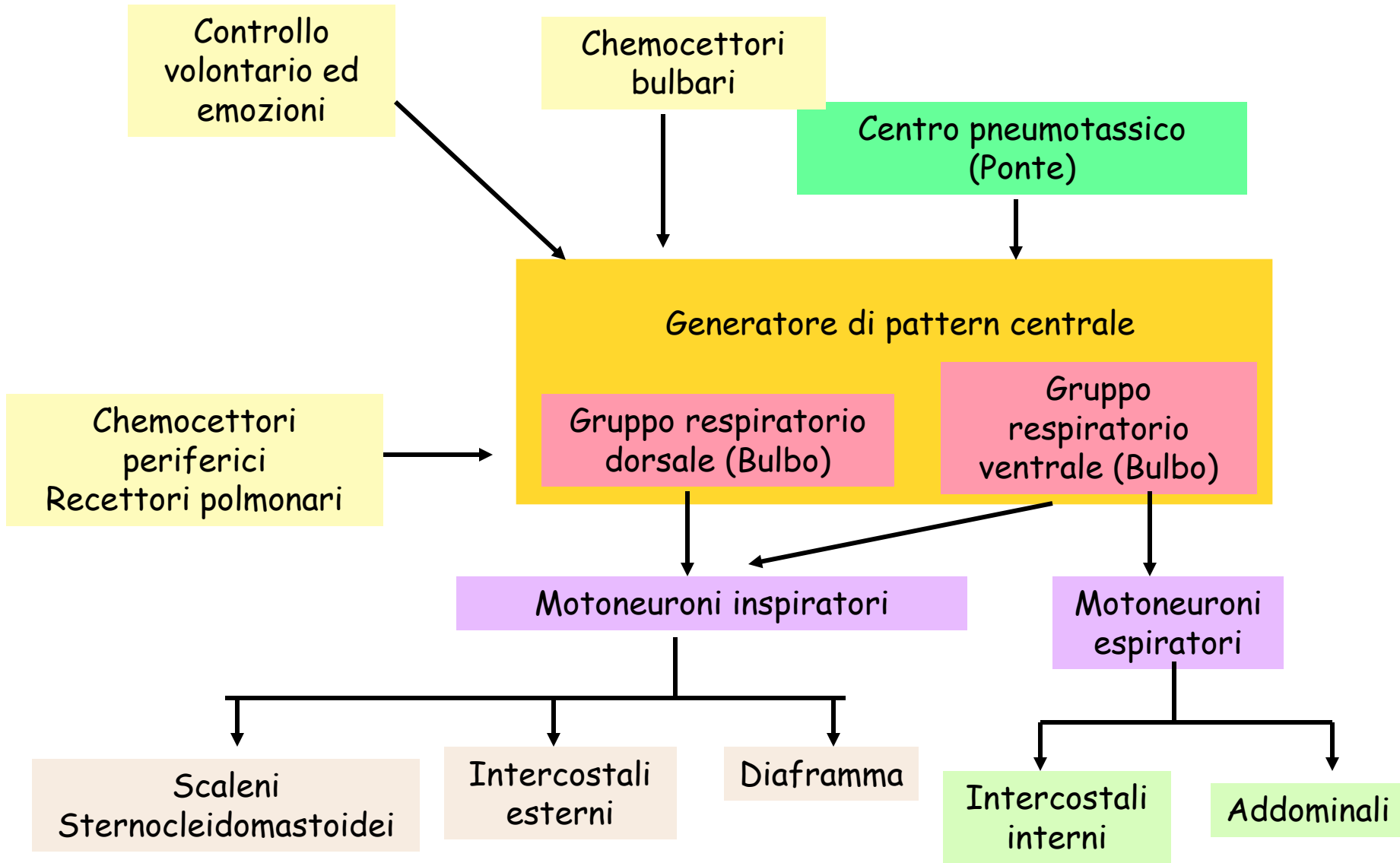


I-Sopra-pontina:
Ventilazione normale

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

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

IV-Bulbo-spinale
Arresto respiro



I neuroni inspiratori ed espiratori sono divisibili in:

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

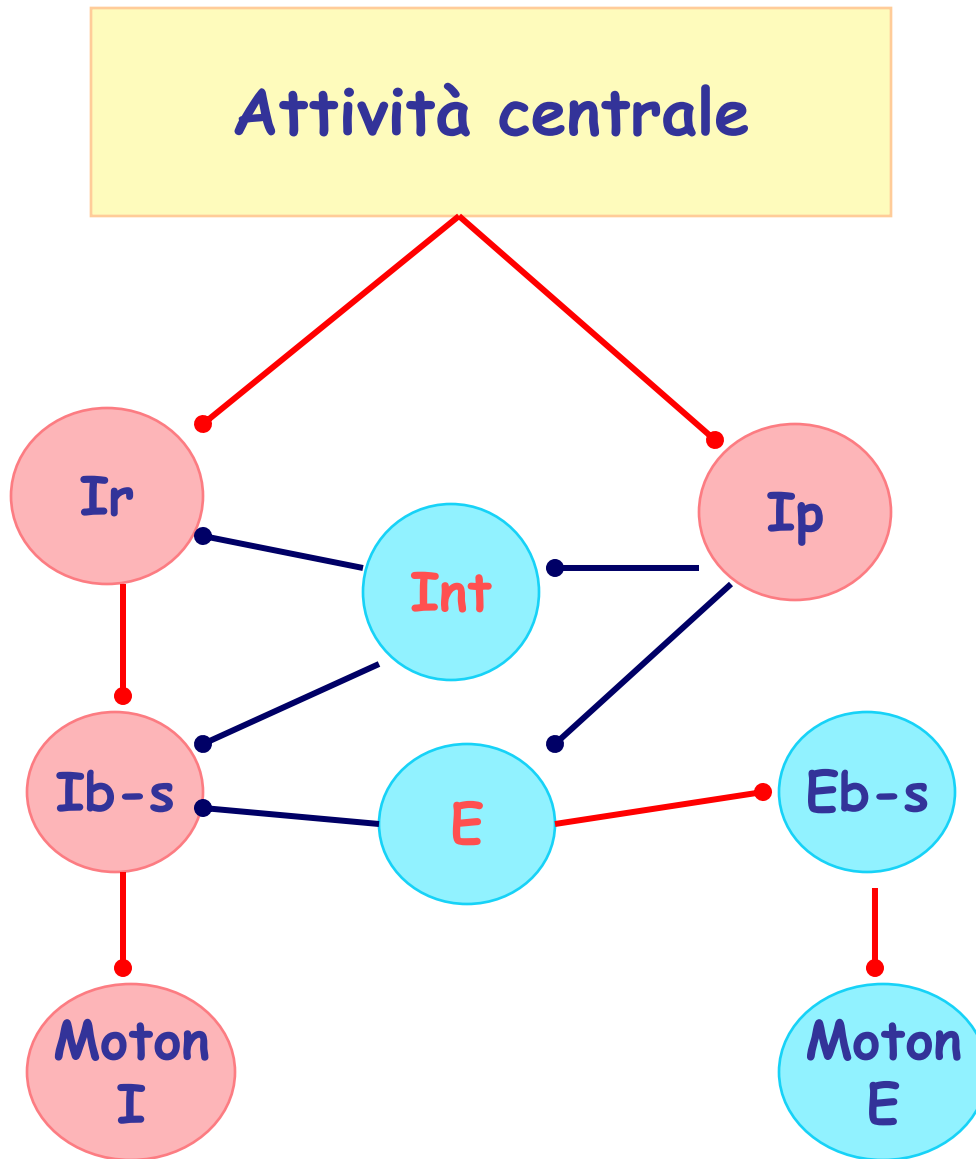
Propriobulbari (in base alla modificazione di frequenza di scarica durante il ciclo respiratorio):

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

Bulbo-spinali

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

Organizzazione rete neuronale respiratoria



Ip = Inspiratori precoci a scarica decrescente

Ir = Inspiratori a scarica crescente (rampa)

