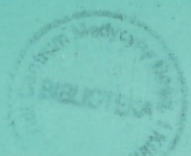


CENTRUM MEDYCYNY DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ
POLSKA AKADEMIA NAUK

184 ZS

W. Uleś



KRYSTYNA BUDZIŃSKA

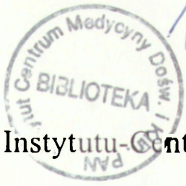
REGULACJA AKTYWNOŚCI ODDECHOWEJ

ROZPRAWA HABILITACYJNA





184 25



184 ZS
H3079

Dublet

Zakład Neurofizjologii
Instytutu Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej
Polskiej Akademii Nauk

Krystyna Budzińska

REGULACJA AKTYWNOŚCI ODDECHOWEJ

Rozprawa habilitacyjna

Warszawa 1998

<http://rcin.org.pl>

Wydawnictwo Instytutu Centrum Medycyny
Doświadczalnej i Klinicznej PAN
ul. Pawińskiego 5
02-106. Warszawa

ISBN 83-908527-3-X

<http://rcin.org.pl>

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP	
1.1. Lokalizacja i wzorzec aktywności neuronów oddechowych	7
1.1.1. Grupa grzbietowa, DRG	9
1.1.2. Grupa brzuszna, VRG	9
1.1.3. Górny most	12
1.1.4. Interneurony oddechowe w rdzeniu kręgowym	12
1.2. Generacja rytmu oddechowego	13
1.3. Lokalizacja ośrodkowego generatora wzorca oddechowego	13
1.4. Symetryczne generatory wzorca oddechowego	14
1.5. Generacja aktywności oddechowej na poziomie rdzenia kręgowego	16
1.6. Modulacja aktywności oddechowej przez inne struktury ośrodkowego układu nerwowego	16
1.6.1. Jądra szwu w opuszce	17
1.6.2. Kora mózgowa	18
2. CELE PRACY	21
3. MATERIAŁ I METODY	
3.1. Ogólne warunki doświadczeń	24
3.2. Zastosowane techniki badawcze	24
3.3. Zastosowane techniki rejestracyjne	25
3.4. Badania histologiczne	26
4. WYNIKI I ICH DISKUSJA	
4.1. Udział struktur neuronalnych w brzuszno-bocznej części górnej opuszki w generacji aktywności wdechowej	27
4.1.1. Efekt punktowego oziębienia brzuszno-boczne opuszki	27

4.1.2.	Rejon bezdechu	27
4.1.3.	Charakterystyka bezdechu	30
4.1.4.	Zmiany wzorca oddechowego	31
4.1.5.	Toniczna aktywność wdechowa i wydechowa	33
4.1.6.	Aktywność neuronów VRG podczas punktowego bloku przez oziębienie	33
4.1.7.	<u>Znaczenie struktur górnej brzuszno-bocznej opuszki w regulacji oddychania</u>	33
4.1.7.1.	<u>Lokalizacja rejonu bezdechu a strefy chemo-wrażliwe brzusznej powierzchni opuszki</u>	34
4.1.7.2.	<u>Podobieństwa i różnice reakcji oddechowych i krążeniowych wywołanych oziębieniem rejonu bezdechu i stref chemowrażliwych</u>	36
4.1.8.	Punktowy blok przez oziębienie w rejonie Böt.C.	37
4.1.8.1.	Identyfikacja neuronów Böt.C.	38
4.1.8.2.	Zmiany wzorca oddechowego podczas punktowej blokady przez oziębienie w rejonie Böt.C.	38
4.1.8.3.	<u>Rejon bezdechu a Böt.C.</u>	39
4.2.	Aktywność oddechowa podczas punktowego oziębienia w rejonie jądra przydwuznacznego, NPA	41
4.2.1.	Efekt oziębienia NPA i w linii środkowej opuszki	
4.2.2.	<u>Depresja aktywności wdechowej podczas oziębienia NPA</u>	42
4.3.	Regulacja wzorca oddechowego w rejonie grzbietowej grupy oddechowej	44
4.3.1.	Efekt punktowej blokady w rejonie grzbietowej grupy oddechowej u kota	44
4.3.2.	Efekt blokady farmakologicznej w rejonie DRG u królika	46
4.3.3.	Wpływ blokady przez oziębienie i blokady farmakologicznej na niektóre odruchy przekazywane nerwem błędnym	48
4.3.4.	<u>Apneustyczny wzorzec oddychania</u>	50
4.3.4.1.	<u>Wdechowy mechanizm przełącznikowy</u>	50
4.3.4.2.	<u>Szybkość narastania aktywności wdechowej</u>	52
4.3.5.	<u>Odruch Heringa-Breuera</u>	53
4.3.6.	<u>Porównanie wyników badań własnych i innych autorów</u>	53
4.3.7.	<u>Grzbietowa a brzuszna grupa oddechowa</u>	54
4.4.	Rola połączeń między symetrycznymi strukturami pnia mózgu w regulacji wzorca oddechowego	55
4.4.1.	Wpływ lezji na aktywność wychodzącą z motoneuronów oddechowych w rdzeniu kręgowym	55
4.4.1.1.	Aktywność nerwów przeponowych i wentylacja	55

4.4.1.2. Desynchronizacja aktywności oddechowej i efekt wzmocnienia	56
4.4.1.3. <u>Powody zmniejszenia aktywności nerwu przeponowego w wyniku rozszczepienia opuszki</u>	59
4.4.1.4. Zmiany aktywności mięśni międzyżebrowych (EI EMG) w wyniku rozszczepienia pnia mózgu	59
4.4.2. Wpływ lezji na aktywność wychodzącą z motoneuronów czaszkowych	61
4.4.3. Wpływ odruchów na generowaną ośrodkowo aktywność oddechową po rozszczepieniu opuszki	64
4.4.4. <u>Znaczenie przecięcia opuszki w linii środkowej dla generacji ośrodkowej aktywności oddechowej</u>	66
4.5. Możliwości generacji aktywności oddechowej na poziomie rdzenia kręgowego	68
4.5.1. Wpływ eliminacji dróg wstępujących na aktywność nerwu przeponowego i nerwu błędnego	69
4.5.1.1. Efekt przecięcia pnia mózgu w linii środkowej	69
4.5.1.2. Efekt hemisekcji rdzenia kręgowego na poziomie segmentu C	69
4.5.1.3. Efekt całkowitego przecięcia rdzenia kręgowego na poziomie C	72
4.5.1.4. <u>Zmiany aktywności nerwu błędnego i przeponowego jako wynik deafferentacji</u>	75
4.5.2. <u>Integracja wstępujących i zstępujących wejść na poziomie rdzenia kręgowego</u>	76
4.6. Rejon jąder szwu w rdzeniu przedłużonym w regulacji tonicznej aktywności oddechowej	79
4.6.1. Efekt stymulacji jąder szwu i blokady NTS	79
4.6.2. <u>Regulacja tonicznej aktywności oddechowej przez jądra szwu</u>	82
4.7. Udział kory mózgowej w regulacji wzorca oddechowego i aktywności przepony	84
4.7.1. Wpływ stymulacji magnetycznej na aktywność oddechową	86
4.7.1.1. Krótkotrwałe efekty stymulacji magnetycznej	86
4.7.1.2. Efekty długotrwałe stymulacji magnetycznej	88
4.7.1.3. Wpływ anestezji	90
4.7.1.4. Efekt stymulacji magnetycznej podczas depresji oddychania	90
4.7.2. <u>Drogi przenoszenia informacji z kory mózgowej</u>	94

4.8. Niektóre właściwości aktywności nerwu przeponowego i mięśni międzyżebrowych	95
4.8.1. Toniczna aktywność wdechowa i wydechowa	96
4.8.2. Fazowa aktywność wydechowa	101
4.8.3. Źródła inicjowania aktywności wydechowej	103
4.9. Udział mięśni międzyżebrowych w oddychaniu	105
4.9.1. Efekt stymulacji rdzenia kręgowego na poziomie T ₅ -T ₆	106
4.9.2. <u>Możliwości wentylacyjne mięśni międzyżebrowych przy- mostkowych i mięśni międzyżebrowych zewnętrznych</u>	107
5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI	109
6. PIŚMIENNICTWO	113
STRESZCZENIE	137
SUMMARY	141
PODSTAWOWE PUBLIKACJE WYKORZYSTANE W ROZPRAWIE	143

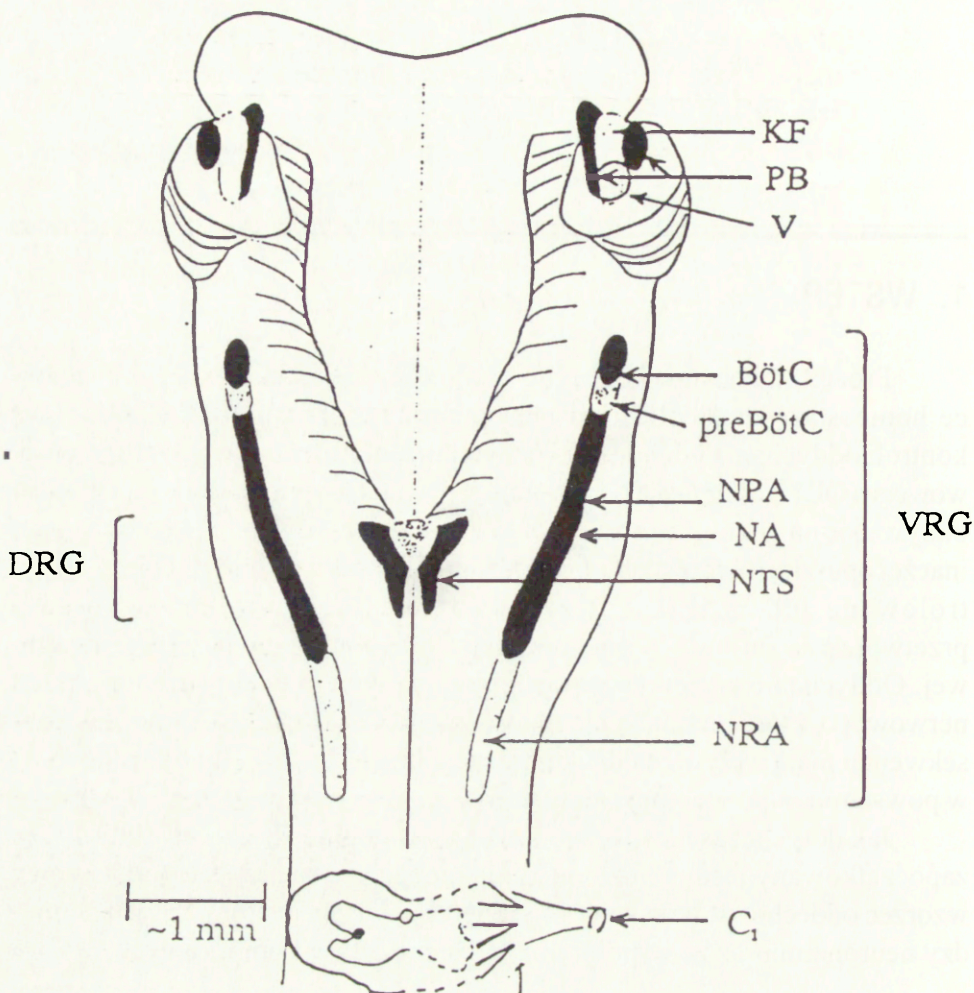
1. WSTĘP

Proces oddychania kontrolowany jest przez mechanizmy zapewniające homeostazę metaboliczną i behawioralną organizmu. Obie składowe kontroli oddychania pochodzą z różnych struktur ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Regulacja oddychania zapewniająca prawidłowy metabolizm odbywa się na poziomie mostu (pons) i rdzenia przedłużonego nazywanego inaczej opuszką (medulla oblongata). Natomiast oddychanie świadomie kontrolowane lub związane z zachowaniem (behawiorem) wynika z przetworzenia informacji pochodzącej z przodomózgowia i kory mózgowej. Oddychanie znajduje się pod silnym wpływem wielu struktur układu nerwowego, które modulują głębokość i częstotliwość oddychania, a w konsekwencji mają wpływ na udział poszczególnych grup mięśni oddechowych w powstaniu odpowiedniej wentylacji płuc.

Jak dotychczas nie kwestionowany jest pogląd, że proces oddychania zapoczątkowany jest na poziomie pnia mózgu. Tu tworzy się podstawowy wzorzec oddechowy, wynikający z istnienia połączeń anatomicznych pomiędzy neuronami oraz ze współgrania wielu procesów komórkowych.

1.1. Lokalizacja i wzorzec aktywności neuronów oddechowych

Neurony oddechowe pnia mózgu zgrupowane są w dwóch głównych skupiskach. Jedno zlokalizowane w okolicy jądra pasma samotnego, (nucleus tractus solitarii, NTS), nazywane jest grzbietową grupą oddechową, DRG (ang. dorsal respiratory group), drugie tworzące długą kolumnę, w okolicy jądra dwuznacznego nazywane jest brzusznią grupą oddechową, VRG, (ang. ventral respiratory group). Neurony o wzorcu aktywności skorelowanym z wdechem zlokalizowane są w dwóch oddzielnych skupiskach w grzbietowej grupie oddechowej oraz w środkowej części brzusznej grupy oddechowej. Neurony wydechowe są obecne w dogłowowej i doogonowej części brzusznej grupy oddechowej. (schemat 1)



Schemat 1

Schematyczna lokalizacja skupisk neuronów o aktywności skorelowanej z oddechem w pniu mózgu. DRG – grzbietowa grupa oddechowa, VRG – brzuszna grupa oddechowa, KF – nucleus Kölliker-Fuse, PB – nucleus parabrachialis (jądro okoloramienne), V – nucleus motorius nervus V (jądro ruchowe nerwu trójdzielnego), Böt.C. – kompleks Bötzingera, pre-Böt.C. – ewentualne komórki rozrusznikowe, NPA – nucleus paraambiguus (jądro przydwuznaczne), NA – nucleus ambiguus (jądro dwuznaczne), NTS – nucleus tractus solitarius (jądro pasma samotnego), NRA – nucleus retroambiguus (jądro zadwuznaczne), C₁ – neurony w rejonie pierwszego segmentu szyjnego rdzenia kręgowego.

(Zmodyfikowany schemat Feldmana i Smitha)

1.1.1. Grupa grzbietowa, DRG

Grupa grzbietowa, znajduje się w okolicy jądra pasma samotnego, NTS i wokół niego. Struktura ta jest uważana za miejsce, do którego docierają sygnały przewodzone włóknami dośrodkowymi nerwu błędnego i językowo-gardłowego. Badania przekąźnictwa we włóknach wstępujących z gardła, pobudzanych przez inflację płuc i czuciowych włóknach wstępujących z krtani sugerują, że neurony w DRG integrują informację aferentną i zatem działają jako stacja przekąźnikowa głównego źródła odruchowej modulacji oddychania (Berger 1977, Berger i wsp. 1977). Zakończenia aferentne z receptorów wolno adaptujących się znajdują się u kota w bocznym podjądrze pasma samotnego, a zakończenia z szybko adaptujących się receptorów bardziej przyśrodkowo (Donogue i wsp. 1982, Kalia i Richter 1985). W rejonie DRG wyróżniane są dwa typy komórek nerwowych nazywane R- α i R- β , sklasyfikowane ze względu na ich odpowiedź na inflację płuc. R- α są hamowane przez inflację płuc a R- β są przez nią pobudzane (Baumgarten i Kanzow 1958, Euler i wsp. 1973 a i b). Aksony neuronów R- α i R- β zstępują do przeciwnej strony rdzenia przedłużonego i wysyłają kolaterale do neuronów o aktywności wdechowej i do niektórych neuronów wydechowych po tej samej stronie, a także do motoneuronów nerwu przeponowego. Przy braku informacji z płuc np. po wagotomii wzorec aktywności obu typów neuronów staje się taki sam, co oznacza, że otrzymują one ośrodkowy napęd wdechowy z podobnego źródła. Większość neuronów wdechowych rejestrowanych w DRG ma projekcję do rdzenia kręgowego.

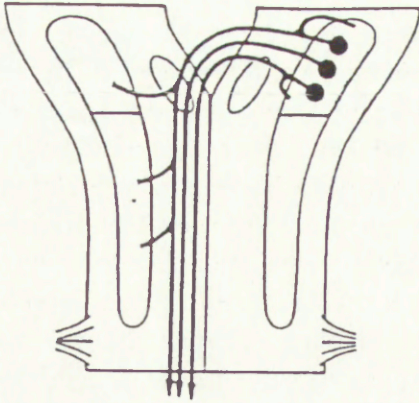
Kolejnym typem komórek nerwowych rejestrowanych w DRG są tzw. komórki nerwowe P (od ang. pump neurons) (Berger 1977, Euler i wsp. 1973 a, Pantaleo i Corda 1986). Neurony P także otrzymują wejście z włókien aferentnych nerwu błędnego, jednak nie otrzymują żadnej fazowej aktywności z generatora oddechowego (Berger 1977, Euler i wsp. 1973 a).

Inną grupę stanowią neurony typu R- β , lecz o tak wysokim progu, że ich aktywność pojawia się pod koniec fazy wdechowej. Ze względu na wzorec aktywności neurony te uważano za neurony przełącznikowe fazy wdechowej na wydechową (Remmers 1979). Połączenia neuronów NTS przedstawiono na schemacie 2.

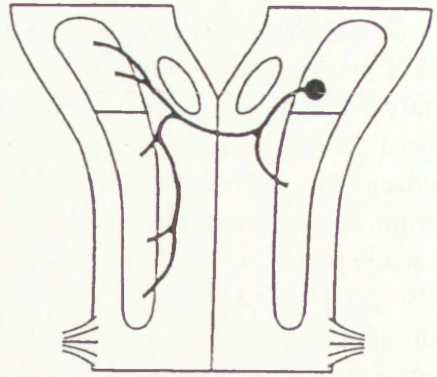
1.1.2. Grupa brzuszna, VRG

W grupie brzusznej można rejestrować aktywność neuronalną skorelowaną z wdechem lub wydechem. VRG składa się z szeregu jąder zlokalizowanych bocznie i brzusznie do DRG. Są to jądro zatwarzowe (nucleus

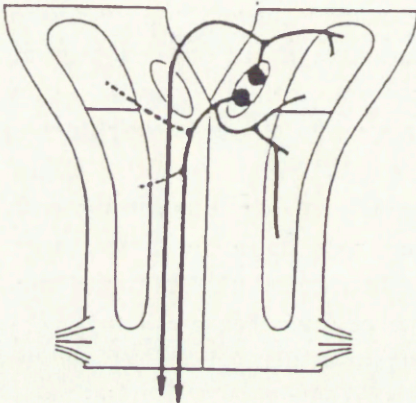
NPA wdech



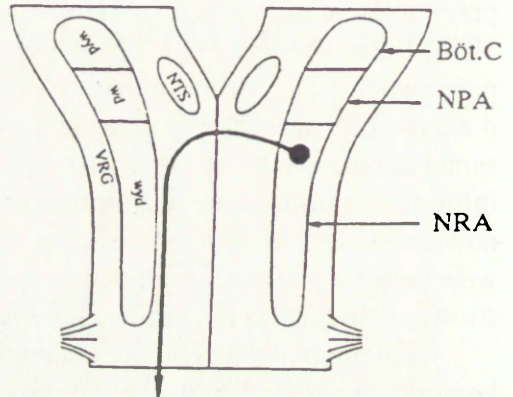
NPA wdech



NTS R_α i R_β



Böt.C., NRA wydech



Schemat 2

Schematycznie przedstawione połączenia pomiędzy skupiskami opuszkowych neuronów oddechowych w NTS i VRG u kota. Ciała komórkowe zaznaczono pełnymi kółkami. Połączenia zakończone strzałką oznaczają projekcję do rdzenia kręgowego. Lewy górny panel pokazuje połączenia tzw. neuronów późno-wdechowych tj. tych, których najwyższa częstotliwość wyładowań przypada na szczyt wdechu. Neurony te znajdują się w środkowej części brzusznej grupy oddechowej, VRG czyli w NPA (nucleus paraambiguus – jądro przydwuznaczne). Prawy górny panel to połączenia tzw. neuronów wczesno-wdechowych, tj. takich, których najwyższa częstotliwość wyładowań przypada na początek wdechu. Lewy dolny panel to połączenia neuronów NTS (nucleus tractus solitarii – jądro pasma samotnego). Prawy dolny panel przedstawia połączenia neuronów wydechowych w kompleksie Bötzingera i NRA (nucleus retroambiguus – jądro zadwuznaczne).

(Modyfikacja schematu Merrilla).

retrofacialis, NRF), jądro przydwuznaczne (nucleus paraambigualis, NPA), jądro dwuznaczne (nucleus ambiguus, NA) oraz jądro zadwuznaczne (nucleus retroambigualis, NRA) (Schemat 1 i 2).

Neurony wdechowe znajdują się w środkowej części kolumny. W skład środkowej części VRG wchodzi jądro przydwuznaczne, NPA oraz jądro dwuznaczne, NA, (Kalia 1981). Jest to rozgraniczenie raczej czynnościowe. Neurony jądra dwuznacznego to motoneurony nerwu błędnego i nerwu dodatkowego unerwiającego krtani i gardło (Grelot i wsp. 1989, Nunez-Abadez 1992). Natomiast neurony pośredniczące (interneurony) i górne motoneurony (ang. premotoneurons) zlokalizowane są w jądrze przydwuznacznym, NPA. Przeważającą liczbę neuronów w środkowej części VRG stanowią neurony wdechowe opuszkowo-rdzeniowe, które mają projekcję do nerwu przeponowego i mięśni międzyżebrowych po stronie przeciwległej (Fedorko i wsp. 1983, Hilaire i Monteau 1976, Rikard-Bell i wsp. 1984). Neurony te krzyżują się w opuszce w okolicy zasuwki (obex) i wysyłają odgałęzienia do neuronów VRG po tej samej i przeciwnej stronie oraz do motoneuronów przeponowych. Obok omówionych neuronów o narastającej w czasie wdechu aktywności, w VRG są tzw. neurony wczesno-wdechowe dające odgałęzienia do neuronów wydechowych w NRA, które prawdopodobnie hamują (Merrill 1974, 1979).

Neurony o aktywności skorelowanej z wydechem znajdują się powyżej i poniżej środkowej części VRG. W rejonie górnej granicy opuszki w jądrze zatwarzowym, NRF, zgupowane są neurony wydechowe tworzące tzw. kompleks Bötzingera, Böt.C. Neurony te uważane są za źródło ośrodkowej aktywności wydechowej, mają projekcję do przeciwległego DRG, do neuronów wydechowych w NRA, oraz do nerwu przeponowego (Bianchi i Barillot 1982, Fedorko i Merrill 1984, Fedorko i wsp. 1989a, Merrill i wsp. 1983). Doogonowa część VRG anatomicznie odpowiadająca jądra zadwuznacznego (nucleus retroambigualis, NRA) rozciągająca się aż do poziomu C₁ rdzenia kręgowego składa się z neuronów o aktywności wydechowej (Merrill 1970, 1981). Nie dają one kolaterali w opuszce i mają projekcję do przeciwległej strony rdzenia kręgowego do motoneuronów mięśni międzyżebrowych i brzusznych (Berger 1977). Hamowane są podczas wdechu prawdopodobnie przez neurony wdechowe zlokalizowane w środkowej części VRG (Merrill 1981). Otrzymują napęd z neuronów wydechowych Böt.C. w górnym VRG. Bardziej doogonowo od Böt.C. stwierdzono niewielką populację neuronów o aktywności wyprzedzającej wdech, nazwaną neuronami pre-Bötzinger (pre-Böt). Neurony te mogą wykazywać właściwości typu rozrusznikowego (Johnson i wsp. 1994, Smith i wsp. 1991).

1.1.3. Górny most

Poza opuszką, w górnym moście, znajduje się skupisko neuronów oddechowych, dawniej określanych jako ośrodek pneumotaksyczny. Zlokalizowane są w rejonie jądra okołoramiennego środkowego (nucleus parabrachialis medialis, NPBM) oraz w jądrze Kölliker-Fuse (Bertrand i Hugelin 1971, Bianchi i St. John 1982, Dick i wsp. 1994). Rejestrowane tu neurony wykazują aktywność toniczną o modulacji zgodnej z wdechem lub wydechem lub na przejściu obu faz. Neurony te mają hamować aktywność wdechową (Cohen 1977). Jądro okołoramienne środkowe ma pełnić funkcję pneumotaksyczną czyli przełączającą wdech na wydech (np. Cohen 1971, Euler i wsp. 1976, Euler 1986 a i b). Blokada tego jądra ma powodować oddychanie apneustyczne po wagotomii (Berger i wsp. 1978, Caille i wsp. 1981, Euler i wsp. 1976, Euler 1986 a i b, St. John i wsp. 1971, St. John 1979). Obecnie rolę taką przypisuje się leżącym nieopodal neuronom w okolicy ruchowego jądra nerwu trójdzielnego (Budzińska i Gromysz 1993, Gromysz i wsp. 1990, Pokorski i Gromysz 1995, 1997) (Schemat 1). Neurony w górnym moście obok funkcji oddechowej biorą udział w mechanizmach snu, lokomocji i naczyńsercowych (Lydic i Orem 1979, Sieck i Harper 1980).

1.1.4. Interneurony oddechowe w rdzeniu kręgowym

Na koniec należy wspomnieć o neuronach o aktywności wdechowej, które występują poniżej opuszki, w rdzeniu kręgowym na poziomie C_1 - C_2 (Aoki i wsp. 1980, 1983) (Schemat 1). Neurony te są pobudzane przez wdechowe neurony DRG i VRG (Aoki i wsp. 1980, Hoskin i Duffin 1987 a i b). Ich aksony dają kolaterale do motoneuronów przeponowych (Hoskin i wsp. 1988, Lipski i Duffin 1986, Miller i wsp. 1985), ale główna ich projekcja to poziom piersiowy i lędźwiowy rdzenia kręgowego.

W wyniku zastosowania szeregu technik badawczych jak np. rejestracja wewnątrzkomórkowa, znakowanie neuroanatomiczne czy stymulacja antydromowa najlepiej poznane są neurony mające połączenie monosynaptyczne z motoneuronami oddechowymi rdzenia kręgowego. Neurony opuszkowo-rdzeniowe przekazują sygnał oddechowy wytwarzony na poziomie opuszki do różnorodnych pul motoneuronów w rdzeniu kręgowym. Ich czynnościowa rola oraz udział w tworzeniu zgranego motorycznie oddechu nie jest do końca poznana. Również znaczenie podwójnej reprezentacji neuronów wdechowych nie jest jasne.

1.2. Generacja rytmu oddechowego

Wspomnieć tu chcę o dwóch koncepcjach generacji rytmu oddechowego. Jednej opartej na zorganizowaniu komórek nerwowych w sieć neuronalną i drugiej opartej na istnieniu komórek rozrusznikowych.

Historycznie ujmując, należy przypomnieć model dwufazowego oscylatora oddechowego Salmoiraghiego i Burnsa (1960) według których powstanie cyklicznej aktywności wynikać ma z naprzemiennego hamowania aktywności neuronów wdechowych i wydechowych. Najnowszy i najbardziej akceptowany jest model Richtera i współpracowników (1986), opierający się na modelu von Eulera (1983) niesymetrycznego oscylatora, który bazuje na wyodrębnieniu sześciu typów neuronów oddechowych określonych na podstawie zmian przewodności dla jonów sodu, potasu, wapnia i chloru. W modelu tym hamowanie powdechowe neuronów wdechowych i wydechowych w wyniku procesów wewnątrzkomórkowych jest podstawą dla generacji rytmu oddechowego (Ogilvie i wsp. 1992, Richter i wsp. 1986, 1992).

Model generacji rytmicznej aktywności oddechowej na zasadzie rozrusznika wdechowego przedstawili Brodie i Borison (1957). Koncepcja ta powraca w związku ze stwierdzeniem obecności komórek o właściwościach rozrusznikopodobnych w rejonie Böt.C. (Feldman i Smith 1995, Smith i wsp. 1991).

1.3. Lokalizacja ośrodkowego generatora wzorca oddechowego

Zdolność do wytwarzania rytmicznych ruchów oddechowych najprawdopodobniej wynika z połączeń neuronów w sieci choć są dane sugerujące, że generacja aktywności oddechowej może być zapoczątkowana przez komórki rozrusznikowe. Zaawansowane techniki anatomiczne i biochemiczne oraz matematyczne pozwalają na pewne poznanie funkcji sieci neuronalnej. Istotne jest także poznanie, które rejony struktur mózgowych są ważne dla rytmicznej pracy sieci nerwowej. Choć niewątpliwie generator rytmicznego wzorca oddechowego znajduje się w opuszce, jego górna granica nie została dobrze określona (Euler 1983, 1986 a). Znaczenie struktur neuronalnych zlokalizowanych w górnej opuszce dla generacji i regulacji rytmu oddechowego sugerowały już dawno badania, w których stosowano lezje i cięcia. Na przykład badania Wang'a i wsp. (1957) wskazywały na istotne znaczenie dla utrzymania rytmicznych ruchów oddechowych rejonu znajdującego się poniżej granicy między opuszką a mostem. Ponadto, zwykle interpretowano jako efekt uszkodzenia generatora rytmu oddechowego zmiany rytmu

oddechowego wywołane jednostronną leżą lub odwracalną blokadą w okolicy jądra dwuznacznego, zatwarzowego lub twarzowego. Badania Lipskiego i Merrila (1980) sugerowały, że w rytmogenezie oddychania mogła także odgrywać ważną rolę, ze względu na stwierdzone połączenia hamujące, grupa neuronów o aktywności skorelowanej z wydechem tzw. kompleks Bötzingera leżący w górnej części brzusznej grupy oddechowej oraz inne skorelowane z oddechem neurony w tym rejonie. Jednakże należało brać pod uwagę, że lezje lub cięcia w górnej opuszce mogły poważnie uszkodzić górne partie struktur odpowiedzialnych za chemorecepcję ośrodkową (Mitchell i wsp 1963) i za integrację ośrodkowych i obwodowych wejść pobudzających (np. St. John 1977). Faktycznie, obustronne, odwracalne ochłodzenie do temp. 20°C brzusznej powierzchni opuszki w rejonie związanym z chemorecepcją ośrodkową, może spowodować całkowity bezdech (Chemiack i wsp. 1979). Wyniki tych badań sugerowały zatem, że brzuszny rejon górnej opuszki może być ważny dla rytmogenezy oddychania. W moich badaniach szczególne zainteresowanie wzbudziły struktury w okolicy jądra okołowielkokomórkowego bocznego (nucleus paragigantocellularis lateralis – NPGL) ze względu na liczne, obustronne połączenia z innymi strukturami ośrodkowego układu nerwowego, OUN, (Andrezik i wsp. 1981, Leibstein i wsp. 1981, Lovick 1985), co mogło sugerować możliwość odgrywania ważnej roli w transmisji chemicznych wejść pobudzeniowych i ich integrację z innymi wpływami wentylacyjnymi.

