

FIZIOLOGIA RESPIRATIEI III

Transportul gazelor respiratorii. Transportul O₂. După ce a străbatut membrana alveolo-capilară și a ajuns în sânge, o mică parte din O₂ se dizolvă fizic în apa plasmatică și cea mai mare parte străbate membrana eritrocitară, combinându-se cu Hb. Forma dizolvată fizic reprezintă în condiții fiziologice un procent mic din cantitatea totală transportată de sânge, dar este importantă funcțional, întrucât se află în schimburi directe cu lichidul interstitial și astfel cu celulele. Cantitatea de O₂ dizolvată în plasmă este direct proporțională cu PAO₂; conform legii lui Henry: la temperatura constantă, cantitatea de gaz dizolvată într-un lichid este direct proporțională cu presiunea lui parțială în faza gazoasă. Coeficientul de solubilitate al oxigenului la (kO₂) 37°C și PaO₂ de 100mmHg este de 0,003mL O₂/100mL sânge/mmHg, așadar în sângele arterial cantitatea de oxigen dizolvat în plasmă este 0,3mLO₂/dL. La un debit cardiac de repaus de 5l/min, oxigenul dizolvat în plasmă este 15ml O₂/min. Cantitatea de oxigen dizolvată în plasmă crește pe măsura ce crește PAO₂, în condițiile în care se respiră oxigen pur în camere hiperbare.

Forma combinată cu Hb reprezintă 95% din cantitatea totală de O₂ transportată de sângele arterial, iar în condiții de efort poate ajunge la 99%. Datorită Fe divalent, Hb se combină foarte rapid cu O₂ (mai puțin de 0,1sec), fiecare dintre cei 4 atomi de Fe²⁺ ai grupărilor hem putând fixa o moleculă de O₂. Fixarea și transportul O₂ de către Hb are loc fără intervenție enzimatică și fără modificarea valenței fierului, fiind un proces de oxigenare și nu de oxidare. În interacția O₂-hem, este vitală proximitatea lanțurilor globinice, histidina fiind aa-ul esențial care se leagă de Fe²⁺ și donează sarcinile negative care stabilizează legătura Fe²⁺ - O₂. Histidina este esențială și pentru transmiterea către restul tetramerului de Hb "informația" despre legarea sau desprinderea unei molecule de O₂ de/de pe Fe²⁺. În absența O₂, histidina ridică atomul de Fe²⁺ cu 0,06nm deasupra planului inelului porfirinic, ceea ce constituie **forma T, tensionată a Hb deoxigenate**.

Când oxigenul se leagă de unul dintre atomii de Fe²⁺, fierul se deplasează înspre inelul porfirinic, coborând cu 0,06nm, ceea ce duce la constituirea **forme relaxate, R, a Hb oxigenate**. În stare relaxată, cu inelul porfirinic în același plan cu atomul de Fe²⁺, molecula de Hb are o afinitate de aprox. 150 de ori mai mare față de starea tensionată. Afinitatea pentru oxigen a Hb este apreciată prin valoarea P₅₀, definită drept PO₂ la care Hb este saturată cu O₂ în proporție de 50%, la 37°C și la pH normal de 7,40 (condiții standard). La om, valoarea P₅₀ este de 26,6 mmHg, cu mari variații observate la subiecții normali și în condiții patologice. Sângele arterial conține aprox. 20mL O₂/100mL, la o saturatie de aprox. 98%, din care 0,3 mL dizolvat în plasmă, iar cel venos conține aprox. 15mLO₂/100mL, la o saturatie de 75%. Rezultă o diferență arterio-venoasă de 5mLO₂/100mL de sânge, care reprezintă oxigenul cedat țesuturilor. La un debit cardiac normal de 5L/min, cantitatea de oxigen cedat la nivel tisular în repaus este de 250mL/min.

Curba de disociere a oxihemoglobinei. Reacțiile chimice reversibile dintre O₂ și Hb sunt definite prin curba de disociere a Hb, care se referă la procentul de saturare a Hb cu O₂. Înscrind într-un sistem de coordonate procentul de saturare a Hb cu O₂ și PO₂ se obține această curbă, **de forma sigmoidală**, cu o pantă abruptă între PO₂ de 10-50mmHg și o parte aproape plată între PO₂ de 70-100mmHg. Forma sigmoidală a curbei de echilibru a Hb este datorată faptului că atât fixarea cât și eliberarea O₂ de către Hb nu se fac simultan de toți cei 4 atomi de fier, ci succesiv.

