

I meccanismi di controllo della respirazione devono:

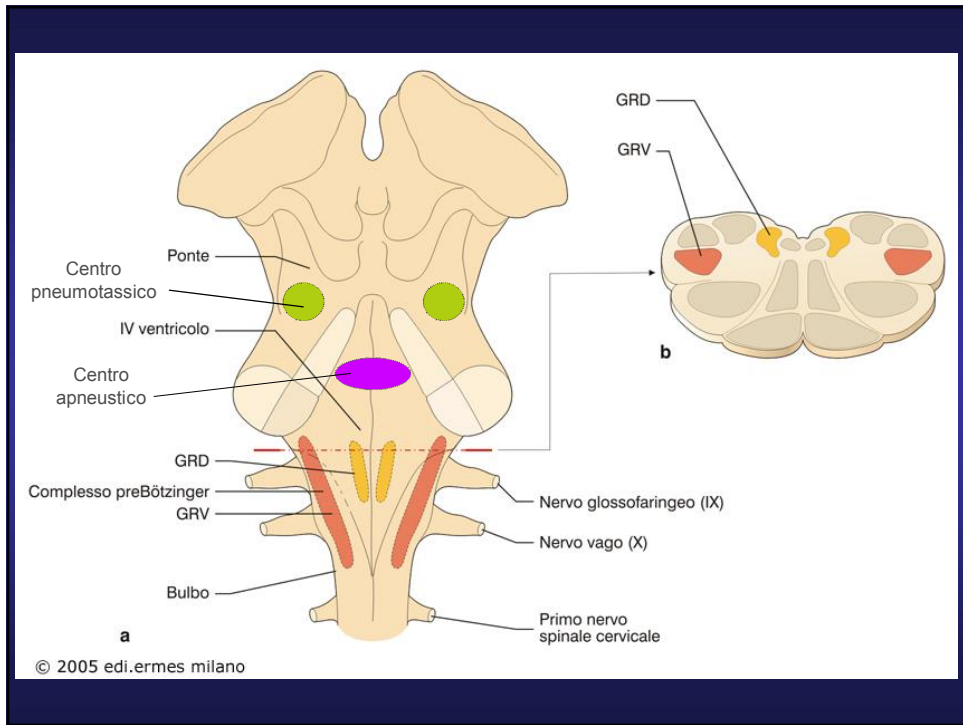
- Fornire lo schema motorio responsabile del ritmo automatico, che porta alla contrazione ordinata dei differenti muscoli respiratori
- Rispondere alle richieste metaboliche (cambiamenti P_{O_2} e P_{CO_2} ematiche) e al variare di condizioni meccaniche (cambiamenti della postura)

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 (glomuli 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.



Vaghi intatti	Vaghi sezionati

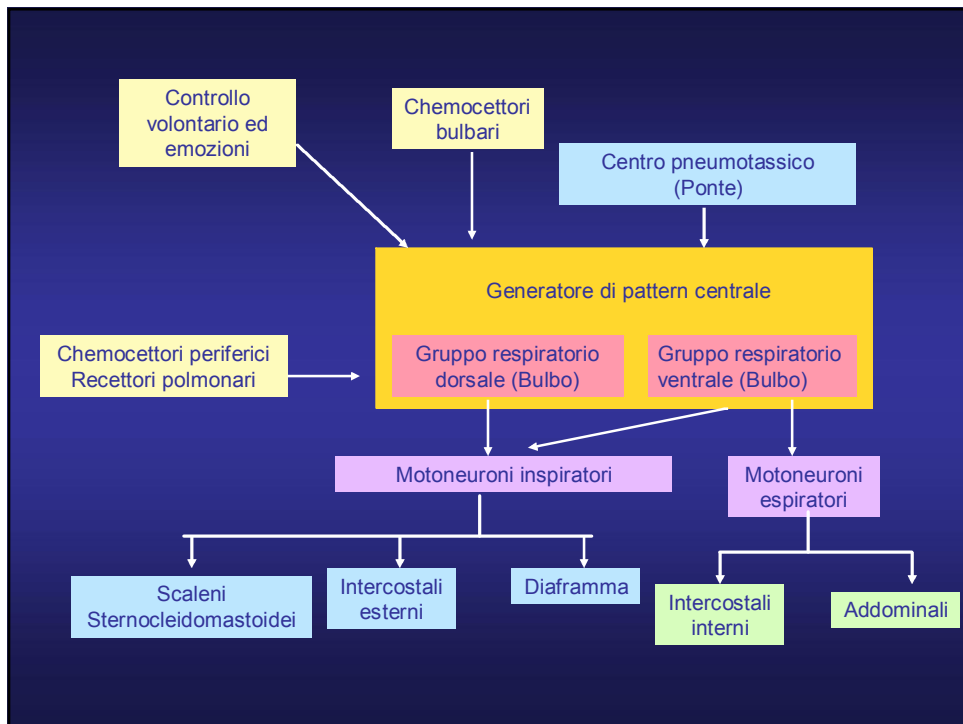
Ponte
 Bulbo
 Midollo spinale

Gruppo respiratorio pontino
 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