Ib-s = Inspiratori bulbo-spinali

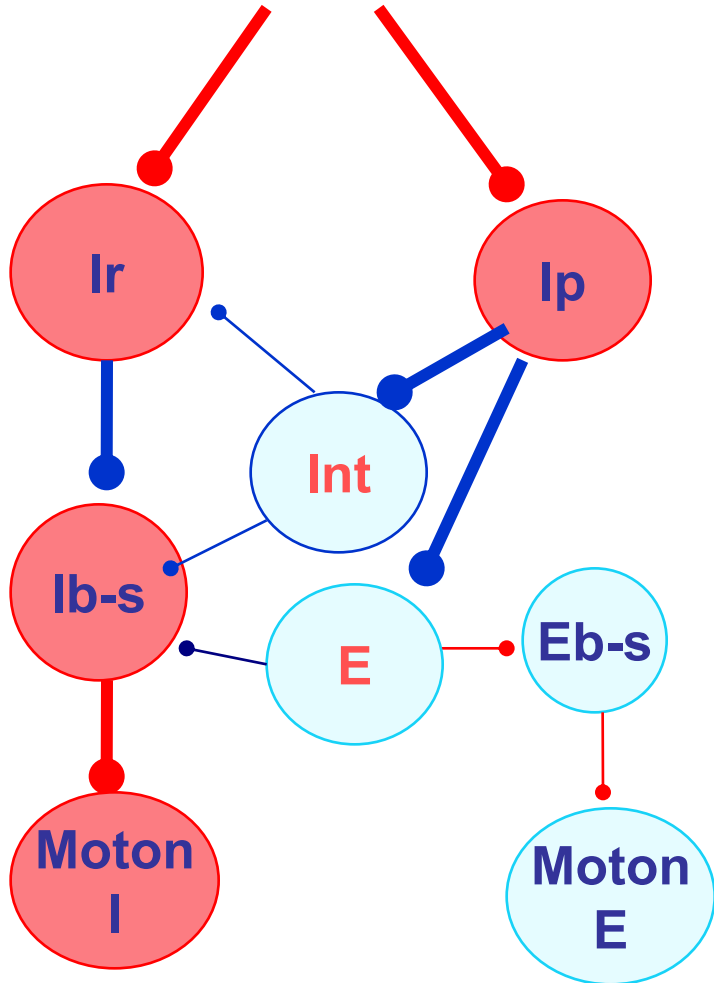
Eb-s = Espiratori bulbo-spinali

Int = Interruttore
Inspirazione

E = Espiratori

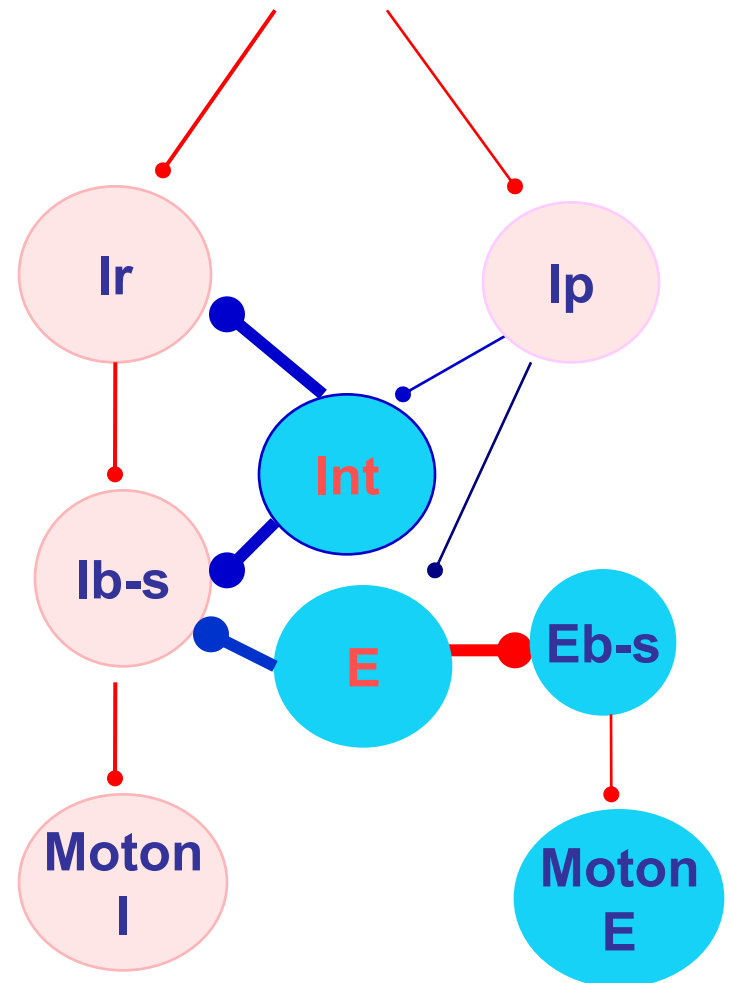
Inspirazione

Attività centrale



Interruzione inspirazione Espirazione

Attività centrale



Ip = Inspiratori precoci, scarica decrescente

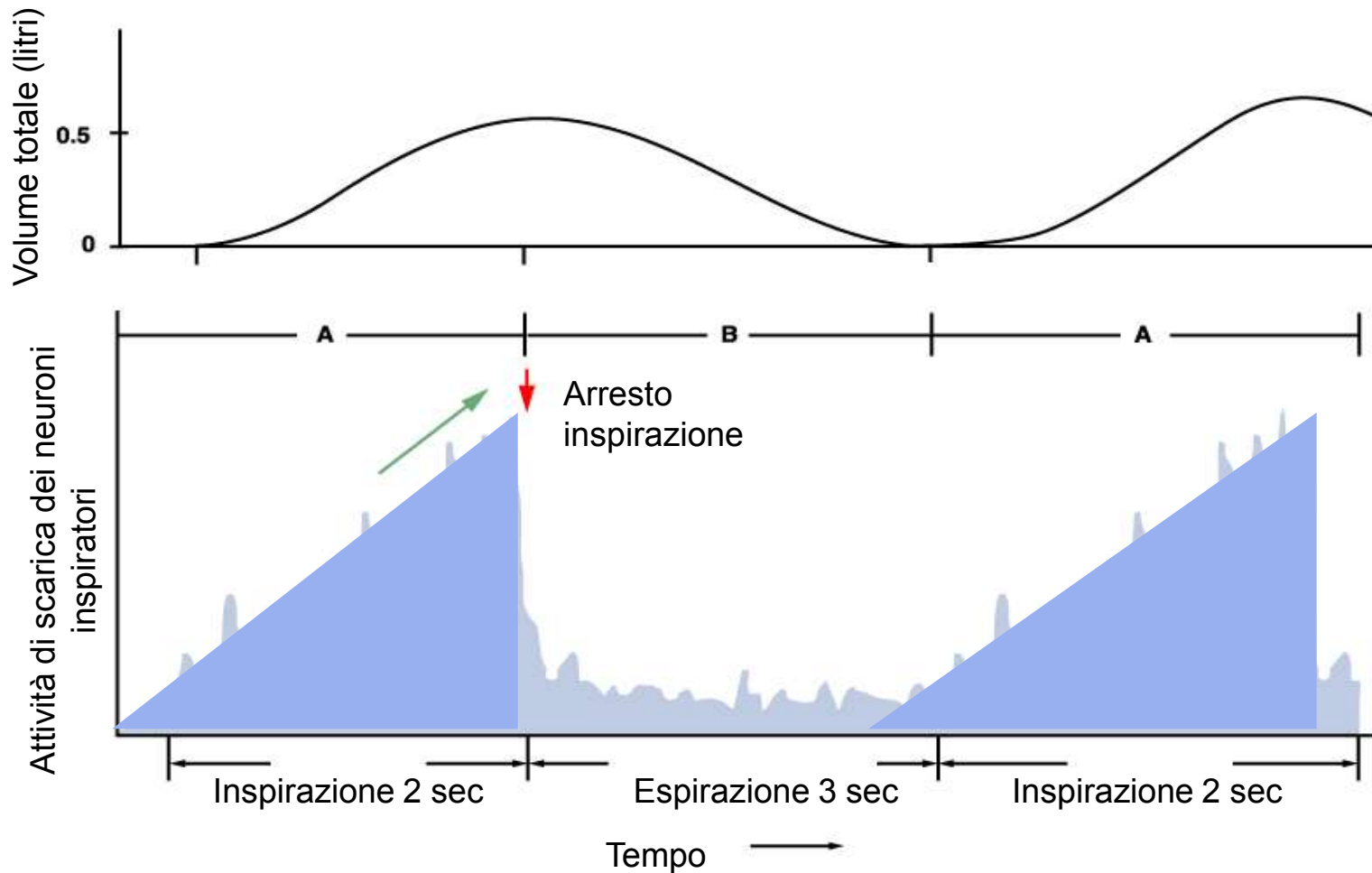
Ir = Inspiratori scarica crescente (rampa)

Ib-s = Inspiratori bulbo-spinali

Eb-s = Espiratori bulbo-spinali

Int = Interruttore Inspirazione

E = Espiratori



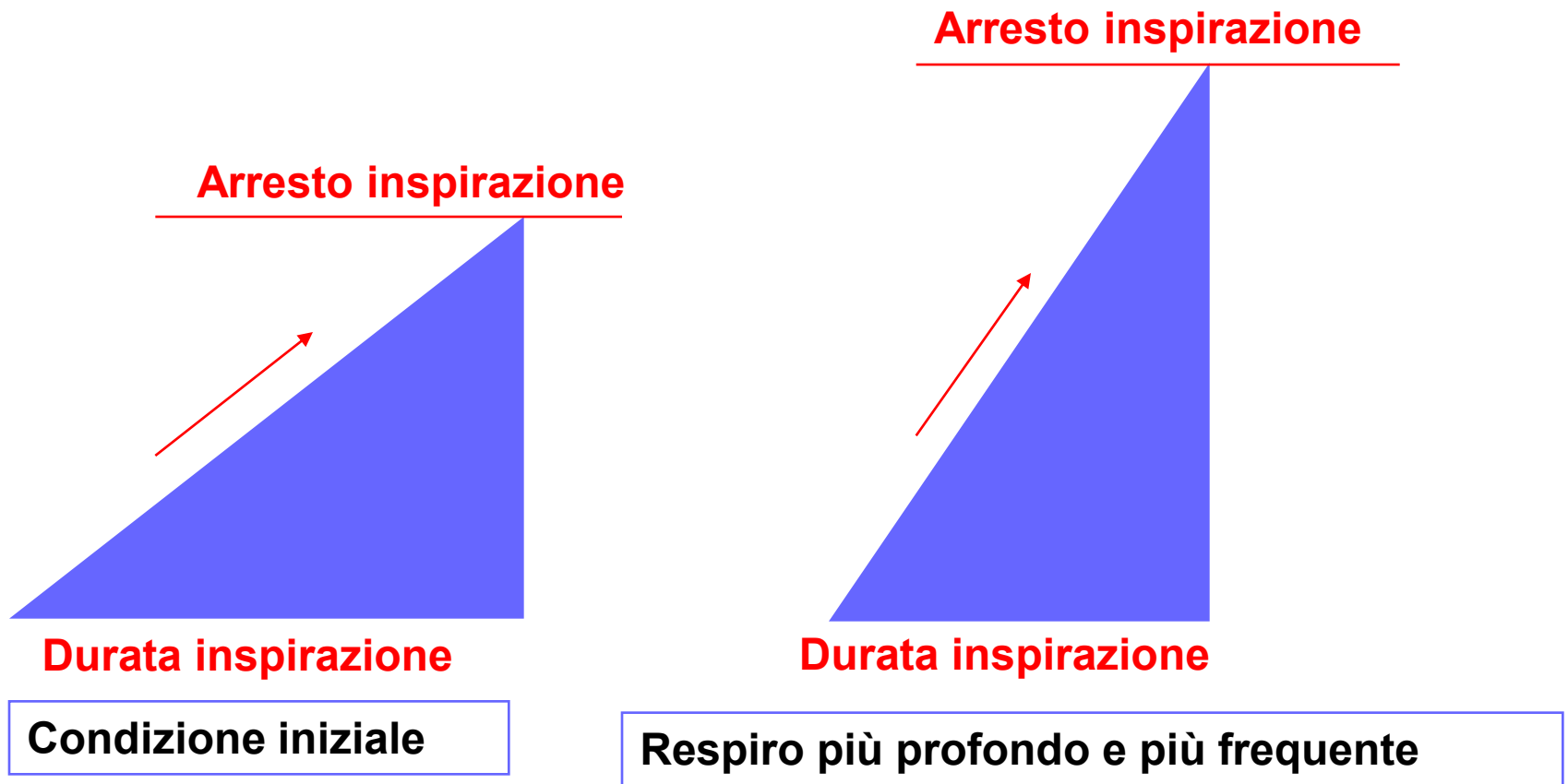
Durante l'inspirazione l'attività di scarica dei neuroni inspiratori aumenta costantemente (**segnale a rampa**) e poi cessa bruscamente per 3 sec, causando l'espirazione. La cessazione del segnale a rampa è operata da interneuroni interruttore.

