

# FISIOLOGIA DEL SISTEMA RESPIRATORIO 3

Lezione 9

21/05/18

Argomenti:

- Controllo nervoso e chimico della respirazione

## CONTROLLO NERVOSO E CHIMICO DELLA RESPIRAZIONE

### 1. Controllo delle pressioni parziali

Innanzitutto bisogna considerare che dal rapporto ventilazione-perfusione dipendono le pressioni parziali di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>.

**Nel circolo polmonare la riduzione della pO<sub>2</sub> porta ad una vasocostrizione:** viene deviato il flusso verso gli alveoli più ventilati per garantire i valori regolari della pressione dei gas respiratori.

Questa risposta locale viene esercitata parallelamente su due fronti: sui vasi (arteriole) e a livello dei bronchioli, ma il punto di partenza è per entrambi la pressione parziale dei gas. In caso di alveolo ipoventilato abbiamo ridotta pO<sub>2</sub> e aumentata pCO<sub>2</sub> e si ha vasocostrizione dei capillari del circolo polmonare, mediata da una aumentata attività della muscolatura liscia di queste arteriole, che tra tutti i vasi sono quelle che hanno una componente muscolare percentualmente superiore.

Il muscolo liscio della parete dei vasi viene stimolato, probabilmente tramite l'aumento dei livelli di inositolo-3-fosfato (elevati nella muscolatura di questi vasi). Quando IP<sub>3</sub> aumenta all'interno della cellula, va a liberare calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico, potenziando l'attività contrattile del muscolo liscio di questi vasi. Si ha dunque vasocostrizione e si riduce la perfusione degli alveoli ipoventilati (risposta locale). Nello stesso tempo, sempre le stesse variazioni delle pressioni dei gas innescano un effetto sulla muscolatura liscia a livello dei bronchioli. L'obiettivo di questa risposta è quello di produrre un aumento della ventilazione, quindi a livello della muscolatura liscia dei bronchioli si osserva l'effetto opposto: si ha una ridotta attività muscolare, di conseguenza **otteniamo broncodilatazione con conseguente aumento della ventilazione** perché diminuiscono le resistenze del tratto respiratorio (esattamente al contrario di quello che succede nel tratto circolatorio dove abbiamo un aumento delle resistenze).

### 2. Controllo della ventilazione

La ventilazione e gli atti respiratori sono automatici ma hanno anche una componente volontaria (respirazione forzata). Quindi nel controllo della ventilazione ci sarà una componente che riguarda il controllo automatico del respiro e una componente che riguarda il controllo volontario. Ci sono, inoltre, una serie di strutture centrali e periferiche che aiutano il controllo della ventilazione, sentendo le variazioni delle pressioni dei gas respiratori. Queste strutture periferiche sono connesse alla struttura bulbare centrale in cui risiede la ritmogenesi del respiro, e attraverso la comunicazione a rete di queste strutture avviene il controllo della ventilazione.

Su questa base viene operata un'altra suddivisione, parlando di controllo **nervoso** oppure di controllo **chimico**, che interagiscono tra loro. Per controllo nervoso prenderemo in considerazione le strutture nervose centrali dove avviene la ritmogenesi. Del controllo chimico fanno parte quelle strutture (chemocettori) periferiche o centrali che captano le variazioni dei gas respiratori nel sangue e partecipano alla modulazione della ventilazione.

Le varie strutture che vengono prese in considerazione sono:

- **Centri respiratori:** differenti nuclei in bulbo e ponte, che generano e modificano il ritmo respiratorio di base.
- **Chemocettori centrali:** superficie ventro-laterale del bulbo
- **Chemocettori periferici:** glomo aortico (arco aortico) e glomo carotideo (nella biforcazione della carotide)
- **Meccanocettori polmonari:** sentono il livello di espansione polmonare e partecipano a definire il termine dell'inspirazione e l'innesco dell'espirazione.