1.4. Symetryczne generatory wzorca oddechowego

Neurony oddechowe reprezentowane są symetrycznie w obu połowach pnia mózgu. Nurtujące więc było pytanie czy obie strony tworzą jedną nierozdzieloną całość anatomiczno-czynnościową czy też jedna strona jest zdolna do generacji rytmu oddechowego. Problem istnienia dwóch symetrycznie zlokalizowanych generatorów oddechowych w pniu mózgu zaczął być ponownie poddawany pod dyskusję gdy badania Gromysza i Karczewskiego (1981 a i b) wykonane na królikach, potwierdziły dawne spostrzeżenia Langerdorfa i wsp. (1881), że cięcie w linii środkowej opuszki powoduje pojawienie się czasowo niezależnych aktywności wdechowych zapisywanych z obu nerwów przeponowych. Podobny efekt uzyskiwano w doświadczeniach wykonanych na małpach i psach (Gromysz i Karczewski 1982, Gromysz i wsp. 1986, Karczewski i Gromysz 1982). Należy podkreślić, że w eksperymentach na kotach, nie stwierdzano desynchronizacji aktywności nerwu przeponowego (Budzińska i wsp. 1985, Gromysz i Karczewski 1984, Kubin 1983, Kubin i wsp. 1987, St. John 1982). W efekcie

przecięcia strzałkowego opuszki obserwowano jedynie podwyższenie progu dla napędu chemicznego niezbędnego dla rytmogenezy oddechowej (Gromysz i Karczewski 1984).

Większość neurofizjologicznych i anatomicznych badań na temat połączeń między poszczególnymi grupami neuronów i ich dróg zstępujących do motoneuronów wykonano na kotach, u których zarówno neurony wdechowe DRG jak i VRG mają projekcję do nerwu przeponowego i mięśni międzybrownych po przeciwnej stronie. Poziom skrzyżowania dla neuronów wdechowych ustalono powyżej zasuwki, a dla wydechowych poniżej zasuwki (Merrill 1974). Obok szlaków zstępujących z poszczególnych neuronów oddechowych istnieją liczne połączenia wewnątrzopuzzkowe pobudzające i hamujące między grupami neuronów oddechowych. Neurony DRG oddają kolaterale do neuronów VRG prawie wyłącznie po stronie ipsilateralnej, natomiast kolaterale między wdechowymi neuronami VRG jak i między wdechowymi i wydechowymi są prawie wyłącznie kontralateralne (Merrill 1979).

Ponadto, w opuszce znane są dwa źródła hamowania aktywności neuronów oddechowych. Jedno pochodzi z neuronów wydechowych, nazywanych kompleksem Bötzingera (Merrill i wsp. 1983, Fedorko i Merrill 1984) i przekazywane jest do neuronów przeciwległego DRG. Drugie pochodzi z neuronów wdechowych VRG przekazywane jest podczas wdechu do wydechowych neuronów w VRG. Neurony Böt C. dają także hamujące wejście do motoneuronów przeponowych (Dobbins i Feldman 1994, Ellenberger i Feldman 1988, Ellenberger i wsp. 1990, Fedorko i Merrill 1984, Merrill i Fedorko 1984, Miller i Nonaka 1990). Podobnych badań u królików wykonano niewiele, a wyniki badań Gromysza i Karczewskiego (1982) wskazują na ważne różnice gatunkowe. Badania tych autorów (Gromysz i Karczewski 1981 a i b) potwierdziły podstawową rolę włókien skrzyżowanych na poziomie opuszki w synchronizacji rytmu oddechowego, generowanego przez sieci neuronalne lewej i prawej strony pnia mózgu.

Po rozdzieleniu generacji aktywności oddechowej przez cięcie opuszki w linii środkowej powstało pytanie do jakiego stopnia przecięcie dróg krzyżujących na poziomie opuszki zmienia właściwości generacyjne i odruchowe oddechowej sieci neuronalnej. Ponadto, czy rozdzielone generatory spełniają swoją podstawową funkcję oddechową łącznie z możliwością utrzymania wentylacji płuc na poziomie zgodnym z zapotrzebowaniem organizmu.

1.5. Generacja aktywności oddechowej na poziomie rdzenia kręgowego

U zwierząt poddanych spinalectomii na poziomie segmentu szyjnego C₁ rdzenia kręgowego możliwe jest zarejestrowanie spontanicznej, rytmicznej aktywności w nerwach przeponowych, która przypomina aktywność oddechową (Aoki i wsp. 1978, 1980, Viala i Freton 1983). Taka możliwość sugeruje, że pula neuronów oddechowych odizolowana od pnia mózgu posiada pewne autonomiczne właściwości generacyjne (Aoki i wsp. 1980, Viala i Freton 1983). Pozostającą po spinalizacji aktywność oddechową nazwano nawet oddychaniem rdzeniowym, co mogło sugerować zdolność takiego preparatu do wytworzenia pewnej wentylacji płuc. Badania te zbiegły się z doświadczeniami demonstrującymi trudności w precyzyjnej lokalizacji ośrodkowego generatora wzorca oddechowego. Natomiast wprowadzenie preparatu rozszczepionego pnia mózgu zwróciło uwagę na problem lokalizacji dróg neuronalnych biorących udział w rytmogenezie oddechowej. Wykazano także, że istnieją nie tylko liczne podobieństwa, ale i zależności między rdzeniową pulą motoneuronów oddechowych i rdzeniowymi neuronalnymi generatorami ruchów lokomocyjnych (Hilaire i wsp. 1983, Viala i Freton 1983), ponieważ podczas sztucznej lokomocji można wywołać zgodną w fazie aktywność w nerwie przeponowym (Viala i Freton 1983).

Nasuwa się pytanie jakie są możliwości generacyjne motoneuronów przeponowych po częściowym i całkowitym przecięciu dróg zstępujących. Motoneurony oddechowe po przecięciu rdzenia są pozbawione większości informacji zstępującej zarówno pobudzającej jak i hamującej. Jednakże w dalszym ciągu pozostają dostępne wpływy aferentne. Funkcjonują również interneurony w dolnym odcinku rdzenia kręgowego szyjnego, które mają przetwarzać informację obwodową i ośrodkową (Bellingham i Lipski 1990, Berger i Bellingham 1995). Wpływ dróg zstępujących na segmentalne odruchy rdzeniowe można badać w różnych warunkach. Jednym ze sposobów jest określenie odruchowych odpowiedzi na bodźce aferentne przez porównanie z innymi odruchami segmentalnymi. Jednocześnie model stopniowej spinalectomii pozwala na zbadanie wpływu deaferentacji rdzeniowej na aktywność oddechową generowaną i przesyłaną na poziomie pnia mózgu dzięki równoczesnej rejestracji aktywności ośrodkowej np. eferentnego nerwu błędnego.

1.6. Modulacja aktywności oddechowej przez inne struktury ośrodkowego układu nerwowego

Obok struktur charakteryzujących się na ogół obecnością neuronów o zespole cech, które pozwalają im nadać nazwę neuronów oddechowych,

szereg struktur ośrodkowego układu nerwowego pozbawionych takich neuronów wywiera istotny wpływ na oddychanie. Wzorzec oddechowy generowany przez pień mózgu znajduje się pod modulującymi wpływami pochodzącymi ze źródeł ośrodkowych i obwodowych. Czynność tworzącego, z którą wiąże się poziom wzbudzenia OUN ma olbrzymi wpływ na aktualny wzorzec oddechowy (Budzińska 1979 oraz piśmiennictwo tamże), który może różnić się zasadniczo w anestezji (Budzińska 1979) w stanie czuwania czy snu fizjologicznego (Phillipson i Bowes 1986). Podwzgórze kontrolujące liczne funkcje takie jak krążenie, temperaturę ciała, lokomocję, modyfikuje obwodową i ośrodkową regulację oddychania. Hipertermia (Chapot 1967, Euler i wsp. 1970, Hilaire i Monteau 1974, Monteau i Hilaire 1975, Pleschka 1967, Pleschka i Wang 1975) lub stymulacja elektryczna pola przedwzrostkowego podwzgórza (Budzińska 1975, Monteau i Hilaire 1977) prowadzi do pojawienia się oddychania typu dyszenia i odwrócenia odpowiedzi na bodźce chemiczne (Budzińska 1975, Karczewski i wsp. 1973).

Oddychanie integruje się z innymi funkcjami organizmu takimi jak ruchy lokomocyjne (DiMarco i wsp. 1983) lub połykanie (Dick i wsp. 1993, Sessle i wsp. 1981). Stymulacja podwzgórzowego obszaru lokomocyjnego zmienia sekwencję aktywacji mięśni międzyżebrowych (DiMarco i wsp. 1983) i hamują siłę odruchu Heringa-Breuera (Romaniuk i wsp. 1986). Jedną ze stacji przekazywania informacji aferentnej do kompleksu oddechowego pnia mózgu jest grupa interneuronów zlokalizowanych w jądrze pasma samotnego (Euler 1986, Kooy i wsp. 1984, Sessle i wsp. 1981).

1.6.1. Jądra szwu w opuszce

Obok specyficznych bodźców, zwykle dobrze rozpoznawanych, układy neuronalne, które mogą modulować tonicznie czynność innych struktur neuronalnych są równie istotne dla oddychania. Takie układy tonicznie modulujące mogą być niezbędne dla przekazywania fazowej aktywności ruchowej. Przykładem może być lokomocja, której pojawienie się w wyniku zastosowania elektrycznej stymulacji rejonu przedwzrostkowego zależy od napięcia mięśni przed podaniem bodźca (Mori 1989). Stymulacja lokomocyjnego rejonu przedwzrostkowego nieskuteczna przy słabym napięciu mięśni, może wywołać lokomocję gdy napięcie mięśni wzrośnie podczas stymulacji jąder szwu (Mori 1989).

Jeden z takich tonicznych układów tworzą neurony serotonergiczne, które w opuszce mieszczą się głównie w kompleksie neuronalnym jąder szwu (Holtman i wsp. 1986, Lalley 1986b, Sessle i wsp. 1981). Wpływ stymulacji jąder szwu na oddychanie już uprzednio opisali Brodie i Borison (1957),

Andersen i Sears (1970), Bianchi (1971), Sessle i wsp. (1981), Lalley (1986a). Neurony jąder szwu mogą odgrywać rolę stacji przekaźnikowej z innych struktur mózgowych. Na przykład niektóre wpływy hamujące oddychanie z rejonu pneumatycznego są przekazywane do NTSu poprzez mostowe jądra szwu (Nuclei raphe) (Gang i wsp. 1991).

Jak wykazano, stymulacja rejonu opuszkowych jąder szwu wywołuje różnorodne efekty oddechowe, może stymulować (Holtman i wsp. 1987, Millhorn 1986) albo hamować (Lalley 1986a, Sessle i wsp. 1981) aktywność oddechową. Różnica w odpowiedzi na stymulację może zależeć od różnej lokalizacji stymulacji w kompleksie jąder szwu (Polc i Monnier 1990). Struktury znajdujące się pośrodkowo w pniu mózgu na wysokości ciała czworobocznego (corpus trapezoideum) mają wpływ na napięcie mięśniowe. Pobudzenie stymulacją elektryczną rejonu jądra wielkiego szwu (raphe magnus) zwiększa napięcie mięśniowe podczas gdy stymulacja struktur położonych bardziej grzbietowo zmniejsza napięcie mięśniowe (Mori i wsp. 1982). Istotne znaczenie dla charakteru odpowiedzi oddechowej wynikającej z pobudzenia rejonu jąder szwu może być wpływ tego pobudzenia na toniczną aktywność mięśniową. Ten problem nie był rozważany, ponieważ badania wykonywane były głównie na porażonych zwierzętach (Holtman i wsp. 1986, Lalley 1986, Millhorn 1986), u których nie kontrolowano napięcia mięśni. Z drugiej strony, struktury leżące pośrodkowo mogą być istotne dla tworzenia wzorca oddechowego, ponieważ lezje pnia mózgu przeprowadzone w linii środkowej prowadzą do desynchronizacji aktywności oddechowej oraz znoszą wysokoczęstotliwościowe oscylacje aktywności wdechowej (Romaniuk i Bruce 1991).

Można się spodziewać, że stymulacja jąder szwu wpływa w sposób zróżnicowany na oddechowe aktywności ruchowe, ponieważ nerw przeponowy przekazuje tylko aktywność oddechową, a mięśnie międzyżebrowe biorą udział nie tylko w oddychaniu ale, także utrzymaniu postawy ciała i lokomocji. Aktywność toniczna jest często obserwowana w mięśniach międzyżebrowych i znacznie rzadziej w mięśniu przepony. Ponieważ NTS jest stacją przekaźnikową wpływów modulujących oddychanie łącznie z mechanizmem przełączającym wdech (Holtman i wsp. 1986, Lalley 1986a, Millhorn 1986, 1987) można przypuszczać, że neurony tej struktury będą włączone w modulację aktywności tonicznej.

1.6.2. Kora mózgowa

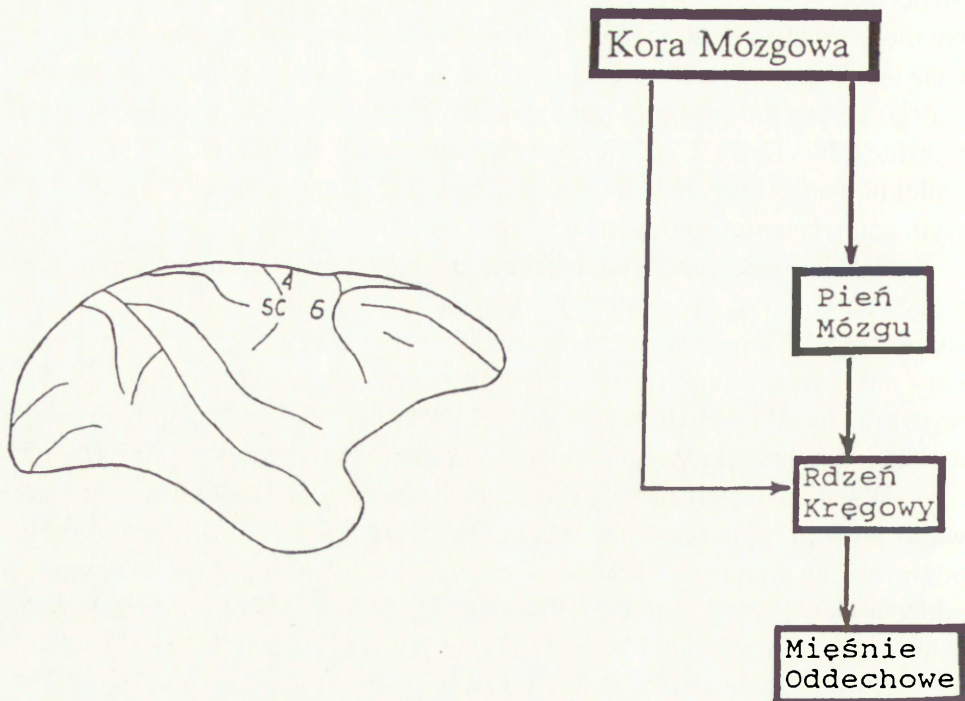
Omówione do tej pory niektóre aspekty regulacji oddychania dotyczący automatycznej regulacji oddychania to znaczy takiej, która jest uzależniona

od potrzeb metabolicznych ustroju. Obok funkcji homeostatycznych nerwowe mechanizmy regulujące oddychanie mają inne niehomeostatyczne cele. Cele te związane są z różnorodnymi aktami motorycznymi, wynikającymi z danego zachowania, w tym wykonywanymi świadomie, w których biorą udział mięśnie oddechowe. Badanie tego elementu kontroli oddychania są rzadko podejmowane ze względu na brak odpowiedniego modelu doświadczalnego wymagającego nieuśpionych zwierząt.

Problemy dotyczące udziału kory mózgowej w oddychaniu należy rozpatrywać w kilku aspektach, z których jednym z najważniejszych jest stwierdzenie jakimi drogami neuronalnymi przekazywana jest informacja z kory mózgowej do motoneuronów mięśni oddechowych w rdzeniu kręgowym oraz na jakim poziomie OUN zachodzi integracja informacji korowej i metabolicznej przekazywanej do motoneuronów mięśni oddechowych.

W badaniach elektrofizjologicznych szereg pól korowych zidentyfikowano jako przypuszczalnie ważne dla świadomej kontroli oddychania, ponieważ ich stymulacja powoduje pobudzenie lub hamowanie aktywności oddechowej (Colle i Massion 1958, Kaada 1960). Miejsca takie zlokalizowano w korze czołowej i przedczołowej (Bassal i Bianchi 1981, Lipski i wsp. 1986, Planche 1972). Dotychczasowe badania anatomiczne na kotach wykazały obecność projekcji jedynie z zakrętu okołokrzyżowego (pola 4 według Brodmana) kory ruchowej do poziomu motoneuronów nerwu przeponowego (Rikard-Bell i wsp. 1985, 1986). Stymulacja elektryczna w zakręcie okołokrzyżowym powoduje krótkolatencyjną odpowiedź pobudzeniową w nerwie przeponowym co inplikuje bezpośrednie połączenia korowo-rdzeniowe do nerwu przeponowego (Lipski i wsp. 1986). Bezpośrednie połączenia struktur ponadmostowych z motoneuronami oddechowymi może potwierdzać na przykład słaba reakcja neuronów oddechowych podczas stymulacji behawioralnej (Orem i Netick 1986). Jednocześnie jednak wykazano, że odpowiedzi pobudzające w nerwie przeponowym powstałe w wyniku stymulacji kory mózgowej nie są przekazywane przez włókna dorrdzeniowe dróg piramidowych (Lipski i wsp. 1986).

Są sugestie, że drogi dla automatycznej i behawioralnej regulacji oddychania są anatomicznie rozdzielne aż do poziomu pnia mózgu i rdzenia kręgowego. Motoneurony w rdzeniu kręgowym tworzą ważne miejsce integracji informacji metabolicznej oraz korowo-behawioralnej przekazywanej do mięśni międzyżebrowych (Aminoff i Sears 1971). Mniej wiedzy posiadamy o takiej integracji na poziomie pnia mózgu, choć jest całkiem jasne, że bardzo istotne interakcje między wentylacyjnymi, krtaniowymi i krążeniowymi aktywnościami mają miejsce na różnych poziomach pnia mózgu. Informacja korowa może być przekazywana do motoneuronów nerwu



Schemat 3.

Na lewo przedstawione są zarysy kory mózgowej małpy z zaznaczonymi polami kory ruchowej 4 i 6 według Brodmana. Stymulacja magnetyczna przez czaszkę w rzucie tych pól powoduje odpowiedź pobudzeniową w nerwie przeponowym i mięśniach międzyżebrowych. Na prawo schemat przypuszczalnych połączeń z kory ruchowej do motoneuronów oddechowych.

przeponowego poprzez szybko przewodzące drogi, które omijają neurony oddechowe pnia mózgu, biorące udział w transmisji informacji związanej z metabolizmem (Bassal i Bianchi 1981, Lipski i wsp. 1986). Stymulacja magnetyczna (będąca także jednym z tematów niniejszej pracy) przez nieuszkodzoną czaszkę u nieuspionych osobników pozwala na badanie wpływu kory mózgowej (Schemat 3) na oddychanie w takich warunkach, w których czynność kory nie została zmieniona (Budzińska i wsp. 1991).

2. CELE PRACY

Celem badań wykonanych na modelu zwierzęcym, było poznanie właściwości generatora aktywności oddechowej oraz określenie udziału struktur neuronalnych ośrodkowego układu nerwowego w generacji i modulacji wzorca oddechowego. Główne moje zainteresowanie dotyczyło struktur mózgowych, w których znajdują się skupiska neuronów o aktywności skorelowanej z rytmem oddechowym oraz fazą wdechu lub wydechu i uważanych za substrat neuronalnego kompleksu oddechowego. Założeniem wstępnym było, że aktywność oddechowa wynika ze zorganizowania neuronów oddechowych w sieć neuronalną zdolną do wygenerowania rytmicznego wzorca. Praca składa się z kilku bloków tematycznych:

I. Bazując na dotychczasowej wiedzy na temat połączeń pobudzających i hamujących pomiędzy neuronami i motoneuronami oddechowymi oraz na podstawie efektu transekcji pnia mózgu poniżej granicy mostu i opuszki znoszącego rytmikę oddechową badana była czynnościowa organizacja kontrolera oddechowego w opuszcze przy użyciu metody punktowej blokady przez oziębienie, blokadę farmakologiczną i lezje chirurgiczne określonych rejonów opuszki. Oceny efektów zastosowanych metod dokonano na dwóch poziomach czynnościowych. Na poziomie ośrodkowym – na podstawie rejestracji zewnątrzkomórkowej aktywności neuronów oddechowych oraz na poziomie wyjścia z motoneuronów oddechowych – na podstawie rejestracji aktywności nerwów przeponowych i mięśni międzyżebrowych zewnętrznych, wewnętrznych i brzusznych.

W tym bloku tematycznym rozpracowywane były następujące tematy szczegółowe:

1. Jedną z hipotez było, że zniesienie aktywności oddechowej w wyniku transekcji opuszki poniżej granicy mostu i opuszki wynikać może ze zniszczenia stref chemowrażliwych leżących na brzusznej stronie opuszki. Testowano czy struktury leżące ponad strefami chemowrażliwymi w górnej

partii opuszki tworzą część ośrodkowych połączeń generujących ruchy oddechowe, a w szczególności jaka rolę odgrywa NPGL ze względu na jego rozległe połączenia anatomiczne z innymi strukturami OUN.

2. W rejonie górnej opuszki znajduje się skupisko neuronów wydechowych, Böt.C. o pobudzających połączeniach do neuronów wydechowych znajdujących się w doogonowej części VRG oraz licznych hamujących połączeniach z neuronami DRG i VRG oraz z motoneuronami przeponowymi. Badano hipotezę, czy Böt.C. jest istotną strukturą neuronalną dla generacji rytmiki oddechowej.

3. W opuszce istnieje podwójna reprezentacja neuronów wdechowych, mieszcząca się w DRG i VRG, o dużej liczbie połączeń monosynaptycznych do motoneuronów przeponowych i mięśni międzyżebrowych. Badano czy rozgraniczenie anatomiczne na DRG i VRG ma swój odpowiednik czynnościowy w regulacji czasu trwania i amplitudy aktywności wdechowej. Sprawdzano czy rejon DRG u królika i u kota odgrywa podobną rolę w modulacji aktywności wdechowej.

4. Ruchowa aktywność wydechowa w normalnym oddychaniu praktycznie jest niewidoczna. Sugeruje to, że znajduje się ona pod wpływem mechanizmu hamującego. Przedruchowe neurony wydechowe znajdują się w doogonowej części VRG. Otrzymują one napęd z neuronów Böt.C. Hamowane są przez neurony wdechowe DRG i VRG, co może oznaczać uogólnione hamowanie. Badano czy punktowe wyłączenie struktur opuszkowych modyfikuje mechanizmy kontrolujące aktywność wydechową.

II Studia nad rytmogenezą oddychania wykazują, że rytmiczna aktywność oddechowa może być generowana oddzielnie przez obie połowy pnia mózgu, a także na poziomie rdzenia kręgowego po odseparowaniu go od opuszki. Oznacza to istnienie wielu generatorów aktywności oddechowej. Badano właściwości czynnościowe generatora opuszkowego i rdzeniowego na podstawie analizy wzorca aktywności pochodzącej z motoneuronów czaszkowych (nerw błędny) oraz z różnych poziomów rdzenia kręgowego (nerw przeponowy, mięśnie międzyżebrowe). Jako metodę zastosowano leżenie chirurgiczne.

W tym bloku rozpatrzone zostały 4 tematy szczegółowe:

1. Ruchowa aktywność oddechowa obustronnie symetryczna w zwykłych warunkach nie zanika lecz może ulec desynchronizacji w wyniku rozszczepienia pnia mózgu u królika. Badano cechy generowanej obustronnie oddechowej aktywności ruchowej podczas synchronizacji i desynchronizacji.

2. Informacja przekazywana dośrodkowymi i ośrodkowymi drogami nerwowymi ma znaczenie dla kształtowania wzorca oddechowego. Badano odruchową regulację aktywności motoneuronów oddechowych w warunkach postępującej deafferentacji jako wyraz możliwości generacji aktywności oddechowej przez neurony na poziomie rdzenia kręgowego. Jako metodę zastosowałam leżje chirurgiczne i zestaw bodźców fizycznych.

3. W wyniku rozszczepienia pnia mózgu uszkodzeniu ulegają również struktury leżące pośrodkowo a mianowicie jądra szwu. Zaliczane są one do układów o wpływach tonicznych. Badano rolę jader szwu w regulacji aktywności tonicznej w mięśniach oddechowych.

4. Procesy regulacyjne oddychania odbywają się poziomie ośrodkowym i segmentalnym i docierają do efektorów, jakimi są mięśnie wytwarzające odpowiednią objętość oddechową. Wentylacja płuc wynika w głównej mierze z pracy przepony, jednak udział mięśni międzyżebrowych w tym procesie jest niezaprzeczalny. Mięśnie międzyżebrowe wykazują aktywność oddechową i podlegają podobnym do przepony procesom regulacyjnym. Przypisuje im się jednakże zróżnicowane funkcje, nie tylko oddechowe. W badaniach próbowano określić możliwości samych mięśni międzyżebrowych w wygenerowaniu wentylacji płuc. Jako metodę zastosowałam stymulację piersiowych segmentów rdzenia kręgowego po obustronnym odnerwieniu przepony.

III. U osobników czuwających regulacja wzorca oddechowego podlega niezależnym od woli mechanizmom zapewniającym homeostazę metaboliczną mieszczącym się w pniu mózgu oraz mechanizmom związanym z zachowaniem i świadomą wolą pochodzącym w wyższych strukturach kory mózgowej. Badano udział kory mózgowej w regulacji wzorca oddychania oraz poziom integracji informacji korowej z automatycznym kontrolerem oddychania. Do badań zastosowałam stymulację magnetyczną przez nieuszkodzoną czaszkę.

3. MATERIAŁ I METODY

Doświadczenia zostały wykonane na królikach, kotach, psach i małpach. Doświadczenia wykonane na królikach, kotach i psach miały charakter ostrej. Doświadczenia wykonane na małpach miały charakter przewlekły.

3.1. Ogólne warunki doświadczeń

Koty i psy usypiane były pentobarbitem w dawce odpowiednio 35 mg/kg i 25 mg/kg. Króliki usypiano mieszaniną uretanu z chloralozą w dawce odpowiednio 400 mg/kg i 33 mg/kg. Część eksperymentów na królikach wykonano na zwierzętach decerebrowanych przedwzgórkowo. Decerebrację wykonywano w uśpieniu krótkodziałającym anestetykiem, safianem. Badania zostały w większości wykonane na zwierzętach nie porażonych w celu zachowania ciągłości informacji nerwowej do efektorów. U kotów wykonywano obustronną odnę i wentylowano sztucznie respiratorem. W doświadczeniach wykonanych na porażonych zwierzętach używano jako środka zwiotczającego tubokurarynę.

3.2. Zastosowane techniki badawcze

1. Punktowy blok przez oziębienie uzyskiwano używając termody igłowej o średnicy zewnętrznej 1 mm połączonej z aparatem Cryolab 3. Do oziębienia użyty był Freon 12. Termoda była izolowana termicznie na całej długości za wyjątkiem końcowego odcinka długości 1 mm. Temperatura czubka termody była monitorowana przez termoparę. Gradient temperatury w tkance mózgowej obliczany od końcowego punktu termody wynosił 5-10°C/mm, co można uznać za działanie miejscowe (Benita i Conde 1972, Brooks 1983, Chemiack i wsp. 1979). Metoda blokady przez oziębienie tkanki nerwowej do temperatury 20°C powoduje zniesienie przewodnictwa w ciele komórkowym nie znosząc przewodnictwa we włóknach przechodzących

przez oziębiany obszar mózgu (Benita i Conde 1972, Brooks 1983). Termoda igłowa była wprowadzana do badanej struktury mózgu według koordynat stereotaktycznych oraz charakterystycznych cech anatomicznych grzbietowej powierzchni opuszki. Dodatkową informacją o charakterze struktury neuronalnej, którą zamierzano blokować punktowo, była uprzednia rejestracja aktywności neuronalnej w miejscu oziębienia.

2. Blokada farmakologiczna przy pomocy 2 lub 4 % ksylokainy (lignokainy) podawanej do wybranych struktur. Kapilarę szklaną wypełniano zabarwioną błękitem metylenowym ksylokainą i podawano metodą ciśnieniową w ilości 0.5-5.0 μ l.

3. Lezje chirurgiczne tkanki nerwowej w różnych płaszczyznach i o różnym zakresie wykonywane według koordynat stereotaktycznych lub charakterystycznych punktów powierzchni opuszki lub rdzenia kręgowego.

4. Stymulacja elektryczna tkanki mózgowej elektrodą igłową jedno lub dwubiegunową izolowaną za wyjątkiem końcowego odcinka długości 0.5-1.0 mm. Stosowano pojedynczy impuls prostokątny lub salwę impulsów o różnej częstotliwości i długości. Czas trwania impulsu wynosił 150-500 μ sek, a intensywność 30-200 μ A.

5. Stymulacja magnetyczna przez nienaruszoną czaszkę przy użyciu cewki magnetycznej okrągłej lub typu cyfry 8 zasilanej stymulatorem magnetycznym Digitimer. Stymulator wytwarza szybkozmienne pole magnetyczne i generuje pojedynczy impuls o czasie trwania 70 μ sek i natężeniu pola magnetycznego do 2 Tesla. W odróżnieniu od stymulacji elektrycznej przez czaszkę, bodziec magnetyczny przenika przez skórę i kości czaszki praktycznie bez strat mocy i jest bezbolesny (Barker i wsp. 1985). Zastosowany aparat pozwalał na użycie pojedynczego bodźca w odstępach 2 sek.

6. Stymulacja elektryczna jednobiegunową elektrodą platynową wprowadzaną do kanału rdzeniowego od strony grzbietowej na poziom T₁ rdzenia kręgowego. Użyty stymulator dawał impuls dwufazowy o modulowanej szerokości i narastającym czasie trwania.

7. Stymulacja bodźcami fizycznymi wykonywanymi manualnie typu ściskanie i ucisk.

3.3. Zastosowane techniki rejestracyjne

1. Rejestrowano aktywność nerwową i mięśniową po uprzednim wzmocnieniu i filtrowaniu (pasmo 0.1-5 kHz) w formie niezintegrowanej oraz po integracji ze stałą czasu 70-100 μ sek.