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 afferenze vagali da recettori di stiramento polmonare



La modificazione della velocità di salita della rampa determina un cambiamento nella profondità del respiro, la modificazione del punto limite in corrispondenza del quale il segnale a rampa cessa determina una modificazione della frequenza respiratoria

Modulazione vagale dell'attività respiratoria

- Afferenze dalle vie aeree superiori
- Afferenze polmonari

Polmonari

- **Recettori da stiramento a lento adattamento**, nell'albero bronchiale (afferenze al NTS) mediano il **Riflesso di Hering-Breuer** (inibizione dell'inspirazione ed attivazione dell'espiazione in risposta alla distensione polmonare).
- **Recettori di irritazione a rapido adattamento**, attivati da sostanze irritanti, mediano il riflesso della tosse. Comprendono recettori attivati dalla forte riduzione del volume polmonare (afferenze al NTS) che mediano il **Riflesso di Head** (attivazione riflessa dell'inspirazione ed inibizione dell'espiazione)
- **Meccanorecettori iuxtacapillari**, attivati dalle variazioni del volume extracellulare (edema) mediano l'inibizione riflessa dell'inspirazione. Eccessiva attivazione porta ad apnea riflessa

Controllo chimico della respirazione

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

- Chemocettori centrali
- Chemocettori periferici

Chemocettori centrali:

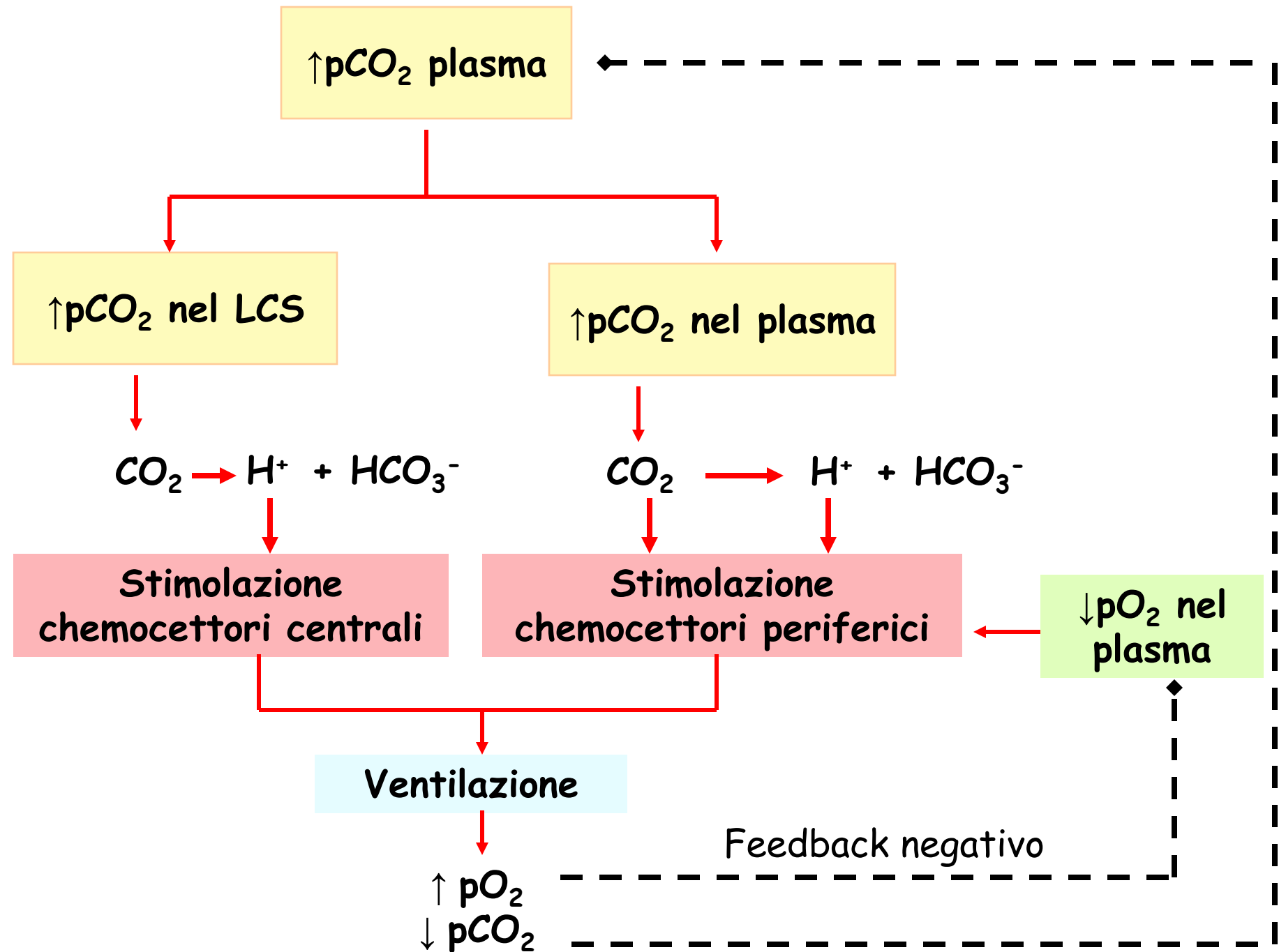
Neuroni situati bilateralmente al di sotto della superficie ventro-laterale del bulbo

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

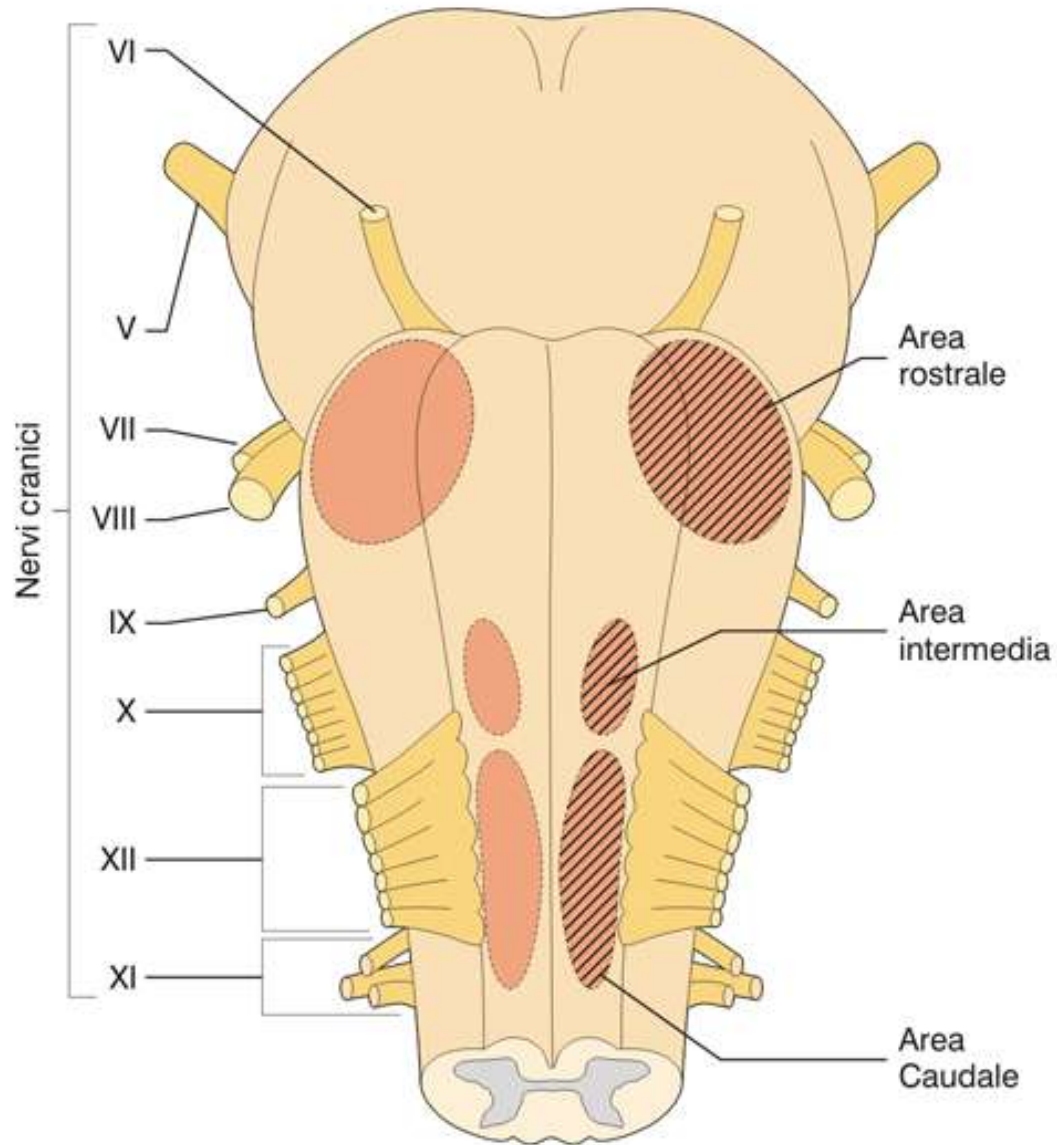
Chemocettori periferici:

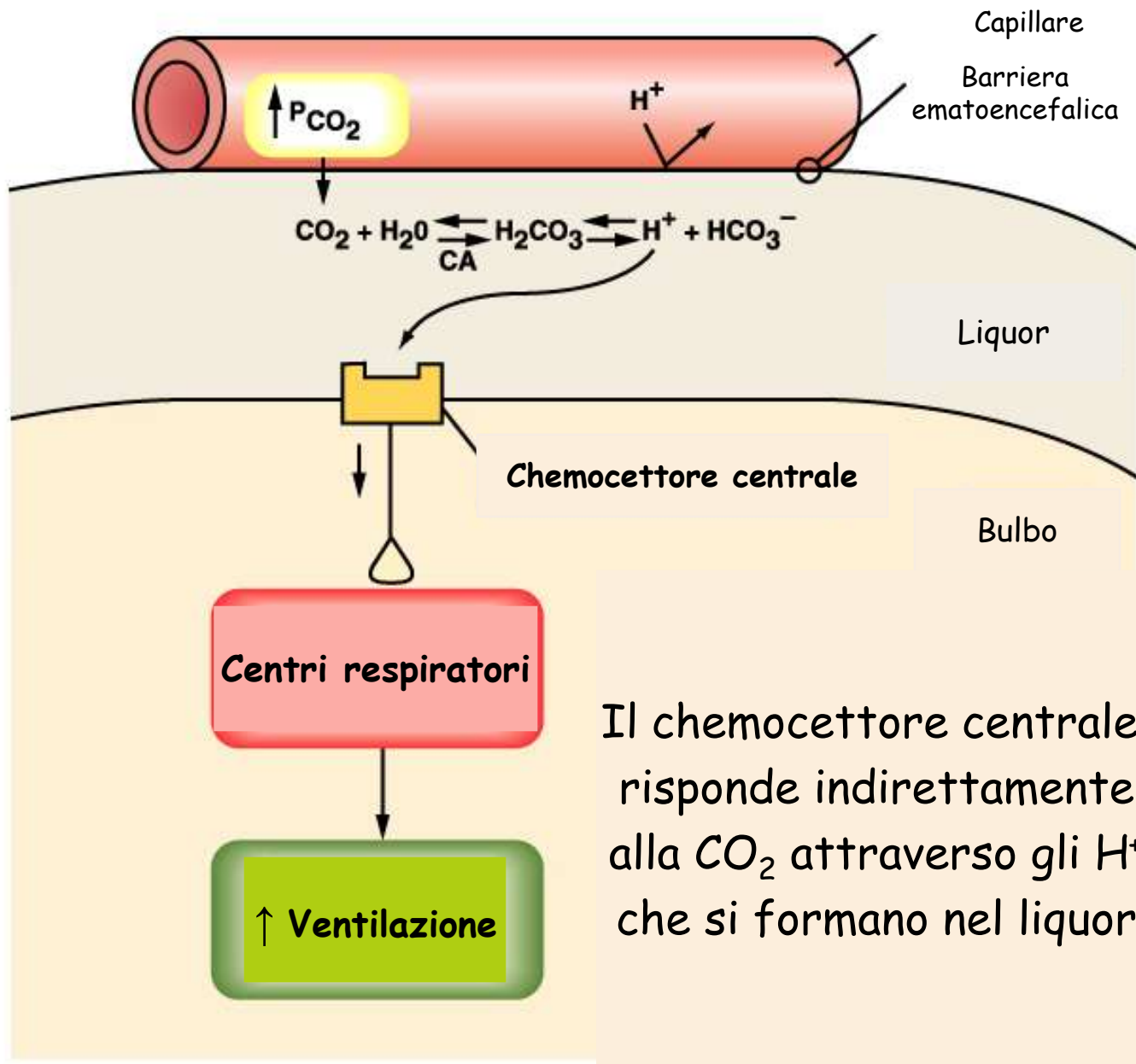
Glomi aortici e carotidei

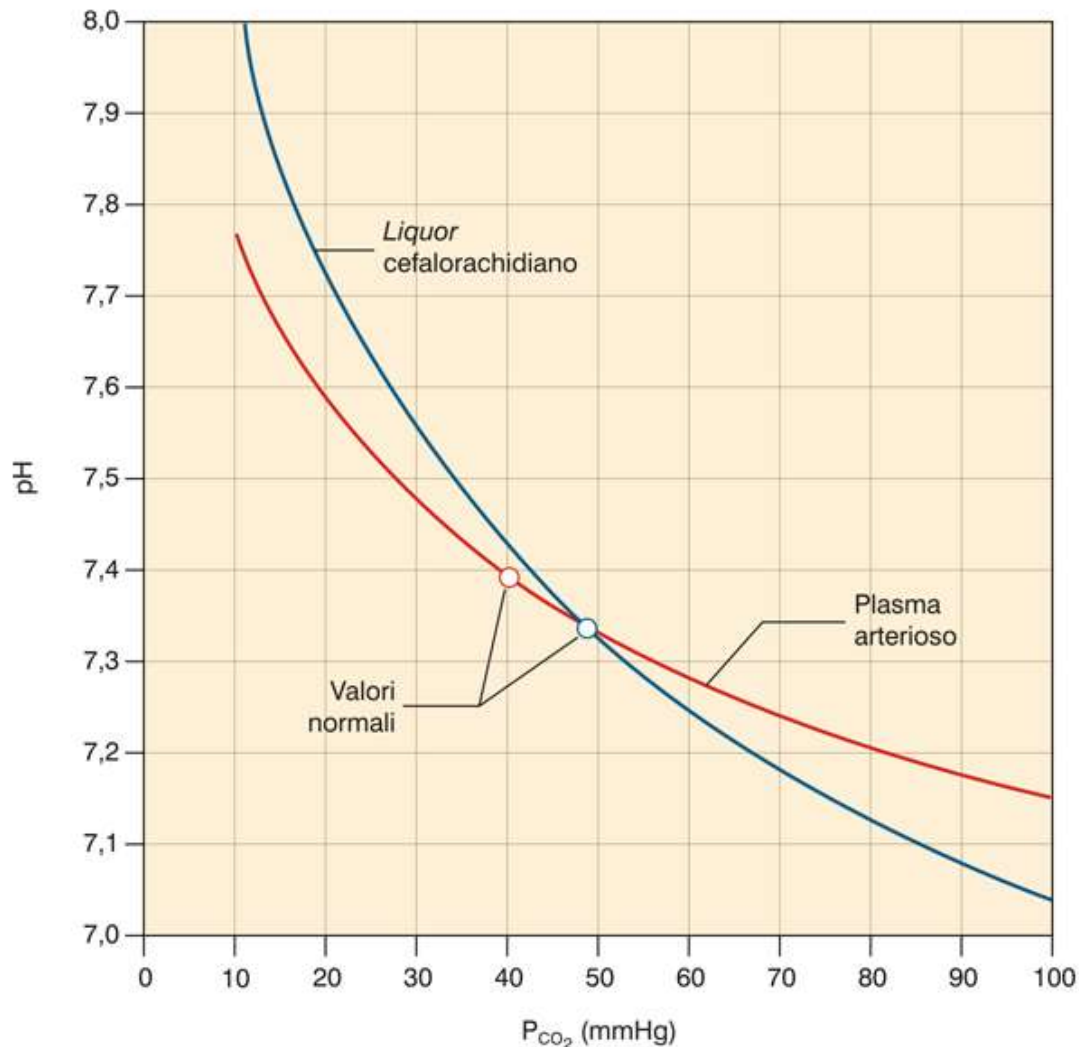
Sensibili alle variazioni di $p\text{O}_2$, $p\text{CO}_2$ e pH