Combinarea primului hem cu O₂ mărește afinitatea pentru O₂ al celui de al doilea hem, și așa mai departe, afinitatea celui de al 4-lea hem fiind de 125 de ori mai mare față de primul. Segmentul abrupt al curbei de disociație a Hb, corespunzător unor PO₂ mici, asemanătoare valorilor din țesuturile active metabolic se caracterizează prin scaderi mari ale cantității de O₂ fixată de Hb când scade PO₂: la PO₂ de 40mmHg, saturatia Hb este 75%, iar la PO₂ de 10mmHg, saturatia Hb scade la 13%. Segmentele mijlocii și inferioare ale curbei protejează țesuturile, permițând extragerea unor cantități importante de O₂ din sânge, pentru scaderi relativ mici ale PO₂, iar segmentul superior turtit al curbei protejează organismul, permițând singelui să se încarce cu O₂ în condițiile unor diminuări importante ale PO₂: la altitudine sau în afecțiuni pulmonare care scad PAO₂ până la 70mmHg. La valori ale PO₂ între 100-70mmHg, există variații minime ale cantității de O₂ ce se leagă de Hb, saturatia Hb menținându-se la valori de peste 90%, ceea ce asigură un aport satisfăcător de oxigen la nivel tisular.

Cresterea afinitatii Hb pentru oxigen se evidentiaza prin fixarea intensa a acestuia la orice valoare a PO_2 , iar pe curba se observa scaderea P_{50} si devierea spre stanga a curbei de disociatie a Hb, in timp ce scaderea afinitatii Hb pentru oxygen induce cresterea P_{50} si deplasarea curbei la dreapta.

In conditiile unei PO_2 normale, deplasarea de o parte sau alta a curbei de disociatie afecteaza mult mai puternic eliberarea tisulara de O_2 decit fixarea sa la nivel pulmonar.

Hb F are curba de disociatie deviata spre stanga fata de HbA, in principal datorita slabei afinitati a lanturilor globinice pentru 2,3DPG, reglatorul functiilor sterice ale Hb. DPG stabilizeaza forma deoxi a Hb si deviaza la dreapta curba de disociere a Hb, favorizind eliberarea de O_2 la nivel tisular. In conditii de hipoxie, este puternic stimulata sinteza eritrocitara de DPG. O serie de factori influenteaza pozitia curbei de disociatie a Hb: scaderea pH deviaza la dreapta curba – **efectul BOHR** -, efectul fiind mai intens la PO_2 mici fata de cele mari. Prin urmare, singele mai acid (singele venos amestecat) va fixa o cantitate normala de O_2 la nivel pulmonar, dar va ceda o cantitate mai mare la nivel tisular.

Cresterea temperaturii singelui deviaza curba de disociere la dreapta. In tesuturile active metabolic, cu temperatura locala mai mare si continut mai mare in CO_2 , deci un pH mai acid, cantitatea de oxigen cedata va fi mai mare fata de tesuturile mai putin active, unde PCO_2 si temperatura sint diminuate.

Transportul CO_2 . Metabolismul oxidativ celular consuma aprox. $250mLO_2/min$ si genereaza aprox. $200mLCO_2/min$, ceea ce inseamna un coeficient respirator (QR) de 0,8. Produs la nivelul cristelor mitocondriale, CO_2 difuzeaza in forma dizolvata cu o rata de difuziune de peste 20 de ori mai mare fata de cea a oxigenului. Concomitent, are loc difuziunea unor cantitati mai mari de O_2 in tesuturi si deoxigenarea Hb. In sine, CO_2 se dizolva fizic in plasma si eritrocit, dar cea mai mare parte a CO_2 intra in reactii chimice cu importanta majora pentru echilibrul acido-bazic al organismului, intrucit antreneaza principalele sisteme tampon plasmatic si eritrocitare. Marea sa difuzibilitate ii permite strabaterea cu mare usurinta a membranelor celulare, capilare si eritrocitare. In plasma si in mai mica masura in eritrocite, o parte din CO_2 se gaseste sub forma dizolvata, forma care depinde de PCO_2 si de coeficientul sau de solubilitate. Aceasta forma reprezinta 5% din totalul de CO_2 transportat de sine. O parte din CO_2 dizolvat in plasma se hidrateaza lent, neenzimatic, combinandu-se cu apa si generind H_2CO_3 , care apoi disociaza foarte rapid in HCO_3^- si H^+ . Acestia apar in cantitate mica in plasma, deoarece ei inhiba disocierea H_2CO_3 .