Rejestrowano następujące aktywności:

a. jednostronny lub obustronny elektroneurogram aktywności centralnego odcinka gałązki C5 nerwu przeponowego (Phr) przy użyciu dwubiegunowej elektrody srebrnej;

b. elektroneurogram aktywności centralnego odcinka jednego lub obu nerwów błędnych (Vag) dwubiegunową elektrodą srebrną;

c. elektroneurogram aktywności centralnego odcinka jednego lub obu nerwów krtaniowych zwrotnych (Lar) dwubiegunową elektrodą srebrną;

d. elektroneurogram zewnątrzkomórkowy aktywności neuronów w pniu mózgu za pomocą mikroelektrod wolframowych lub szklanych o oporności 5-15 $\mu\Omega$;

e. elektromiogram aktywności mięśni międzyżebrowych zewnętrznych (E.I.EMG), wewnętrznych (I.I.EMG) i brzusznych (Abd.) elektrodami igłowymi w odprowadzeniu jednobiegunowym.

2. Inne rejestracje i pomiary

a. we wszystkich eksperymentach ostrych mierzon ciśnienie tętnicze krwi, RR, poziom wydychanego dwutlenku węgla, ET CO₂, temperaturę ciała;

b. w zależności od celu badań: ciśnienie tchawicze, P_{TR}, ciśnienie przezprzeponowe P_{di}, ciśnienie przezpłucne, P_{TP}.

3.4. Badania histologiczne

W badaniach wykonanych na królikach i kotach na zakończenie eksperymentu pobierano mózgi i poddawano odpowiednim procedurom histologicznym. Na podstawie oględzin mrożonych, poprzecznie ciętych skrawków tkanki mózgowej określano lokalizację anatomiczną końca termody chłodzącej, zakres blokady farmakologicznej, obszar lezji chirurgicznej oraz miejsce stymulacji elektrycznej i rejestracji mikroelektrodowej. Identyfikacji anatomicznej ingerencji w pień mózgu u kotów dokonywano według atlasu cytoarchitektonicznego Bernana (1968) oraz u królików według atlasu Meessena i Olszewskiego (1949).

4. WYNIKI I ICH DYSKUSJA

4.1. Udział struktur neuronalnych w brzuszno-bocznej części górnej opuszki w generacji aktywności wdechowej

4.1.1. Efekt punktowego oziębienia brzuszno-bocznej opuszki

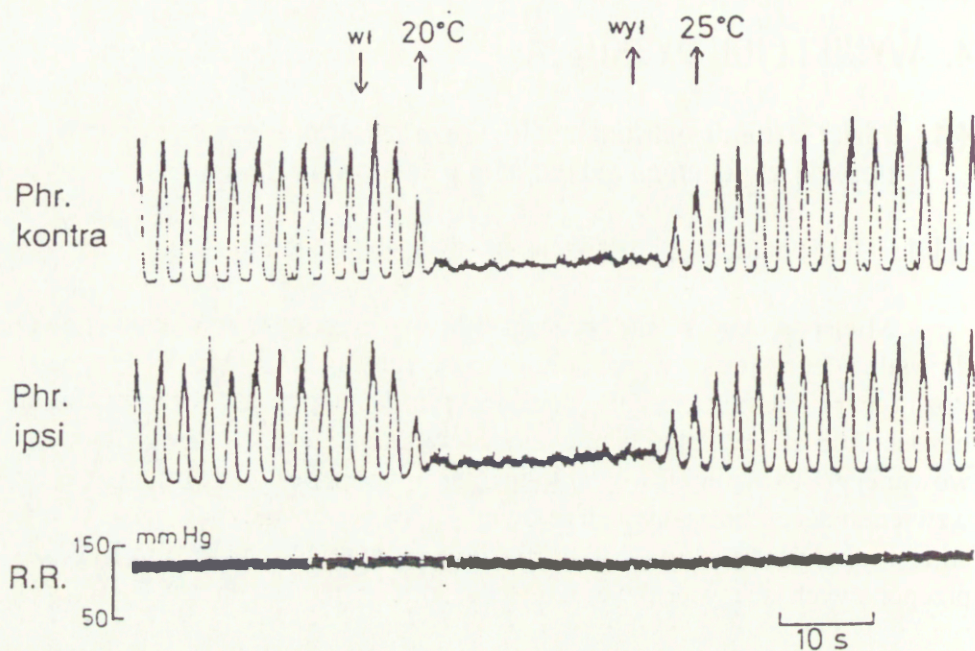
Miejscowe oziębienie brzuszno-bocznej części górnej opuszki powoduje silną depresję aktywności oddechowej lub całkowity bezdech (apnoe). Poza tym rejonem w kierunku doogonowym występują efekty mieszane tj. bezdech lub efekty pobudzeniowe. Podobną reakcją oddechową do obserwowanej podczas punktowego bloku przez oziębienie można było wywołać u zwierząt decerebrowanych oraz stosując blokadę farmakologiczną. Wszystkie reakcje były symetryczne po obu stronach zarówno dla nerwów przeponowych jak i wdechowej aktywności mięśni międzyżebrowych (Ryc. 1).

4.1.2. Rejon bezdechu

Anatomiczna lokalizacja punktów, których oziębienie powoduje bezdech albo głęboką depresję oddychania przedstawione są na planszy, (Ryc. 2). Pole, z którego można uzyskać bezdech zostało nazywane *rejonem bezdechu*. Na rycinie 3 rejony, których oziębienie może spowodować bezdech (czarne) oraz silną depresję aktywności wdechowej (kropkowane) zostały rzucone na brzuszną powierzchnię opuszki gdzie znajdują się tzw. strefy chemowrażliwe. *Rejon bezdechu* rozciąga się 2.0-7.5 mm powyżej zasuwki, 3.0-5.0 mm bocznie od linii środkowej i około 1.5 mm lub mniej od powierzchni brzusznej w przedniej części, a bardziej grzbietowo w tylnej części.

Rejon, w którym jednostronne punktowe oziębienie tkanki nerwowej do 20°C powoduje obustronnie symetryczną silną depresję aktywności oddechowej lub bezdech został zidentyfikowany jako jądro okołowielkokomórkowe boczne (nucleus paragigantocellularis lateralis, NPGL)

i przedoliwkowe (nucleus preolivaris, NPO). W rejonie tym nie znaleziono zastosowaną metodą rejestracji neuronów o aktywności oddechowej, rejestrowano jedynie neurony o aktywności tonicznej.



Rycina 1.

Jednostronne oziębnienie do temp 20°C w rejonie bezdechu w brzuszno- bocznej opuszce powoduje symetryczną reakcję aktywności ipsi-i kontra-lateralnego nerwu przeponowego. W tym przypadku podczas oziębnienia bezdech charakteryzuje się niską toniczną aktywnością nerwu przeponowego. Bezdechowi towarzyszą jedynie nikłe zmiany ciśnienia krwi. Miejsce oziębnienia znajduje się: + 3.0, L 3.0, H 4.2 gdzie + oznacza odległość od zasuwki w kierunku dogłównym, L – odległość od linii środkowej, H – odległość od grzbietowej powierzchni opuszki w kierunku brzuszny. Wszystkie odległości wyrażone są w milimetrach. Zapis pochodzi od zwierzęcia obustronnie wagotomizowanego, po obustronnej odmie, sztucznie wentylowanego. PCO_2 38 mm Hg.

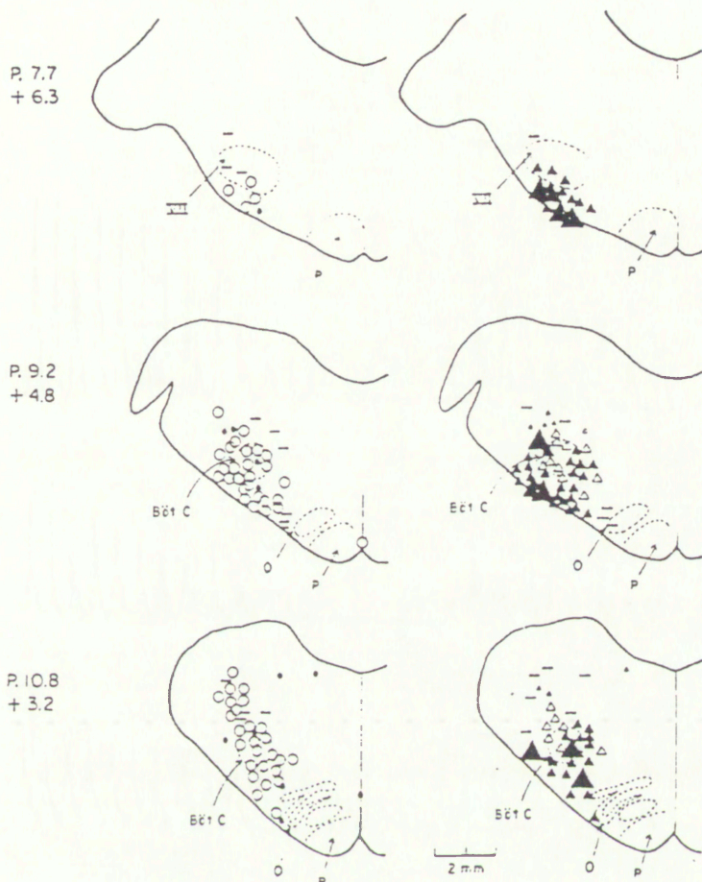
ZMIANY

Wzorca oddechowego

- duży
 - średni
 - mały
 - wzrosł częstości odd.
 - brak odp.
- wzrost T_1

Aktywności wdechowej

- ▲ Bezdech
 - ▲ silna depresja
 - słaba depresja
 - △ wzrost akt. Phr.
- aktywności Phr.

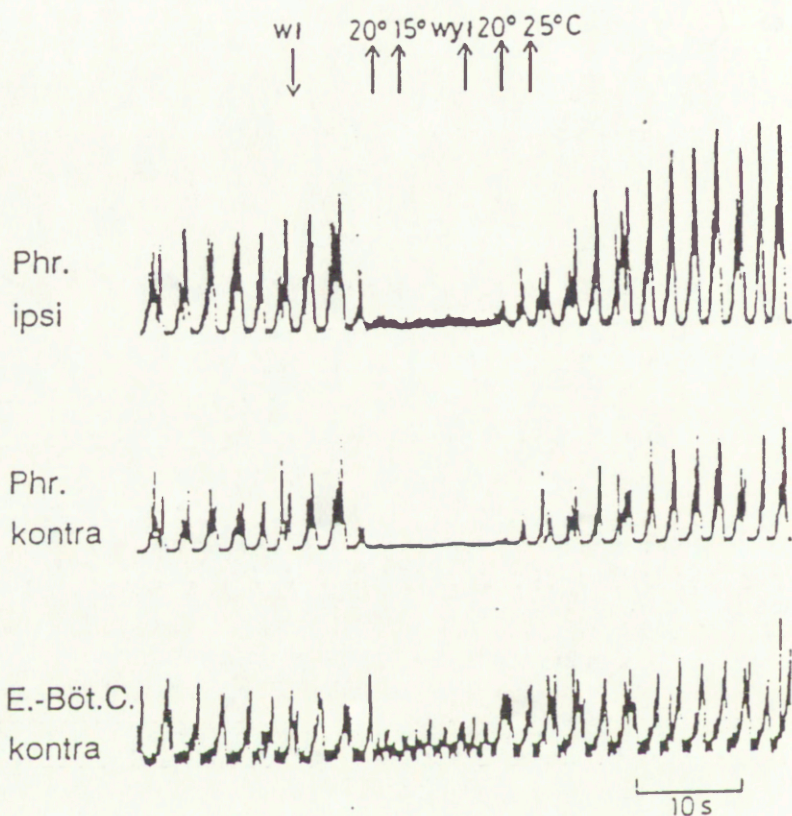


Rycina 2.

Mapy anatomiczne miejsc, których oziębienie do 20°C powoduje zmiany czasu trwania aktywności wdechowej i szybkości jej narastania. Zarysy map pochodzą z Atlasu Bermiana (1968). Miejsca, z których odbierano odpowiedzi są rzutowane na 3 plansze przekrojów poprzecznych mózgu wg koordynat Horsley-Clarka tj. P 7.7, P 9.2 oraz P 10.8, co kolejno odpowiada odległości od zasuwiki dogłównowo 6.3 mm, 4.8 mm i 3.2 mm. Dla uproszczenia punkty zostały naniesione na plansze najbliższe lokalizacji punktu oziębienia. Schematycznie zaznaczono odpowiednie struktury anatomiczne: VII – jądro nerwu twarzowego, P – piramidy, Bot.C. – Botzinger Kompleks, O – oliwy. Znak minus (-) oznacza brak reakcji na oziębienie w jednym lub w wielu doświadczeniach.

4.1.3. Charakterystyka bezdechu

W wyniku oziębienia obserwowano dwa rodzaje bezdechu. Bezdech bez żadnej aktywności (Ryc. 3) oraz bezdech z niskoamplitudową toniczną aktywnością (Ryc. 1). Ten drugi rodzaj bezdechu pojawiał się podczas punktowego oziębienia bocznej części badanego rejonu. Reakcja tych dwóch typów bezdechu na bodziec hiperkapniczny również była różna (Ryc. 4).



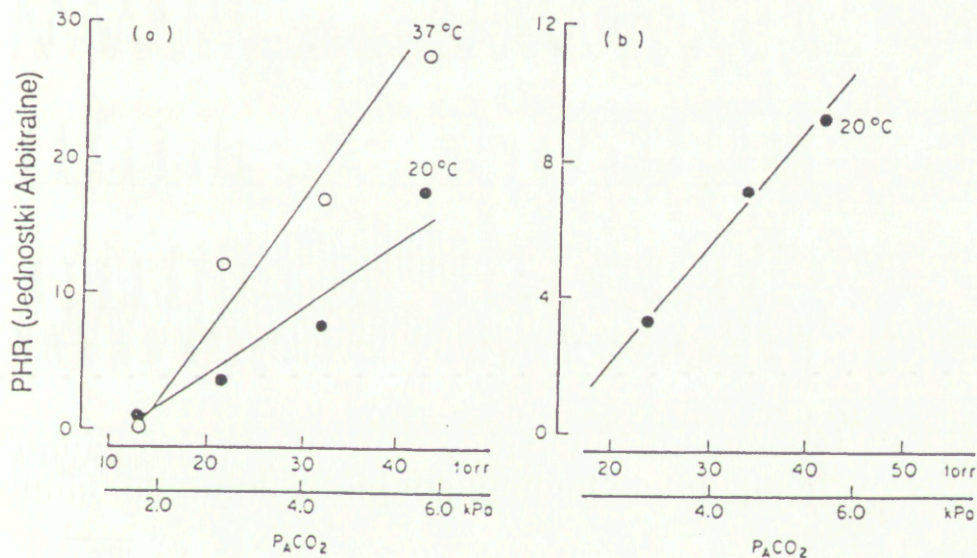
Rycina 3.

Wpływ oziębienia do 20°C a następnie do 15°C w rejonie bezdechu na aktywność nerwu przeponowego po stronie oziębienia (Phr ipsi) oraz aktywność neuronu skorelowanej z wydechem rejestrowanego po stronie przeciwnej do oziębienia w rejonie kompleksu Botzingera (E-Böt kontra). Podczas zahamowania aktywności wdechowej do bezdechu, neuron wydechowy wykazuje silną depresję aktywności o nieregularnym wzorcu. Po zakończeniu oziębienia pojawia się zjawisko odbicia (ang. rebound) aktywności nerwu przeponowego. Miejsce oziębienia znajduje się: + 3.5, L 3.0, H 4.0 (oznaczenia takie same jak na ryc. 2).

W przypadku całkowitego bezdechu, ze wzrostem poziomu CO_2 nie pojawiała się rytmiczna aktywność, natomiast w przypadku tonicznego bezdechu, toniczna aktywność wdechowa wzrastała wraz z hiperkapnią. Z kolei, w sytuacjach gdy blokada przez oziębienie nie powodowała zaniku rytmicznej aktywności lecz tylko silną jej depresję, aktywność ta wzrastała ze wzrostem poziomu CO_2 . Powrót rytmicznej aktywności po bezdechu czasem wykazywał odbicie (rebound) ze zwiększoną amplitudą aktywności wdechowej w stosunku wartości kontrolnej (Ryc. 3).

4.1.4. Zmiany wzorca oddechowego

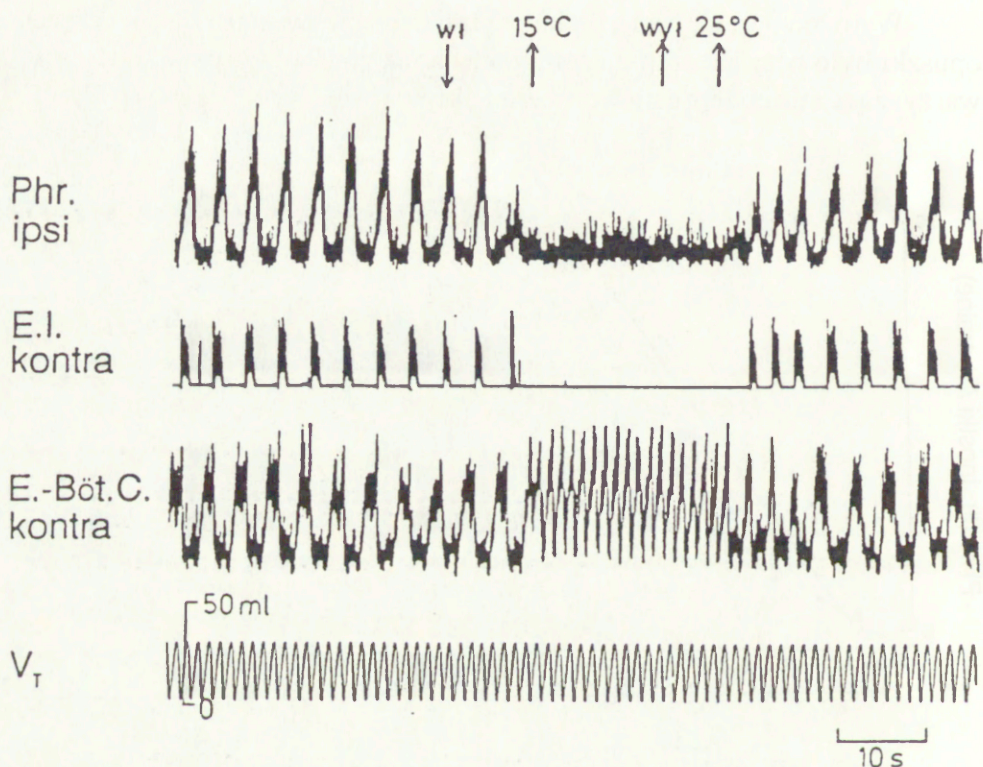
Wyróżniającą się cechą bloku przez oziębienie górnej brzusznej części opuszki było przyspieszenie rytmu oddechowego (Ryc. 2, panel lewy) towarzyszące silnej depresji rytmicznej aktywności (Ryc. 2, panel prawy).



Rycina 4.

Wpływ CO_2 na aktywność nerwu przeponowego (Phr). Wykres a) amplituda fazowej aktywności nerwu przeponowego w warunkach kontrolnych, 37°C (puste kółka) oraz podczas oziębienia do 20°C (pełne kółka). Miejsce oziębienia: + 6.3, L 3.0, H 0.5 liczone od brzusznej powierzchni opuszki. Wykres b) amplituda tonicznej aktywności nerwu przeponowego podczas bezdechu połączonego z toniczną aktywnością wdechową. Miejsce oziębienia: + 3.5, L 4.0, H 2.0 od brzusznej powierzchni opuszki. Oznaczenia takie same jak na ryc.2 za wyjątkiem H). Zapis pochodzi od zwierzęcia obustronnie wago-mizowanego, z obustronną odma, sztucznie wentylowanego.

W większości przypadków przyspieszenie rytmu oddechowego nie łączyło się ze zmianami zależności między czasem trwania wdechu i wydechu. Obok tego obserwowano różnego kierunku i stopnia zmiany szybkości narastania aktywności wdechowej niezależnie od ciągłości przewodnictwa w nerwie błędnym. Sporadycznie występował wzorzec oddechowy podobny do dyszenia. Opisane zmiany wzorca oddechowego nie były jednoznacznie skorelowane ze zmianami ciśnienia krwi.



Rycina 5.

Aktywność neuronu wydechowego Bot.C. staje się mocno modulowana rzutem pompy oddechowej podczas bezdechu wywołanego przez oziębienie brzuszno-bocznej opuszki do 15°C u zwierzęcia z zachowaną ciągłością nerwów błędnych, bez odmy, sztucznie wentylowanego. Zapisy od góry: 1. aktywność nerwu przeponowego po stronie oziębienia, po stronie przeciwnej do oziębienia (Phr); 2. aktywność mięśni międzyżebrowych zewnętrznych (E.I.); 3. aktywność neuronu wydechowego w Bot.C.; 4. zapis objętości powietrza wprowadzanego do płuc przez respirator. Miejsce oziębienia: + 5.0, L 3.0, H 4.3 (Oznaczenia takie same jak na ryc.2). PCO₂ 45 mm Hg.

4.1.5. Toniczna aktywność wdechowa i wydechowa

Jednym z efektów punktowego oziębienia rejonu górnej części brzusznej opuszki było występowanie rytmicznej lub tonicznej aktywności wydechowej. Pojawiała się ona osobno lub towarzyszyła depresji aktywności wdechowej i zmianie czasu trwania faz. Toniczna aktywność mięśni wydechowych mogła występować razem z toniczną aktywnością wdechową. Toniczna wdechowa aktywność występująca podczas *tonicznego bezdechu* zależała silnie od CO₂, natomiast toniczna wydechowa aktywność nie była wrażliwa na CO₂. Występowanie powyższych efektów nie było związane ani z rodzajem anestezji ani z techniką wywoływania miejscowej blokady.

4.1.6. Aktywność neuronów VRG podczas punktowego bloku przez oziębienie

Aktywność neuronów podczas blokady przez oziębienie górnej brzuszno-bocznej opuszki wywołującej bezdech była rejestrowana w środkowej i doogonowej części VRG, a także w rejonie Böt.C., po stronie przeciwnej do miejsca oziębienia. Podczas bezdechu wywołanego punktowym oziębieniem zarówno neurony wdechowe jak i wydechowe wykazywały zmniejszenie częstości wyładowań. Neurony wdechowe w części środkowej i neurony wydechowe w części doogonowej VRG często wykazywały pewną toniczną aktywność, choć również obserwowano wzrost częstotliwości wyładowań. Neurony wydechowe w Böt.C. reagowały silną depresją rytmicznej aktywności podczas bezdechu (Ryc. 3). Niektóre z nich zaczynały wykazywać modulację zgodną z rytmem pompy oddechowej (Ryc.5). W innych neuronach pozostawała niska aktywność o nieregularnym wzorcu.

4.1.7. Znaczenie struktur górnej opuszki w regulacji oddychania

Wyniki wskazują, że struktury neuronalne w górnej opuszce odgrywają niepoślednią rolę w regulacji oddychania. W brzuszno-bocznej części górnej opuszki punktowy blok przez oziębienie powodował całkowity bezdech lub głęboką depresję aktywności wdechowej, natomiast zmiany czasu trwania faz w odpowiedzi na blokadę występowały w bardziej rozległym rejonie włączając w to Böt.C. Depresja wdechowej aktywności ruchowej w wyniku punktowego oziębienia brzuszno-bocznej części górnej opuszki była znacznie silniejsza niż po oziębieniu środkowej części VRG lub DRG, pomimo, że większość neuronów DRG i VRG to neurony opuszkowo-rdzeniowe. Słabsze efekty blokady przez oziębienie w tej grupie neuronów przedruchowych

można jednak wytłumaczyć faktem, że neurony oddechowe DRG i VRG zajmują znacznie większy obszar niż ten, na który można oddziaływać pojedynczym punktowym blokiem.

W badaniach tych zwracała uwagę silna modulacja pompą oddechową aktywności neuronów Böt.C., w sytuacji gdy w wyniku oziębienia zanikała rytmiczna aktywność oddechowa. Sugeruje to, że w tych warunkach wpływ informacji aferentnej zależnej od objętości płuc kierowany do neuronów Böt.C. uwolniony został z hamowania.

Fakt, że niektóre neurony wdechowe podczas bezdechu utrzymują rytmiczny wzorzec aktywności wskazuje, że w pewnych warunkach ośrodkowy generator wzorca oddechowego jest zdolny do działania nawet wtedy, gdy jego poziom pobudzenia na wyjściu jest niewystarczający do zwiększenia pobudzenia motoneuronów wdechowych powyżej progu dla powstawania potencjałów czynnościowych. Implikuje to zatem, że wzrósł próg odpalania motoneuronów oddechowych.

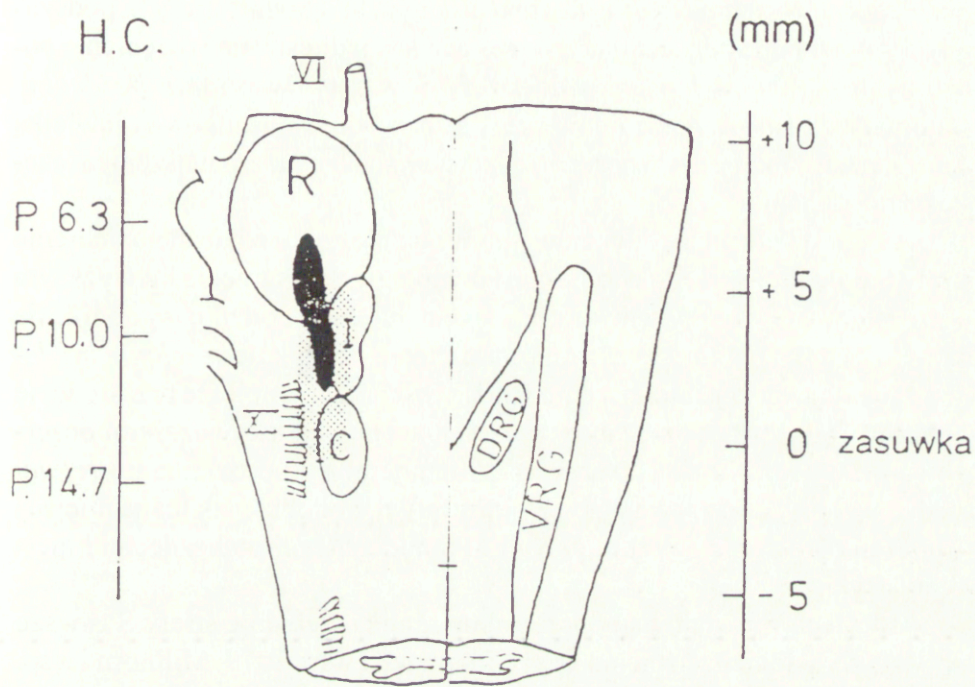
4.1.7.1. Lokalizacja rejonu bezdechu a strefy chemowrażliwe brzusznej powierzchni opuszki

Projekcja anatomiczna *rejonu bezdechu* na brzuszną powierzchnię opuszki wykazała, że rejon ten jest zlokalizowany bezpośrednio ponad tzw. strefami chemowrażliwymi brzusznej powierzchni opuszki (Ryc. 6). Częściowo pokrywa się on z boczną częścią strefy środkowej, S i doogonową częścią strefy górnej, M. Dogłówna część obszaru bezdechu może odpowiadać części kompleksu górnej oliwki (oliva superior), a w szczególności jądra przedoliwkowego (nucleus preolivaris) (Taber 1961). Umiejscowienie *rejonu bezdechu* pokrywa się częściowo z NPGL (Andrezik i wsp. 1981, Leibstein i wsp. 1981, Van Bockstaele i wsp. 1989). Jądro to otrzymuje wejście aferentne z części kompleksu NTS (Andrezik i wsp. 1981, Loewy i Burton 1978), który z kolei otrzymuje pierwotną projekcję z obwodowych chemoreceptorów i zatem może tworzyć punkt nakładania się obwodowych i ośrodkowych mechanizmów chemowrażliwych (Jansco i Kiraly 1980, Schlafke 1981). Ponadto, NPGL po jednej stronie otrzymuje informację z przeciwległego NPGL, jąder okołoramiennych, NPB, bocznego podwzgórza i jąder przykomorowych, szeregu jąder tworzącego siatkowatego, jąder kolumny grzbietowej i innych oraz z poziomu rdzenia kręgowego (Andrezik i wsp. 1981, Gao i Li 1994, Lin i wsp. 1991, Van Bockstaele i wsp. 1989, 1993). Z drugiej strony NPGL daje połączenia aferentne do różnych struktur neuronalnych (Guyenet i Young 1987). Świadczy to o bogactwie informacji, która przechodzi przez ten rejon. Powyższe fakty anatomiczne

potwierdzają możliwość, że *rejon bezdechu* jest czynnościowo skorelowany lub stanowi część systemu chemowrażliwego i integrującego napęd dla oddychania.

Strona
Brzuszna

Strona
Grzbietowa



Rycina 6.

Anatomiczny schemat przedstawiający na lewo stronę brzuszną opuszki a na prawo stronę grzbietową opuszki. Na lewo czarne pole oznacza anatomiczną lokalizację miejsc, których jednostronne oziębienie do 20°C powodowało bezdech. Pole kropkowane to miejsca, w których występowała silna depresja aktywności wdechowej. Pola te są rzutowane na brzuszną powierzchnię opuszki, gdzie oznaczono niektóre struktury oraz strefy chemowrażliwe: górną (R) – czyli M (Mitchell), środkową (I) – czyli S (Schlaefke) i tylną (C) – czyli L (Loeschke). Na prawo dla porównania przedstawiono widok grzbietowej strony opuszki z zarysem IV komory i zaznaczeniem grup neuronów oddechowych DRG i VRG. Podano dwie skale odległości. Na lewo koordynaty Horsley-Clarka, na prawo odległości liczone w mm od zasuwki. Czarne pole oznacza miejsca położone bardziej powierzchniowo (do 1.5 mm od powierzchni brzusznej) niż pole kropkowane w w częściach doogonowych.