Chemocettori centrali

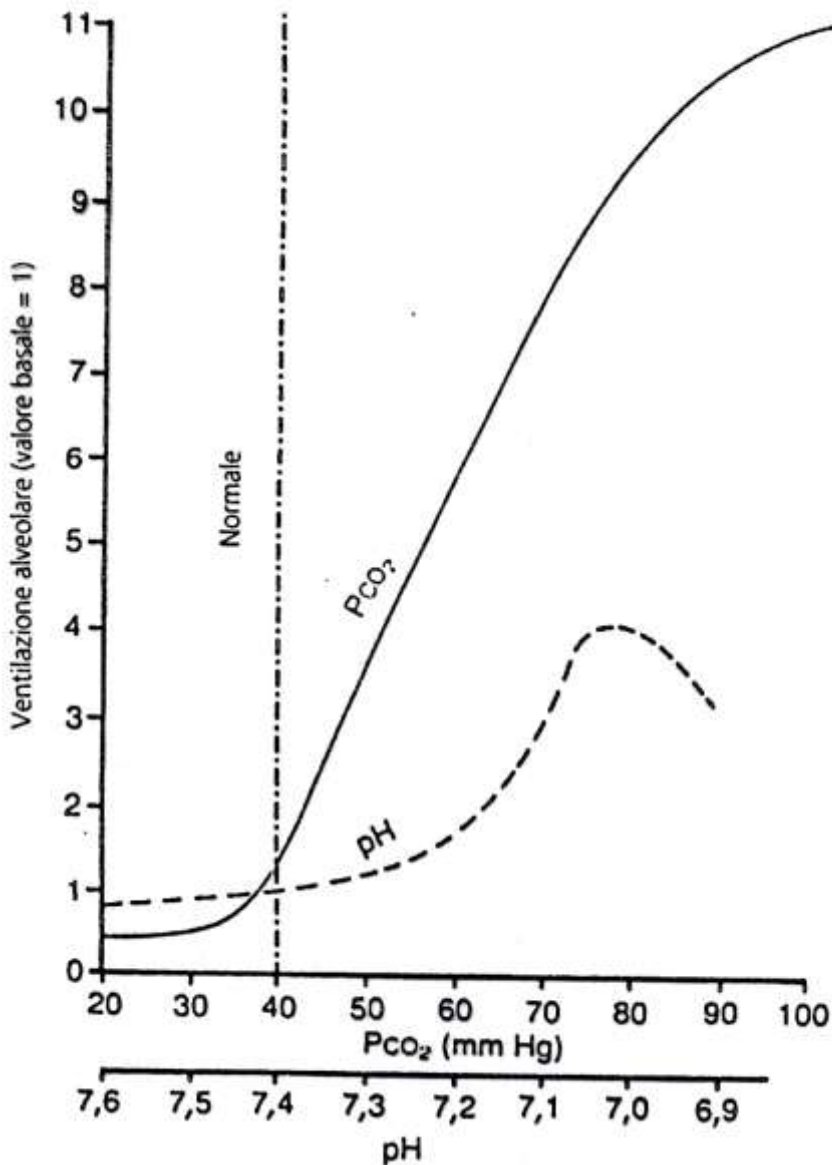






© 2005 edi.ermes milano

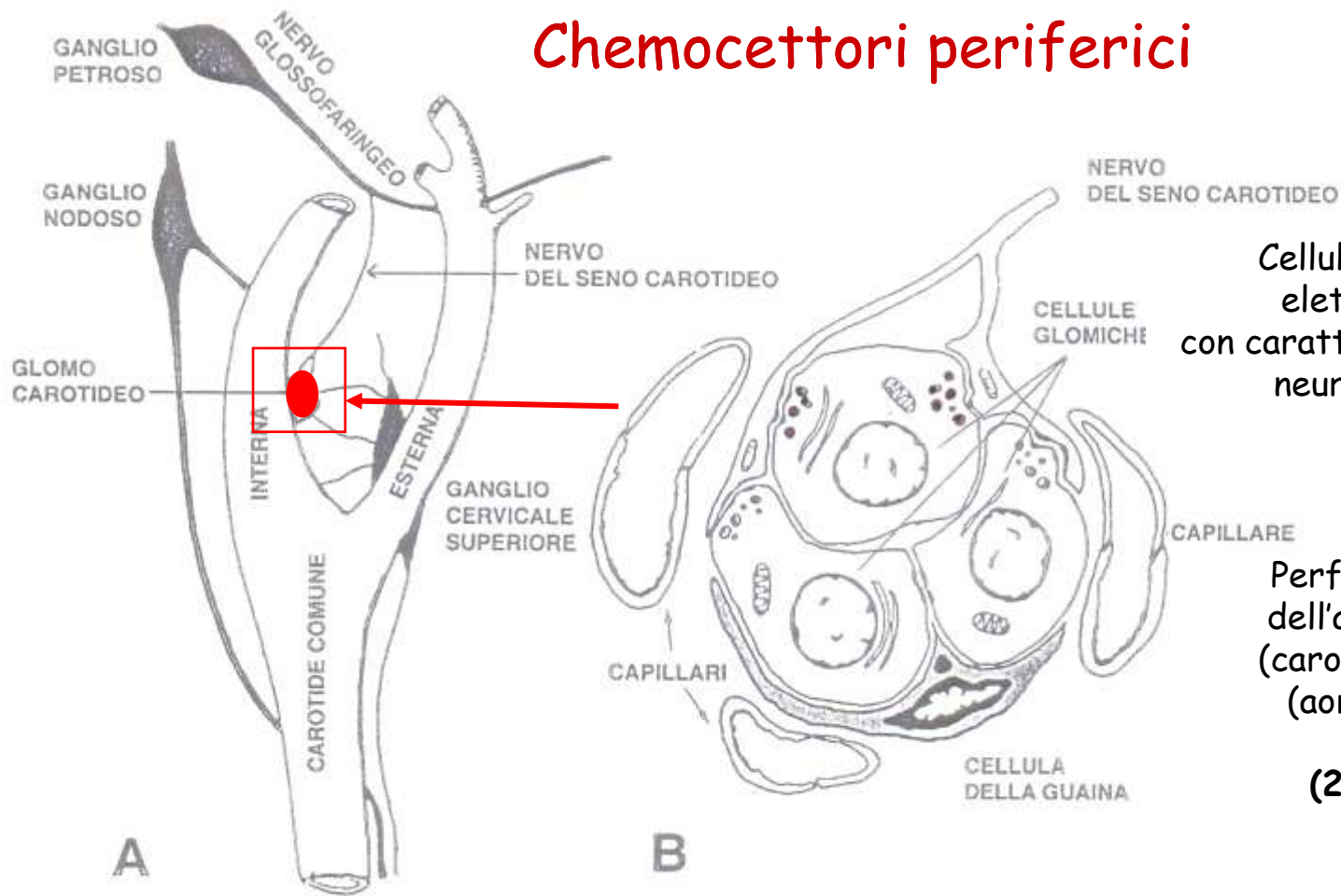
Nel liquor è presente una concentrazione di proteine minore rispetto al plasma. La riduzione del pH, per aumenti della pCO_2 è quindi maggiore nel liquor rispetto al plasma.



L'aumento di $p\text{CO}_2$ provoca un incremento della ventilazione molto maggiore di quello provocato da riduzioni del pH ematico. Un aumento della $p\text{CO}_2$ di 1 mmHg (2.5%) determina un incremento della ventilazione di 2l/min (circa il 40%)

L'effetto della CO_2 sulla ventilazione è potente in condizioni acute, ma si riduce a circa un quinto, in condizioni croniche (effetto legato all'aumento di HCO_3^- nel liquor).

Chemocettori periferici

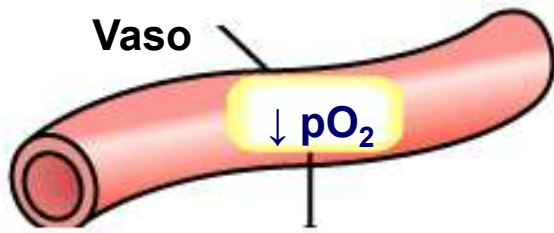


Cellule accoppiate elettricamente con caratteristiche simili ai neuroni del SNP

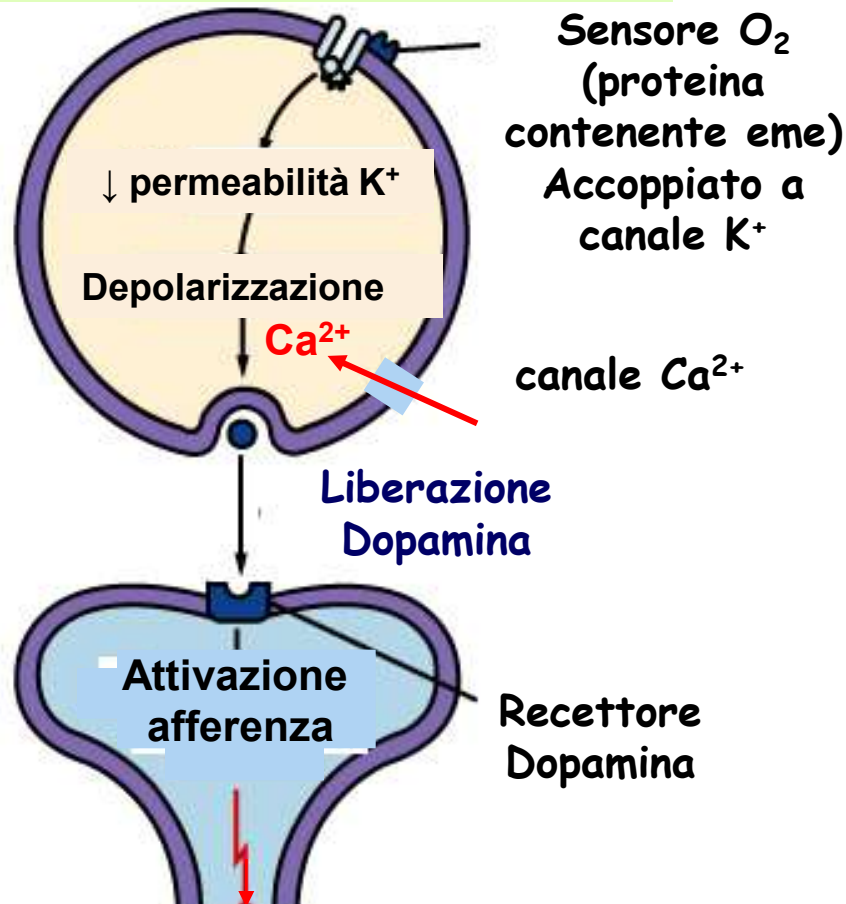
Perfusi da collaterali dell'arteria occipitale (carotidei) e dell'aorta (aortici) con flusso elevatissimo (2l/min/100 gr)

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 attivata dai chemocettori periferici è meno potente di quella dipendente dai chemocettori centrali, anche se la stimolazione di quelli periferici è molto più rapida di quella dei centrali.



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 glomiche sono esposte alla pO₂ arteriosa, e riescono quindi a rilevarne la minima variazione. Le fibre afferenti sono già attive per pO₂ 95-100mmHg

La risposta all'ipossia è mediata dalla desaturazione del sensore per l'O₂ che provoca chiusura del canale K⁺. Depolarizzazione → ingresso Ca²⁺ → rilascio Dopamina → aumento frequenza di scarica delle fibre afferenti.

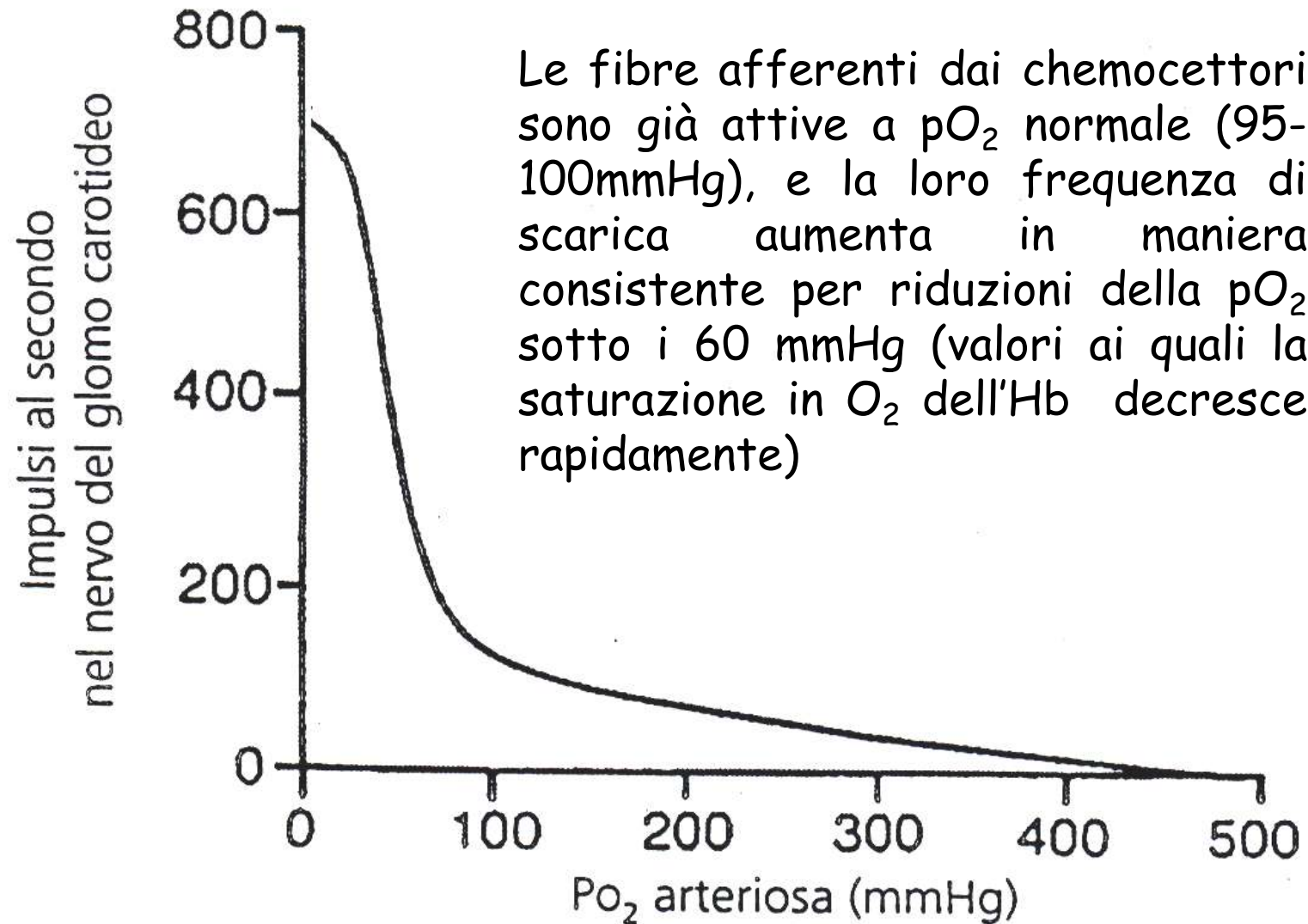
Meccanismo di attivazione dei chemocettori periferici da parte dell'ipercapnia e acidosi