### 3. Gruppi respiratori

Vi sono in figura due tipologie di gruppi respiratori:

- **Gruppo respiratorio ventrale (GRV, in verde)**
- **Gruppo respiratorio dorsale (GRD, in rosso)**

I due gruppi partecipano quasi per il 100% al processo inspiratorio, diverse tipologie di neuroni e si differenziano anche perchè:

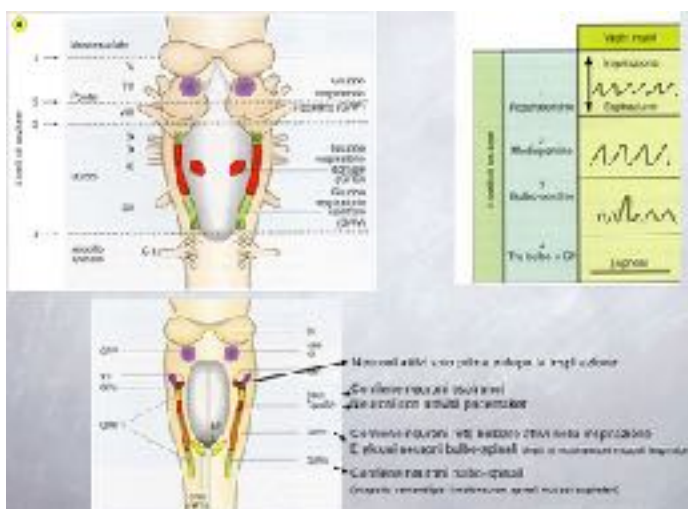
- GRD è prettamente **inspiratorio**, costituito da un gruppo di neuroni omogeneo (con
- GRV ha componenti miste, espiratorie, inspiratorie e pacemaker, perchè qui risiedono i neuroni responsabili della ritmogenesi.

Tra questi due gruppi esiste un'inibizione e un'innervazione reciproca. GRD proietta ai motoneuroni che innervano i muscoli inspiratori (diaframma e mm. intercostali) a livello spinale. GRV proietta ai motoneuroni espiratori (mm. addominali).

A livello del ponte esistono altre popolazioni di neuroni organizzati nel **gruppo respiratorio pontino (GRP, in blu)**, che comprende due centri: apneustico e pneumotassico, e attraverso questi opera una modulazione della ventilazione agendo sul bulbo. Infatti, mentre il bulbo ha un'azione determinante nella ritmogenesi, e quindi nella ventilazione, il ponte opera una semplice azione di regolazione.

Sono inoltre visibili i chemocettori aortici, carotidei, meccanocettori e recettori da stiramento polmonare localizzati a livello del tratto respiratorio, piuttosto che chemocettori centrali; tutte queste strutture creano delle connessioni a livello del centro del GRD, che gestisce la ritmogenesi.

Nella figura a lato si può evidenziare quello allungato è il GRV, quello tondeggiante è il GRD. La differenza di colore all'interno del GRV identifica la parte inspiratoria e la parte espiratoria, dunque i neuroni che lo caratterizzano. La parte caudale del GRV (verde) è caratterizzata da neuroni espiratori, così come la parte più superiore del gruppo, mentre la parte centrale è inspiratoria così come il GRD.



avviene all'interno dei neuroni inspiratori pacemaker nel complesso pre-Botzinger, che fa parte dell'area inspiratoria del GRV. Il CBot (**complesso Botzinger**) fa invece parte dell'area espiratoria. E' importante considerare che il ponte non è essenziale per la genesi della respirazione, ma è essenziale per la sua modulazione. Il bulbo invece innesca la respirazione.

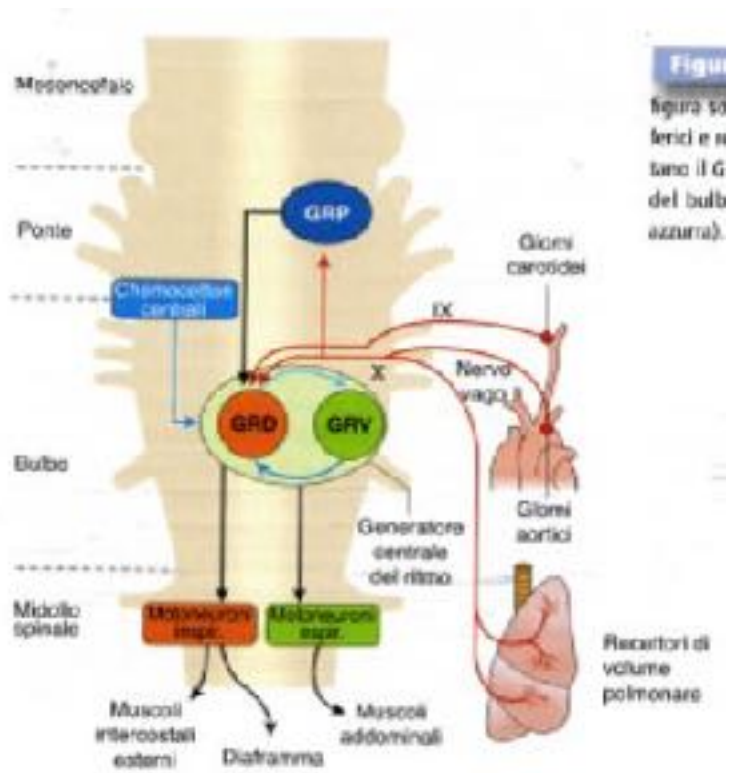


Figura 50  
ferici e n  
tano il G  
del bulbo  
azzurra).