4.1.7.2. Podobieństwa i różnice reakcji oddechowych i krążeniowych wywołanych oziębieniem rejonu bezdechu i stref chemowrażliwych

Bezdech o podobnym charakterze do opisanego we własnych badaniach obserwowano w odpowiedzi na obustronne oziębienie brzusznej powierzchni opuszki w okolicy strefy S (Cherniack i wsp. 1979) choć u uśpionych zwierząt bezdech jest bardzo rzadkim zjawiskiem (Lowry i wsp. 1996). Porównanie efektu bloku zimnem *rejonu bezdechu* oraz efektu bloku stref chemowrażliwych wskazuje jednak na istnienie pewnych istotnych różnic. Bezdech występuje tylko przy obustronnym oziębieniu strefy S, podczas gdy do wywołania bezdechu wystarczające jest jednostronne oziębienie położonych głębiej w stosunku do strefy S warstw w *rejonie bezdechu*. Natomiast obustronne oziębienie strefy M powoduje stosunkowo niewielką depresję wdechowej aktywności połączoną ze znacznym zmniejszeniem częstości oddychania.

Odpowiedź na dwutlenek węgla wskazuje, że nieznaczne oziębienie strefy S powoduje przede wszystkim równoległe przesunięcie ku wyższym wartościom CO_2 , a przy temperaturach poniżej 28°C dodatkowo obniżenie wrażliwości (ang. gain). Odwrotnie, stopniowe oziębianie w *rejonie bezdechu* powoduje raczej zmniejszenie wrażliwości niż równoległe przesunięcie (Ryc. 4). Toniczny wzorzec aktywności oddechowej, który czasami obserwowano w początkowej fazie wzrostu temperatury po oziębieniu *rejonu bezdechu*, opisywano również po bloku strefy S, podobnie jak to ma miejsce w początkowej fazie powrotu aktywności oddechowej po bezdechu hiperwentylacyjnym.

Bezdech spowodowany przez obustronne oziębienie strefy S zawsze łączy się ze spadkiem ciśnienia krwi (Cherniack i wsp. 1979, Millhorn i wsp. 1982). Przeciwnie, bezdech wywołany przez jednostronne oziębienie *rejonu bezdechu* nie jest generalnie połączony ze zmianami ciśnienia krwi.

Podobieństwa efektów oziębiania *rejonu bezdechu* i strefy S sugerują, że oba rejony są częścią systemu chemowrażliwego. Natomiast różnice wskazują, że mogą one tworzyć różne poziomy czynnościowe tego systemu. Efektywność jednostronnego bloku przez oziębienie w *rejonie bezdechu* sugeruje, że te struktury na każdej ze stron integrują łączące się wejścia ze stref chemowrażliwych po obu stronach. Przypuszczalnie taka integracja może odbywać się za pośrednictwem krzyżujących się połączeń między *rejonami bezdechu* każdej ze stron zapewniając także symetrię informacji do końcowych stacji oddechowego efektora. Pogląd ten może potwierdzać obecność licznych wzajemnych połączeń między NPGL po obu stronach (Andrezik i wsp. 1981). Jak wspomniałam, w badaniach własnych nie stwierdzono

w rejonie NPGL i NPO obecności neuronów o aktywności fazowej zgodnej z rytmem oddechowym, jedynie rejestrowano neurony aktywne tonicznie. Badania te dały asumpt do poszukiwań neuronów, które możnaby bezpośrednio łączyć z oddychaniem. Smith i wsp. (1989) stwierdzili obecność anatomicznych połączeń monosynaptycznych z DRG i VRG z neuronami znajdującymi się w okolicy jądra zaczworobocznego (nucleus retrotrapezoides, NRT), gdzie także zarejestrowano aktywności neuronalne skorelowanej z rytmem oddechowym (Connelly i wsp. 1990, Pearce i wsp. 1989). Wstrzyknięcie kwasu kainowego do tej okolicy lub lezje powodują depresję aktywności nerwu przeponowego (Nattie i wsp. 1988, 1991, Nattie i Li 1990). Efekt taki nie występuje u nieuśpionych zwierząt (Akilesh i wsp. 1997). Rejon NRT sąsiaduje z dogłowym krańcem NPGL.

Z kolei z doogonowym krańcem *rejonu bezdechu* graniczy tzw. rejon pre-Bötzingera (Onimaru i Homma 1987, Onimaru i wsp. 1988, 1989, 1992, Smith i wsp. 1991), gdzie zarejestrowano neurony o wzorcu aktywności wyprzedzającym wdech.

W badaniach *in vitro* stwierdzono, że neurony pre-Bötzingera są zdolne do generacji rytmicznej aktywności (Onimaru i wsp. 1989). Neuronom tym przypisuje się właściwości komórek rozrusznikowych, a zatem kluczowych dla rytmogenezy oddechowej. Ta koncepcja nie znalazła potwierdzenia w innych badaniach, w których neurony tego rejonu miały podobny wzorec aktywności, ale nie stwierdzono cech komórek rozrusznikowych (Schwarzacher i wsp. 1991). Problem ten wymaga dalszych badań.

Własne i inne badania potwierdzają, że struktury w okolicy NPGL i NPO mają podstawowe znaczenie dla przekazywania tonicznej informacji pochodzącej ze źródeł wrażliwych na bodźce chemiczne lub inne. Dostatecznie wysoki poziom tonicznej aktywności jest niezbędny dla utworzenia rytmicznej aktywności oddechowej.

4.1.8. Punktowy blok przez oziębienie w rejonie Böt.C.

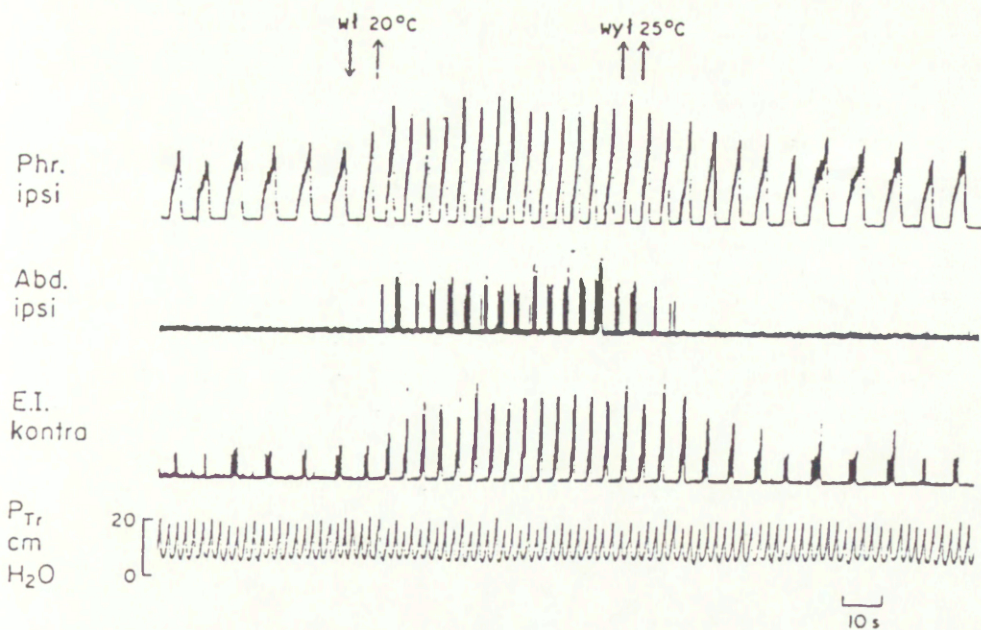
W związku z sugestiami Lipskiego i Merrilla (Lipski i Merrill 1980, Merrill 1981, Merrill i wsp. 1983), że neurony o aktywności wydechowej zlokalizowane w górnej części VRG, w Böt.C. mogą odgrywać zasadniczą rolę w rytmogenezie oddychania zastosowano punktową blokadę przez oziębienie tego obszaru dla porównania z efektami blokady głębiej położonych rejonów.

4.1.8.1. Identyfikacja neuronów Böt.C.

Aby mieć pewność, że blokada przez oziębienie dotyczyła specyficznie rejonu Böt.C. przeprowadzano identyfikację neuronów Böt.C. na podstawie mikroelektrodowej rejestracji zewnątrzkomórkowej, po czym zastępowano mikroelektrodę termodą chłodzącą. Stwierdzono liczną populację neuronów wydechowych wymieszaną z nielicznymi neuronami wdechowymi. Skupisko to rozciąga się 3.0-5.2 mm w górę od zasuwki (wg koordynat Horsleya-Clarka P.11.0-8.8), 3.0-3.4 mm bocznie w części tylnej oraz 3.0-3.8 mm w części przedniej i na głębokości 4.8 mm w części przedniej i na głębokości 4.0-5.0 mm od powierzchni grzbietowej opuszki. Takie umiejscowienie odpowiada lokalizacji Böt.C. opisanej przez Lipskiego i Merilla (1980). W kilku eksperymentach zidentyfikowane neurony wydechowe weryfikowaliśmy dodatkowo na podstawie obecności krótkolatencyjnej aktywacji (2-4 ms) pochodzącej z przeciwległego NTS, gdzie rejestrowano aktywność neuronów określanych jako $R\alpha$ i $R\beta$. Liczne komórki wydechowe Böt.C. wykazywały wyładowania podczas całej fazy wydechowej. Aktywność ta charakteryzowała się narastającą szybkością wyładowań w trakcie rozwoju fazy wydechowej i wzrastała ze wzrostem PCO_2 . Wiele z neuronów o tych cechach odpowiadało na stymulację nerwu błędnego i na zmiany objętości płuc. Po identyfikacji neuronów Böt.C. zastępowano elektrodę rejestrującą termodą chłodzącą.

4.1.8.2. Zmiany wzorca oddechowego podczas punktowej blokady przez oziębienie w rejonie Böt.C.

Miejscowy blok przez oziębienie rejonu Böt.C. jednoznacznie powodował przyspieszenie γ tmu oddechowego (Ryc. 7). Efekt ten był połączony ze wzrostem nachylenia integrowanej aktywności wdechowej oraz ze wzrostem, spadkiem lub brakiem zmian maksymalnej amplitudy zintegrowanych aktywności nerwu przeponowego i mięśni międzyżebrowych. Obserwowano także brak zmian lub zmniejszenie szybkości narastania aktywności wdechowej. W jednym przypadku blokada przez oziębienie do 20°C spowodowała bezdech w tylnej części tego pola. Nie można oczywiście wykluczyć, że jednorazowo obserwowany w tych badaniach bezdech wywołany w tylnej części Böt.C. może wynikać z ingerencji blokady w rejon komórek rozrusznikowych (Onimaru i Homma 1987). W okolicy wokół jądra zatwarzowego, w której znajduje się mieszanina neuronów o różnym wzorcu aktywności i wielości połączeń (patrz wstęp) blokada przez oziębienie



Rycina 7.

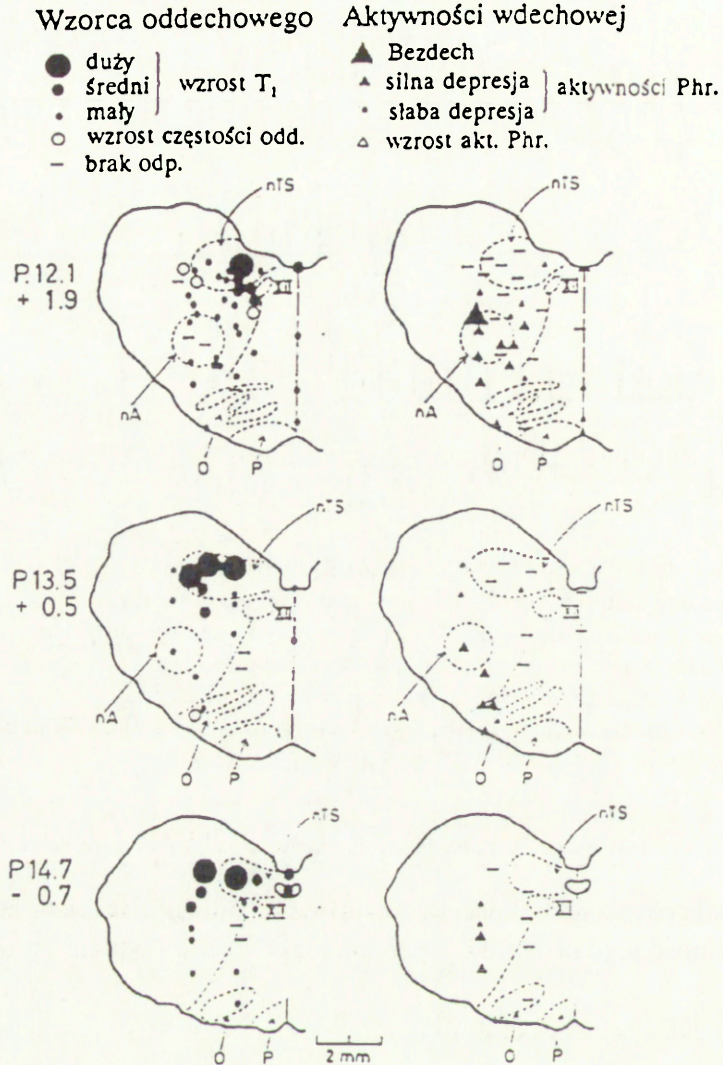
Jednostronne oziębienie w rejonie kompleksu Botzingera powoduje wzrost aktywności wdechowej nerwu przeponowego (Phr) i mięśni międzyżebrowych zewnętrznych (E.I.) oraz wzrost aktywności wydechowej rejestrowanej z mięśnia brzusznego (Abd). Zapis ciśnienia tchawiczego (P_{Tr}) pokazuje wzorzec sztucznej wentylacji. Zapis pochodzi od zwierzęcia obustronnie wagotomizowanego, z obustronną odną, sztucznie wentylowanego. Miejsce oziębienia: + 5.0, L 3.0, H 4.3 (Oznaczenia takie same jak na ryc. 2). PCO_2 47.8 mm Hg.

powodowała różnej głębokości depresję oddychania, nie wskazującą jednak na niezbędną tego obszaru dla generacji aktywności oddechowej.

4.1.8.3. Rejon bezdechu a Böt.C.

W porównaniu do *rejonu bezdechu*, w odpowiedzi na oziębienie rejonu Böt.C. obserwowano różnorodność efektów oddechowych. Mogło to zależeć od faktu, że w tym rejonie znajdują się blisko siebie różne czynnościowo typy neuronów, które mogą być blokowane w różnych proporcjach. Wzrost motorycznej aktywności wdechowej w odpowiedzi na oziębienie rejonu Böt.C. można wytłumaczyć usunięciem hamowania przez blokadę, ponieważ neurony Böt.C. posiadają liczne rozgałęzienia aksonalne do neuronów DRG i VRG (Jiang i Lipski 1990, Lipski i Merrill 1980, Merrill i wsp. 1983, Otake i wsp. 1988) i przeponowych (Merrill i Fedorko 1984). Jak potwierdzają inne badania, neurony Böt.C. mogą hamować zarówno neuro-

ZMIANY



Rycina 8.

Mapy anatomiczne miejsc, których oziębienie do 20°C powoduje zmiany czasu trwania aktywności wdechowej i szybkości jej narastania. Zarysy map pochodzą z Atlasu Bermána (1968). Miejsca, z których odbierano odpowiedzi są rzutowane na 3 plansze przekrojów poprzecznych mózgu wg koordynat Horsley-Clarka tj. P 12.1, P13.5 oraz P14.7, co kolejno odpowiada odległości od zasuwki dołgowo 1.9 mm, 0.5 mm oraz doogonowo 0.7 mm. Schematycznie zakreślono przerywaną linią odpowiednie struktury anatomiczne: nTS – jądro pasma samotnego, XII – jądro nerwu podjęzykowego, nA – jądro dwuznaczne, P – piramidy, O – oliwy. Znak minus (-) oznacza brak reakcji na oziębienie w jednym lub w wielu doświadczeniach.

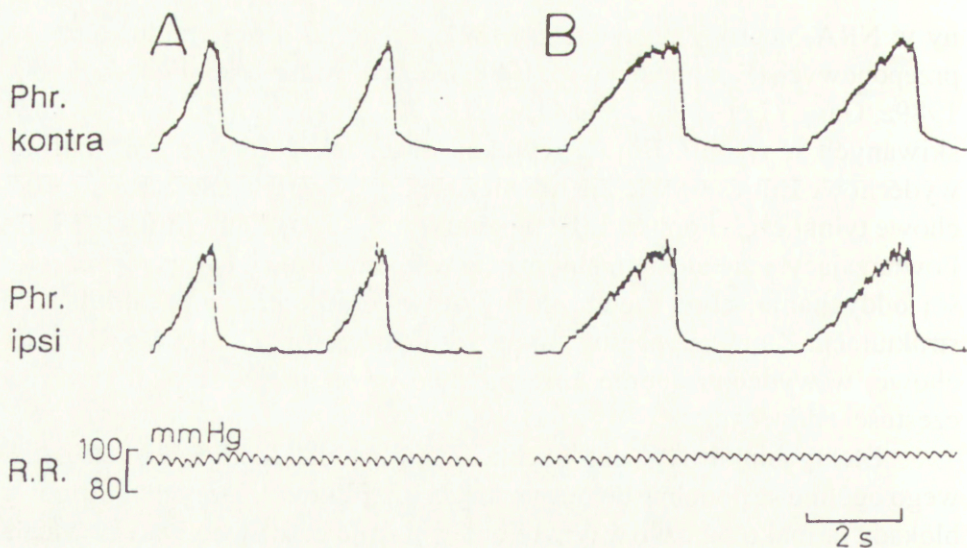
ny w NRA, neurony pośredniczące w opuszce jak i pulę motoneuronów przeponowych (Bongianni i wsp. 1988, Duffin i Douse 1993, Fedorko i wsp. 1989a, Gang i Lei 1996, Jiang i Lipski 1990). Różnorodność efektów uzyskiwanych w rejonie Böt.C. wynikać może także z faktu, że neurony wydechowe Böt.C. wywierają również hamujący wpływ na neurony wydechowe tylnej części opuszki (Bongianni i wsp. 1997, Jiang i Lipski 1990). Powtarzającym się efektem chłodzenia w rejonie Böt.C. był wzrost częstości oddychania, choć można go było wywołać także w sąsiadujących strukturach. Z funkcją hamowania przez neurony Böt.C. aktywności wdechowej w wydechu dobrze koresponduje wynikający z blokady wzrost częstości oddychania.

Efekty punktowego chłodzenia opisywane dla okolic jądra zatwarzowego ogólnie są podobne do otrzymanych u królików, u których miejscowe blokady farmakologiczne w tym rejonie pnia mózgu wywoływały poważne efekty oddechowe (Gromysz i wsp. 1980) i w znacznej mierze odpowiadają odwrotnym efektem stymulacji elektrycznej lub chemicznej tego rejonu (Bongianni i wsp. 1988, 1997). Przedstawione tu wyniki własne, potwierdzone przez badania innych autorów sugerują, że mechanizmy neuronalne w rejonie Böt.C. odgrywają rolę w kontroli czasu trwania i amplitudy wdechu.

4.2. Aktywność oddechowa podczas punktowego oziębiania w rejonie jądra przydwuznacznego, NPA

4.2.1. Efekt oziębiania NPA i w linii środkowej opuszki

Oziębienie w górnej części brzusznej grupy oddechowej, VRG, powodowało przyspieszenie rytmu oddechowego z niewielkimi fluktuacjami szybkości narastania aktywności wdechowej. Zaś blokada środkowej części VRG tj. jądra przydwuznacznego i dwuznacznego powodowała zawsze zmniejszenie szybkości narastania aktywności wdechowej. Zależność efektów blokady od jej anatomicznej lokalizacji przedstawiona jest zbiorczo na rycinie 8. Aktywność wdechowa mogła ulegać znacznemu zmniejszeniu aż do wystąpienia bezdechu, jak to obserwowano w jednym przypadku. Depresji aktywności wdechowej towarzyszyło pewne wydłużenie czasu trwania wdechu (Ryc. 9). Zmiany aktywności nerwów przeponowych i mięśni międzyżebrowych były dobrym odzwierciedleniem zmian aktywności neuronów oddechowych rejestrowanych w VRG po stronie przeciwnej do punktowej blokady środkowego VRG. Podczas oziębiania środkowego VRG do niższych temperatur można było zaobserwować również lateralizację odpowiedzi, która stawała się silniejsza po stronie przeciwnej do blokady.



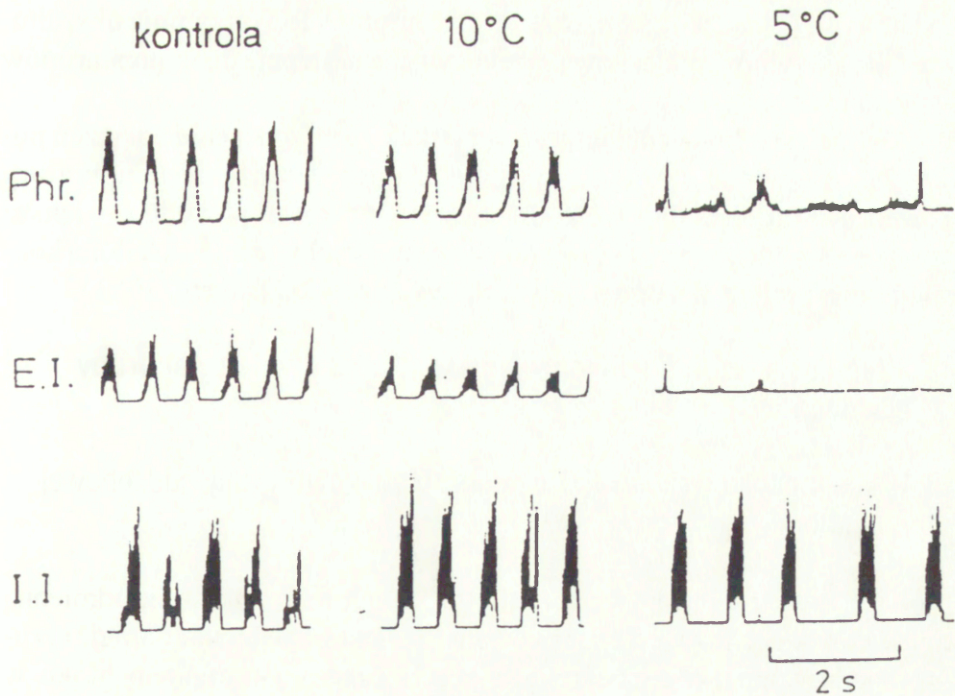
Rycina 9.

Wpływ jednostronnego oziębienia VRG w części NPA na aktywność nerwów przeponowych (Phr) po obu stronach. W stosunku do kontroli (a), oziębienie do 20°C (b) powoduje zmniejszenie szybkości narastania aktywności wdechowej symetrycznie po obu stronach. Zmianie wzorca oddechowego nie towarzyszy zmiana ciśnienia krwi. Miejsce oziębienia : + 2.0, L 3.0, H 3.0 (Oznaczenia takie same jak na ryc. 2). Zapis pochodzi od zwierzęcia obustronnie wagotomizowanego, po obustronnej odmie, sztucznie wentylowanego. PCO₂ 41.8 mm Hg.

Dla porównania, oziębienie w linii środkowej powyżej zasuwki czyli na poziomie DRG i środkowego VRG, do temperatury 10°C tj. takiej, która blokuje również przewodnictwo we włóknach, nie wpływało na amplitudę i czas trwania aktywności wdechowej. Dalsze oziębienie do temperatury 5°C powodowało depresję aktywności wdechowej bez wyraźnego wpływu na aktywność wydechową (Ryc. 10).

4.2.2. Depresja aktywności wdechowej podczas oziębienia NPA

Różnego stopnia depresja aktywności wdechowej, a także jednoznaczne zmniejszenie szybkości narastania aktywności wdechowej podczas oziębienia środkowej części brzusznej grupy oddechowej wynika najprawdopodobniej z faktu, że wiele neuronów tworzących VRG wykazuje możliwość pobudzania motoneuronów przeponowych i mięśni międzyżebrowych. Środkowa część VRG zawiera znaczną liczbę wdechowych neuronów opuszkowo-rdzeniowych. W zależności od badań, ilość neuronów dających połączenia monosynaptyczne określana jest na 23 do 50 % (Fedorko i wsp. 1989 b, Davis i wsp. 1985). Neurony VRG mają bezpośrednie połączenia z



Rycina 10.

Wpływ oziębienia do 10°C i do 5°C struktur wleżących w linię środkową dogłowo do zasuwki na aktywność nerwu przeponowego (Phr), mięśni międzyżebrowych zewnętrznych (E.I.) i wewnętrznych (I.I.). Oziębienie powoduje zablokowanie aktywności motorycznej wdechowej nie wpływając na aktywność motoryczną wydechową. Miejsce oziębienia: + 2.0, L 0.0, H 4.0 (Oznaczenia takie same jak na ryc. 2). Zapis pochodzi od zwierzęcia obustronnie wagotomizowanego, po obustronnej odmie, sztucznie wentylowanego. PCO_2 34.0 mm Hg.

motoneuronami przeponowymi jak wykazano w badaniach ultrastrukturalnych (Ellenberger i wsp. 1990). Obok połączeń monosynaptycznych między neuronami VRG i motoneuronami przeponowymi stwierdzono duże prawdopodobieństwo obecności połączeń polisynaptycznych (Bellingham i Lipski 1990, Monteau i Hilaire 1991, Palisses i wsp. 1989), czyli za pośrednictwem interneuronów. Podobnie motoneurony mięśni międzyżebrowych połączone są mono- dwu- i polisynaptycznie z neuronami VRG (Davies i wsp. 1985 a i b, Feldman i wsp. 1985, Hilaire i Monteau 1976, Merrill i Lipski 1987). Ilościowy rozkład tych połączeń nie jest pewny. Oziębienie VRG powodujące blokadę przewodnictwa w neuronach oddechowych zmniejsza zatem wielkość pobudzenia przekazywanego drogami monosynaptycznymi i wielosynaptycznymi do szeregu motoneuronów oddechowych. Równocześnie, brak jednokierunkowych zmian czasu trwania faz cyklu oddechowego towarzyszących zmniejszonej aktywności wdechowej w wyniku bloku VRG, nie wskazuje na określony udział neuronów tej okolicy w mechanizmie prze-

łączenia faz. Oznaczać to może także, że neurony VRG otrzymują ukształtowaną już aktywność oddechową przekazywaną następnie do motoneuronów oddechowych.

Symetria odpowiedzi jeszcze raz wskazuje na znaczenie połączeń pomiędzy obydwoma stronami opuszki. Dopiero obniżenie temperatury prowadzące do blokady przewodnictwa we włóknach powoduje większą reakcję po stronie przeciwnej zgodnie z elektrofizjologicznie określoną kontralateralną projekcją neuronów wdechowych w VRG (Merrill 1981).

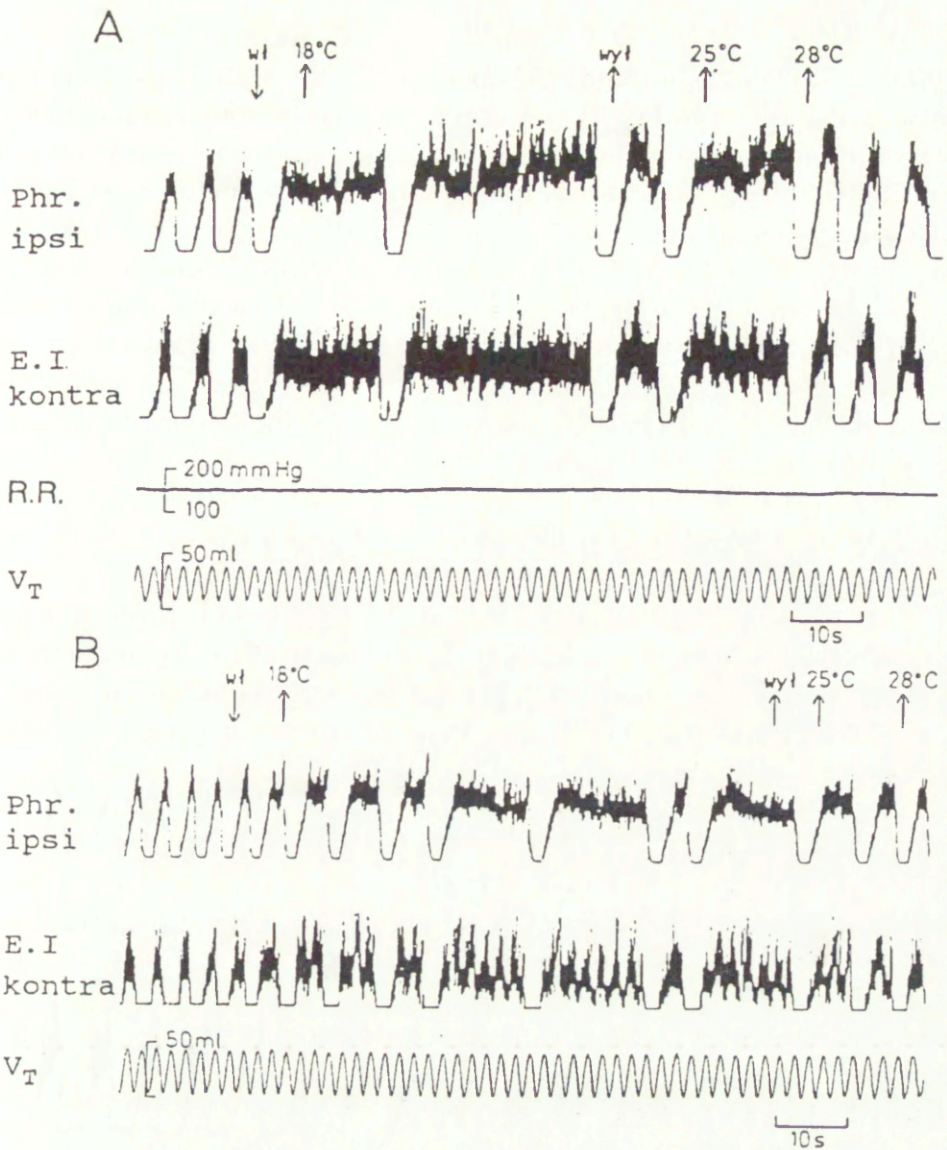
4.3. Regulacja wzorca oddechowego w rejonie grzbietowej grupy oddechowej

4.3.1. Efekt punktowej blokady w rejonie grzbietowej grupy oddechowej u kota

Punktowe oziębienie w rejonie DRG powodowało całkowicie odmienną odpowiedź oddechową od obserwowanej podczas oziębienia górnej, brzuszno-bocznej opuszki i środkowego VRG. Znaczącym efektem bloku w rejonie DRG było wydłużenie czasu trwania wdechu, T , prowadzące do oddychania typu apneustycznego lub apneusis gdy wyeliminowano sprzężenia zwrotne z płuc za pośrednictwem nerwów błędnych. Zależność efektów blokady od jej anatomicznej lokalizacji przedstawiona jest zbiorczo na rycinie 8 oraz na rycinie 11 jako zapisy oryginalne. Występowanie oddechu apneustycznego związane było z blokowaniem rejonu jądra pasma samotnego, NTS, ale nie ograniczało się do tego obszaru. Jednak w wyniku zastosowania blokady poza NTSem wydłużenie czasu trwania wdechu było znacznie mniejsze. Tak jak w innych rejonach opuszki, efekty punktowej blokady DRG były podobne zarówno w uspieniu uretanem z chloralozą jak i u decerebrowanych zwierząt. Oddychanie typu apneustycznego nie wiązało się ze zmniejszeniem szybkości narastania aktywności wdechowej ani nerwu przeponowego ani mięśni międzyżebrowych, aczkolwiek maksymalna amplituda aktywności wdechowej nie zawsze osiągała wartości wyjściowe. Ponadto, na plateau aktywności wdechowej nałożone były oscylacje o rytmie zgodnym z rytmem pompy oddechowej (Ryc. 11 A i szczególnie B).