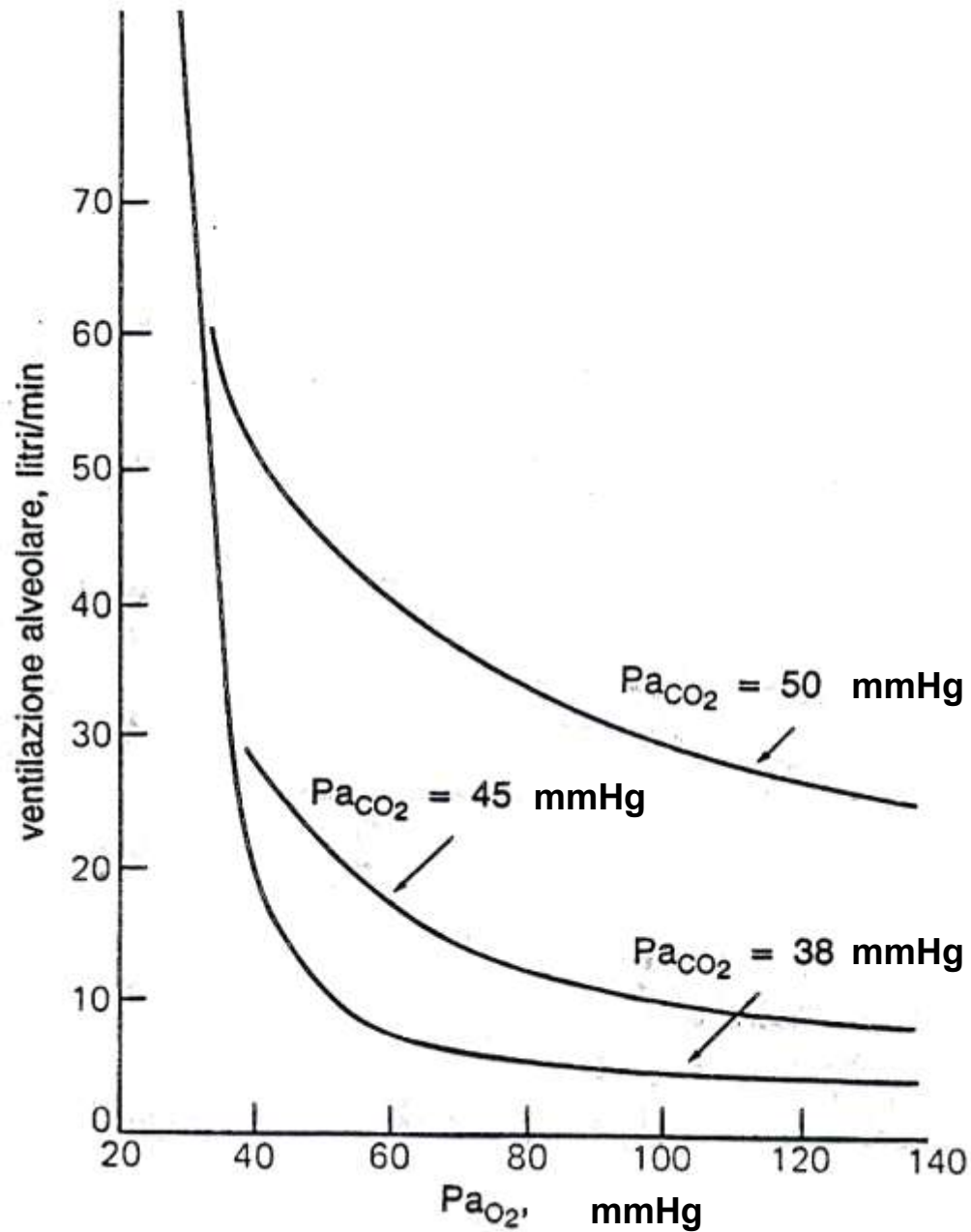
Le cellule glomiche sono attivate anche da aumenti di $p\text{CO}_2$ e diminuzioni di pH, che determinano chiusura dei canali K^+ sensibili alle modificazioni del pH intracellulare.

- In seguito ad aumenti di CO_2 ematici, l'abbassamento del pH intracellulare è conseguenza dell'ingresso di CO_2 nella cellula.
- In seguito a diminuzioni del pH ematico, l'abbassamento del pH intracellulare è conseguenza della stimolazione di scambiatori acido-base (esempio $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) che promuovono l'ingresso di H^+ nella cellula.

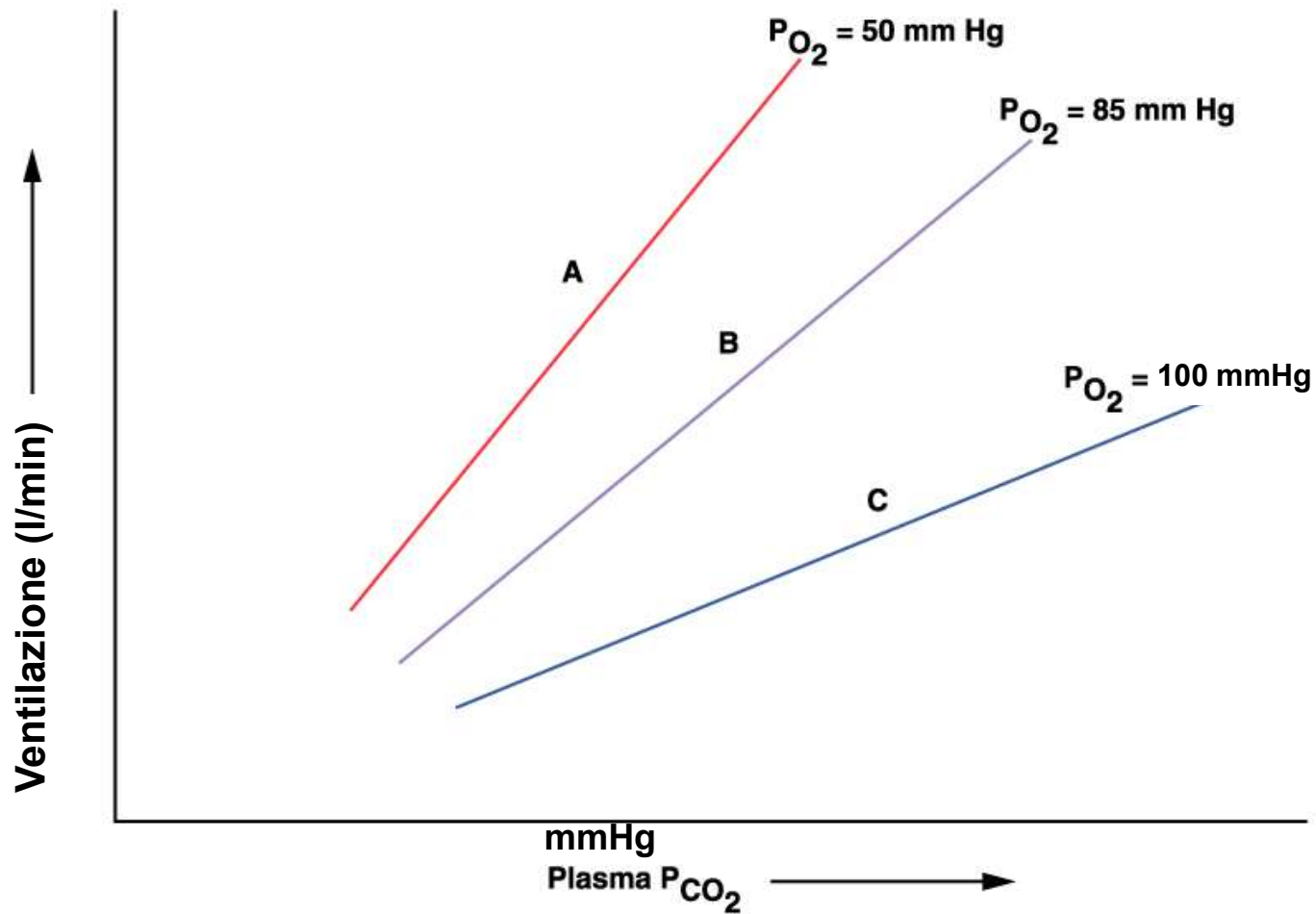
E' stato anche proposto che la diminuzione del pH intracellulare attivi lo scambiatore Na^+/H^+ con conseguente inversione dello scambiatore $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ed aumento del Ca^{2+} intracellulare, a cui segue maggior rilascio di dopamina