Cea mai mare parte a CO_2 patruns in eritrocite se hidrateaza, de asemenea, generind H_2CO_3 , viteza de reactie fiind de citeva sute de ori mai mare comparativ cu plasma, fiind catalizata de anhidraza carbonica eritrocitara. Disocierea H_2CO_3 eritrocitara este neenzimatica, la fel ca in plasma si foarte rapida. Ea genereaza mari cantitati de HCO_3^- si H^+ . Ionii de hidrogen H^+ sint tamponati intraeritrocitar de Hb deoxigenata (redusa), un acid mult mai slab fata de oxiHb. Legarea H^+ de moleculele de Hb este urmata de eliberarea de K^+ . Acesta se va combina cu o parte din anionii HCO_3^- . Cea mai mare parte a HCO_3^- rezultata din disocierea H_2CO_3 difuzeaza in plasma, ca urmare a gradientului de concentratie si a prezentei schimbatorului de anioni $Cl-HCO_3^-$ (AE1), cel mai abundent compus al membrane eritrocitare, care realizeaza simultan transferul anionului Cl^- din plasma in eritrocit, pentru a se mentine constant numarul de sarcini electronegative intraeritrocitare.

Acest mecanism de transfer se numeste **fenomenul de migrare a Cl^- , sau mecanismul de membrana Hamburger**. Este un proces fundamental pentru realizarea transferurilor rapide ale CO_2 si face posibil transportul unor cantitati mari de CO_2 . Patrunderea Cl^- in eritrocite determina un aflux hidric corespunzator, ceea ce duce la cresterea volumului eritrocitelor din singele venos si deci a Ht, care este cu aprox.3% mai mare fata de cel arterial.

La nivelul capilarelor pulmonare toate aceste reactii se inverseaza. Pe masura ce CO_2 difuzeaza din plasma in aerul alveolar, datorita gradientului presional alveolo-capilar, HCO_3^- reintra in eritrocite, concomitent cu iesirea Cl^- , se combina cu H^+ , si astfel este sintetizat $H_2CO_3^-$; acesta sub actiunea anhidrazei carbonice eritrocitare disociaza in CO_2 si H_2O (deshidratare catalitica). CO_2 difuzeaza in plasma si este eliminat dupa traversarea membranei alveolo – capilare. In acelasi timp, oxigenarea Hb scade afinitatea ei pentru CO_2 , produsii carbaminici disociaza si elibereaza CO_2 , care difuzeaza in plasma si apoi in aerul alveolar.

Anhidraza carbonica eritrocitara detine un rol important si in eliminarea CO₂ din sange la nivel pulmonar. In lipsa sa, deshidratarea necatalitica a H₂CO₃, chiar in repaus, este inadecvata eliminarii de CO₂.

In capilarele sistemice, o mica parte din CO₂ ajuns in sange se combina cu gruparile aminice ale proteinelor plasmatiche, rezultind compusi carbaminici. Aceeasi reactie are loc si cu o parte din CO₂ eritrocitar, care neenzimatic, se combina direct cu gruparile aminice terminale ale lanturilor globinice, formind compusi carbaminici si H⁺. H⁺ sint rapid tamponati de Hb, astfel nefiind influentat pH-ul eritrocitar. Hb deoxigenata poate lega mai multi H⁺, fiind o baza mai puternica fata de oxiHb si invers: oxigenarea Hb elibereaza H⁺ de pe Hb.