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

© 2005 edi.ermes milano



I neuroni inspiratori ed espiratori sono divisibili in:

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

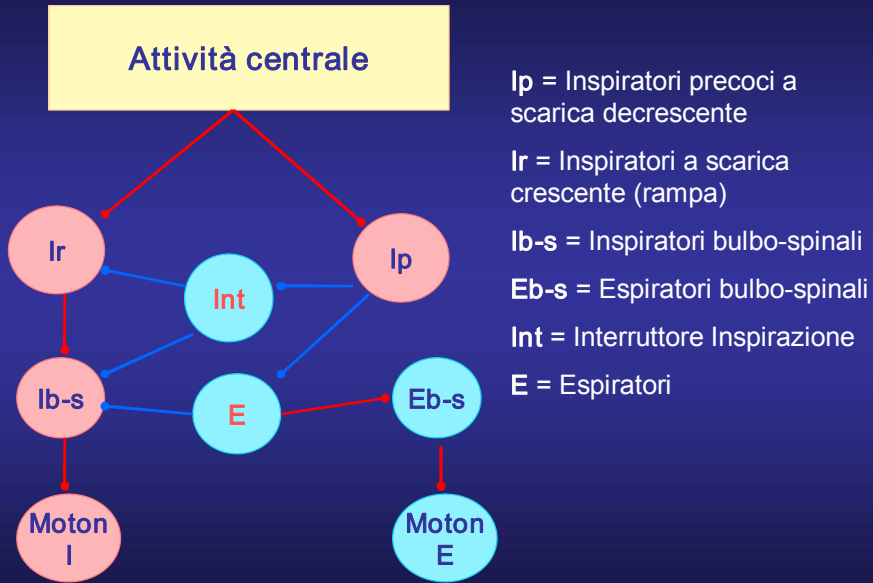
Propriobulbari (in base alla modificazione di frequenza di scarica durante il ciclo respiratorio):

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

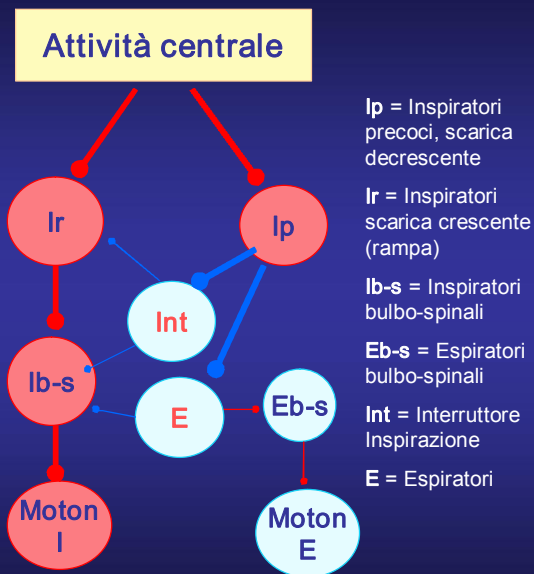
Bulbo-spinali

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

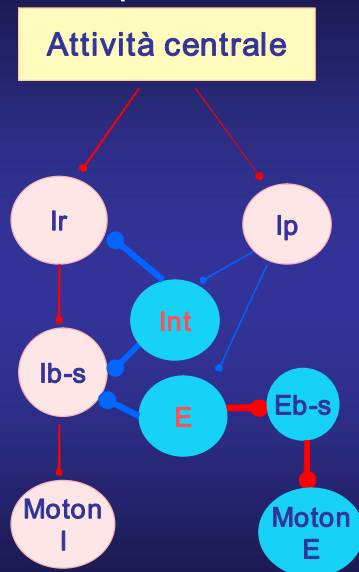
Organizzazione rete neuronale respiratoria