Cechą charakterystyczną reakcji aktywności nerwu przeponowego i mięśni międzyżebrowych na jednostronną blokadę w rejonie DRG była obustronna symetria odpowiedzi.

W literaturze istnieją kontrowersje co do proporcji liczby połączeń monosynaptycznych z neuronów DRG do motoneuronów przeponowych i do mięśni międzyżebrowych (Davies i wsp. 1985b, Duffin i Lipski 1987, Hilaire



Rycina 11.

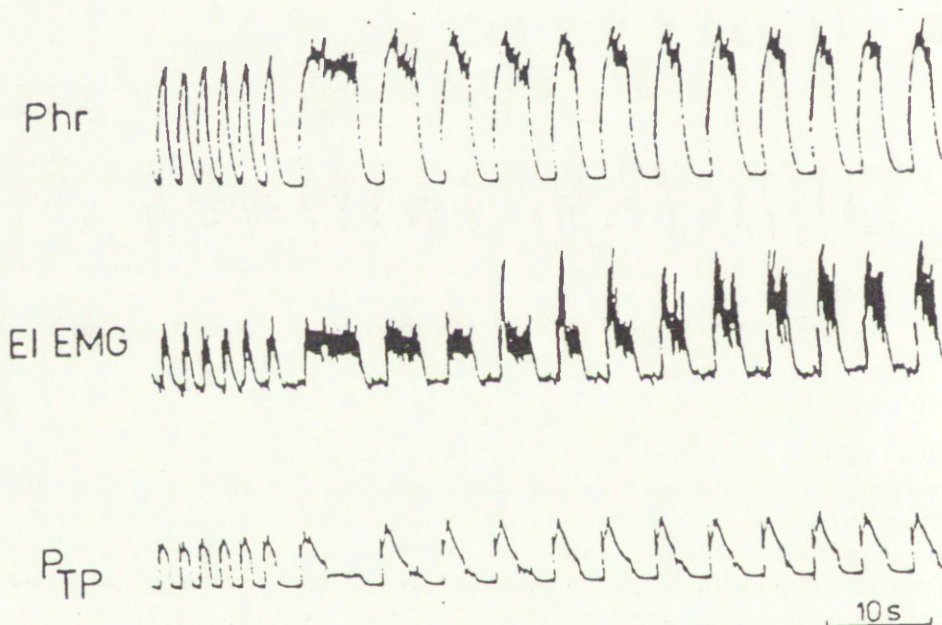
Wpływ oziębienia w (a) rejonie DRG oraz w (b) rejonie doogonowo od DRG na aktywność nerwu przeponowego (Phr) po stronie oziębienia oraz aktywność mięśni międzyżebrowych (EI) zewnętrznych po stronie przeciwnej do oziębienia. Apneustyczny wzorzec oddychania po oziębieniu nie jest połączony ze zmianami ciśnienia krwi. Podczas trwania apneustycznego lub przedłużonego wdechu na plateau aktywności mięśnia międzyżebrowego nakłada się silna modulacja wywołana pompą oddechową. Efektu tego nie ma na plateau aktywności nerwu przeponowego. Zwraca uwagę, że oziębienie nie powoduje istotnych zmian czasu trwania fazy wydechowej. Zapis a) miejsce oziębienia: + 1.0, L 1.5, H 2.0. Zapis b) miejsce oziębienia: - 1.5, L 1.5, H 3.0 (Oznaczenia takie same jak na ryc. 2, przy czym minus (-) oznacza punkty znajdujące się doogonowo od zasuwki. Inflacje podawane respiratorem skierowane są do góry. Zapisy pochodzą od zwierzęcia obustronnie wagotomizowanego, sztucznie wentylowanego. PCO₂, 28.5 mm Hg.

i Monteau 1976). Zastosowana technika blokady nie sugeruje dysproporcji połączeń pomiędzy obydwoma grupami motoneuronów, ponieważ nie stwierdzono różnicowania odpowiedzi na wyjściu z motoneuronów przeponowych i międzyżebrowych. Jedyną różnicą w odpowiedzi na punktowe oziębienie DRG po wagoTomii, dotyczyła wielkości oscylacji podczas plateau aktywności wdechowej. Oscylacje te były większe w EMG mięśni międzyżebrowych. Świadczy to o pobudzeniu odruchu na rozciąganie w mięśniach międzyżebrowych i słabym odruchu międzyżebrowo-przeponowym.

Zmiany aktywności neuronalnej w DRG i VRG rejestrowane po stronie przeciwnej do blokady DRG korespondowały dobrze z odpowiedzią na poziomie wyjścia z motoneuronów.

4.3.2. Efekt blokady farmakologicznej w rejonie DRG u królika

U królików farmakologiczna blokada NTSu powoduje różne zmiany we wzorcu oddechowym w zależności od miejsca iniekcji tj. przedłużenie fazy wdechowej i wydechowej lub apneustyczny wzorec aktywności (Ryc. 12). Efekt ten był bardziej wyraźny u zwierząt z przerwaną ciągłością ner-

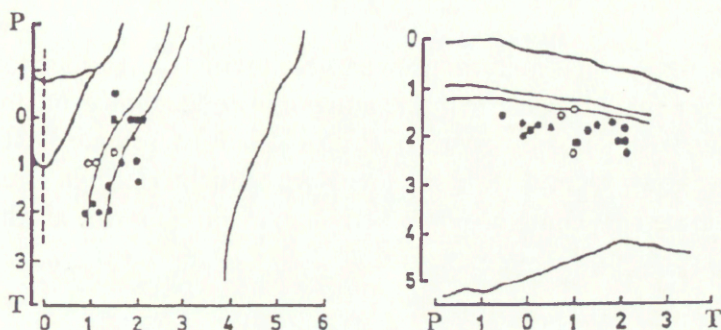


Rycina 12.

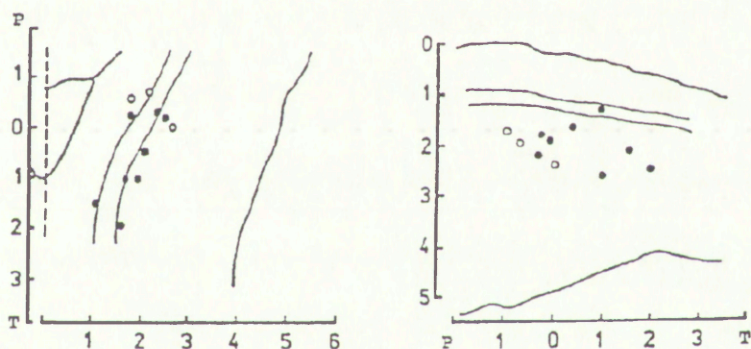
Wpływ blokady ksylokainowej w rejonie jądra pasma samotnego, NTS, na aktywność nerwu przeponowego (Phr) i mięśni międzyżebrowych (EI) podczas kontrolowanej wentylacji. Po iniekcji ksylokainy w rejonie NTS malała częstość oddychania i wzrastała amplituda Phr i EI. Blokada NTS powodowała początkowo powstanie oddechu apneustycznego.

wów błędnych niż z zachowaną. Ponadto blokada farmakologiczna w tym rejonie mogła powodować hamowanie aktywności eferentnej nerwu błędnego po stronie ipsilateralnej bez jakiegokolwiek wpływu na aktywność nerwu przeponowego. Rejon, z którego można wywołać oddychanie apneustyczne u królika (Ryc. 13) wydaje się być mniejszy w porównaniu do rejonu, z którego można wywołać apneustyczne oddychanie punktową blokadą przez

A NERWY BŁĘDNE NIEPRZECIĘTE



B NERWY BŁĘDNE PRZECIĘTE



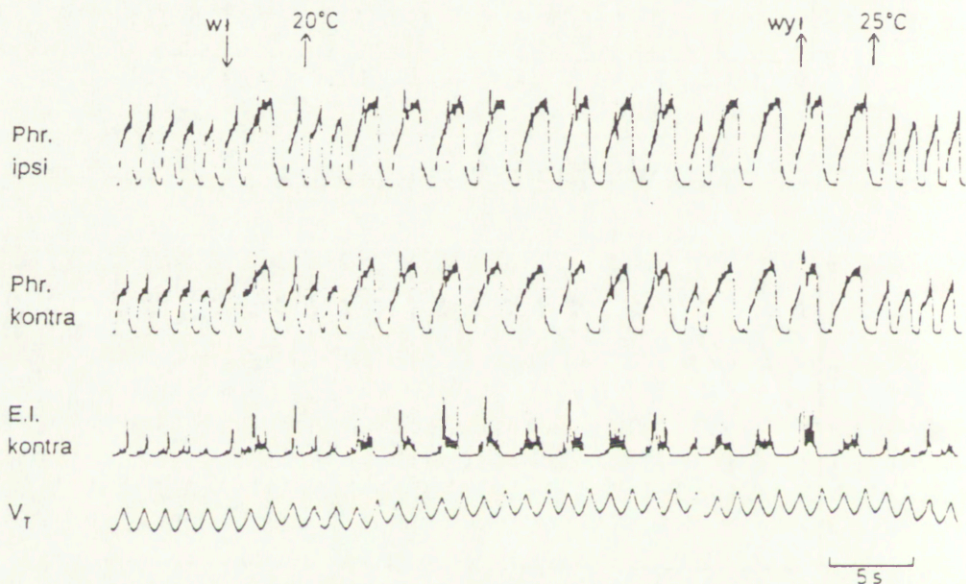
Rycina 13.

Lokalizacje iniekcji ksylokainy w rejonie jądra pasma samotnego, NTS, naniesione na schematyczne horyzontalne i wzdłużne przekroje opuszki. Wszystkie zaznaczone punkty wskazują miejsca iniekcji. A. Pełne kółka oznaczają miejsca, których blokada nie zmieniała odruchu Heringa-Breuera. Puste kółka oznaczają miejsca, których blokada znosiła odruch Heringa-Breuera. Trójkąty oznaczają miejsca, których blokada powodowała powstanie oddechu apneustycznego. B. Pełne i puste kółka oznaczają miejsca blokad. Puste kółka oznaczają miejsca, których blokada znosiła aktywność nerwu błędnego po stronie blokady. O – oznacza zasuwkę, T oznacza doogonową, a P oznacza dogłową część opuszki.

oziebnienie u kota. Znacznie częściej obserwowano wydłużenie obu faz cyklu oddechowego czyli efekt podobny do wagotomii. Należy pamiętać, że różnice we wzorcu odpowiedzi oddechowej między kotem i królikiem mogą wynikać również z faktu, że blokada lignokainowa u królika powoduje blokadę przewodnictwa w somie i we włóknach, a blokada przez oziębnienie do 20°C zastosowana u kota wywołuje tylko blok przewodnictwa w ciele komórkowym.

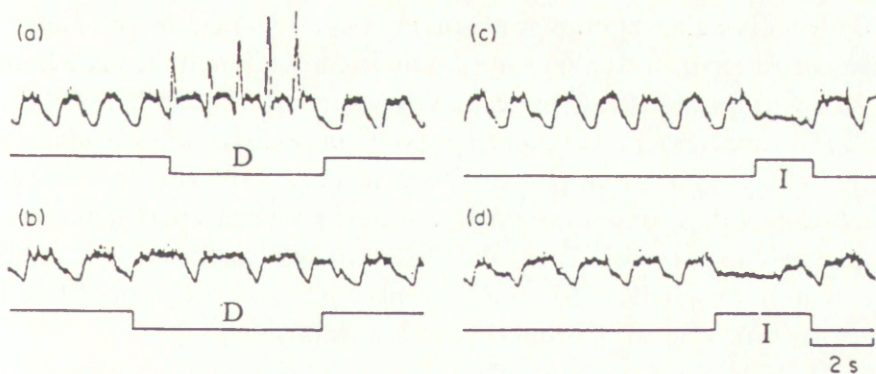
4.3.3. Wpływ blokady przez oziębnienie i blokady farmakologicznej na niektóre odruchy przekazywane nerwem błędnym

U zwierząt z nietkniętymi nerwami błędnymi, rytm oddechowy można sterować w pewnym zakresie inflacjami pompy oddechowej na drodze odruchu Heringa-Breuera. Po zastosowaniu blokady w rejonie DRG u kotów rytm oddechowy wymykał się spod wpływu odruchu Heringa-Breuera (Ryc. 14). W rejonie DRG można było pojedynczym blokiem znieść odruch defla-



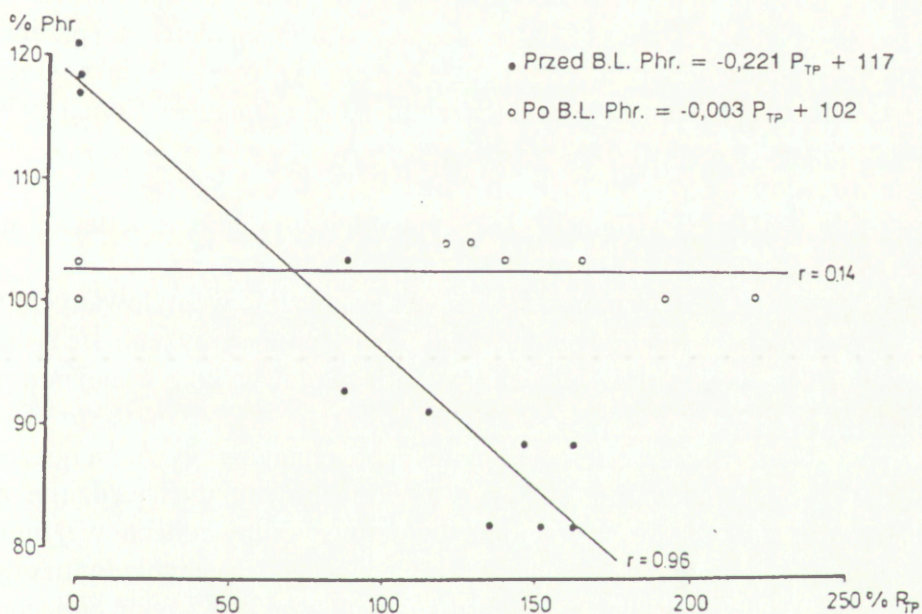
Rycina 14.

Wpływ jednostronnego oziębnienia rejonu DRG na aktywności nerwów przeponowych (Phr) po obu stronach oraz aktywność mięśni międzyżebrowych zewnętrznych (E.I.) po stronie przeciwnej do oziębnienia. Oziębnienie powoduje wymykanie się rytmu oddechowego spod wpływu rzutu pompy oddechowej i tylko co druga inflacja płuc jest w stanie spowodować zahamowanie aktywności wdechowej. Ponadto można obserwować torujący wdech odruch wywoływany inflacją płuc. Oziębnienie nie znosiło tych odruchów. Wszystkie reakcje pozostały symetryczne. Miejsce oziębnienia: + 1.5, L 2.0, H 2.0 (Oznaczenia takie same jak na ryc. 2). Inflacje podawane respiratorem skierowane są do góry. Zapis pochodzi od zwierzęcia niewagotomizowanego, z obustronną odmą, sztucznie wentylowanego. PCO₂ 39.2 mm Hg.



Rycina 15.

Wpływ inflacji (I) i deflacji (D) płuc na aktywność nerwu przeponowego w kontroli (a i c) i podczas oziębienia DRG do 20°C. Podczas oziębienia nie obserwuje się już pobudzającego wpływu deflacji płuc, podczas gdy hamujący wdech odruch Heringa-Breuera w dalszym ciągu jest obecny. Miejsce oziębienia: + 1.0, L 1.6, H 1.5 (Oznaczenia takie same jak na ryc. 2). Zapis pochodzi od zwierzęcia niewagotomizowanego, spontanicznie oddychającego. PCO_2 32.1 mm Hg.



Rycina 16.

Zależność między ciśnieniem przepłucnym \bar{P}_{TP} wyrażonym jako procent kontroli i zintegrowaną aktywnością nerwu przeponowego (Phr % kontroli) jako miara intensywności odruchu Heringa-Breuera. Wartości P_{TP} poniżej 100% uzyskiwano przez zmniejszenie wzmocnienia respiratora sterowanego aktywnością nerwu przeponowego, a $P_{TP}=0$ przy zaciśnięciu tchawicy. Puste kółka oznaczają siłę odruchu Heringa-Breuera przed blokadą jądra pasma samotnego, NTS. Pełne kółka - po blokadzie NTS nie ma zależności między P_{TP} a Phr.

cyjny, nie wpływając na odruch inflacyjny (Ryc.15). Punktowe oziębienie okazało się zatem metodą o wysokiej rozdzielczości. Podobnie jak u kotów, u królików blokada farmakologiczna w rejonie DRG może modyfikować odruch Heringa-Breuera. Odruch ten u królików sprawdzano stosując zaciśnięcie tchawicy i badając zależność między wielkością ciśnienia przez płucnego, P_{Tr} a amplitudą zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego. Jak widać na rycinie 16 po blokadzie NTSu liniowa zależność między ciśnieniem przez płucnym a amplitudą nerwu przeponowego przestała istnieć, czyli odruch Heringa-Breuera został zniesiony.

4.3.4. Apneustyczny wzorzec oddychania

4.3.4.1. Wdechowy mechanizm przełącznikowy

Oddychanie apneustyczne może być wywołane przez ingerencję w działanie wdechowego mechanizmu przełącznikowego (ang. inspiratory off-switch). Jądro pasma samotnego jest miejscem projekcji (np. Contreras i wsp. 1982, Kalia i Sullivan 1982,) i integracji informacji aferentnej przewodzonej nerwami błędnymi i językowo-gardłowymi. Działa jako stacja przekaźnikowa podstawowej modulacji oddychania (np. piśm. Cohen 1979, Euler 1986 a i b, Kubin i Davies 1995).

Obserwacje, że:

1. blokada przez oziębienie DRG powoduje wystąpienie oddechu apneustycznego szczególnie u wagotomizowanych kotów;
2. u zwierząt niewagotomizowanych a sztucznie wentylowanych, w czasie oziębienia niektórych punktów DRG, następuje wymykanie się rytmu oddechowego spod hamującego wpływu inflacji płuc wykonywanej pompą oddechową;
3. blokada przez oziębienie nie ma depresyjnego wpływu na początkową szybkość narastania aktywności oddechowej; potwierdzają, że mechanizmy zlokalizowane w rejonie grzbietowej grupy oddechowej biorą udział raczej w integracji informacji przekazywanej nerwem błędnym oraz innych wejść wpływających na mechanizm przełączania faz cyklu oddechowego niż w generacji aktywności wdechowej.

Wystąpienie apneusis można uważać za wyraz uszkodzonego działania wdechowego mechanizmu przełącznikowego. Mechanizm ten otrzymuje wejścia z innych źródeł nie tylko z trzech dobrze znanych, takich jak ośrodkowo generowana aktywność wdechowa, struktury górnego mostu i aktywność mechanoreceptorów płucnych (Euler 1983). Apneustyczne oddychanie prawdopodobnie jest efektem blokowania zakończeń aferentnych

nerwu błędnego, które dają informację do wdechowego mechanizmu przełącznikowego. Jeżeli jedno lub więcej z wejść do mechanizmu przełączania faz cyklu oddechowego jest wyeliminowane, można spodziewać się przedłużenia czasu trwania wdechu, T_1 , lub uszkodzenia funkcji przełącznikowej. Na przykład oziębienie struktur leżących doogonowo od DRG również powodowało przedłużenie T sugerując, że wejście aferentne np. z jąder kolumny grzbietowej lub z tworzywa siatkowatego poza NTSem może brać udział we wdechowym mechanizmie przełącznikowym.

Mały spadek częstotliwości wyładowań niektórych neuronów wdechowych, prawdopodobnie typu wczesno-wdechowego (Merrill 1979), który obserwowano podczas apneusis przy braku jednoczesnego zmniejszenia szybkości narastania motorycznej, wdechowej aktywności nerwu przeponowego można wiązać z uszkodzeniem działania mechanizmu przełącznikowego. Neurony R- β , a w szczególności te, które mają wysoki próg pobudliwości i włączają się późno w wydechu uważa się za neurony przełącznikowe w rejonie DRG (Baker i Remmers 1980, Cohen 1979, Cohen i wsp. 1993, Marino i wsp. 1981).

Omawiane badania sugerują, że mechanizmy związane z funkcjonowaniem przełączenia wdechu są zlokalizowane w rejonie DRG, ponieważ najsilniejszy efekt apneustyczny występował w wyniku oziębienia tego rejonu. Obecność przypuszczalnych neuronów przełącznikowych opisanych przez Cohena i Feldmana (1977) oraz przez Remmersa i wsp. (1979) dodatkowo potwierdzają to przypuszczenie, choć takie neurony znajdowano również w VRG (np. Pierrefische i wsp. 1992) czy brzuszno-bocznej opuszce (Oku i wsp. 1992). Oczywiście mechanizm przełączający wdech nie jest wyłączną domeną neuronów zlokalizowanych w rejonie DRG, ponieważ oziębienie tego rejonu nie powoduje nieprzerwanej, trwałej apneusis. Może się on znajdować się w innych rejonach pnia mózgu (Euler 1986) lub jest właściwością całego systemu sieci oddechowej.

Istnieją specyficzne drogi dla przekazywania przez interneurony NTSu informacji, które hamują wdech. Hamowanie wdechu jest przekazywane do interneuronów NTSu przez włókna aferentne nerwu błędnego i zstępujące z mostowego rejonu pneumotaksycznego oraz jądra siatkowatego wielkomórkowego (nucleus reticularis gigantocellularis), częściowo przez struktury jąder szwu (Budzińska i Romaniuk 1995, Euler 1986, Gang i wsp. 1991, Richard i Stremel 1990).

Gdy apneusis jest spowodowana przez podwyższenie progu dla mechanizmu przełącznikowego, jak to ma miejsce w przypadku lezji w rejonie mostowego kompleksu neuronalnego jądra okołoramiennego i Kölliker-Fuse (Euler i Trippenbach 1976), może wiązać się to ze wzrostem amplitudy

takiego wdechu większym niż w warunkach kontrolnych. W prezentowanych badaniach jednak plateau amplitudy apneustycznego wdechu było równe lub nieznacznie niższe od maksymalnej amplitudy w kontroli. Można to tłumaczyć uszkodzeniem drugiej fazy hamowania aktywności wdechowej pozwalającej ośrodkowej aktywności wdechowej trwać na poziomie proggu pierwszej fazy hamowania, bez aktywacji mechanizmu drugiej fazy prowadzącej do zakończenia wdechu (Euler 1983). Taką interpretację potwierdza obecność słabych oscylacji podczas plateau tej aktywności. Brak hamowania szybkości narastania aktywności wdechowej w wyniku lezji w rejonie DRG zgadza się z wynikami Koepchena i wsp. (1983), ale nie zgadza się z wynikami Specka i Feldmana (1982).

4.3.4.2. Szybkość narastania aktywności wdechowej

Ważnym wynikiem omawianych badań jest wywoływanie apneusis lub apneustycznego wzorca oddychania w odpowiedzi na punktową blokadę w rejonie NTS, która nie powoduje ewidentnej zmiany szybkości narastania aktywności wdechowej przekazywanej do przepony i mięśni międzyżebrowych, czyli nie działa depresyjnie na generację aktywności wdechowej. Jest to o tyle zadziwiające, że wśród neuronów mieszczących się w rejonie DRG znajdują się liczne neurony opuszkowo-rdzeniowe. Większość neuronów R- β ma projekcję do motoneuronów przeponowych i międzyżebrowych w rdzeniu kręgowym (Duffin i Lipski 1987, Lipski i wsp. 1983). Ponadto pojedynczy neuron DRG może mieć połączenie z wieloma motoneuronami przeponowymi (Fedorko i wsp. 1983, Lipski i wsp. 1983). Z drugiej strony uważa się, że jest stosunkowo mała liczba neuronów DRG mających połączenia z mięśniem przepony (Berger i wsp. 1984). Zanikanie ruchowej aktywności w nerwie błędnym bez istotnego zmniejszenia amplitudy nerwu przeponowego i mięśni międzyżebrowych potwierdza hipotezę, że NTS nie jest głównym źródłem aktywności przedruchowej do nerwu przeponowego i mięśni międzyżebrowych. Eliminacja informacji hamujących docierających do NTSu przez blokadę lignokainową prowadziła do przedłużenia czasu wdechu zarówno przed jak i po wagotomii. Rejon NTS jest raczej stacją przekaźnikową modulacji wzorca oddechowego (Euler 1986, Lucier i Sessle 1981, Monteau i wsp. 1990) niż częścią generatora wzorca aktywności wdechowej czy wyjściem ruchowym z ośrodków oddechowych.

4.3.5. Odruch Heringa-Breuera

W odróżnieniu od badań Specka i Feldmana (1982) oraz McCrimmona i wsp. (1987), wyniki prezentowane w tej pracy wykonanej na królikach i kotach wskazują, że blokada NTSu może wpływać na odruch Heringa-Breuera (Ryc. 15 i 16). Rejon ten oprócz neuronów o aktywności skorelowanej z wdechem, które reagują na zmianę objętości płuc jest bogaty w tzw. neurony P, pobudzane inflacją płuc. Neurony P posiadają bardzo rozgałęzione połączenia z neuronami oddechowymi w DRG, VRG i Böt.C. po tej samej lub po przeciwnej stronie opuszki (Ezure i Tanaka 1996). Punktowe oziębienie w rejonie DRG może zatem blokować przekazywanie informacji z niewielkiej liczby neuronów P do wielu skupisk neuronalnych opuszki. Zastosowana metoda blokowania wskazała, że istnieje pewne rozgraniczenie anatomiczne neuronów biorących udział w odruchu deflacyjnym i inflacyjnym Heringa Breuera, co zresztą znalazło potwierdzenie w badaniach, w których zastosowano lezje chemiczne (Bonham i McCrimmon 1990). Efekty opisane w badaniach własnych korelują się dobrze z lokalizacją zakończeń różnych typów receptorów płucnych w rejonie podjąder pasma samotnego (Kubin i Davis 1995).

4.3.6. Porównanie wyników badań własnych i innych autorów

Podobnie jak u kotów, punktowe oziębienie rejonu DRG u psów powodowało apneustyczny wzorec oddychania (Adams i wsp. 1988). Odwrotnie niż Berger i Cooney (1982), którzy w eksperymentach na chronicznych, czuwających kotach z lezjami chemicznymi w brzuszno-bocznym NTS stwierdzili, że nie powodują one większych zmian w podstawowym wzorcu oddechowym. Jednakże u kotów uśpionych taka lezja prowadziła do apneustycznego wzorca oddychania. Speck and Feldman (1982) również nie stwierdzali obecności takiego wzorca po mikrolezjach w NTS u kotów uśpionych chloralozą, dopóki lezja nie dotyczyła miejsca gdzie znajdują się sercowo-naczyniowe neurony zlokalizowane przyśrodkowo do rejonu neuronów oddechowych. W prezentowanych badaniach punktowe oziębienie nie powodowało jednoznacznych zmian ciśnienia krwi. Rozbieżności w odpowiedzi oddechowej wywoływanej blokadą przez oziębienie rejonu DRG a obserwacjami innych autorów mogą wynikać z różnic w lokalizacji lezji. Z pewnością liczba neuronów, które zostały zablokowane w wyniku zastosowania danej techniki nie jest taka sama. także stanu uśpienia czy czuwania może mieć znaczenie różnicujące. Warto jednak podkreślić, że w prezentowanych badaniach rodzaj uśpienia nie miał wpływu na obserwowany efekt.

Pewne różnice odpowiedzi u kotów i królików występujące w badaniach własnych mogą odzwierciedlać fakt, że szacowana liczba neuronów wydechowych obecnych w NTS królików jest wyższa niż u kotów (Fallert i Wassermeyer 1977). Neurony wydechowe wymieszane są z wdechowymi, a blokada w tym rejonie eliminuje neurony obu pul. Podobnie jak u kotów, farmakologiczna blokada NTSu u królików nie powoduje widocznych zmian amplitudy aktywności zintegrowanej nerwu przeponowego. Brak znacznych zmian amplitudy nerwu przeponowego u królików może być także wynikiem dwóch przeciwstawnych efektów blokady, a mianowicie eliminacji pewnych hamujących wdech wpływów np. z neuronów wydechowych, co pozwala na rozwój amplitudy wdechowej oraz blokady wdechowych neuronów przedruchowych (Euler 1986 a i b) zlokalizowanych w NTSie, co powoduje spadek amplitudy.

4.3.7. Grzbietowa a brzuszna grupa oddechowa

Różnice w efekcie oziębiania DRG i NPA sugerują, że brzuszna grupa oddechowa, VRG, może reprezentować bardziej końcową stację wychodzącej z ośrodków aktywności wdechowej. Jest to zgodne z poglądem, że opuszkowo-rdzeniowe neurony NPA otrzymują projekcję z wdechowych neuronów DRG z tej samej połowy opuszki, ale nie dają zwrotnej projekcji do DRG, przynajmniej w ramach połączeń monosynaptycznych (Merrill 1974, 1979).

Jak wspomniałam Speck and Feldman (1982) nie stwierdzili istotnych zmian rytmu oddechowego połączonych z depresją aktywności nerwu przeponowego po stronie przeciwnej po mikrolezji VRG i DRG, aczkolwiek pewne przejściowe zmiany czasu trwania aktywności oddechowej obserwowano gdy następowały większe zmiany ciśnienia krwi. Przeciwnie, prezentowane wyniki wykazały, że zmiany wzorca oddechowego w odpowiedzi na oziębienie były nie tylko długotrwałe, ale także nie połączone ze zmianami ciśnienia krwi. Obustronna symetria wszystkich reakcji aktywności nerwu przeponowego i mięśni międzyżebrowych na punktowe chłodzenie rejonu DRG i VRG podkreśla znaczenie wielu połączeń krzyżujących pomiędzy symetrycznie zorganizowanymi mechanizmami neuronalnymi i systemami neuronów opuszkowo-rdzeniowych po każdej ze stron opuszki. (Bruce i wsp. 1982, Euler 1983, Euler i wsp. 1973 a i b, Merrill 1974).