Efectul Haldane favorizeaza transportul unei cantitati mai mari de O₂ atunci cind scade PO₂: la orice PCO₂, cantitatea de CO₂ transportata creste proportional cu scaderea PO₂ (saturarea Hb cu oxigen). In capilarele sistemice, cedarea O₂ favorizeaza preluarea CO₂, iar la nivel pulmonar, oxigenarea Hb favorizeaza eliberarea CO₂ in alveole.

Singele arterial transporta 4mmLCO₂/dL, din care aprox.90% se afla sub forma de bicarbonat (80% in plasma si 10% in eritrocit), 5% sub forma compusilor carbaminici eritrocitari (in plasma compusii carbaminici se gasesc in cantitate minima), 5% dizolvat in plasma si in eritrocit. Forma de transport a CO₂ ca H₂CO₃ este neglijabila. Singele venos transporta 52mLCO₂/dL, diferenta arterio-venoasa pentru CO₂ fiind de 4mL/dL.

Continutul singelui in CO₂ variaza liniar cu PCO₂, prin cresterea cantitatii dizolvate in plasma. Exista totusi diferente in formele de transport ale CO₂: cantitatea de CO₂ transportata ca bicarbonat sau compusi carbaminici depind in mare masura de starea de oxigenare a Hb (efectul Haldane). Mai intervin si alti factori care influenteaza transportul CO₂: prezenta unor acizi puternici (ac.lactic, ac.piruvic generati in timpul efortului muscular) care disociaza aproape complet, elibereaza astfel mari cantitati de H⁺ care intra in competitie pentru tamponarea de catre Hb si alte sisteme celulare cu H⁺ eliberati in cursul reactiilor chimice ale CO₂ in eritrocite.

Reglarea respiratiei. In prezent, centrul respirator este denumit in mod conventional **generator al patternului central (central pattern generator – CPG)**. Localizarea exacta a acestui centru, sediu al neuronilor generatori ai ritmului respirator pentru **eupnee** (respiratia normala, linistita, din starea de veghe, din timpul somnului NREM si din timpul efortului fizic usor) nu se cunoaste inca. Arii extinse de neuroni din bulb, punte si alte zone centrale descarca in mod diferit potentiale de actiune in timpul inspirului si/sau expirului. Cei mai importanti stimuli pentru activitatea acestor neuroni provin de la chemoreceptorii centrali si periferici, care monitorizeaza nivelul gazelor respiratorii in singele arterial si pH-ul acestuia. **Chemoreceptorii periferici** sint localizati la nivelul **glomusurilor carotidiene si al glomusurilor aortice**. Ei trimit impulsurile aferente pe calea n.IX (glomusul carotic) si n.X (glomusul aortic) la nivel bulbar. **Chemoreceptorii centrali**, neuroni ce fac parte din structura barierei hemato-encefalice (BHE), sesizeaza cresterile nivelului PCO₂ in singele arterial si in mult mai mica masura – scaderea pH-ului acestuia si nu sint stimulasi de nivelul scazut al PO₂.

Neuroni implicati in controlul ventilatiei. Grupul respirator dorsal (GRD) contine neuroni inspiratori. Se situeaza la nivel bulbar, simetric **in si in jurul NTS** (nucleul tractului solitar), care primeste aferente senzitive de la chemoreceptorii periferici (n.IX si n.X), precum si de la toate viscerale toracice si abdominale (n.X), jucind un rol esential in integrarea raspunsului respirator motor. Acest grup neuronal mai primeste aferente din diverse arii ale cortexului cerebral, prin care este influentata activitatea ventilatorie, precum si aferente medulare dureroase, tactile, termice si proprioceptive provenite de la nivelul mm.inspiratori. GRD proceseaza impulsurile sosite pe cai senzitive aferente, functia sa majora fiind cea de **integrare** a acestora, asadar detine un important rol aferent senzitiv. GRD contine interneuroni si neuroni premotori; axonii celor din urma fac sinapsa cu neuroni motori inspiratori la nivel spinal si la nivelul GRV.

GRV (grupul respirator ventral) contine neuroni inspiratori si expiratori.

Zona rostrala (complex Bötzing) contine interneuroni care influenteaza activitatea expiratorie a zonei caudale.