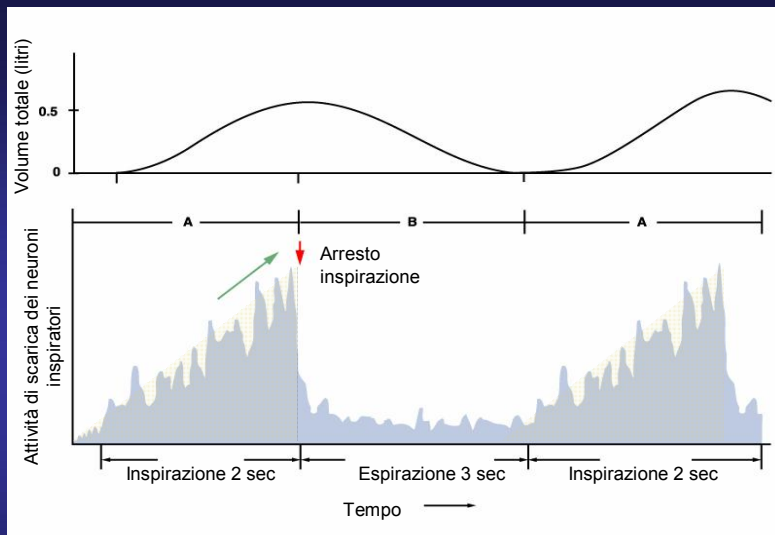


Inspirazione



Interruzione inspirazione Espirazione





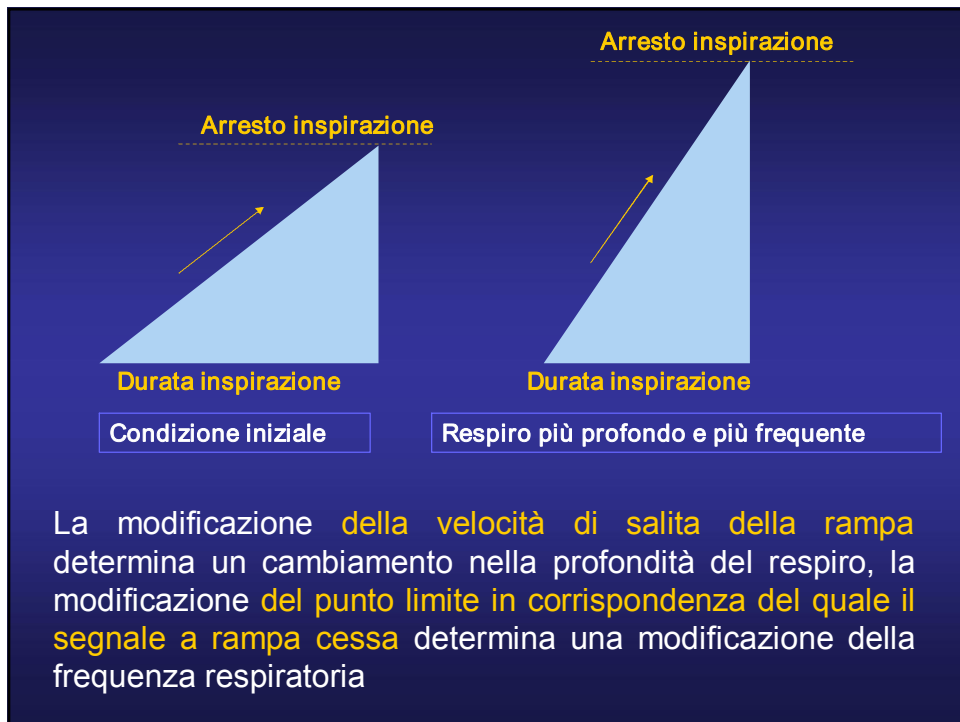
Durante l'inspirazione l'attività di scarica dei neuroni inspiratori aumenta costantemente (**segnale a rampa**) e poi cessa bruscamente per 3 sec, causando l'espiazione. La cessazione del segnale a rampa è operata da interneuroni interruttore.

Controllo segnale a rampa:

- **Regolazione della velocità di salita della rampa.** 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

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



Modulazione vagale dell'attività respiratoria

- Afferenze dalle vie aeree superiori
- Afferenze polmonari

Recettori 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 (recettori J)**, 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:

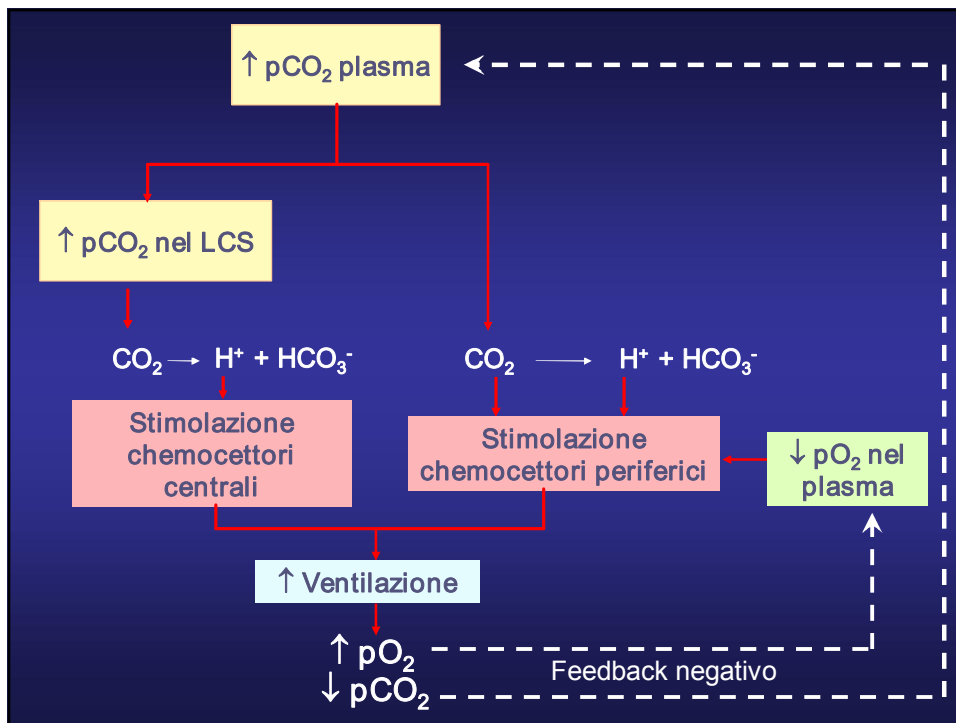
Neuroni situati bilateralmente al di sotto della superficie ventro-laterale del bulbo