Należy odnotować, że punktowa blokada przez oziębienie DRG i VRG nie powoduje znacznych różnic w reakcji aktywności nerwu przeponowego i mięśni międzyżebrowych zewnętrznych. Obserwacja ta nie potwierdza hipotezy, o zróżnicowanej kontroli tych dwóch systemów ruchowej aktywności

wdechowej wynikającej z rozdzielnej projekcji z VRG do mięśni międzyżebrowych, a z DRG do przepony (np. Cohen 1979, Hilaire i Monteau 1976).

W konkluzji wyniki sugerują, że mechanizmy neuronalne zlokalizowane w DRG i środkowej części VRG odgrywają różną rolę w kontroli wzorca oddechowego. DRG wydaje się być bardziej zaangażowane w mechanizm przełączający wdech na wydech, choć mechanizm ten nie jest ograniczony do tej struktury. Środkowa część VRG, NPA, bierze bardziej udział w kontroli intensywności motorycznej aktywności wdechowej opuszczającej ośrodki. Nie wydaje się jednak możliwym przypisanie jakiegokolwiek wyodrębnionej części tych struktur roli warunkującej generację wzorca oddechowego.

4.4. Rola połączeń między symetrycznymi strukturami pnia mózgu w regulacji wzorca oddechowego

Neurony, którym przypisuje się określony udział w generacji i regulacji aktywności oddechowej tworzą symetryczne skupiska po obu stronach pnia mózgu. Przekazana do efektorów rytmiczna aktywność ruchowa wykazuje również symetrię zarówno pod względem częstości jak i amplitudy. Pojawienie się asynchronicznej aktywności prawej i lewej strony przepony po rozszczepieniu opuszki w linii strzałkowej u królika stawia pytanie dotyczące wagi połączeń pomiędzy oboma stronami opuszki dla generacji i regulacji oddychania. Badania własne dają dalszą charakterystykę czynności motoneuronów oddechowych oraz modulacji ośrodkowo generowanej aktywności przeprowadzonych na preparacie rozszczepionego pnia mózgu. Analizowano możliwości generacji aktywności przez symetryczne generatory oraz właściwości odruchowe tak podzielonej sieci neuronalnej.

4.4.1. Wpływ rozszczepienia opuszki na aktywność wychodzącą z motoneuronów oddechowych w rdzeniu kręgowym

Wpływ lezji wykonanej w płaszczyźnie strzałkowej opuszki na ośrodkowo generowaną aktywność wdechową oceniane były na podstawie zmian aktywności nerwów przeponowych oraz EMG mięśni międzyżebrowych zewnętrznych (EI EMG).

4.4.1.1. Aktywność nerwów przeponowych i wentylacja

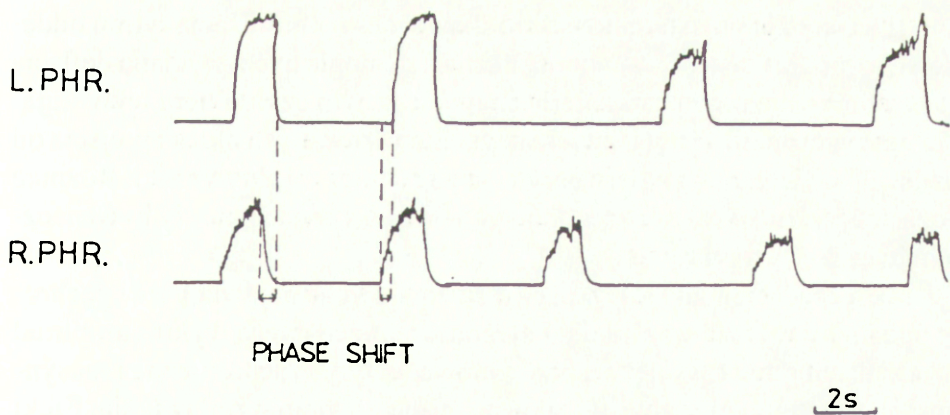
Rozszczepienie opuszki powodowało najczęściej obniżenie amplitudy zintegrowanej oddechowej aktywności nerwowej i mięśniowej. Towarzy-

szyl temu na ogół wzrost częstości oddychania. W większości eksperymentów w wyniku lezji aktywność nerwu przeponowego malała przy jednoczesnym zmniejszeniu EMG mięśni międzyżebrowych do wartości nie wystarczających dla utrzymania normokapni podczas spontanicznego oddychania. W efekcie pojawiała się silna hiperkapnia powyżej 50 mm Hg dwutlenku węgla we krwi tętniczej. Ponieważ wykonana lezja opuszki powoduje najwyraźniej zmniejszenie reaktywności na bodźce chemiczne, w większości przypadków po lezji stosowano wentylację kontrolowaną. Polegała ona na tym, że częstość i objętość powietrza wprowadzanego do płuc przez respirator nie były narzucane arbitralnie, lecz były sterowane zintegrowaną aktywnością jednego z nerwów przeponowych (Huszczuk 1970) i nie stosowano środków zwiotczających mięśnie. Wentylacja odzwierciedlała zatem wzorzec oddechowy pochodzący z poziomu motoneuronów przeponowych. W przypadku zaniku spontanicznej aktywności oddechowej po podłączeniu zwierzęcia do klasycznego respiratora aktywność oddechowa pojawiała się ponownie w rytmie zgodnym z inflacją płuc, wskazując na zwiększony udział mechanizmów rdzeniowych lub przekazywanych nerwem błędnym.

Aby zbadać czy aktywność nerwu przeponowego nie zależała od zmian wentylacji płuc wykonano doświadczenia na zwierzętach sztucznie wentylowanych, u których lezje w linii strzałkowej dokonywano na różnej wysokości rdzenia przedłużonego. Przecięcie opuszki doogonowo od zasuwki nie wpływało istotnie na amplitudę nerwu przeponowego. Jednakże występowało około trzykrotne zwolnienie rytmu oddechowego. Gdy lezje rozciągały się bardziej dogłowowo coraz bardziej malała amplituda a wzrastała częstotliwość salw nerwu przeponowego.

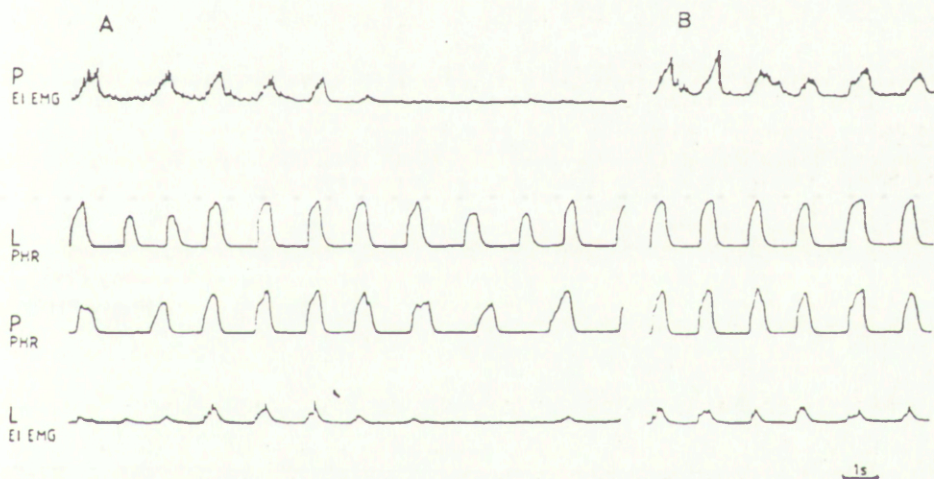
4.4.1.2. Desynchronizacja aktywności oddechowej i efekt wzmocnienia

U zwierząt z nieuszkodzoną tkanką mózgową aktywność nerwów przeponowych po obu stronach ciała posiada jednoczasowy początek i koniec wyładowań. Ten zwykle występujący wzorzec aktywności określono dla celów niniejszych badań jako synchronizację. Natomiast w wyniku cięcia pośrodkowego opuszki występowało okresowe przesunięcie początku aktywności wdechowej nerwu przeponowego rejestrowanej z jednej strony w stosunku do początku aktywności drugiego nerwu lub naprzemiennymi w czasie salwami nerwu przeponowego (Ryc. 17). Przesunięcie o ok. 100 ms początku i końca salwy jednego z nerwów przeponowych względem drugiego nazwano desynchronizacją rytmu oddechowego. Najczęściej występowały okresy synchronizacji przeplatane okresami desynchronizacji (Ryc. 18).



Rycina 17.

Desynchronizacja aktywności nerwów przeponowych (Phr) po rozszczepieniu pnia mózgu. Przesunięcie względem siebie początków i końców faz wdechowej i wydechowej lewego i prawego nerwu przeponowego widoczne jest na dwóch pierwszych od lewej strony salwach nerwów przeponowych. Na prawo salwy lewego i prawego nerwu przeponowego mijają się w fazie. Gdy salwy nie są synchroniczne ich amplituda jest mniejsza.



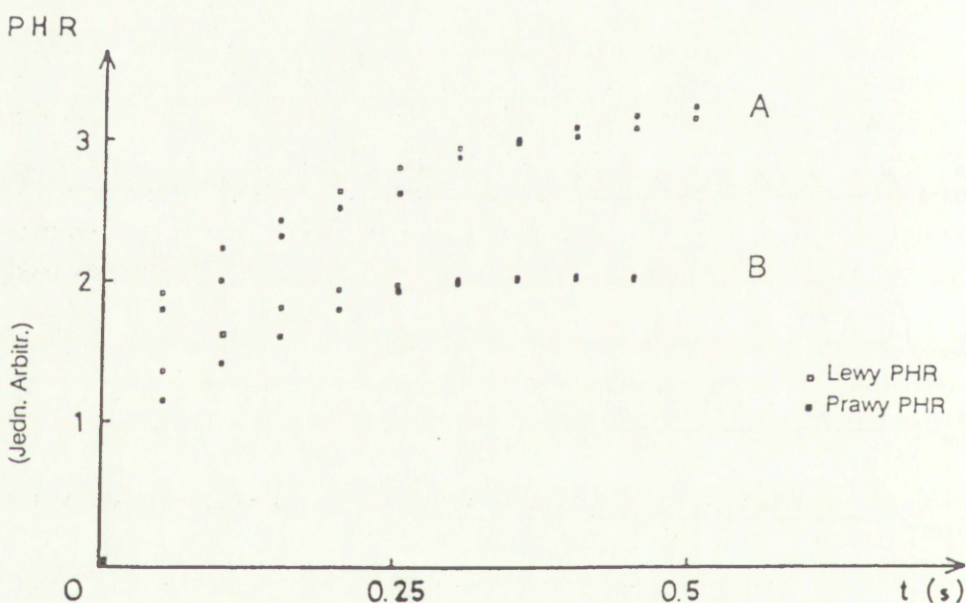
Rycina 18.

Naprzemiennie okresy synchronizacji i desynchronizacji aktywności oddechowej. W czasie desynchronizacji aktywności nerwów przeponowych (Phr) aktywność mięśni międzyżebrowych (E.I.) maleje lub zanika.

Po cięciu w linii strzałkowej środkowej desynchronizacja rytmu oddechowego mogła występować spontanicznie lub mogła być wywołana deflacją płuc czy przedłużonym zatkaniem tchawicy. Innym czynnikiem wywołującym desynchronizację był u zwierząt wagoatomizowanych okres przejścia od bezdechu wywołanego hiperwentylacją do rytmicznej aktywności. Różnice w częstości salw nerwów przeponowych po obu stronach mogły być znaczne, nawet dwu i trzykrotne.

W momentach gdy salwy nerwu przeponowego pojawiały się synchronicznie miały wyższą amplitudę. Zależność tę przedstawia wykres amplitud w warunkach gdy salwy nerwu przeponowego były synchroniczne i niesynchroniczne (Ryc. 19). Zjawisko takie nazwano efektem wzmocnienia. Efekt ten był najbardziej widoczny gdy lezje były wykonywane w górnych częściach opuszki. Wzmocnienie aktywności wdechowej w warunkach synchronizacji faz wdechu można wytłumaczyć zjawiskiem skrzyżowania

WZMOCNIENIE AKTYWNOŚCI WDECHOWEJ



Rycina 19.

Porównanie kształtu salwy zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego podczas synchronizacji aktywności (wzmocnienie aktywności) i podczas desynchronizacji po przecięciu opuszki w linii środkowej. Punkty na wykresie pokazują średnie wartości mierzone w różnym czasie wdechu w 6-ciu wdechach zsynchronizowanych i w 6-ciu wdechach niesynchronizowanych.

nerwów przeponowych (ang. cross phrenic phenomenon) (Lewis i Brookhart 1951, Duron 1970). Również inne wpływy segmentalne mogą brać udział w tej reakcji (Decima i wsp. 1969, Downman 1955, Glebowski, Breslav 1981). Przecięcie rdzenia kręgowego w linii środkowej na poziomie segmentów szjnych C_4 - C_6 znosi efekt wzmocnienia (Janczewski i Karczewski 1984, Janczewski 1993).

4.4.1.3. Powody zmniejszenia aktywności nerwu przeponowego w wyniku rozszczepienia opuszki

Lezje w linii środkowej powodowały spadek aktywności nerwu przeponowego. Może to wynikać ze zmniejszenia ośrodkowego pobudzenia oddechowego i przerwania włókien zstępujących do motoneuronów w rdzeniu kręgowym (Salmoiraghi i Burns 1960). Oczywiście, u uśpionych królików lezje wykonywane w rejonie gdzie są duże skupiska neuronów oddechowych (Ellenberger i wsp. 1990, Fallert i Wassermayer 1977, Gromysz i Karczewski 1976, Jiang i wsp. 1986, Jiang i Shen 1991, Kitamura i wsp. 1993) powinny wywoływać istotne zmiany oddechowe. Ponieważ obserwowane efekty nie były typowe dla lezji, lub blokady przez oziębienie znanych grup neuronów oddechowych jak DRG i VRG (Budzińska i wsp. 1985 a i b, Koepchen 1974, Speck i Feldman 1982) założono, że efekt był raczej konsekwencją przecięcia połączeń neuronalnych krzyżujących się w linii środkowej opuszki. Jednakże nie można wykluczyć pewnych mieszanych efektów lezji. Wielkość depresji aktywności nerwu przeponowego zależała od rozciągłości lezji. Stwierdzono, że najistotniejszy rejon dla utrzymania aktywności wdechowej jak najmniej zmienionej znajduje się ok 3-4 mm dogłowo od zasuwki.

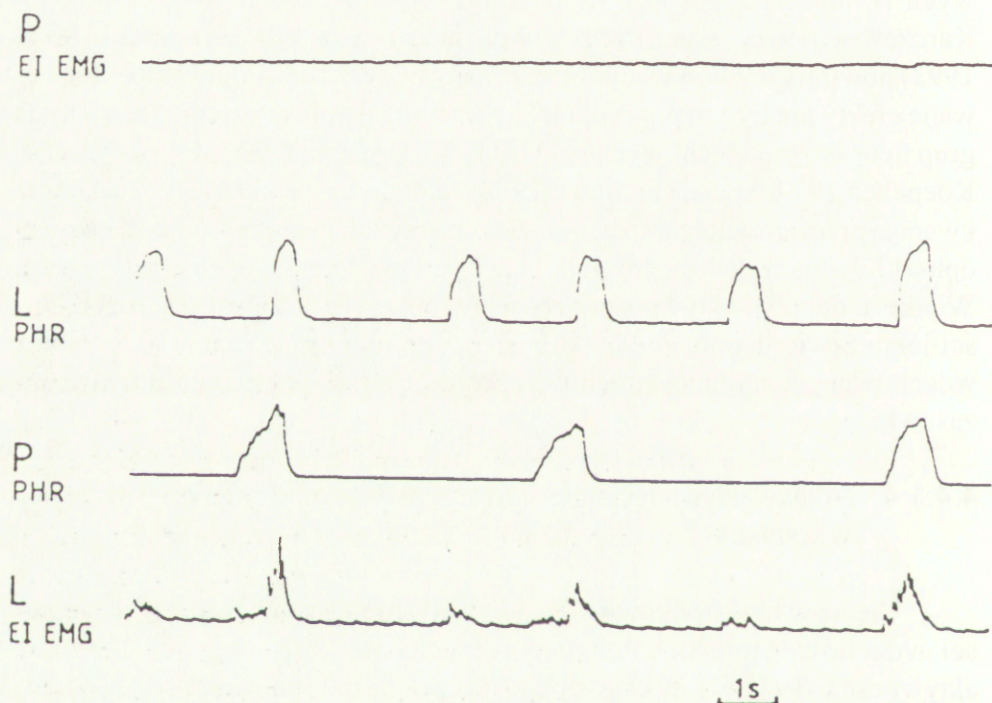
4.4.1.4. Zmiany aktywności mięśni międzyżebrowych (EI EMG) w wyniku rozszczepienia pnia mózgu

Cięcie w linii środkowej powodowało zmniejszenie fazowej aktywności wdechowej mięśni międzyżebrowych, nie wpływając na toniczną aktywność wdechową. W czasie przejścia z oddechu spontanicznego do kontrolowanego, EI EMG malało przy niezmienionej aktywności nerwu przeponowego.

Równoległe z pojawieniem się desynchronizacji aktywności nerwów przeponowych występowało szereg zakłóceń w aktywności mięśni międzyżebrowych po obu stronach. Na przykład, podczas desynchronizacji amplituda EI EMG malała lub aktywność ta zanikała całkowicie, powracając do war-

tości kontrolnych wraz z synchronizacją aktywności nerwów przeponowych (Ryc. 18).

Obserwowano też zanikanie EI EMG po jednej stronie, podczas gdy po drugiej stronie EI EMG był aktywny w fazie z aktywnością nerwu przeponowego po tej samej i także po przeciwnej stronie, ale tylko wtedy gdy początek salwy nerwu przeponowego po stronie aktywnego EI EMG zaczął się z wyprzedzeniem aktywności nerwu po stronie przeciwnej (Ryc. 20). Gdy aktywność wdechowa pojawiała się równocześnie w obu nerwach przeponowych obserwowano wzmocnienie aktywności EI EMG. Taki efekt mógł wynikać z istnienia skrzyżowanych dróg neuronalnych do motoneuronów przeponowych i międzyżebrowych również na poziomie szyjnego rdzenia kręgowego (Cohen 1973, Duron 1970, Lewis i Brookhart 1951). Wydaje się, że wdechowa aktywność mięśni międzyżebrowych zewnętrznych występująca w fazie z aktywnością nerwu przeponowego po przeciwnej stronie, w sytuacji gdy nerw przeponowy po tej samej stronie do EI EMG nie wyka-



Rycina 20.

Podczas desynchronizacji rytmu salw nerwu przeponowego (Phr) aktywność mięśnia międzyżebrowego (EI) po stronie o wolniejszym rytmie (prawa) zanika. Natomiast aktywność mięśnia międzyżebrowego po drugiej stronie wykazuje wyładowania skorelowane z aktywnością lewej i prawej strony. W sytuacji gdy aktywność po lewej i prawej stronie jest przynajmniej częściowo w fazie, amplituda wyładowań nerwów i mięśnia jest wyższa.

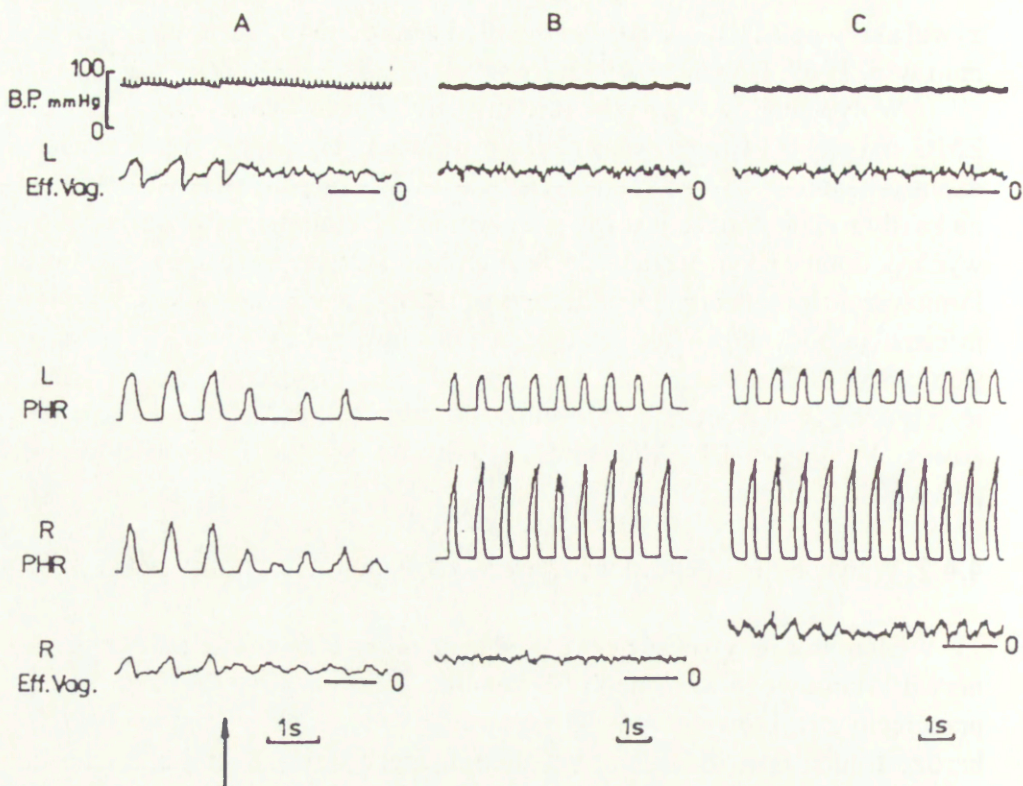
zywał aktywności (Ryc. 20) mógł wynikać z odruchu segmentalnego (Decima i wsp. 1969, Downman 1955, Remmers 1973 a).

Wpływ lezji na aktywność mięśni międzyżebrowych zewnętrznych, EI EMG, był ok 50% silniejszy niż na aktywność nerwu przeponowego. Stwierdzono (DiMarco i wsp. 1981), że wrażliwość EMG mięśni międzyżebrowych na każdy rodzaj bodźca jest zawsze wyższa niż motoneuronów przeponowych, podobnie jak to ma miejsce dla motoneuronów nerwu podjęzykowego. Ponieważ do motoneuronów oddechowych klatki piersiowej dociera zarówno informacja oddechowa jak i związana z postawą ciała (Duron 1973, Massion i wsp. 1960), zmniejszenie ośrodkowego wejścia oddechowego w wyniku lezji może być wystarczające do spowodowania całkowitego zniesienia fazowej aktywności EI EMG, podczas gdy nie musi to mieć wpływu na aktywność toniczną (Sears 1977).

4.4.2. Wpływ lezji na aktywność wychodzącą z motoneuronów czaszkowych

Eferentna aktywność nerwu błędnego odpowiada głównie aktywności nerwu krtaniowego zwrotnego (Eyzaguirre i Taylor 1963). U królika po przecięciu strzałkowym opuszki fazowa aktywność nerwu błędnego była bardzo trudna do rozróżnienia od fluktuującego tła tonicznej aktywności nerwu błędnego. Przemieszczanie ścian klatki piersiowej po lezji w dalszym ciągu wywoływało reakcję w nerwie błędnym. Ciągła stymulacja elektryczna opuszki, 3 mm dogłowo od zasuwki i na głębokości 3 mm od powierzchni grzbietowej, a więc tam gdzie lezja wywoływała największe zmiany, mogła przywracać fazową aktywność wagalną (Ryc. 21).

Motoneurony nerwu błędnego łącznie z jednostkami nerwu krtaniowego górnego zlokalizowane są w ipsilateralnym VRG (Bianchi 1971). Ich aktywność można rejestrować z odśrodkowego odcinka nerwu błędnego. Można było się spodziewać, że ta grupa neuronów nie została zniszczona przez lezję. Jednakże, u uśpionych, nietkniętych zwierząt, podobnie jak u decerebrowanych, cięcie w linii środkowej pnia mózgu powoduje zniesienie fazowej aktywności lub silną depresję aktywności wagalnej. Efekt ten prawdopodobnie wynika z obniżenia ośrodkowego pobudzenia oddechowego w wyniku zniszczenia włókien krzyżujących się w linii środkowej. Ciągła stymulacja elektryczna opuszki na poziomie gdzie lezja powoduje najpoważniejsze zmiany aktywności nerwu błędnego przywraca tę aktywność synchronicznie z aktywnością nerwu przeponowego. Wynik ten sugeruje, że (też Sears 1977) toniczne wejście do neuronów przedruchowych lub motoneuronów nerwów krtaniowych zwrotnych maleje w wyniku lezji.

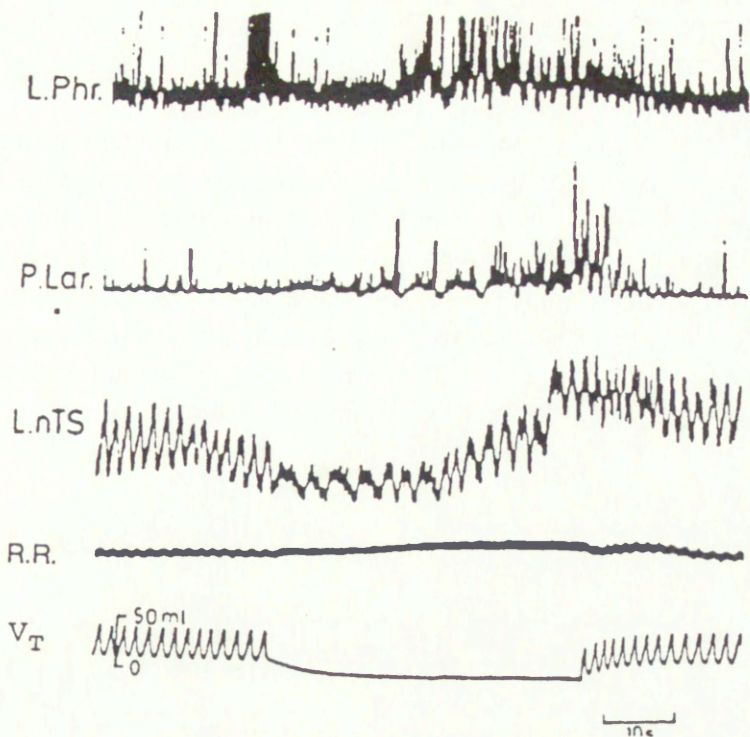


Rycina 21.

Zmiany aktywności nerwu przeponowego (Phr) i nerwu błędnego odśrodkowego (Vag.) wywołane przez rozszczepienie opuszki (A) moment przecięcia zaznaczony strzałką (B) po 30 min od rozszczepienia i (C) podczas stymulacji elektrycznej w miejscu przecięcia. Linie oznaczone zero (0) wskazują dolny poziom aktywności fazowej nerwu błędnego.

U kota aktywność nerwu przeponowego zanika po przecięciu w linii strzałkowej opuszki, co stanowi zasadniczą różnicę między tymi dwoma gatunkami zwierząt. Jednakże aktywność nerwu krtaniowego zwrotnego pozostaje rytmiczna (Kubin i wsp. 1987, St. John 1983) i może być zdesynchronizowana (Budzińska i wsp. 1985 e).

W badaniach własnych przeprowadzonych na kotach (Budzińska i wsp. 1985 e) stwierdzono, że nawet w przypadkach gdy aktywność nerwu przeponowego i krtaniowego nie wykazywała żadnej rytmiki oddechowej po cięciu w linii środkowej, neurony DRG mogły wykazywać rytmiczną aktywność (Ryc. 22). Wiadomo, że zarówno aktywność DRG jak i nerwu krtaniowego znajdują się pod silnym wpływem informacji z płuc przekazywanej nerwem błędnym. Podczas wyłączenia sztucznej wentylacji, a zatem braku informacji z płuc, aktywność nerwu krtaniowego stawała się toniczną,



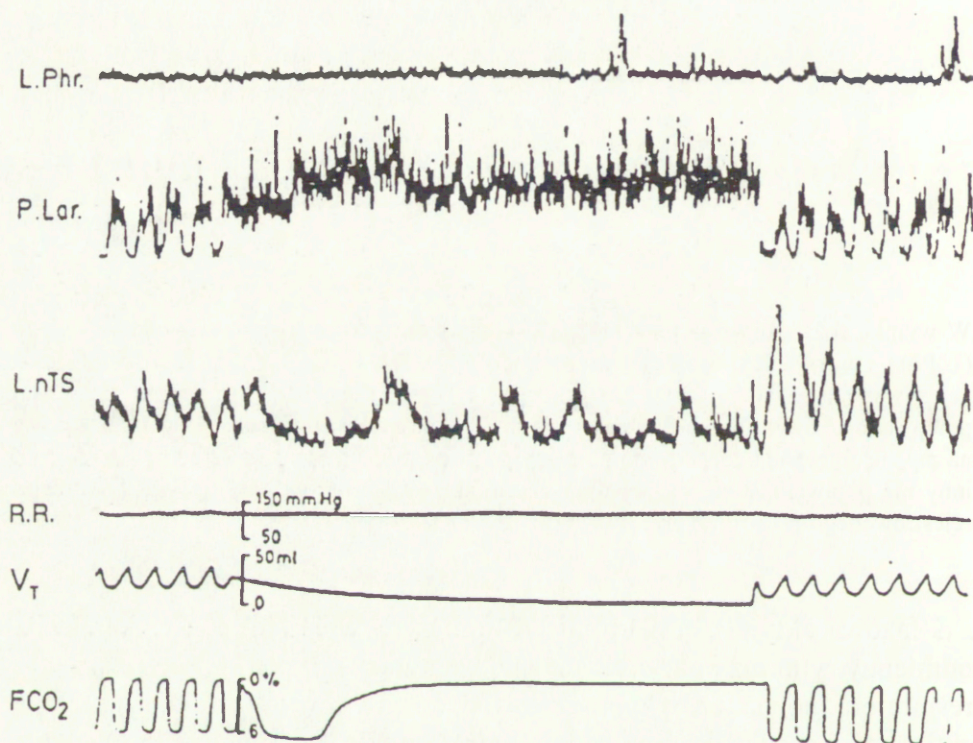
Rycina 22.