Zona intermediara contine neuroni somatici, ai caror axoni parasesc bulbul prin axonii n.IX si n.X, care inerveaza musculatura faringelui, laringelui, precum si organe din torace si abdomen. In aceasta zona exista neuroni premotori, care proiecteaza pe neuroni inspiratori la nivel bulbar si spinal. La jonctiunea zonei intermediare cu cea caudala a GRV exista un grup de neuroni inspiratori, denumit **complex pre-Bötzing**, (complex pre-Böt), implicat in generarea ritmului respirator.

In zona caudala exista neuroni premotori care fac sinapsa cu motoneuronii spinali care inerveaza mm.expiratori (mm.abdominali si intercostali interni).

Asadar, GRV detine rol preponderant eferent, in timp ce GRD detine rol preponderant aferent.

Generarea ritmului respirator. Activitatea ventilatorie ritmica este generata spontan, rolul esential fiind detinut de neuroni cu activitate de tip pace-maker, care au fost identificati in mai multe zone ale generatorului central al patternului respirator; ciclul respirator neuronal debuteaza cu faza inspiratorie, in care se inregistreaza descarcari cu aspect de **rampa** ale neuronilor motori inspiratori. Aceste impulsuri au la debutul inspirului o amplitudine redusa care creste treptat, in rampa, timp de 2 secunde. Activarea in panta a motoneuronilor inspiratori permite modificarea amplitudinii si a frecventei ventilatiei. Axonii acestora coboara la nivel spinal si proiecteaza pe motoneuronii din segmentele C3-C5, care stimuleaza n.frenic, si induc contractia diafragmei si in segmentele T1-T6 care stimuleaza mm. intercostali externi. Faza initiala a expirului este denumita "**post-inspiratorie**", deoarece neuronii inspiratori sint inca activi. Mentinerea activitatii lent descrescatoare a acestor neuroni in timpul expirului incipient are rol de a incetini iesirea aerului din plamini. Faza finala a expirului din respiratia eupneica e caracterizata de absenta activitatii electrice a mm.expiratori. In conditii de stimulare a ventilatiei, ei devin activi: mm.intercostali interni si mm.abdominali.

In generarea ritmului respirator un rol esential il detin neuronii din complexul pre-Böt; acest tip de activitate a fost identificat si la neuronii din GRD.

In generarea ritmului respirator se considera la fel de importanta interventia interactiunilor sinaptice excitatorii sau inhibitorii cu rol in modularea permanenta a ciclurilor ventilatorii. Rolul centrilor pontini, denumiti **apneustic si pneumotaxic** este astazi reconsiderat: centrul apneustic este considerat a fi distribuit difuz la nivelul regiunii pontine caudale, el nefiind un nucleu specific, iar cel pneumotaxic – este localizat la nivelul **nucleului parabrahial medial**, la nivelul regiunii pontine rostrale. Respiratia apneustica reprezinta inspiruri mult prelungite (inspir apneustic), intrerupte de foarte scurte expiruri; ea a fost considerata initial a fi indusa de centrul apneustic si inhibata de centrul pneumotaxic. Astazi se cunoaste ca exista si alti factori care limiteaza respiratia apneustica, in afara centrului pneumotaxic: cresterea temperaturii organismului (experimental), alte zone neuronale pontine.

In generarea ritmului respirator, se considera ca nici o zona strict delimitata a GRD sau GRV nu este suficienta, dar ca multe dintre aceste zone sint necesare.

Chemoreceptorii periferici. Denumiti si **corpuseculi carotidieni si aortici**, au ca principal stimul scaderea PO₂ in sangele arterial. Sint stimutati si de cresterea PCO₂ (hipercapnia) si scaderea pH-ului, stimuli care le cresc sensibilitatea la hipoxie. Corpuseculii carotidieni (CC) sint structurile cel mai bine vascularizate din organism: 1-2L/min/100g tesut, (de 40 de ori mai mare fata de vascularizatia cerebrala), iar consumul lor de oxigen este extrem de redus: 0,2mLO₂/100mL de sange perfuzat. CC pot sesiza hipercapnia in absenta hipoxiei si acidozei. De asemenea, ei pot sesiza acidoza in absenta hipoxiei sau hipercapniei. Asadar, CC sint stimutati in conditiile acidozei respiratorii (PaCO₂ crescut si pH scazut) si metabolice (pH scazut si PaCO₂ normal), in timp ce alcaloza respiratorie (scaderea PaCO₂) are efecte inhibitorii. Cei mai bine studiatii sint CC. Celulele chemosenzitive din structura lor sint denumite **celule glomice**, care au caracteristici de neuroni din SN periferic pe de o parte si de celule cromafine pe de alta parte. Au inervatie preganglionara simpatica, au o serie de canale ionice voltaj-dependente, declanseaza potentiale de actiune dupa depolarizare si contin o serie de vezicule cu o mare varietate de neurotransmitatori: acetilcolina, dopamina, norepinefrina, substanta P, met-enkefalina. Stimularea lor