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

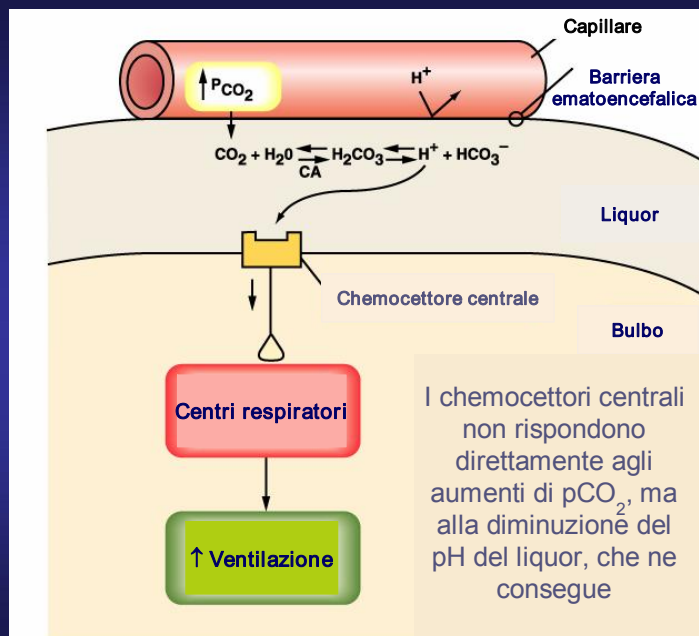
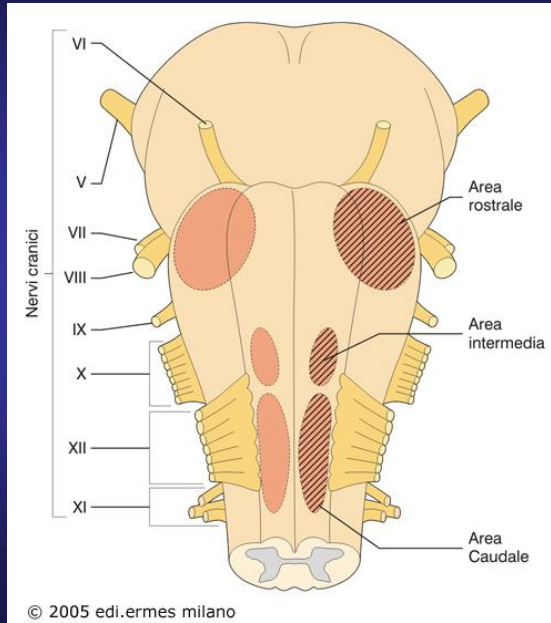
Chemocettori periferici:

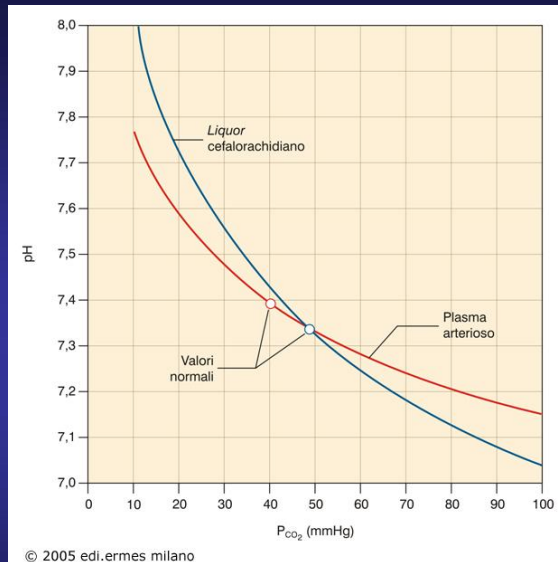
Glomi aortici e carotidei

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

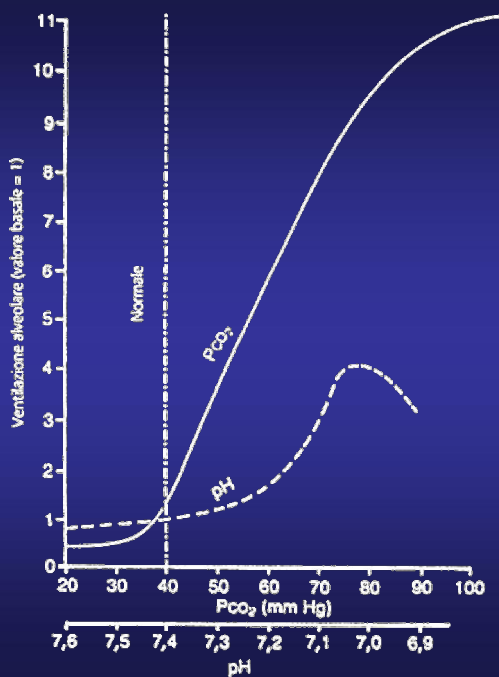


Chemocettori centrali





Nel liquor è presente una concentrazione di proteine minore rispetto al plasma. La riduzione del pH, per aumenti della $p\text{CO}_2$ 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)

Globo aortico e carotideo 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 mediata dai chemocettori periferici è molto meno potente di quella mediata dai chemocettori centrali, ma la stimolazione dei chemocettori periferici si attua molto più rapidamente di quella dei centrali.

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

Se non c'è O_2 combinato con il sensore i canali K^+-O_2 si chiudono

Sensore O_2 (proteina contenente eme) Accoppiato a canale K^+

\downarrow permeabilità K^+

Depolarizzazione

canale Ca^{2+}

Liberazione Dopamina

Attivazione afferenza

Recettore Dopamina

Segnale afferente ai centri respiratori per modificare la ventilazione

A causa del flusso ematico elevato (2l/min/100gr tessuto) le cellule glomiche sono esposte continuamente alla pO_2 arteriosa, e riescono quindi a rilevarne la minima variazione.

La risposta all'ipossia è mediata dalla desaturazione del sensore per l' O_2 che provoca la chiusura del canale K^+

La diminuita permeabilità della membrana al K^+ determina depolarizzazione, a cui segue apertura dei canali voltaggio dipendenti per il Ca^{2+} e liberazione di dopamina

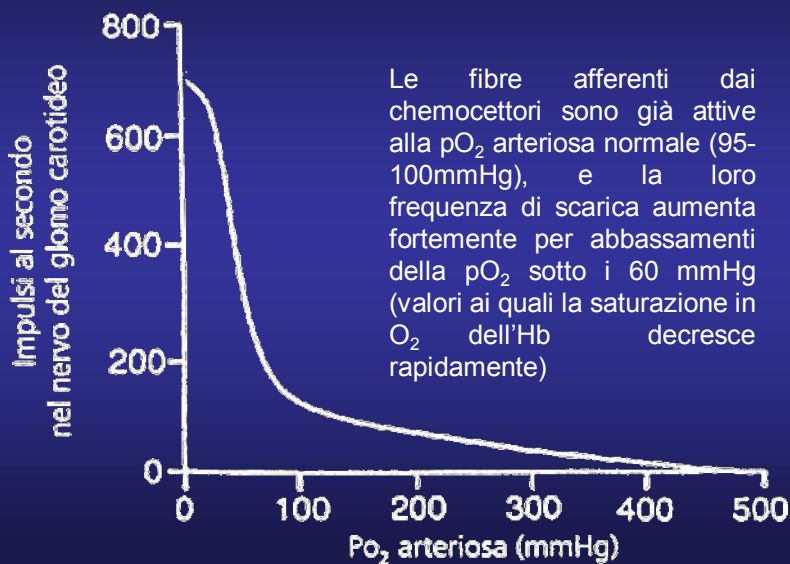
Meccanismo di attivazione dei chemocettori periferici da parte dell'ipercapnia e acidosi