Modalità di scarica delle fibre afferenti dai chemocettori

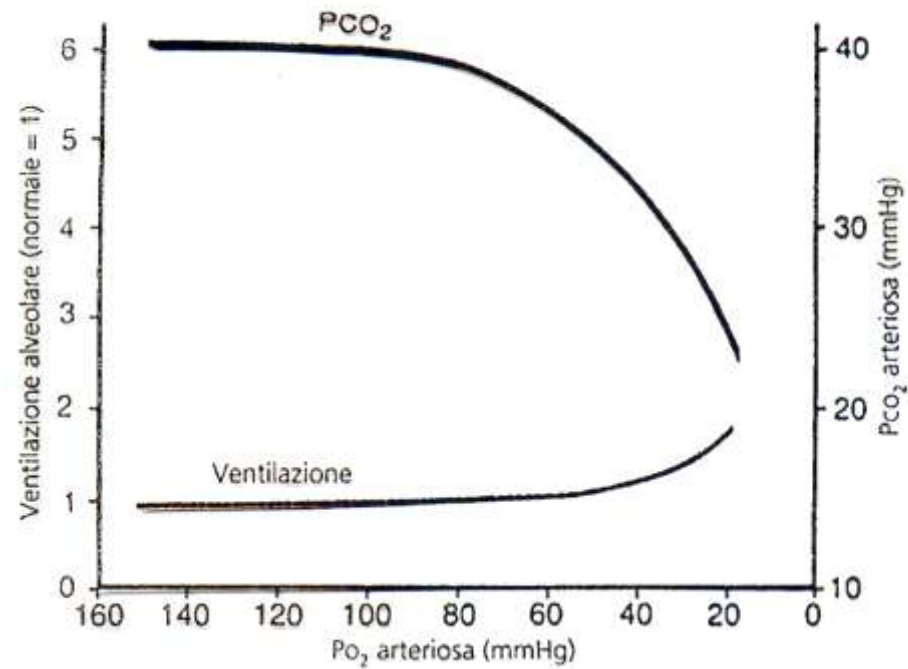




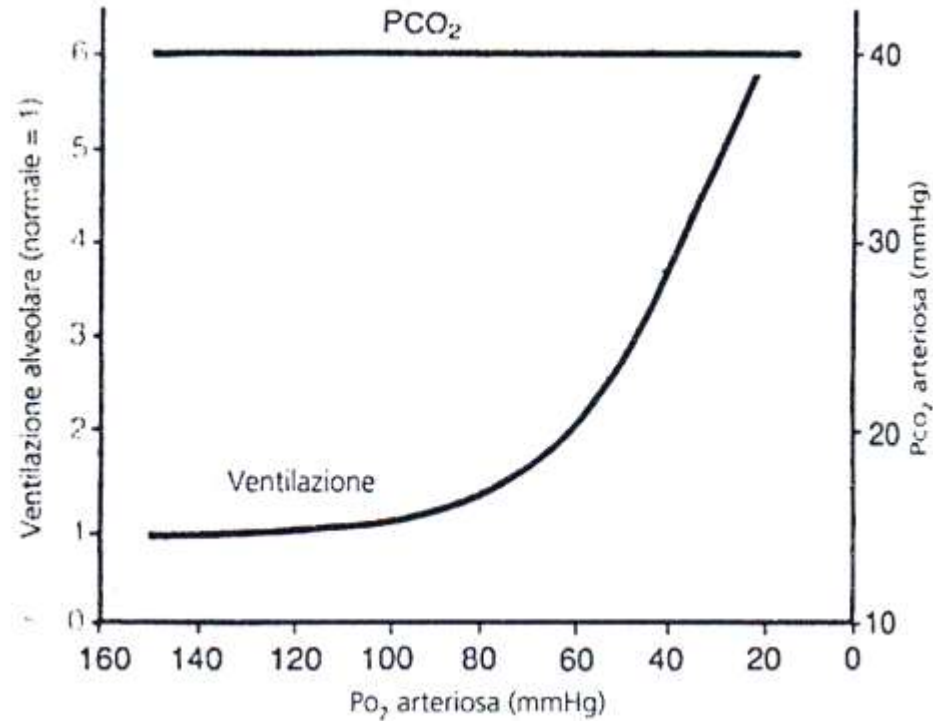
L'aumento di ventilazione provocato dalla diminuzione di pO_2 è incrementato dal contemporaneo incremento di pCO_2 e riduzione di pH.



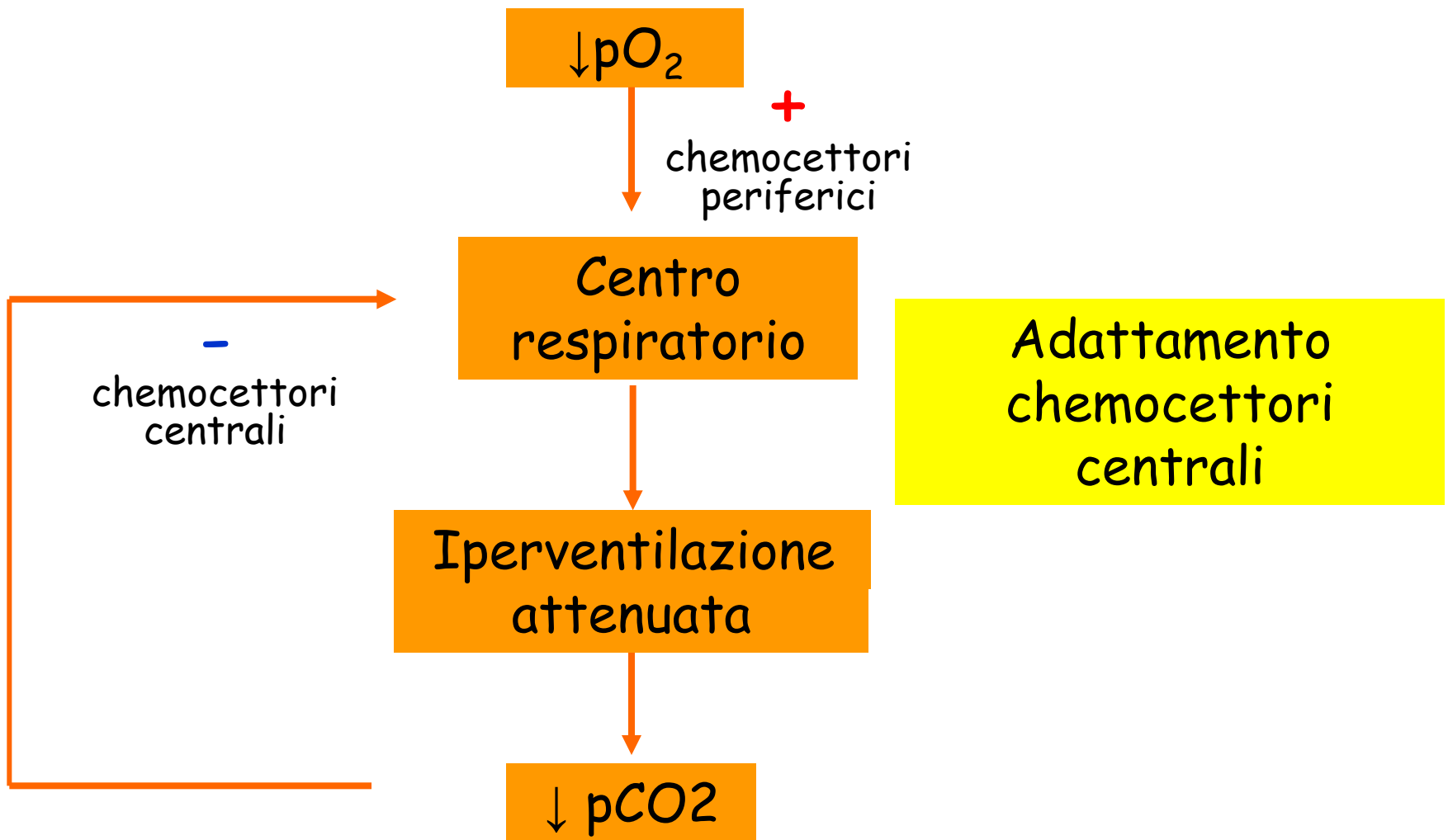
L'aumento di ventilazione provocato dall'aumento di pCO_2 è incrementato dalla contemporanea riduzione di pO_2 .



- Incremento di ventilazione, provocato da diminuzione della pO_2 arteriosa, in caso di contemporanea riduzione della pCO_2



- Incremento di ventilazione, provocato da diminuzione della pO_2 arteriosa, se la pCO_2 è mantenuta costante