induce eliberarea de mediatori si transmiterea ascendenta a impulsurilor senzitive pe calea n.IX la nivel bulbar, pentru ajustarea ventilatiei in vederea corectarii valorilor PaO₂, PaCO₂ si pH arteriale. In structura CC exista si **celule sustentaculare**, cu rol de sustinere asemanator celulelor gliale. In jurul celulelor glomice exista o retea densa de **capilare fenestrate**, care permite monitorizarea de catre celulele glomice a nivelului gazelor respiratorii in singele arterial.

Mecanismul prin care celulele glomice raspund celor trei stimuli este comun: inhibarea canalelor de K⁺, urmata de depolarizarea celulelor glomice, declansarea potentialului de actiune, deschiderea canalelor de Ca²⁺ voltaj dependente, cresterea [Ca²⁺]_i, secretia de neurotransmitatori si stimularea fibrelor nervoase aferente.

Chemoreceptorii centrali. Stimulul principal al acestora este **hipercapnia**, care caracterizeaza acidoza respiratorie (scaderea pH-ului singelui arterial si cresterea PaCO₂). Stimulul direct al chemoreceptorilor centrali pare a fi de fapt scaderea pH-ului arterial si al LCR. Ei sint localizati in parenchimul cerebral si sint scaldati in LEC cerebral, care este separat de singele arterial de catre **bariera hemato-encefalica (BHE)**. Aceasta are o permeabilitate mare pentru molecule mici, neutre, cum sint O₂ si CO₂, si o mica permeabilitate pentru ioni precum Na⁺, Cl⁻, H⁺ si HCO₃⁻. O crestere a PaCO₂ duce la aparitia acidozei in LEC cerebral, LCR si neuronii cerebrali. Aceasta modificare de pH este partial corectata prin interventia plexurilor coroide si probabil a BHE, care transporta activ HCO₃⁻ din singe in LCR. Astfel, dupa citeva ore de acidoza respiratorie, pH-ul LEC cerebral si al LCR revine la valori aproape normale si semnalul catre chemoreceptorii centrali scade ca intensitate. Datorita permeabilitatii mari a BHE pentru CO₂ si a permeabilitatii sale mici pentru H⁺ si HCO₃⁻, precum si datorita reglarii de catre BHE a pH-ului LEC cerebral si al LCR, perturbarile **metabolice** ale echilibrului acido-bazic influenteaza in mult mai mica masura pH-ul cerebral, comparativ cu cele respiratorii. La valori constante, normale, ale PaCO₂, ventilatia este mult mai putin sensibila la variatii ale pH-ului arterial si ale HCO₃⁻.

Ventilatia se coreleaza cu pH-ul LEC cerebral, indiferent de cauza respiratorie sau metabolica a modificarilor acestui parametru.

Localizarea chemoreceptorilor centrali este in apropiere de zona ventrolaterala bulbara. In afara acestei localizari clasice, se considera ca mai exista neuroni sensibili la acidoza in mai multi nuclei cerebrali: nucleii rafeului median, nucleul ambiguu, NTS (toti la nivel bulbar), si nuclei de la nivelul locusului coeruleus si al hipotalamusului, fara a se cunoaste exact daca toate aceste zone chemosensibile joaca un rol in reglarea ventilatiei. A fost evidentiata o mare sensibilitate la scaderea pH-ului la unii neuroni din rafeul median bulbar, stimulati mai ales de scaderea pH-ului extra si intracelular si mai putin de cresterea PaCO₂. Ei sint in contact cu ramuri ale a.bazilare, ceea ce le permite sesizarea variatiilor PaCO₂. Neuronii stimulati de scaderea pH-ului contin **serotonina**, un neurotransmitator cu efect stimulator asupra neuronilor inspiratori bulbari. Acest tip de neuroni a fost identificat si la nivelul zonei ventrolaterale bulbare. Un alt tip de neuroni identificati la nivelul nucleilor rafeului median si al zonei ventrolaterale bulbare sint cei inhibati de acidoza. Acestia, cind sint activi, elibereaza GABA, neurotransmitator cu efect inhibitor asupra neuronilor inspiratori bulbari. Efectul lor inhibitor scade in conditii de acidoza. **Sindromul de moarte subita infantila** este considerat a se datora unui deficit al neuronilor serotoninergici bulbari.