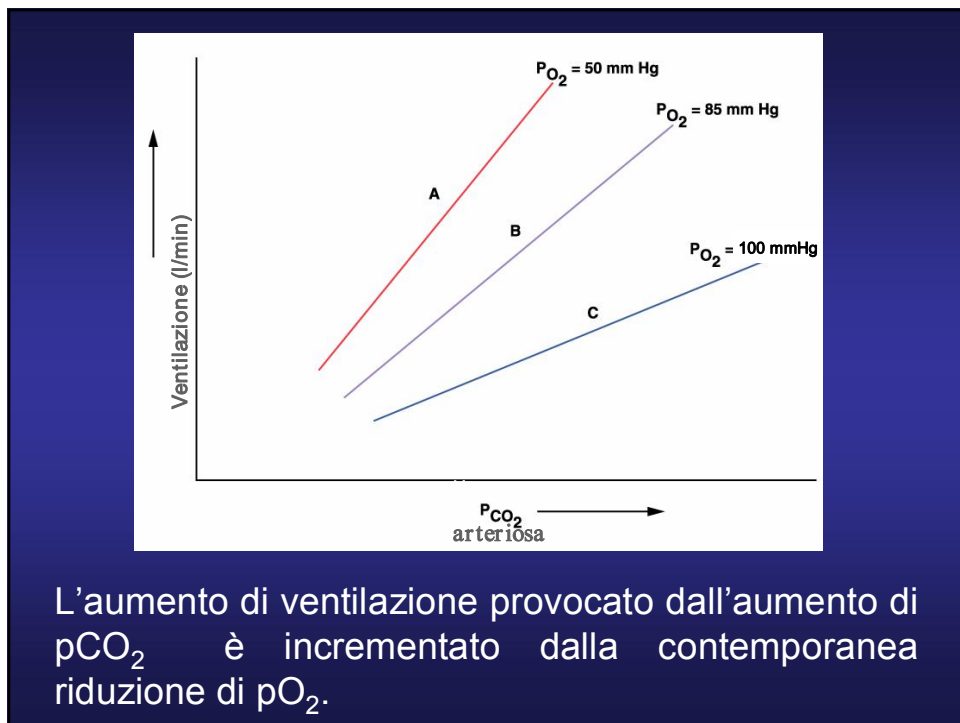
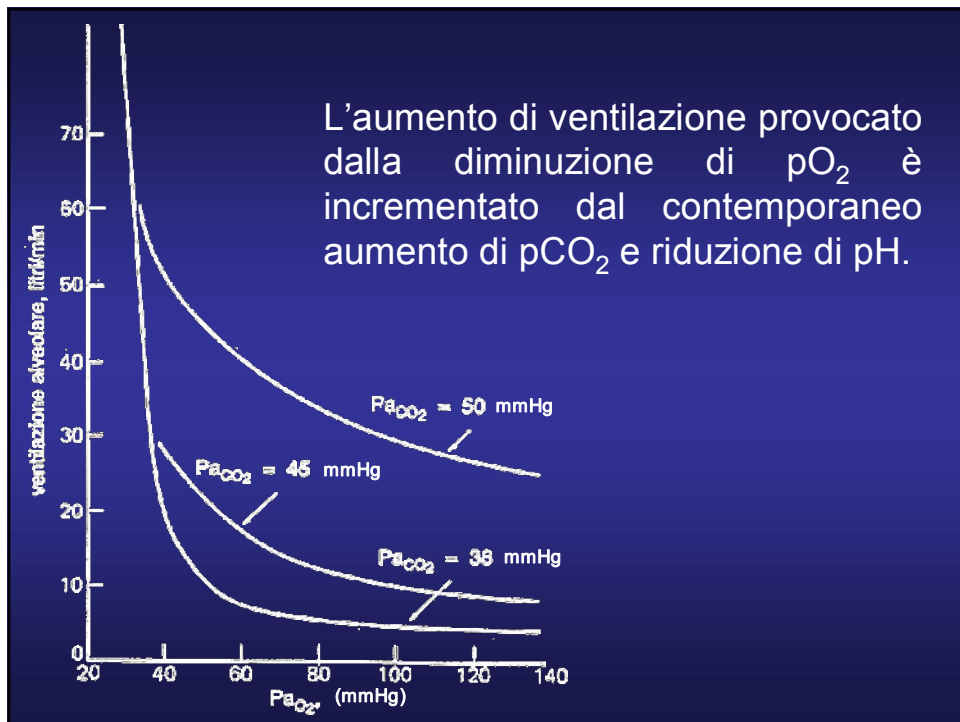
Anche l'aumento di $p\text{CO}_2$ e la diminuzione del pH attivano le cellule glomiche, provocando chiusura dei canali K^+ in seguito a modificazioni del pH intracellulare.