#### 4. Neuroni inspiratori ed espiratori

Il ciclo respiratorio può essere suddiviso in 3 fasi:

1. fase **inspiratoria**;
2. fase **espiratoria E1 (postinspiratoria o preespiratoria)**;
3. fase **espiratoria E2**.

Le famiglie di neuroni a livello dei centri respiratori sono molto numerose.

Se parliamo di neuroni inspiratori, possiamo dire che ne esistono di **precoci** e **tardivi**, entrambi agiscono durante la **fase I del ciclo respiratorio**.

Tra i precoci e i tardivi abbiamo i neuroni che caratterizzano l'atto inspiratorio: i **neuroni inspiratori a rampa**. Essi mostrano un'attività crescente (a rampa) durante il processo inspiratorio. Man mano che l'inspirazione procede, ho un'intensità di attivazione che aumenta gradatamente (formando una vera e propria rampa) dall'inizio fino ad arrivare alla fine dell'inspirazione, dove l'attività di questi neuroni tocca il suo massimo e cessa. Qui parliamo di neuroni inspiratori che proiettano ai motoneuroni spinali dei muscoli inspiratori, e la loro attività dipende da come vengono attivati i neuroni inspiratori a rampa nel nucleo dorsale. Posto che i neuroni dorsali vengono attivati secondo questa modalità, questa rampa la ritrovo anche a livello della contrazione diaframmatica.

A livello dell'inspirazione, i neuroni a rampa sono attivati e la contrazione del diaframma in questo momento è parziale, così come parziale è l'attivazione dei neuroni a rampa. Man mano che procedo nell'inspirazione e l'attività dei neuroni aumenta, il livello di contrazione del diaframma aumenta fino ad arrivare al massimo che coincide con il massimo di attività dei neuroni a rampa. Questa corrispondenza si verifica perché più si aumenta l'attivazione dei neuroni più sono reclutate unità motorie a livello del diaframma.

Quindi: **l'attività a rampa che ritrovo nei neuroni del GRD si riflette sull'attività contrattile dei muscoli effettori per un meccanismo di reclutamento delle unità motorie**.

Tra l'attivazione dei neuroni precoci e tardivi c'è un intero ciclo inspiratorio, occupato dall'attivazione dei neuroni inspiratori a rampa.

Vi è anche la categoria di neuroni postinspiratori o preespiratori, nella fase E1 dell'espirazione.

Anche nella fase espiratoria sono presenti **neuroni a rampa** (espiratori).

Un'altra categoria dei neuroni è quella dei **phase-spanning**, la cui attivazione si osserva a cavallo delle diverse fasi del ciclo respiratorio, ma hanno anche una loro attività durante il resto del ciclo respiratorio.

I **neuroni P o pompa** ricevono l'informazione dell'avvenuta espansione da parte dei recettori di stiramento polmonare. A questi neuroni giungono le varie afferenze periferiche che determinano la fine dell'inspirazione.

#### 5. Centro apneustico e pneumotassico

Si hanno due centri localizzati nel ponte:

- CENTRO APNEUSTICO, il cui ruolo principale è quello di **attivare i neuroni inspiratori**, che sappiamo essere nel GRD, quindi **modula l'attività del GRD**;
- CENTRO PNEUMOTASSICO, che, invece, ha come principale attività quella di **inibire il centro apneustico**.  
Quando si ha un'inspirazione, cioè quando i neuroni inspiratori sono attivi, essi attivano il centro pneumotassico. Quando questo viene attivato, può inibire il centro apneustico, ottenendo l'inibizione del GRD e ponendo fine all'inspirazione. L'assenza dell'attività dei neuroni inspiratori inibisce il centro pneumotassico. Inibendo il centro pneumotassico viene meno l'azione inibitoria di questo sul centro apneustico, che può nuovamente attivare i neuroni del GRD. Si crea dunque un circuito tra i neuroni inspiratori del bulbo e tali strutture pontine.

I neuroni inspiratori funzionano come degli interruttori ON-OFF, per cui dopo che si è avuta la massima attività si scende rapidamente ad un'attività pari a zero dei neuroni a rampa.