W wyniku rozszczepienia pnia mózgu u kota fazowa aktywność nerwu przeponowego (L.Phr) i nerwu krtaniowego zwrotnego (P.Lar) zaniknęły, aktywność neuronu zapisywanego w jądrze pasma samotnego (L.nTS) wykazywała rytm zgodny z rytmem pompy oddechowej. W czasie wyłączenia sztucznej wentylacji widocznym jako linia prosta na zapisie objętości oddechowej (V_T) aktywność neuronu ujawnia nowy rytm wyładowań, inny niż pojawiająca się po pewnym czasie aktywność nerwu krtaniowego rejestrowanego po stronie przeciwnej niż neuron.

zaś fazowa aktywność neuronu DRG utrzymywała się lecz wykazywała odmienny rytm niż podczas sztucznej wentylacji (Ryc. 23). Po wyłączeniu respiratora można też było obserwować, po chwilowym zaniku rytmicznej aktywności nerwu krtaniowego po jednej stronie, ponowne jej pojawienie się, podczas gdy neuron DRG po stronie przeciwnej (Ryc. 22) wykazywał w tym samym czasie całkiem nowy i odmienny rytm fazowej aktywności niż nerw krtaniowy. Zatem po cięciu w linii strzałkowej opuszki u kota aktywność ruchowa rejestrowana z nerwu krtaniowego po przeciwnej stronie nie odzwierciedlała aktywności neuronów DRG.

4.4.3. Wpływ odruchów na generowaną ośrodkowo aktywność oddechową po rozszczepieniu opuszki

W niniejszej pracy pomijam omówienie odruchowej regulacji oddychania wywierającej potężny wpływ na aktywność oddechową a pochodzącej z receptorów płucnych, baroreceptorów i chemoreceptorów obwodowych. Po rozszczepieniu opuszki wpływ informacji przekazywanej nerwem błędnym pozostaje nadal istotny (Romaniuk i Budzińska 1985) i powoduje szereg modulacji aktywności oddechowej rejestrowanej z obu stron pnia mózgu, które wynikają z ipsilateralnej transmisji informacji wagalnej do nerwu przeponowego (Budzińska i wsp. 1981, Romaniuk i Budzińska 1985).

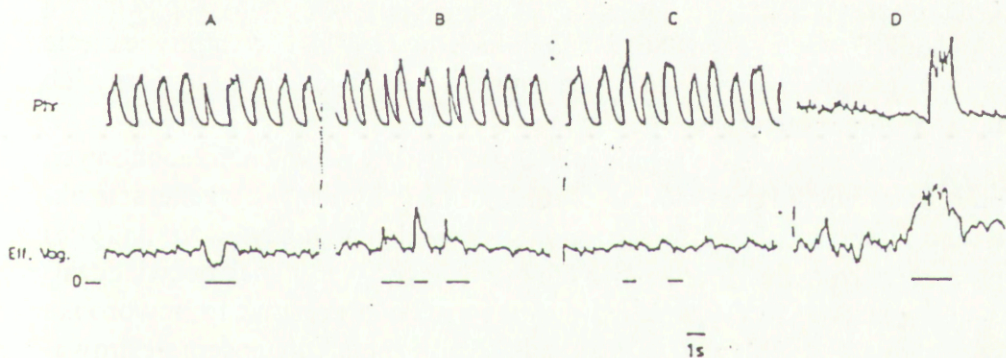


Rycina 23.

Zapis aktywności lewego nerwu przeponowego (L.Ph.), prawego nerwu krtaniowego zwrotnego (P.Lar) i aktywności neuronu w jądrze pasma samotnego (L.nTS) po rozszczepieniu pnia mózgu u kota. Fazowa aktywność nerwu przeponowego L.Ph. jest nieobecna. Wyładowania Lar są zgodne z rytmem pompy oddechowej. W czasie wyłączenia sztucznej wentylacji widocznym jako linia prosta na zapisie objętości oddechowej (V_T) aktywność neuronu ujawnia nowy rytm wyładowań. W tym czasie aktywność Lar staje się toniczna. Należy zwrócić uwagę, że w tym przypadku aktywność Lar była hamowana przez inflację pompy oddechowej.

W tym rozdziale ograniczę się do wspomnienia o odruchach z klatki piersiowej, które wywoływano po rozszczepieniu opuszki. Efekty przemieszczania ścian klatki piersiowej wskutek inflacji, deflacji płuc lub ściśnięcia klatki piersiowej badano u zwierząt obustronnie wagoatomizowanych. Inflacja płuc powodowała wzrost amplitudy nerwu przeponowego, podczas gdy deflacja odwrotnie, zmniejszała aktywność nerwu przeponowego. Nacisk na górne segmenty piersiowe powodował hamowanie aktywności nerwu przeponowego. Uciskanie dolnych segmentów wywoływało przejściowe hamowanie po pobudzeniu, podczas gdy naciskanie segmentów lędźwiowych powodowało pobudzenie aktywności nerwu przeponowego (Ryc. 24). Po hiperwentylacji zmieniała się w nerwie przeponowym odpowiedź na ściskanie górnych segmentów piersiowych.

W czasie bezdechu wywołanego hiperwentylacją wzrastała toniczna aktywność EI EMG. W tej sytuacji inflacja płuc hamowała toniczną aktywność mięśniową. Jakkolwiek zmiany obciążenia oddychania indukowane zmianami wzmocnienia wentylacji kontrolowanej, ucisk klatki piersiowej lub zmiany pozycji ciała także powodowały reakcję w mięśniach międzyżebrowych. Ponieważ zastosowane manewry były różnego typu, efekty nie były homogenne i nie można ich było łatwo porównać. Najistotniejsze jest to, że odruchy te nie zostały zniesione przez cięcie w linii strzałkowej opuszki.



Rycina 24.

Wpływ ściskania górnych (A) i dolnych segmentów klatki piersiowej (B) oraz nacisku na mięśnie na poziomie lędźwiowym kręgosłupa (C) po przecięciu opuszki w linii środkowej na aktywność nerwu przeponowego (Phr) i nerwu błędnego odśrodkowego, (D) podczas hiperwentylacji do bezdechu ściskanie górnych żeber powoduje pobudzenie aktywności nerwu przeponowego i błędnego. Poziome linie oznaczają moment i czas trwania bodźca. Zero z lewej strony poniżej zapisu nerwu błędnego pokazuje poziom dolnej aktywności nerwu błędnego przed rozszczepieniem. Oznacza to, że po rozszczepieniu opuszki pojawia się toniczna aktywność w nerwie błędnym.

4.4.4. Znaczenie przecięcia opuszki w linii środkowej dla generacji ośrodkowej aktywności oddechowej

Jak opisałam we wstępie, neurony oddechowe zlokalizowane w VRG i DRG w opuszce są powiązane wielką liczbą różnorodnych wzajemnych połączeń synaptycznych w ramach obydwu skupisk neuronalnych. Połączenia te, zarówno ipsilateralne jak i kontralateralne, pobudzają i hamują neurony oraz motoneurony oddechowe (Fedorko i Merrill 1984, Merrill 1974, Merrill i wsp. 1983, Richter i wsp. 1979, też piśmiennictwo np. Bianchi i wsp. 1995). Cięcie w linii środkowej opuszki eliminuje wiele z tych połączeń. Gdyby lezja powodowała tylko częściowe przerwanie dróg zstępujących do motoneuronów można byłoby obserwować zmniejszenie aktywności oddechowej bez zmian rytmu. Jednakże tak nie było. Na ogół wszystkie parametry aktywności nerwu przeponowego, czas trwania wdechu i wydechu oraz szybkość narastania aktywności wdechowej ulegały zmianie.

Własne wyniki, a także inne badania przeprowadzone na kilku gatunkach zwierząt, wskazują, że połączenia pomiędzy obydwoma stronami opuszki mają znaczenie dla synchronizacji aktywności oddechowej. Wewnątrzopuszkowe połączenia nie są niezbędne dla generacji aktywności oddechowej (Gromysz i Karczewski 1981 a i b), lecz zniszczone przez lezję wskazują na swój udział w wewnętrznych mechanizmach generujących rytmiczną aktywność oddechową. Połączenia te są również ważne dla okresowej synchronizacji wyładowań w neuronach oddechowych, znanych pod nazwą oscylacji (Davies i wsp. 1986, Romaniuk i Bruce 1991). Niewątpliwie cięcie w linii środkowej zmniejsza liczbę neuronów dających napęd toniczny lub fazowy do motoneuronów oddechowych.

Utrzymywanie się rytmicznej aktywności w nerwach przeponowych po rozszczeniu pnia mózgu u królika można by wiązać z generacją aktywności przez motoneurony przeponowe. Badania Dubayle i Viali (1996) przeprowadzone *in vitro* w pewnych określonych warunkach doświadczalnych wykazują, że preparat izolowanego rdzenia kręgowego noworodka szczurzego jest zdolny do wytworzenia rytmicznej aktywności rejestrowanej z poziomu motoneuronów oddechowych. Autorzy ci postulują istnienie obok generatora aktywności oddechowej w rdzeniu kręgowym na poziomie C_1 - C_2 (Aoki i wsp. 1980, Aoki i Mizuguchi 1991), generatora aktywności oddechowej na poziomie C_4 - C_6 . Badania te mogą dopełniać obserwacje, że interneurony mieszczące się na poziomie C_4 - C_5 biorą udział w nieoddechowych czynnościach motoneuronów oddechowych (Grelot i wsp. 1993). Jednakże wyniki badań przedstawione w następnym rozdziale wskazują na tylko potencjalne możliwości generacyjne motoneuronów przeponowych *in*

vivo. Zanik rytmicznej aktywności nerwów przeponowych po przecięciu strzałkowym opuszki u kota, może być również argumentem przeciwko istnieniu kolejnego generatora oddechowego w dolnym odcinku szyjnego rdzenia kręgowego. Raczej rejon, w którym znajdują się motoneurony przeponowe oraz interneurony o pobudzającym i hamującym wpływie na aktywność motoneuronów przeponowych (Douse i Duffin 1993, Grelot i wsp. 1993) tworzy sieć o integracyjnych możliwościach.

Choć mechanizmy rytmogenezy leżą poza linią środkową pnia mózgu, przekazują one swoje wpływy do komórek w linii środkowej bezpośrednio przez połączenia ośrodkowe i odruchowo przez oddechową modulację z receptorów obwodowych takich jak baroreceptory i chemoreceptory. Badania Lindsaya i wsp. (1987, 1992, 1994) wskazują, że górna część VRG jest bezpośrednim źródłem informacji dla neuronów mieszczących się w linii środkowej. Złożona modulacja oddechowa niektórych neuronów w linii środkowej sugeruje, że liczne wejścia wpływają na wzorzec wyładowań tych neuronów w różnych fazach cyklu oddechowego. Działania szeregu wewnętrznych powiązań wśród neuronów leżących w linii środkowej opuszki może mieć udział w tej modulacji. Biorąc powyższe pod uwagę należy sądzić, że cięcie w linii środkowej nie tylko eliminuje transmisję aksonalną pomiędzy obydwoma stronami opuszki, ale również uszkodza neurony leżące w linii środkowej, których aktywność może mieć znaczenie dla intensywności i synchronizacji aktywności oddechowej.

Utrzymywanie się odruchów z klatki piersiowej wskazuje, że ośrodkowe szlaki nerwowe przekazujące te odruchy nie zostały zniszczone przez cięcie opuszki w linii strzałkowej. A więc szlaki nerwowe dla tych odruchów, wstępujące jak i zstępujące, nie krzyżują się na tym poziomie opuszki. Z drugiej strony, ponieważ odruchy były silniejsze u zwierząt poddanych lezji, powstaje przypuszczenie, że cięcie w linii środkowej, powodujące częściowe przerwania różnego rodzaju dróg wstępujących i zstępujących, zwiększa wagę informacji aferentnej dla rytmogenezy oddechowej.

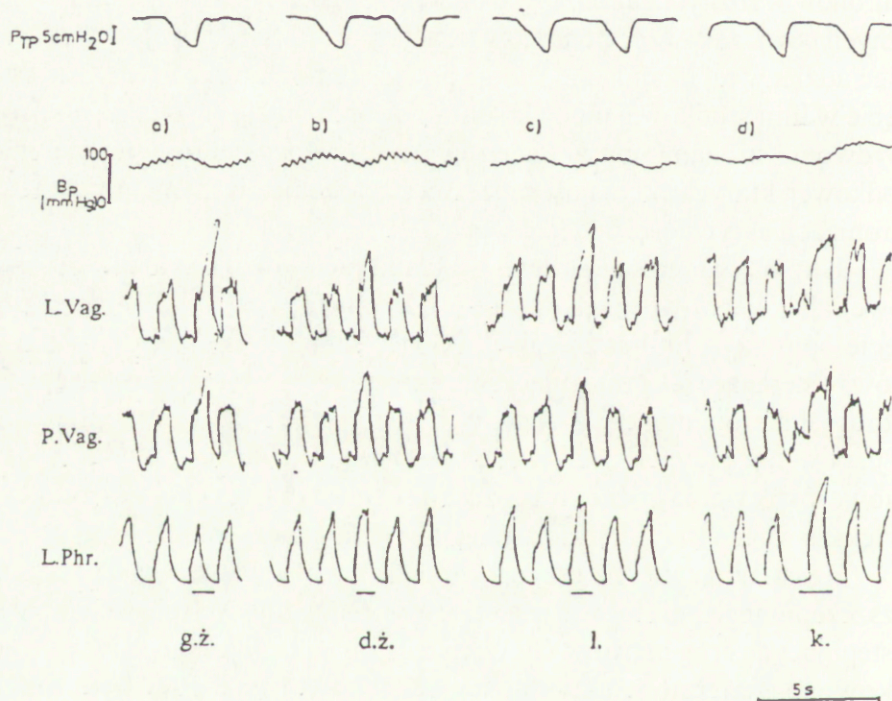
Reasumując można przyjąć, że podstawową właściwością preparatu rozszczepionego pnia mózgu jest przerwanie krzyżujących się wstępujących i zstępujących dróg nerwowych. Wynikiem takiej lezji jest pozbawienie opuszkowego generatora aktywności oddechowej znacznej komponenty aferentnej, kiedy to bardziej się ujawniają autonomiczne właściwości motoneuronów w rdzeniu kręgowym (Remmers 1973). Uzyskane wyniki potwierdzają sugestię (St. John 1983), że lezje w linii środkowej mogą znieść hierarchię istniejącą między neuronalnymi podgeneratorami aktywności oddechowej.

4.5. Możliwości generacji aktywności oddechowej na poziomie rdzenia kręgowego

Aby zbadać ten problem doświadczenia wykonano na decerebrowanych królikach. Decerebracja powoduje większą wrażliwość motoneuronów oddechowych na bodźce w porównaniu do odpowiedzi obserwowanych u nietkniętych uśpionych zwierząt (Glebovsky i Breslav 1981).

Biorąc pod uwagę wyniki opisane w poprzednim rozdziale, jako model doświadczalny zastosowano stopniową deafferentację motoneuronów oddechowych i badano odpowiedź na bodźce pochodzące z klatki piersiowej i dolnej połowy ciała.

DECEREBRACJA



Rycina 25.

Wpływ bodźców fizycznych na aktywność nerwów przeponowych (Phr) i nerwów błędnych (Vag) u decerebrowanych zwierząt. a) nacisk na górną część klatki piersiowej (g.ż.), b) nacisk na dolną partię klatki piersiowej (d.ż.), c) nacisk na mięśnie w odcinku lędźwiowym (l.), d) bierne ruchy tylnych kończyn (n). Linie poziome oznaczają czas trwania bodźca.

Bodźce takie jak krótkotrwałe ściskanie górnych lub dolnych żeber, ściskanie mięśni na wysokości kręgów lędźwiowych i bierne zginanie tylnych kończyn (Ryc. 25), powodowały pobudzenie aktywności eferentnej nerwu błędnego i nerwu przeponowego za wyjątkiem krótkotrwałego naciśku na górną część klatki piersiowej. Ten ostatni bodziec wywoływał hamowanie aktywności nerwu przeponowego (Ryc. 25 a).

4.5.1. Wpływ eliminacji dróg wstępujących na aktywność nerwu przeponowego i nerwu błędnego

4.5.1.1. Efekt przecięcia pnia mózgu w linii strzałkowej środkowej

Jak wspominałam w rozdziale 4.4., u zwierząt uśpionych, nietkniętych i u zwierząt decerebrowanych cięcie w linii środkowej pnia mózgu powodowało zniesienie fazowej aktywności nerwu błędnego (Ryc. 21). Wszystkie wywoływane odruchy powstawały poniżej poziomu układu nerwowego, na którym zlokalizowane są motoneurony nerwu błędnego czy przeponowe.

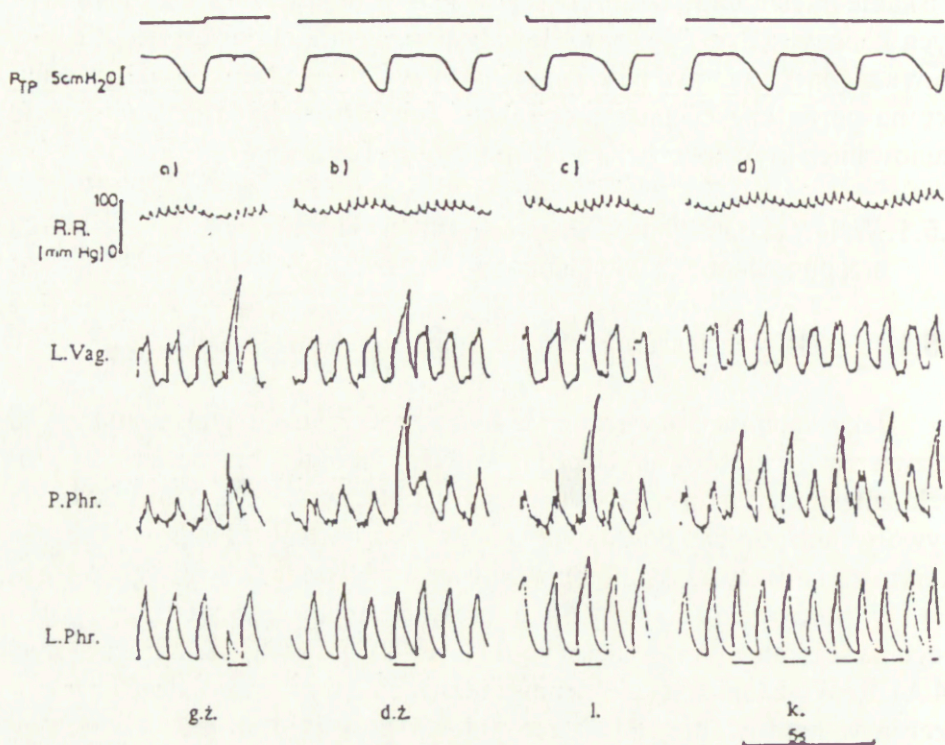
W porównaniu do stanu po decerebracji odpowiedź nerwu przeponowego na ściskanie górnej części klatki piersiowej nie ulegała zmianie (Ryc. 24 A). Reakcja tonicznej aktywności nerwu błędnego zmieniała się z pobudzenia w hamowanie. Efekt ten zależał od poziomu CO_2 . W czasie hiperwentylacji bodziec ten powodował pobudzenie obu aktywności nerwowych (Ryc. 24 D). U decerebrowanych królików odruch międzyżebrowo-krtaniowy (Remmers i Tsiaras 1973) jak i odruchy przekazywane przez nerw trzewny (Downman 1955) oraz nerwy czuciowe tylnej kończyny mają pobudzający wpływ na aktywność odśrodkową nerwu błędnego. Po cięciu w linii strzałkowej pozostał zachowany odruch międzyżebrowo-krtaniowy, zniesiony został odruch z tylnej części ciała (Ryc. 24 C). Oznacza to, że drogi aferentne z tylnej części ciała krzyżują się na poziomie opuszki.

Obserwowane po lezji w linii strzałkowej zwiótczenie mięśni posturalnych i lokomocyjnych może wynikać z tego, że lezja taka eliminuje zwrotną kontrolę napięcia mięśniowego.

4.5.1.2. Efekt hemisekcji rdzenia kręgowego na poziomie segmentu C_1

Przecięcie poprzeczne jednej połowy rdzenia kręgowego u decerebrowanych zwierząt powodowało zmniejszenie amplitudy nerwu przeponowego lub całkowity jej zanik po stronie cięcia. Krótkotrwałe wyłączenie respiratora powodujące wzrost napędu dla oddychania, stymulowało pojawienie się aktywności oddechowej.

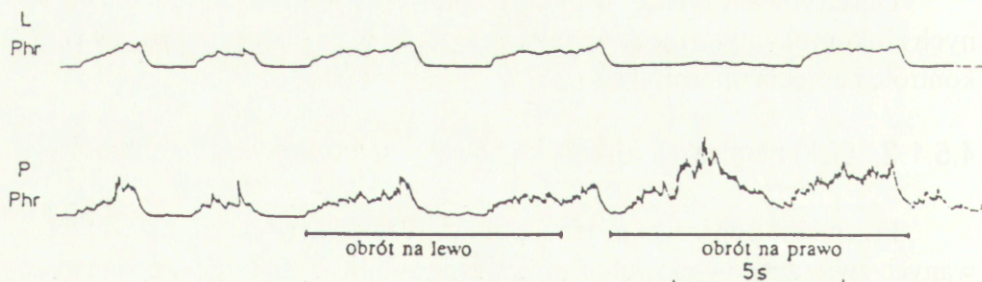
PRZECIĘCIE PRAWYJ STRONY RDZENIA



Rycina 26.

Odpowiedzi odruchowe obserwowane w aktywności lewego nerwu przeponowego (Phr) i obu nerwów błędnych po prawej hemisekcji rdzenia kręgowego na poziomie C_1 . a) nacisk na górną część klatki piersiowej (g.ż.), b) nacisk na dolną partię klatki piersiowej (d.ż.), c) nacisk na mięśnie w odcinku lędźwiowym (l.), Linie poziome oznaczają czas trwania bodźca.v

PRZECIĘCIE PRAWYJ STRONY RDZENIA



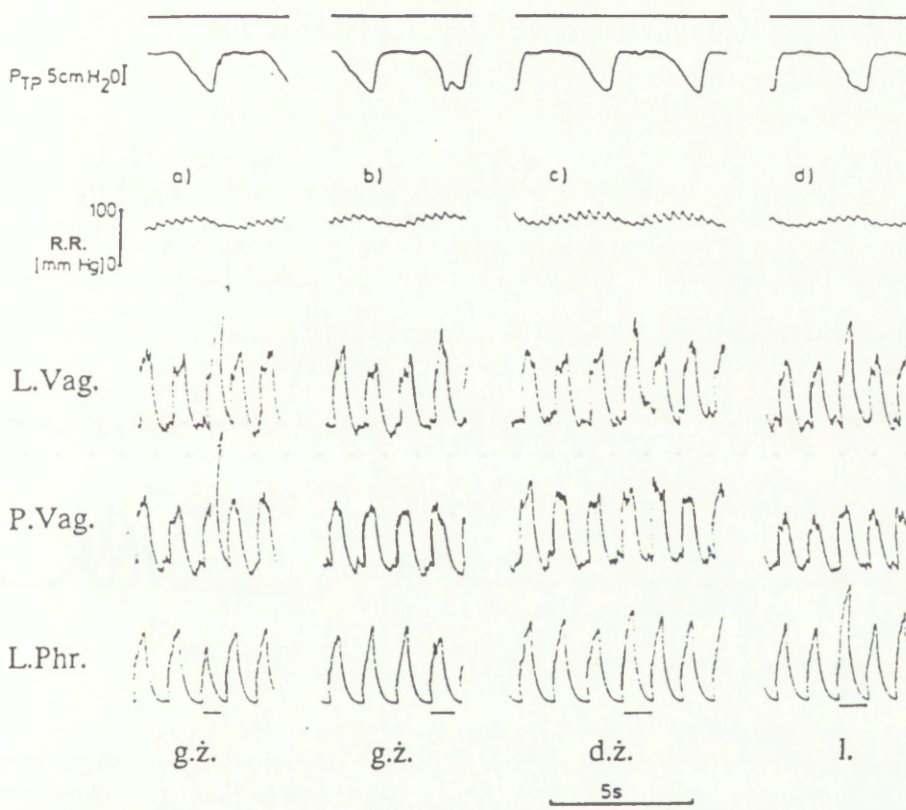
Rycina 27.

Zróznicowana odpowiedź lewego i prawego nerwu przeponowego podczas skręcenia tułowia na prawo a następnie na lewo po prawej hemisekcji rdzenia kręgowego na poziomie C_1 .

Aktywności nerwu przeponowego i błędnego rejestrowane po obu stronach reagowały odmiennie na zestaw bodźców zastosowany po hemisekcji.

Reakcja aktywności nerwu przeponowego po stronie przeciwnej nie ulegała zmianie po hemisekcji. Natomiast wszystkie bodźce, nawet te, które uprzednio wywoływały hamowanie aktywności, powodowały silne pobudzenie nerwu przeponowego po stronie hemisekcji (Ryc. 26 P.Phr). Podobnie jak w kontroli, również po hemisekcji, stymulacja mięśni międzyżebrowych poprzez odwrócenie na bok dolnej części korpusu powodowała odmienną reakcję obu nerwów przeponowych. Skręt ciała w stronę hemisekcji powodował silne pobudzenie aktywności nerwu przeponowego po tej stronie, ale hamowanie po stronie przeciwnej (Ryc. 27).

PRZECIĘCIE PRAWEJ POŁOWY RDZENIA



Rycina 28.

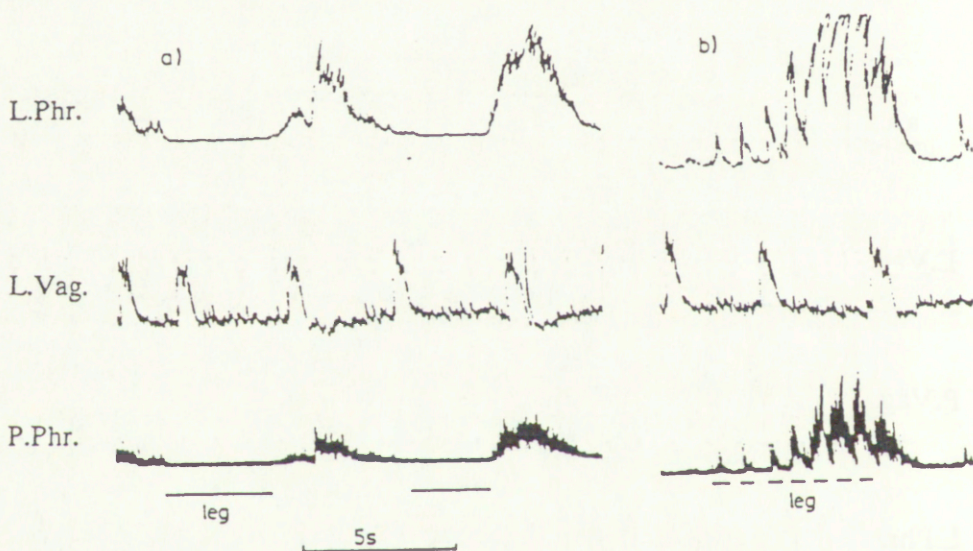
Wpływ bodźców fizycznych na aktywność lewego i prawego nerwu błędnego (Vag) i prawego nerwu przeponowego (Phr) po przecięciu prawej strony rdzenia kręgowego na poziomie C₄: a) nacisk na górną część klatki piersiowej (g.ż.), b) nacisk na dolną partię klatki piersiowej (d.ż.), c) nacisk na mięśnie w odcinku lędźwiowym (l.). Linie poziome oznaczają czas trwania bodźca.

Aktywność nerwu błędnego po obu stronach również reagowała różnie na bodźce po hemisekcji. Tylko silne pobudzenie, porównywalne do wzmożonego wdechu, było przekazywane do eferentnego nerwu błędnego po stronie hemisekcji (Ryc. 28 a, L.Vag.). Pozostałe bodźce nie były przekazywane do ipsilateralnego nerwu błędnego (Ryc. 28 b,c,d).

4.5.1.3. Efekt całkowitego przecięcia rdzenia kręgowego na poziomie C₁

Całkowite przecięcie rdzenia kręgowego powodowało zanik fazowej aktywności nerwu przeponowego. Czas trwania aktywności nerwu błędnego wydłużał się podobnie jak przerwy między salwami (Ryc. 29). Każdy ze stosowanych bodźców powodował pobudzenie nerwu przeponowego.

CAŁKOWITE PRZECIĘCIE RDZENIA

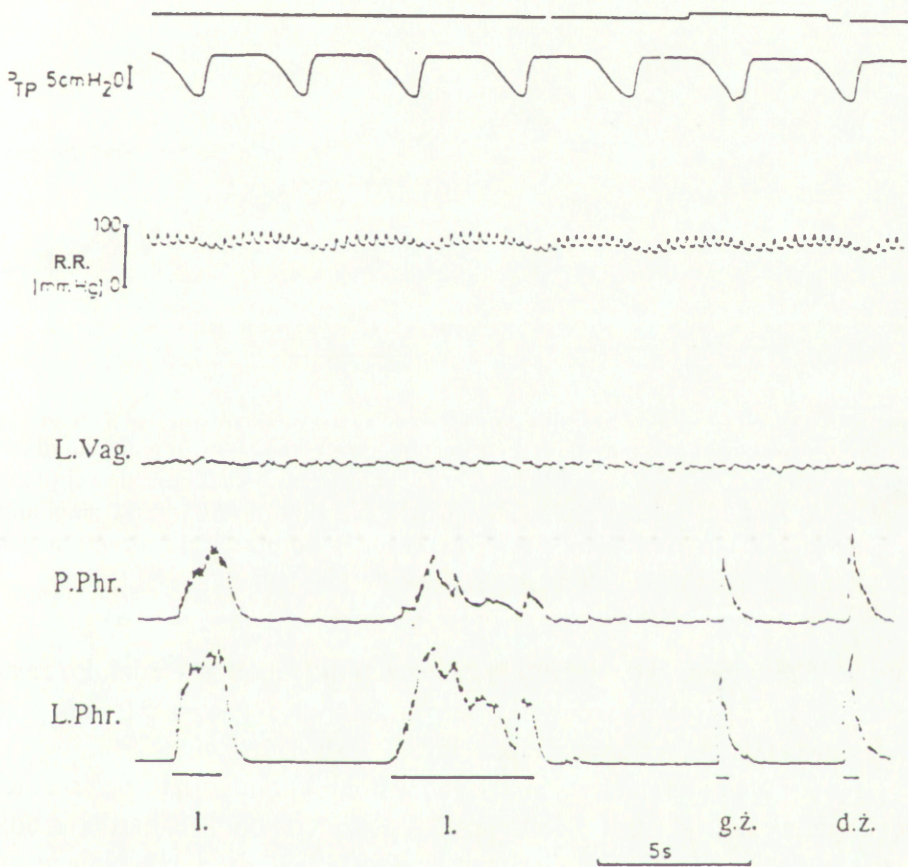


Rycina 29.