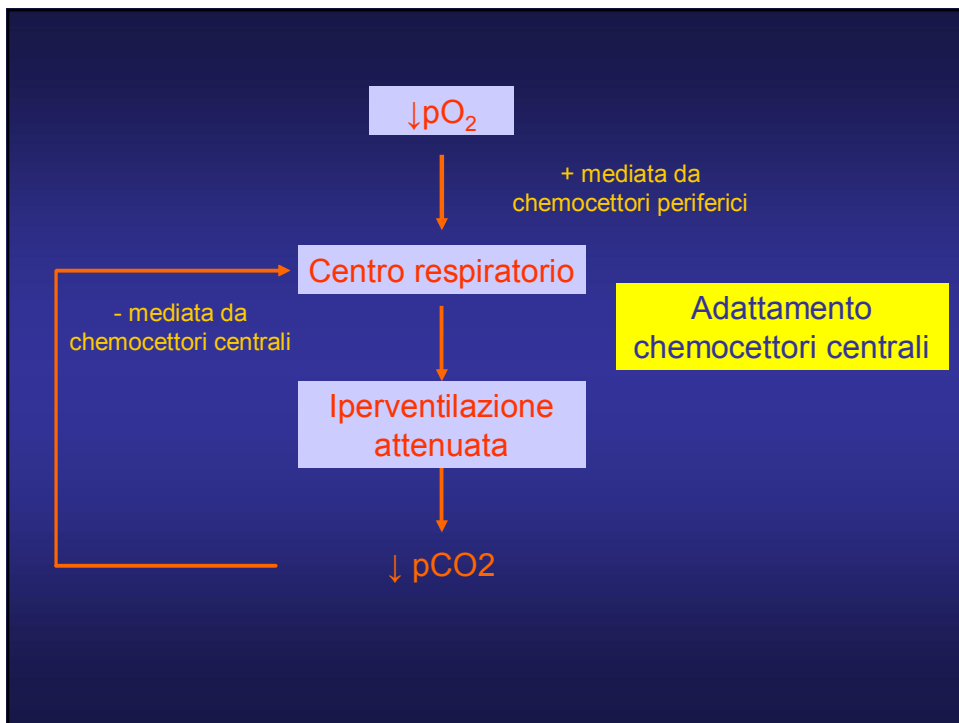
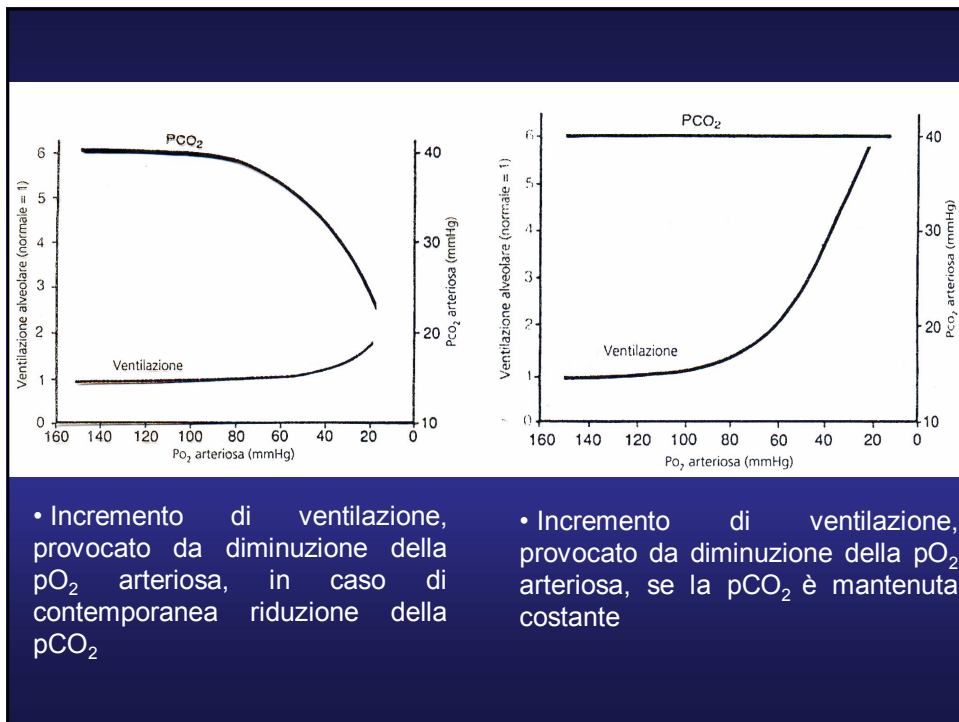
- In seguito a ipercapnia, CO_2 entra nella cellula e abbassa il pH
- In caso di acidosi extracellulare vengono stimolati gli scambiatori acido-base (esempio $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$) che abbassano il pH intracellulare