Quest'interruzione di attività è determinata da due strutture:

1. il **ponte**, che aiuta a determinare la fine della respirazione attraverso il centro pneumotassico, che inibisce il centro apneustico ed è una delle strutture che viene attivata al culmine della inspirazione;

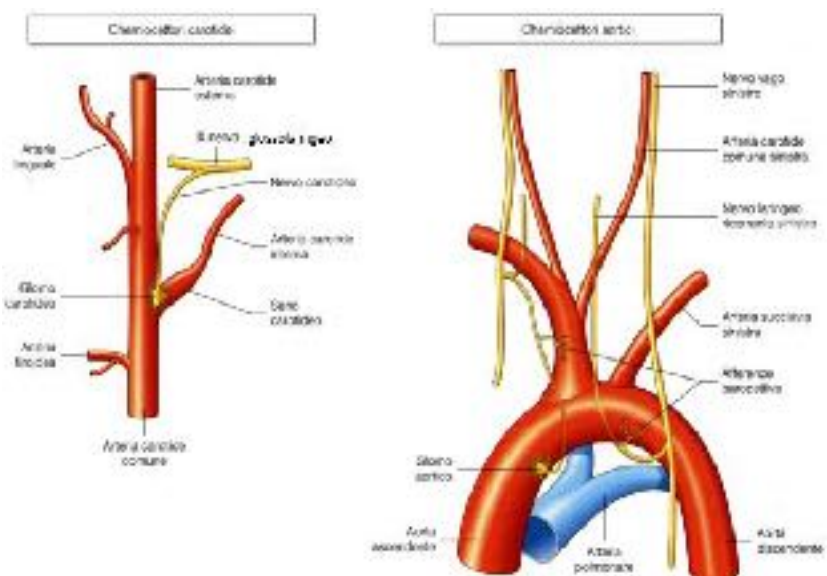
2. le **strutture periferiche** che risentono dei livelli di distensione polmonare, e attraverso le afferenze sul centro apneustico influenzano l'attività dei neuroni inspiratori. Quando queste strutture sono massimamente attivate, operano anche loro un'azione di inibizione sul centro apneustico, inibendo i neuroni inspiratori.

I neuroni inspiratori, quindi, a fine inspirazione vengono immediatamente bloccati sia dal centro pneumotassico, sia per una modulazione innescata dalle afferenze periferiche delle strutture sensibili ai livelli di distensione.

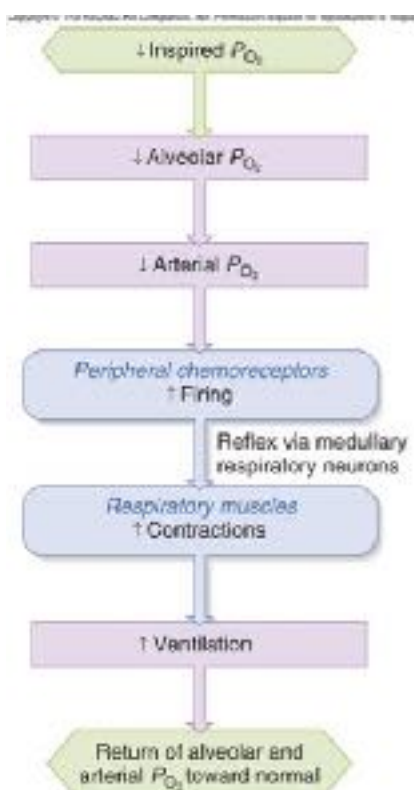
## 6. Strutture periferiche per il controllo della ventilazione

Le strutture periferiche sono:

- **glomero aortico** nell'arco aortico
- **glomi carotidei** nella biforcazione



Con quale meccanismo le cellule glomiche sentono la variazione della pO<sub>2</sub>?



Sulla cellula glomica ci sono dei **canali del potassio** a cui è collegata una piccola struttura eme, quindi in grado di legare O<sub>2</sub>. Quando questa struttura è occupata da O<sub>2</sub>, tale legame è garanzia del fatto che il valore di pO<sub>2</sub> è 100mmHg, ovvero quello del sangue arterioso. Quando pO<sub>2</sub> si abbassa, il gruppo eme sente la mancanza di O<sub>2</sub> e il canale si chiude, depolarizzando la membrana. Come le sinapsi, anche le cellule glomiche hanno delle vescicole contenenti un neurotrasmettitore. A seguito della depolarizzazione, i canali voltaggio-dipendenti del calcio si aprono, consentendo l'ingresso di Ca<sup>++</sup> (più concentrato all'esterno). Viene promossa l'esocitosi del neurotrasmettitore, in questo caso la **dopamina**. Si ha una scarica di potenziali a livello delle fibre nervose che da questi chemocettori (carotidei o aortici) vanno a livello dei centri respiratori bulbari. Quindi, a seguito di una riduzione di pO<sub>2</sub>, viene attivata la ventilazione, ma solo quando si scende **al di sotto dei 60 mmHg**, valore che si ha a 3000 metri di altezza.