Modularea controlului ventilatiei. Receptorii pulmonari de intindere sint mecanoreceptori care se gasesc la nivelul arborelui traheobronsic. Ei sint receptori cu adaptare lenta si sint stimulati de inflatia pulmonilor. Semnalele aferente consecutive activarii lor tind sa limiteze inspirul, fara modificarea pantei rampei inspiratorii si sa declanseze expirul. Ei sesizeaz variatiile de volum pulmonar prin sesizarea tractiunii exercitate asupra cailor aeriene. Sint implicati in **reflexul Hering-Breuer**, unul dintre cele mai vechi exemple de feed-back negativ fiziologic. Acest reflex consta in reducerea activitatii motoneuronilor frenici consecutiv cresterii volumului pulmonar, fiind un mecanism de protectie impotriva hiperinflatiei pulmonare. Un alt efect al reflexului estei cresterea frecventei respiratorii, pentru mentinerea unei ventilatii alveolare constante. Reflexul poate fi important la copii, pentru controlul volumului curent in respiratia eupneica. La adult, acest reflex intervine numai atunci cind volumul pulmonar este mai mare decit in inspirul normal.

O alta categorie de receptori pulmonari sint **receptorii cu adaptare rapida**, care sint stimulati de stimuli chimici variati, cu efect iritant: serotonina, PG, bradikina, amoniac, fumul de tigara. Acesti receptori

sesizeaza procese patologice la nivelul cailor aeriene: iritatii chimice, congestie, inflamatie. Sint stimulasi de histamina care induce bronhoconstrictia in astmul bronsic.

Receptorii J (juxtacapilari) sint terminatiile nervoase nemielinizate (fibrele C) de la nivelul alveolelor si cailor aeriene. Acesti receptori sint stimulasi mecanic si chimic. Stimularea lor este urmata de instalarea respiratiei rapide, superficiale, a bronhoconstrictiei si a cresterii secretiei de mucus in caile aeriene. Toate aceste efecte au rol defensiv, favorizind depozitarea agentilor iritanti in partea superioara a cailor aeriene, unde isi au sediul celulele e secreta mucusul.

Rolul SNC in controlul ventilatiei este foarte complex, intervenind in coordonarea acesteia in timpul unor actiuni motorii ce impun absenta fluxului de aer: deglutitia, varsatura, masticatia. Multe regiuni non-respiratorii ale SNC exercita influente stimulatorii sau inhibitorii asupra respiratiei. Sistemul reticular activator cerebral este o sursa de influenete tonice, stimulatorii asupra generatorului central al patternului respirator. Un exemplu al acestei influente este la trezirea din somn, cind o reactie de alerta generala creste ventilatia si frecventa cardiaca.

Numeroase actiuni voluntare initiate de cortexul cerebral implica o modificare a fluxului de aer: hiperventilatia voluntara, apneea voluntara, vorbitul, cintatul, fluieratul si cintatul la instrumente muzicale suflatoare. Controlul voluntar al mm.respiratori poate fi precis, dar nu este absolut. Spre exemplu, apneea voluntara este intrerupta dupa un timp de stimulii veniti de la chemoreceptori.

Controlul cortical se exercita prin minimum 2 mecanisme: proiectia axonilor unor neuroni corticali pe neuronii cu rol de pace-maker bulbari si a unor neuroni premotori corticali pe motoneuronii ce controleaza respiratia. O consecinta a acestui dublu mecanism este disparitia apneei voluntare in conditiile distrugerii unor arii corticale specifice, conditie denumita **apraxie respiratorie**.