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







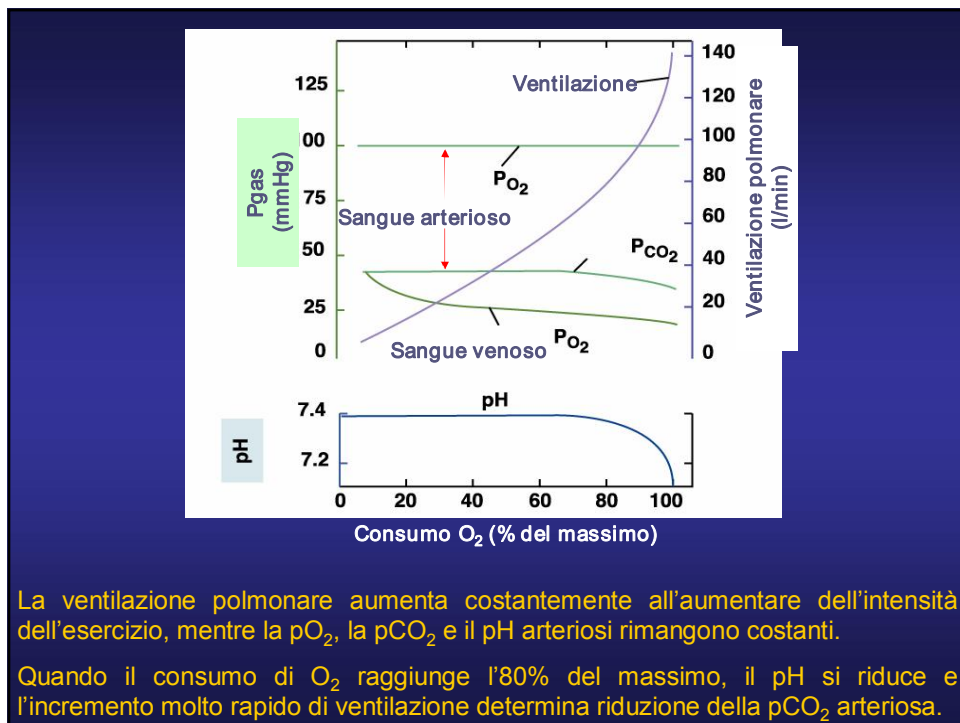
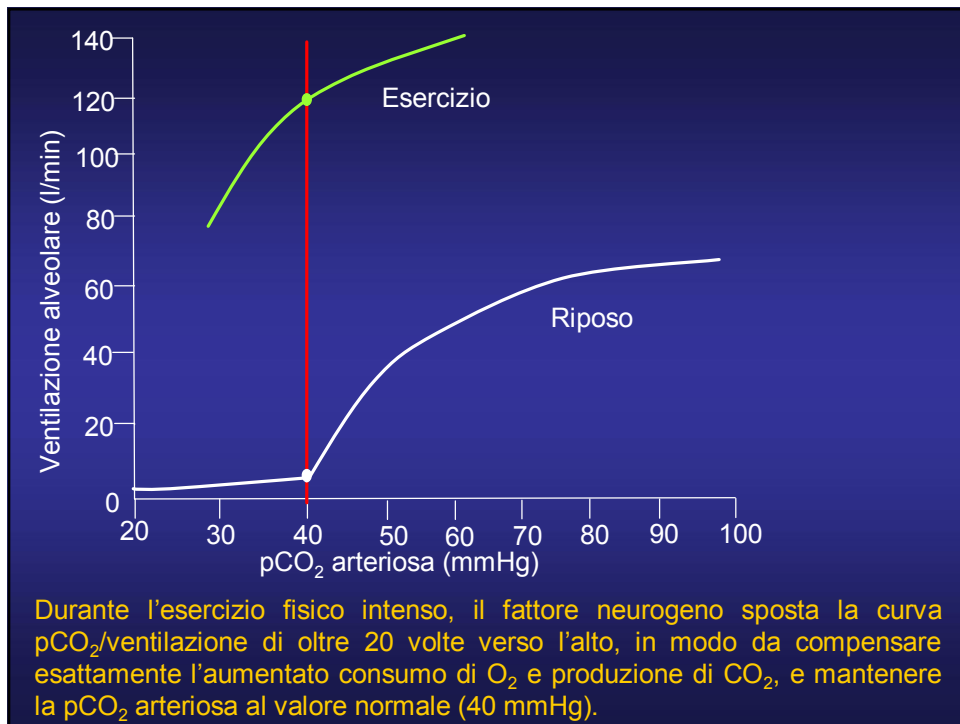
- In **condizioni acute**, l'iperventilazione, attivata dalla riduzione di pO_2 arteriosa, è frenata, a livello centrale, dall'effetto inibitorio che ha la diminuzione di pCO_2 conseguente all'iperventilazione
- In **condizioni croniche** (adattamento del chemocettore centrale), l'effetto inibitorio della riduzione di pCO_2 perde efficacia, consentendo una maggiore risposta ventilatoria alle riduzioni di pO_2 (acclimatazione ad alta quota).

Le risposte ventilatorie all'esercizio

L'aumento di ventilazione, in caso di esercizio fisico, si verifica prima del cambiamento della composizione chimica del sangue.

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

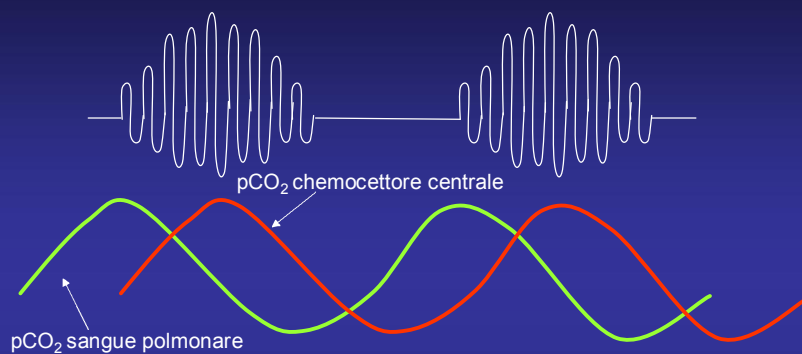
- Segnali anticipatori dalla corteccia motoria
- Segnali da propriocettori articolari e muscolari durante l'attività fisica



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 iperventilazione seguiti da periodi di apnea.

Apnea, ↑ pCO₂, iperventilazione ritardata

Iperventilazione, ↓ pCO₂, in ritardo eccessiva inibizione del centro respiratorio fino all'arresto del respiro (apnea)