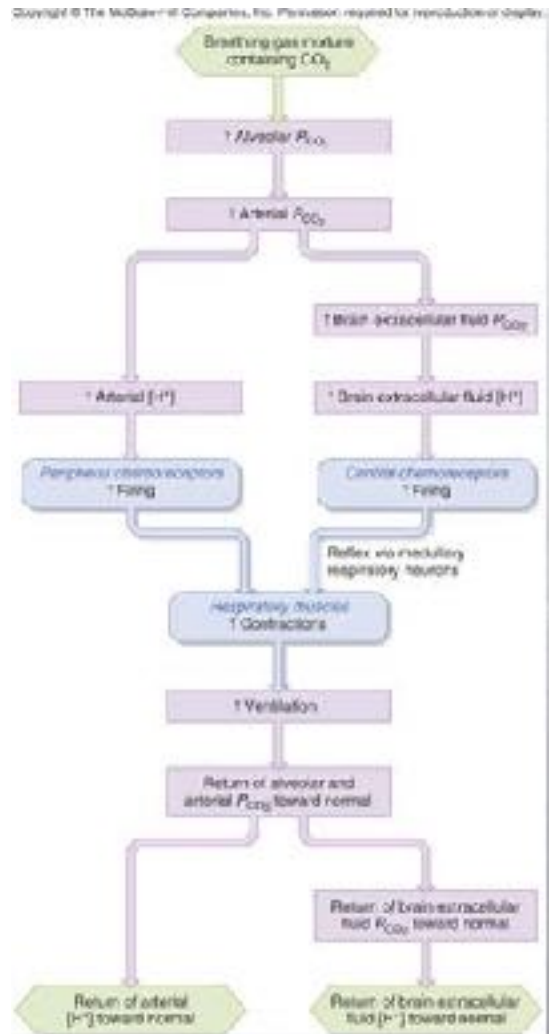
Dunque il controllo regolare e quotidiano della ventilazione a livello dei chemocettori periferici non si basa molto sulla pO<sub>2</sub>, ma si basa maggiormente sulle variazioni della pCO<sub>2</sub>.

La  $p\text{CO}_2$  nel sangue arterioso in condizioni normali ha un valore di 40mmHg. Quando essa aumenta, la ventilazione aumenta quasi linearmente con essa, quindi **bastano piccole variazioni di  $p\text{CO}_2$  per portare grande modulazione della ventilazione**. Questa modulazione della ventilazione dipende da un effetto a livello dei chemocettori periferici che sentono la  $p\text{CO}_2$ , ma anche da un effetto dei chemocettori centrali.

Per il 70% l'aumento della ventilazione dipende dal chemocettore centrale. L'azione di modulazione della ventilazione quotidiana dipende dai valori della  $p\text{CO}_2$  che vengono corretti con la ventilazione, a seguito dell'attività dei chemocettori centrali, che sono prontamente attivi, con la partecipazione dei chemocettori periferici (glomi aortici e carotidei).

I chemocettori *periferici* non sentono direttamente la variazione della  $p\text{CO}_2$ , ma sentono le variazioni di pH a seguito dell'aumento della  $\text{CO}_2$ .

Questo perché la  $\text{CO}_2$  quando aumenta viene idratata e forma l'acido carbonico, che si dissocia subito in  $\text{H}^+$  e  $\text{HCO}_3^-$ .



## 7. Chemocettori centrali

Il chemocettore centrale è localizzato nel bulbo.

La  $\text{CO}_2$  può attraversare la barriera ematoencefalica, diffondendo nel liquido cerebrospinale, dove viene idratata. Succede dunque quello che accadeva nei recettori periferici: **viene sentita la variazione di pH**. Dal chemocettore centrale partono delle fibre nervose che arrivano nel centro respiratorio della ventilazione e viene promossa un'attivazione dei neuroni inspiratori con conseguente aumento della ventilazione. Questo è il meccanismo di controllo che prevale.