In cazul lezarii accidentale a fibrelor reticulo-spinale ce contin axonii neuronilor premotori care coboara catre maduva de la nivelul centrilor respiratori bulbari, se intaleaza **apneea in somn de cauza centrala (blestemul lui Ondine)**. Pacientul respira voluntar in stare de veghe, datorita controlului exercitat de cortex, dar nu poate respira spontan in timpul somnului.

Sughitul este un inspir adinc, urmat de un expir prelungit. El poate fi indus de colapsul alveolar (atelectazia) si favorizeaza eliberarea de surfactant si redeschiderea alveolelor. Hipoxia si acidoza respiratorie cresc frecventa sughiturilor, ceea ce sustine ideea rolului sau de a creste ventilatia alveolara.

Cascatul poate fi considerat un sughit exagerat, care aduce plaminii la CPT pentru citeva secunde. Este mai eficient comparativ cu sughitul in dechiderea alveolelor colabate. Cascatul inainte de adormire poate preveni atelectazia din timpul somnului. La trezire, cascatul reexpansionizeaza alveolele colabate in timpul somnului.

Reflexul de tuse este important pentru eliminarea din caile aeriene a substantelor straine. Receptorii pentru tuse sint distribuiti pe toata lungimea tractului respirator, de la nivelul laringelui pina la nivelul cailor aeriene inferioare. In timpul efortului de tuse, se produce un expir fortat, cu glota inchisa timpul careia presiunea intratoracica si intraabdominala cresc foarte mult. Deschiderea glutei induce scaderea presiunii in laringe la valoare apropiata de cea atmosferica, ceea ce favorizeaza cresterea vitezei de deplasare a aerului pina la valori de 800km/h. Astfel sint antrenate in sens cranial mucusul si substantele straine, care se elimina dupa deschiderea glutei. Episoade prelungite de tuse severa pot induce sincopa, datorita scaderii intoarcerii venoase si a debitului cardiac in timpul cresterii presiunii intratoracice.

Stranutul este indus prin stimularea receptorilor din mucoasa nazala de catre diversi iritanti. Se pare ca acesti receptori sint implicati in producerea apneei reflexe ca reactie la aplicarea apei pe fata sau nas, reactie ce face parte din reflexul de scufundare observat la mamiferele acvatice in timpul submersiei. Prin acest reflex este impiedicata aspiratia apei in timpul scufundarii. Stranutul este precedat de un inspir adinc, dupa care urmeaza cresterea presiunii intratoracice in timp ce glota este inchisa, constrictia mm.faringelui, deschiderea glutei si un expir fortat, exploziv realizat prin fosele nazale si cavitatea bucala simultan, etapa in care se contracta si mm.faciala si nazala pentru eliminarea agentului iritant declansator al stranutului.

Implicatiile clinice ale oxigenoterapiei la pacientii cu boli pulmonare cronice. Pacientii cu disfunctii ventilatorii restrictive si obstructive cronice severe au hipercapnie cronica, ceea ce duce la cresterea pe termen lung a nivelului PCO₂ in LEC cerebral si LCR. Dupa cresterea valorilor PCO₂ in lichidele cerebrale si scaderea consecutiva a pH-ului, in urmatoarele 8-24 de ore valoarea acestuia creste lent, probabil datorita unui transfer al HCO₃⁻ din plexurile coroide si BHE in LEC cerebral si LCR. In aceste conditii, se produce resetarea chemoreceptorilor centrali care sint stimulasi de scaderea pH-ului in LEC cerebral si care devin mai putin activi cind acesta creste. In aceste conditii, cel mai important stimul pentru cresterea ventilatiei este hipoxia care stimuleaza chemoreceptorii periferici. Administrarea prelungita de oxigen la acesti pacienti poate suprima acest stimul, cu instalarea hipoventilatiei severe consecutive si cresterea PCO₂ la valori foarte mari (> 100mmHg). La aceste valori, CO₂ actioneaza ca un narcotic, deprimind ventilatia pina la sistarea ei, cu aparitia comei, urmata de exitus.

Bibliografie:

Boron, Sistemul Respirator pag. 590-721