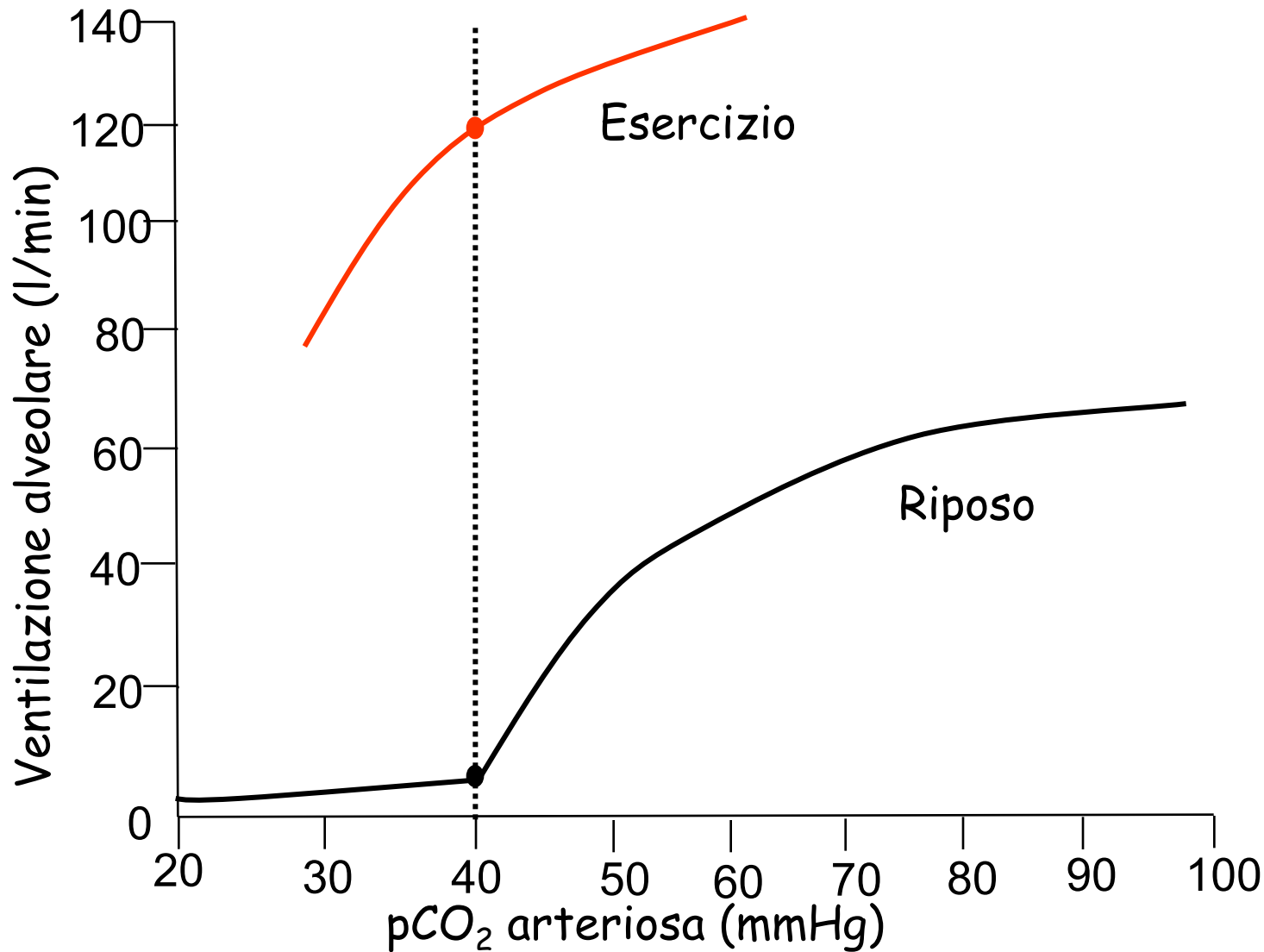
- In **condizioni acute**, l'iperventilazione, attivata da $\downarrow pO_2$ è frenata, a livello centrale, dall'effetto inibitorio provocato dalla $\downarrow pCO_2$ conseguente all'iperventilazione
- In **condizioni croniche** (adattamento del chemocettore centrale), l'effetto inibitorio della $\downarrow pCO_2$ perde efficacia, consentendo una maggiore risposta ventilatoria alle $\downarrow pO_2$ (**acclimatazione ad alta quota**).

Le risposte ventilatorie all'esercizio

La ventilazione aumenta, durante l'esercizio fisico, prima che la composizione chimica del sangue possa cambiare.

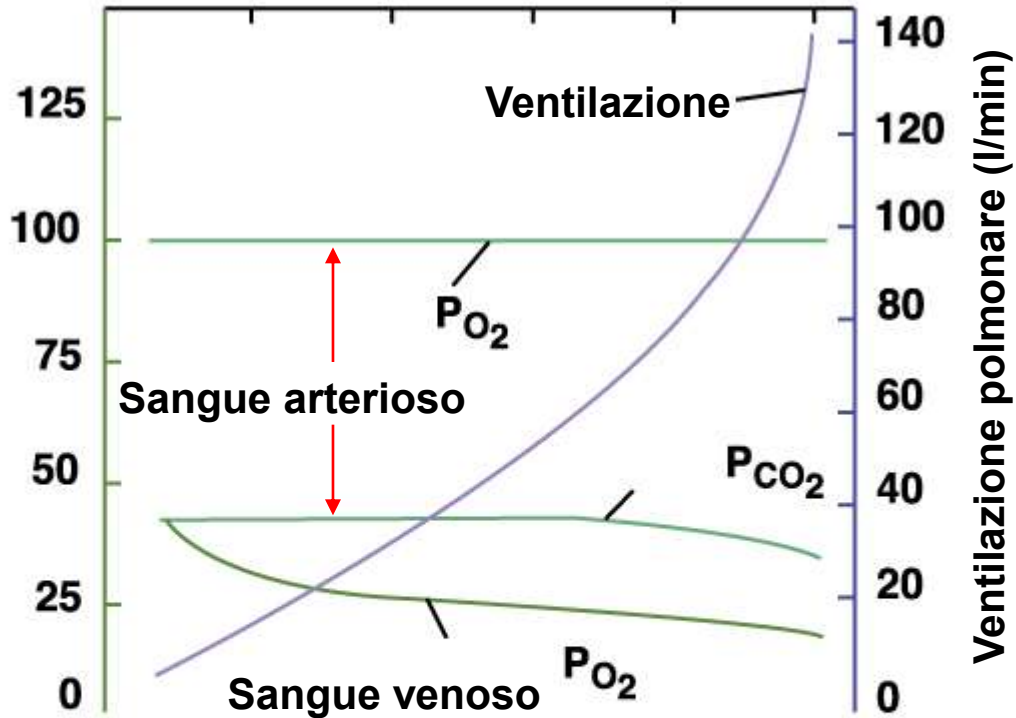
Questo aumento è il risultato dell'attivazione dei centri respiratori da parte di:

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

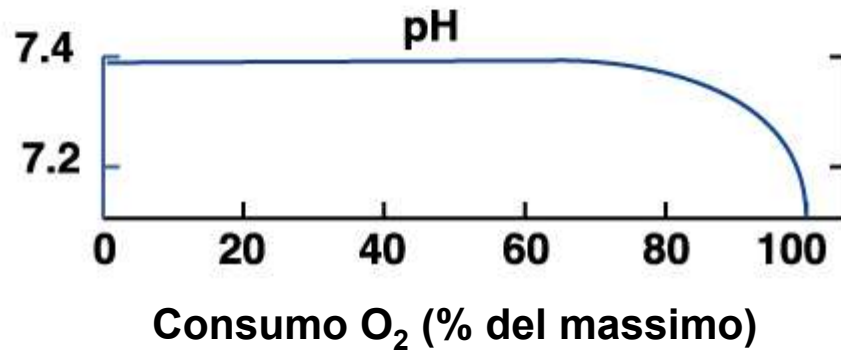


Durante l'esercizio fisico intenso, il fattore neurogeno sposta la curva pCO_2 /ventilazione di oltre 20 volte verso l'alto, in modo da compensare esattamente l'aumentato consumo di O_2 e produzione di CO_2 , e mantenere la pCO_2 arteriosa al valore normale (40 mmHg).

Pgas (mmHg)



pH

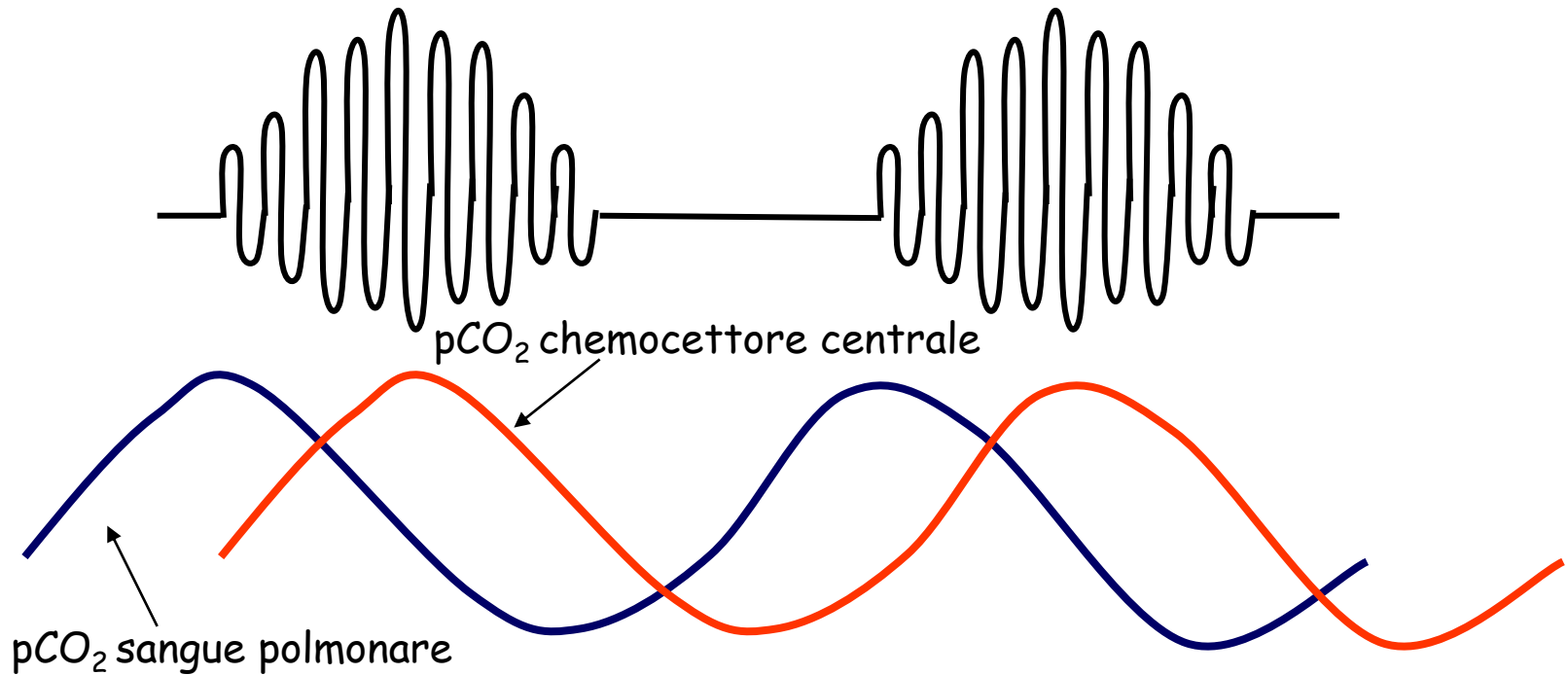


La ventilazione aumenta con l'aumento dell'esercizio, mentre pO_2 , pCO_2 e pH arteriosi non variano. Quando il consumo di O_2 raggiunge l'80% del massimo, il pH si riduce e il rapido incremento di ventilazione determina riduzione della pCO_2 arteriosa.

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
- **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 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 un'eccessiva inibizione del centro respiratorio fino all'arresto del respiro (apnea)