Wpływ długotrwałych biernych ruchów tylnej kończyny na zintegrowaną i niezintegrowaną aktywność nerwu przeponowego i aktywność nerwu błędnego (Vag) po całkowitym przecięciu rdzenia kręgowego na poziomie C₁ (a). Jak widać na zapisie, po spinalizacji aktywności nerwu przeponowego i błędnego, których motoneurony znajdują się odpowiednio na poziomie rdzeniowym i opuszkowym są zupełnie ze sobą nie związane. Długotrwałe ruchy kończyny powodują po odjęciu bodźca pojawienie się aktywności w nerwie przeponowym). b) Powtarzający się krótkotrwały ruch kończyny powoduje narastanie aktywności nerwu przeponowego.

Wielkość reakcji rosła z długością działania bodźca (Ryc. 30). Amplituda odpowiedzi była porównywalna z amplitudą nerwu przeponowego przed kordotomią. Pojedynczy długotrwały bodziec powodował wolne zanikanie pobudzenia. Podobną odpowiedź powodowała stymulacja elektryczna rdzenia kręgowego o częstotliwości wyższej niż 1 imp/sek. Wolne zanikanie odpowiedzi podczas stymulacji elektrycznej było bardziej widoczne przy wyższych częstotliwościach stymulacji. Efekt działania bodźców fizycznych nie zmieniał się gdy podawano je na tle stymulacji elektrycznej, co oznacza,

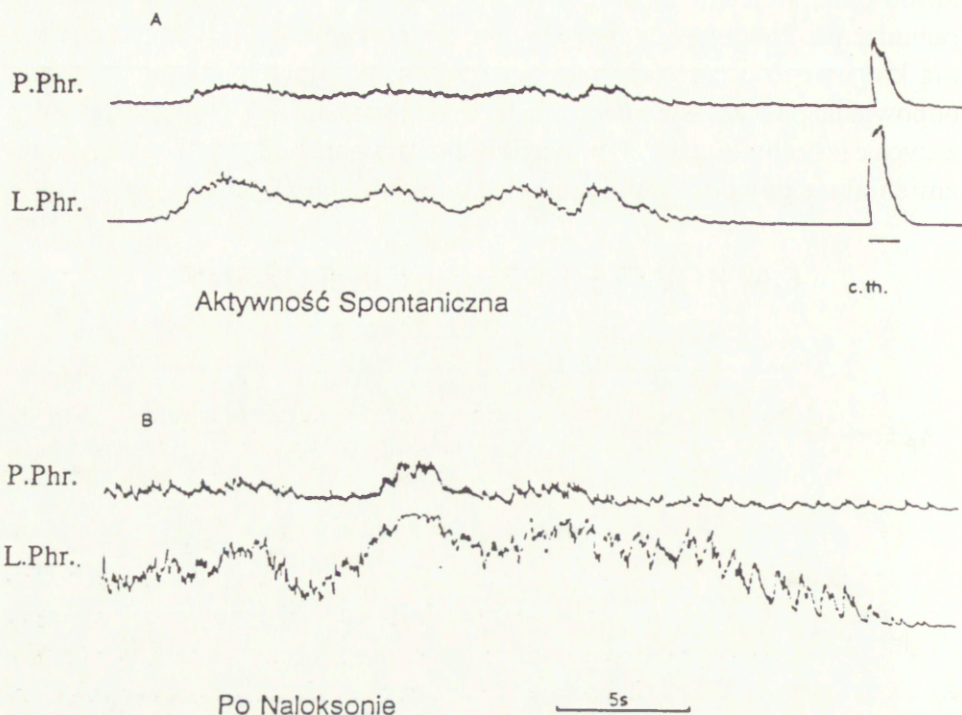
CAŁKOWITE PRZECIĘCIE RDZENIA



Rycina 30.

Odruchowe pobudzenie aktywności nerwu przeponowego (Phr) po całkowitym przecięciu rdzenia kręgowego na poziomie C₁. Kolejno stosowano nacisk na mięśnie w odcinku lędźwiowym (l.), nacisk na górną część klatki piersiowej (g.ż.), nacisk na dolną partię klatki piersiowej (d.ż.). Dłużej trwający bodziec wywoływał większą aktywność nerwową. Linie poziome oznaczają czas trwania bodźca.

CAŁKOWITE PRZECIĘCIE RDZENIA



Rycina 31.

Spontaniczna aktywność nerwu przeponowego po całkowitym przecięciu rdzenia kręgowego na poziomie C₁. A. nacisk na żebra w dolnej części klatki piersiowej (d.ż.) w przerwie między salwami nerwu przeponowego wywołuje aktywność o wyższej amplitudzie niż spontaniczna aktywność nerwu przeponowego. B. po przecięciu rdzenia podanie naloksonu zwiększa amplitudę aktywności nerwu przeponowego.

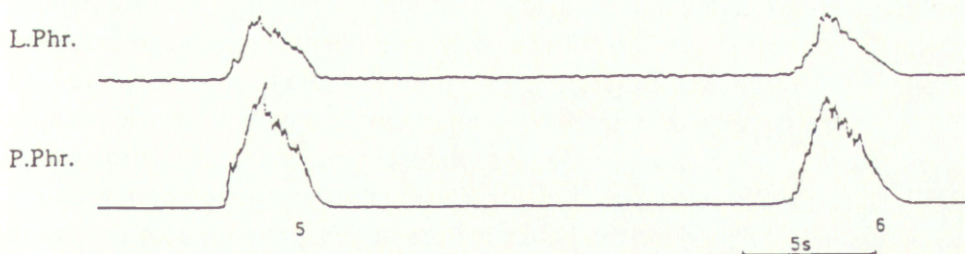
że wartość aktywności tła nie miała znaczenia dla tej odpowiedzi. Po zastosowaniu rytmicznych bodźców fizycznych fazowa aktywność trwała przez pewien czas od zaprzestania bodźca (Ryc. 29 b).

Nawet w preparatach rdzeniowych w dobrej kondycji, tj. z ciśnieniem krwi zbliżonym do kontroli i dobrej reaktywności na bodźce, bardzo rzadko obserwowano spontaniczną aktywność oddechową (Ryc. 31). Najczęściej były to niskoamplitudowe nieregularne oscylacje aktywności nerwu przeponowego.

Podanie naloksonu, antagonisty receptorów opiatowych, który znosi szok rdzeniowy, zwiększało zarówno amplitudę jak i nieregularność wyładowań (Ryc. 31 B). Często na wolne oscylacje nakładały się wyładowania

CAŁKOWITE PRZECIĘCIE RDZENIA

AKTYWNOŚĆ SPONTANICZNA



Rycina 32.

Przykład spontanicznej aktywności nerwu przeponowego po spinalizacji na poziomie C₁. Zapisy pokazują kolejne dwa z ośmiu spontanicznych „wdechów”.

o wyższej częstotliwości. Aktywność nerwu przeponowego zbliżona do fazowej pojawiała się po długich okresach ciszy. Jej zintegrowany zapis przedstawiał, w stosunku do normalnie występującego, odwrócony charakter wyładowań, tj. szybkie narastanie aktywności i wolne opadanie (Ryc. 32). Jest to wzorec aktywności typowy dla aktywności neuronów górnych dróg oddechowych.

4.5.1.4. Zmiany aktywności nerwu błędnego i przeponowego jako wynik deafferentacji

Przecięcie połowy rdzenia kręgowego, gdy pień mózgu pozostawał nienaruszony, znosiło wszystkie reakcje odruchowe aktywności nerwu błędnego po stronie ipsilateralnej do hemisekcji. Taka jednostronna transmisja efektów stymulacji motoneuronów nerwu błędnego oznacza, że działanie to nie wpływa na obustronnie generowaną aktywność oddechową. Tylko silne bodźce powodujące wzmożony wdech, działały na ośrodkowo generowany wzorec oddechowy.

Całkowite przecięcie rdzenia kręgowego C₁ zwykle powodowało zwolnienie i przedłużenie czasu trwania eferentnej aktywności nerwu błędnego (Remmers i Tsiras 1973). Interesującą obserwacją była niska częstość salw nerwu błędnego całkowitym przecięciu rdzenia kręgowego i brak zmian częstotliwości tych salw (lub nawet wydłużenie cyklu oddechowego) ze wzrostem PCO₂, jak to opisał St. John i wsp. (1981).

Wykazano wcześniej, że deafferentacja rdzenia kręgowego lub eliminacja sprzężenia zwrotnego z klatki piersiowej powoduje spadek częstotliwości oddychania ze wzrostem hiperkapni. Po cięciu w linii środkowej opuszki u porażonych zwierząt odłączenie od respiratora powodowało wolniejsze oddychanie lub nawet jego zatrzymanie pomimo wzrostu napędu chemicznego. Efekty blokady przez oziębienie rdzenia kręgowego przedstawione przez Webbera i Pleschkę (1984) potwierdzają to spostrzeżenie.

Uważa się, że około 25 % włókien mielinowanych w nerwie przeponowym to włókna czuciowe o różnej szybkości przewodzenia (Duron i wsp. 1978, Duron 1981). Stymulacja elektryczna nerwu przeponowego, w zależności od rodzaju pobudzonych włókien aferentnych, powoduje krótkotrwałe obustronne hamowanie lub pobudzenie aktywności nerwu przeponowego na drodze odruchowej (Gill i Kuno 1963, Road i wsp. 1987, Speck i Revellette 1987 a i b). Łuk odruchowy wiedzie poprzez pień mózgu (Speck 1987). Również hamujący odruch z górnych segmentów mięśni międzyżebrowych jest przetwarzany ośrodkowo (Remmers 1970, 1973). Aferenty z mięśni oddechowych mają projekcję do tych samych neuronów oddechowych w pniu mózgu, które integrują informację z płuc i chemoreceptorów i w ten sposób wpływają na regulację wzorca aktywności oddechowej. Odruchy te ujawniają się na przykład podczas zmian postawy. Po przecięciu pnia mózgu lub rdzenia kręgowego faktycznie następuje odnerwienie przepony i mięśni międzyżebrowych, powstaje nowa konfiguracja tych mięśni, co może powodować nowy rodzaj stymulacji receptorów mięśniowych.

Eldridge i wsp. (1981) opisali zmniejszenie szybkości narastania zintegrowanej aktywności jako wynik stymulacji aferentów z mięśni wskazując zatem na ich udział w ośrodkowo generowanej aktywności oddechowej. Podstawową rolę dróg czuciowych w rdzeniu kręgowym w mechanizmie generacji aktywności oddechowej postulowali Ramos i Mendoza (1959). Własne i inne obserwacje sugerują, że czuciowe drogi w rdzeniu kręgowym są istotnym elementem ośrodkowego generatora wzorca, prawdopodobnie przez wpływ na poziom pobudzenia neuronów oddechowych pnia mózgu. Za to ich rola jako modulatorów wzorca może być wtórna i pomijalna (Sant' Ambrogio i Widdicombe 1965, Speck i Webber 1979).

4.5.2. Integracja wstępujących i zstępujących wejść na poziomie rdzenia kręgowego.

Zarówno anestezja jak i struktury ponadmostowe zmniejszały odpowiedź na badane odruchy oddechowe. Po cięciu w linii środkowej aktywność

nerwu przeponowego malała i mogła być powiększona przez bodźce aferentne. Zmniejszenie i zwiększenie aktywności nerwu przeponowego mogło wynikać z przecięcia części krzyżujących się na poziomie opuszkowym włókien zstępujących do motoneuronów.

Po cięciu poprzecznym jednej połowy rdzenia kręgowego aktywność nerwu przeponowego po stronie ipsilateralnej w dalszym ciągu odzwierciedlała fazową aktywność ośrodków oddechowych (Bruce i wsp. 1982) choć zmniejszoną. Ta aktywność trwa dzięki istnieniu połączeń na poziomie rdzenia kręgowego (zjawisko skrzyżowanych nerwów przeponowych) lub dzięki włóknom zstępującym krzyżującym się na poziomie rdzeniowym (Goshgarian i wsp. 1991) lub ponownie krzyżującym się czyli przechodzącym na stronę ipsilateralną (Sasaki i Uchino 1995). Ostatnia możliwość wydaje się mniej prawdopodobna ponieważ ucisk zastosowany na górną część klatki piersiowej hamował aktywność nerwu przeponowego po nietkniętej stronie, pobudzając jednocześnie aktywność nerwu przeponowego po stronie hemisekcji. Gdyby fazowa aktywność obu nerwów przeponowych była kontrolowana przez włókna zstępujące, ośrodkowe hamowanie odruchu międzyżebrowo-przeponowego (Decima i wsp. 1969, Remmers i Tsiaras 1973) powinno się obserwować po stronie hemisekcji. Bodziec zastosowany w wydechu nie powodował odpowiedzi po stronie kontralateralnej, lecz podany we wdechu powodował pobudzenie po stronie ipsilateralnej. Oznacza to, że hamowanie podczas wydechu wdechowej aktywności neuronalnej zstępującej z opuszki (Aminoff i Sears 1971) nie jest przekazywane do strony ipsilateralnej do hemisekcji. Hamujące wpływy aktywności pnia mózgu na odruchy pochodzące z rdzenia kręgowego są znanym zjawiskiem. Występują w łuku odruchowym nieoddechowych odruchów rdzeniowych (Lundberg 1964). Z tego też powodu nieoddechowe odruchy segmentalne zwiększają się po hemisekcji (Hultborn i Malmsten 1983). Natomiast pobudzenie aktywności we wdechu w wyniku stymulacji klatki piersiowej być może wiąże się z faktem, że neurony wdechowe na poziomie C_1 - C_3 rdzenia kręgowego otrzymują projekcję afferentną z mięśni międzyżebrowych (Douse i wsp. 1992, Shannon i wsp. 1989) i dają projekcję pobudzającą do motoneuronów przeponowych (Nakazono i Aoki 1994).

Istnieją pewne rozbieżności między odpowiedzią na bierne ruchy tylnych kończyn obserwowaną w obecnych badaniach, a efektami stymulacji elektrycznej aferentów mięśni łydki (Eldridge i wsp. 1981). Podczas drażnienia łydki obserwowano hamowanie aktywności nerwu przeponowego (Eldridge i wsp. 1981), natomiast w naszych doświadczeniach występowało pobudzenie aktywności nerwu przeponowego. Jedną z interpretacji tych rozbieżności może być sugestia Eldridge'a, że pobudzenie może być

transmitowane przez nerw trzewny i wtedy powinno się go porównać do efektu wywołanego przez stymulację mięśni na poziomie lędźwiowym opisanego przez Downmana (1955). Inną przyczyną rozbieżności może być także czas trwania bodźca, który był w badaniach Eldridge'a dłuższy. Gdy w badaniach własnych stosowano długotrwałe bodźce (na przykład na kończyne) uzyskiwano hamowanie z odbiciem (Ryc. 29 a). Możliwe, że gdy używa się bodźca krótkotrwałego, jak w prezentowanych badaniach, efekt hamulcowy jest mniej widoczny niż następujące po nim pobudzenie. Efekt biernych ruchów kończyn, powtarzanych rytmicznie tak jak podczas chodu jest sumą pobudzeń. Zatem reakcja wywołana biernym ruchem tylnej kończyny wydaje się być bardziej skomplikowana, i związana z faktem, że jest to bodziec złożony. Całkowita reakcja zgodna jest z przekonaniem, że drażnienie mięśni kończyn bierze udział we wzroście aktywności oddechowej i, że wzrost ten hamuje elementy sumowania. Jak pokazano w badaniach własnych, spontaniczna fazowa aktywność nerwu przeponowego w preparatach rdzeniowych (czyli po eliminacji struktur powyżej rdzenia kręgowego) pojawia się bardzo rzadko, a wzorec tej aktywności różni się znacznie od takiej, która jest uważana za oddechową. Jeżeli przyjąć istnienie generatora aktywności oddechowej w najwyższych segmentach rdzenia kręgowego to zachowana lub pojawiająca się aktywność w nerwie przeponowym po kordotomii może wynikać z istnienia rozległych połączeń z rdzeniowych neuronów o wdechowym wzorcu aktywności (Dick i wsp. 1988) do motoneuronów przeponowych, z których niektóre mają charakter pobudzający (Nakazomo i Aoki 1994). Z drugiej strony badania Millera i Yatesa (1993) sugerują, że neurony na poziomie C_1 - C_2 rdzenia kręgowego biorą udział raczej w nieoddechowych funkcjach mięśni oddechowych niż w oddychaniu. Podstawowa różnica między preparatem użytym we własnych badaniach a preparatem rdzeniowym Viali i Fretona (1983), którzy rejestrowali rytmiczną aktywność oddechową, polega na tym, że autorzy ci używali oprócz Dopy (prekursora amin katecholowych) także nialamid, który zwiększa działanie Dopy przez blokowanie enzymów odpowiedzialnych za rozkład noradrenaliny (Grillner 1981). Podanie Dopy i nialamidu powoduje uwalnianie rytmicznej aktywności w sieci rdzeniowej kontrolującej lokomocję. Pozostaje więc otwarte pytanie czy fazowa aktywność nerwu przeponowego obserwowana przez Vialę i Fretona (1983) jest wyrazem wywołanej fazowej aktywności w generatorze lokomocji na poziomie rdzenia kręgowego, czy też zależy od bezpośredniego wpływu tych leków na motoneurony przeponowe. Podanie naloksonu, który znosi szok rdzeniowy (Holaday i Faden 1980), zwiększa potencjalne możliwości generowania fazowej aktywności

nerwu przeponowego. Podczas gdy strychnina wywołuje aktywność typu dyszenia.

Szybki wzrost indukowanych lub spontanicznych wyładowań nerwu przeponowego wskazuje na jednoczesne włączenie się wszystkich jednostek ruchowych. Może to oznaczać, że podczas generowania aktywności wdechowej w normalnych warunkach, znany kierunek wyładowań motoneuronów przeponowych od jednostek wolnych do szybkich (Glebovsky i Breslav 1981) jest pod kontrolą pnia mózgu, a nie jest właściwością samej puli motoneuronów. Wzorzec zintegrowanej salwy nerwu przeponowego, która osiąga wcześniej maksymalną amplitudę i następnie wolno maleje wskazuje na istnienie pewnych hamulcowych mechanizmów uwalnianych gdy aktywność maleje. Opisywane zwrotne hamowanie motoneuronów przeponowych (Hilaire i wsp. 1983, Lipski i wsp. 1984) może być odpowiedzialne za obserwowane zjawisko.

Wyniki prezentowane w tym rozdziale potwierdzają opinię, że charakter odruchów na poziomie rdzenia kręgowego jest podobny i zależy od innych nieoddechowych odruchów rdzeniowych. Motoneurony przeponowe mają jednak tylko potencjalną możliwość generacji fazowej aktywności i podporządkowują się rytmicznej aktywności generowanej przez rdzeniową sieć interneuronów.

4.6. Rejon jąder szwu w rdzeniu przedłużonym w regulacji tonicznej aktywności oddechowej

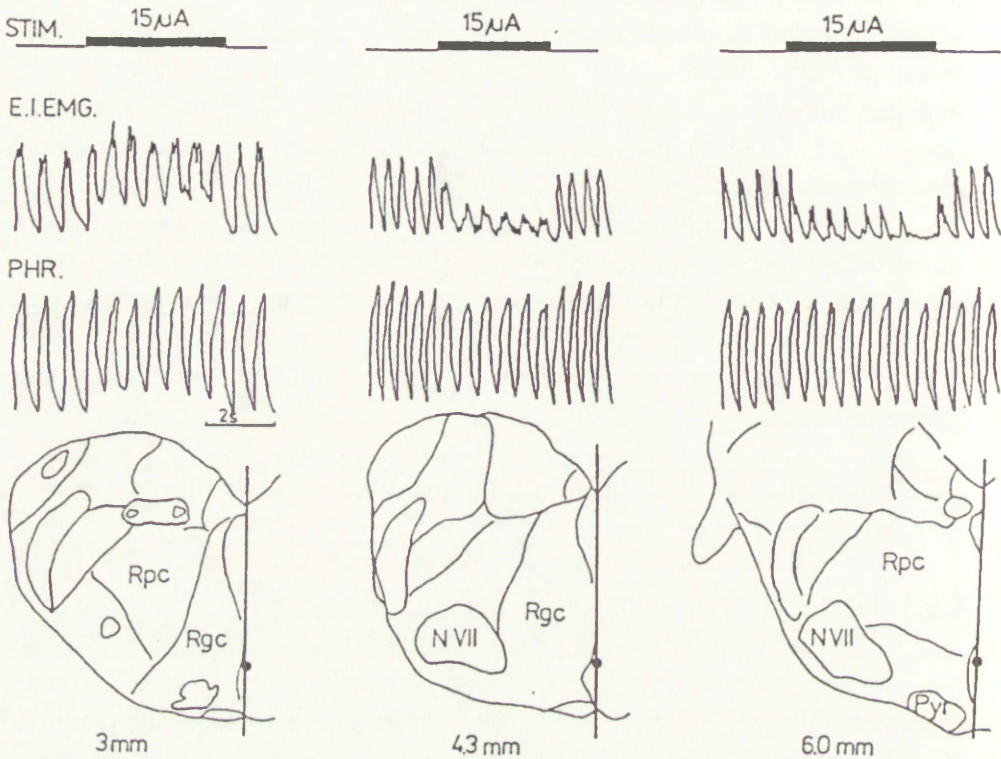
4.6.1. Efekt stymulacji jąder szwu i blokady NTS

W poprzednich dwóch rozdziałach przedstawiłam istotną rolę rejonu opuszki znajdującego się w linii środkowej dla generacji i regulacji rytmicznej aktywności oddechowej. W linii środkowej pnia mózgu położone są także jądra szwu. W eksperymentach, w których dokonywano rozszczepienia pnia mózgu niewątpliwie dochodziło do uszkodzenia neuronów należących do tych struktur. Efektem takiego przecięcia, obok zmian aktywności oddechowej, było zwiotczenie mięśni. W tej części pracy omówię moje badania dotyczące udziału jąder szwu w kontroli tonicznej aktywności mięśni oddechowych.

Elektryczna stymulacja struktur zlokalizowanych w linii środkowej pnia mózgu, w odległości 4 do 7 mm dogłównie od zasuwki, powodowała hamowanie fazowej aktywności nerwu przeponowego i mięśni międzyżebrowych. Z kolei stymulacja bliżej zasuwki (2-3 mm) wywoływała poja-

wienie się tonicznej aktywności w mięśniach międzyżebrowych zewnętrznych (Ryc. 33) Ze wzrostem intensywności bodźca fazowa aktywność ulegała coraz większemu hamowaniu lub zanikała całkowicie, a toniczna aktywność narastała (Ryc. 34).

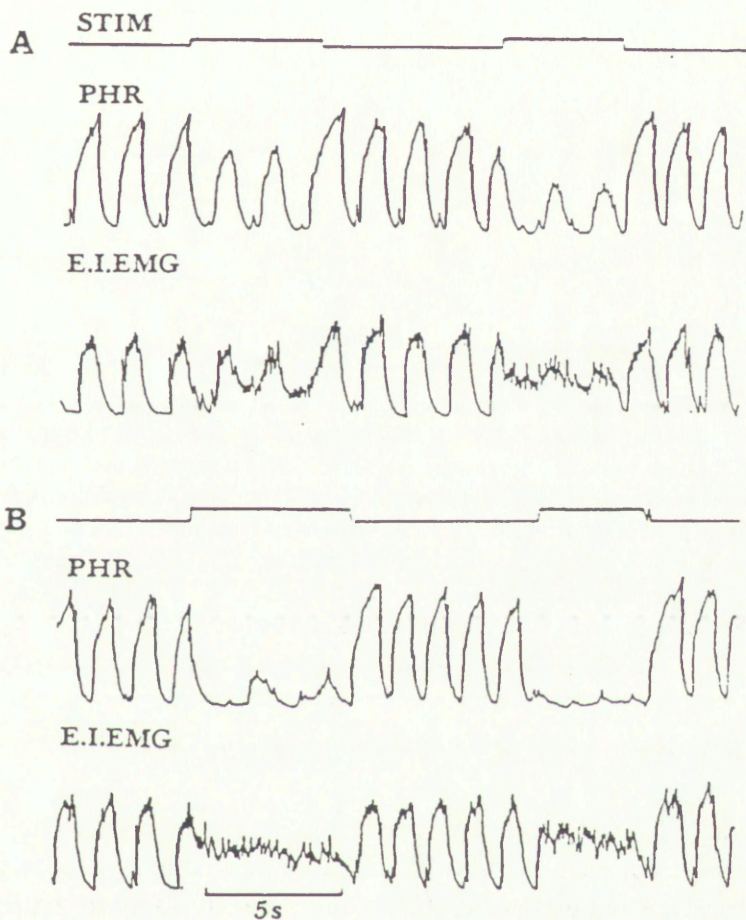
Zablokowanie farmakologiczne NTSu wpływało na efekt stymulacji jąder szwu niezależnie od stymulowanego rejonu jąder szwu. Odpowiedź



Rycina 33.

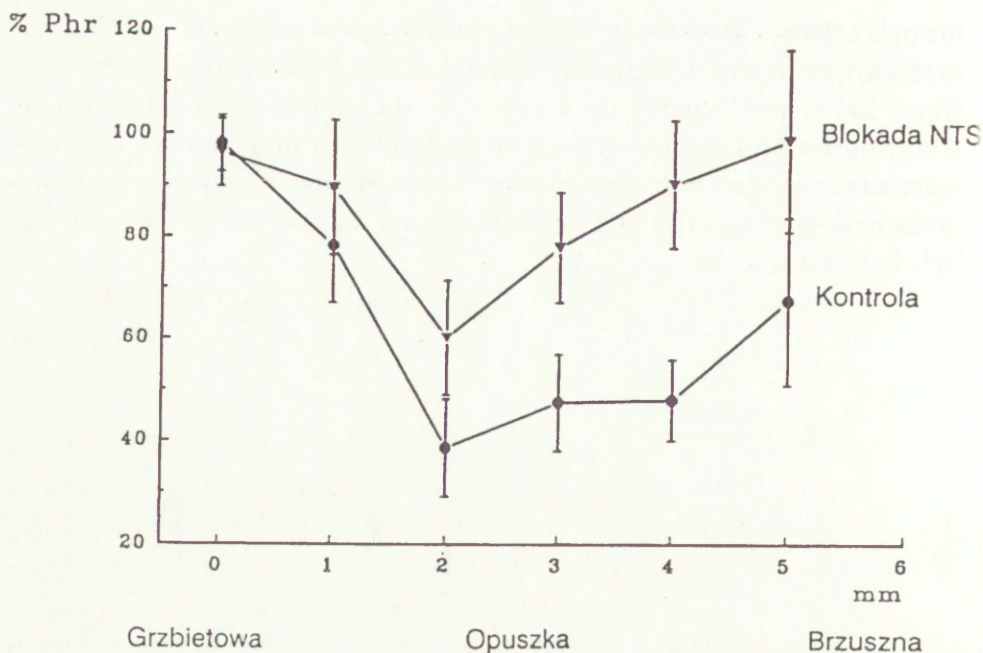
Wpływ stymulacji jąder szwu w opuszcze na zintegrowany miogram mięśni międzyżebrowych zewnętrznych (EI) i neurogram nerwu przeponowego. Poniżej zapisów przedstawiono przekroje poprzeczne pnia mózgu z zaznaczonym kropką miejscem stymulacji. Stymulacje były podane 3 mm (lewa kolumna), 4.3 mm (środkowa kolumna) i 6.0 mm (prawa kolumna) dogłównie od zasuwki. Stymulacja zastosowana w doogonowej części jąder szwu powoduje pobudzenie aktywności tonicznej i zwiększenie amplitudy zintegrowanych aktywności EI i Phr. Stymulacja w dogłównych rejonach jąder szwu powoduje hamowanie fazowej aktywności EI, zmniejszenie częstości oddechów i hamowanie fazowej aktywności Phr. Intensywność stymulacji 15 uA. Skróty: Rpc: nucleus reticularis parvocellularis, Rgc: nucleus reticularis gigantocellularis, VII: nucleus facialis, Pyr: pyramides

nie była całkowicie znoszona. Gdy stymulację stosowano stopniowo od strony grzbietowej do strony brzusznej opuszki efekty stymulacji bardziej słaby (Ryc. 35) w porównaniu do efektów stymulacji przed blokadą NTSu. Aktywność toniczna wywoływana przez stymulację doogonowych rejonów jąder szwu malała o połowę, a słaba toniczna aktywność wywoływana stymulacją dogłowych rejonów jąder szwu nie pojawiała się w ogóle lub była ledwo widoczna.



Rycina 34.

Wpływ wzrostu intensywności stymulacji jąder szwu na aktywność nerwu przeponowego (Phr) i mięśni międzyżebrowych (EI). Ze wzrostem intensywności stymulacji fazowe aktywności Phr i EI coraz bardziej są hamowane, a toniczna aktywność EI wzrasta. Intensywność stymulacji poczynając od góry i na lewo kolejno 10 i 20 uA, 30 i 40 uA.



Rycina 35.

Średnie efekty stymulacji elektrycznej w linii środkowej opuszki przed (kółka) i po (trójkąty) blokadzie w rejonie jądra pasma samotnego, NTS. Stymulację stosowano w odległości co 1 mm na sześciu poziomach opuszki licząc od strony grzbietowej ku brzusznej. 100% Phr oznacza amplitudę zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego przed stymulacją. Najsilniejsze hamowanie Phr występowało gdy stymulację stosowano ok 2 mm poniżej grzbietowej powierzchni opuszki. Efekt hamowania malał nieznacznie gdy stymulacja przesuwiała się w kierunku powierzchni brzusznej opuszki. Podczas blokady NTS odpowiedź na stymulację stawała się coraz mniejsza w bardziej brzusznych rejonach. Intensywność stymulacji 40 uA. Pionowe odcinki oznaczają SD.

4.6.2. Regulacja tonicznej aktywności przez jądra szwu

Na podstawie elektromiogramu można sądzić o sekwencji aktywacji mięśni w danym ruchu. Jednostki ruchowe mięśni międzyżebrowych zewnętrznych, które jednocześnie służą funkcjom związanym z utrzymaniem postawy, wykazują silniejsze pobudzenie aktywności tonicznej niż motoneurony przeponowe. W doświadczeniach DiMarco i wsp. (1983) oraz Kasickiego i wsp. (1991), stwierdzono, że wzrost intensywności stymulacji elektrycznej lokomocyjnego rejonu przedwzgórzowego może zatrzymywać ruchy kroczenia w wyniku wzrostu napięcia mięśniowego. Można spekulować, że silne pobudzenie tonicznej aktywności mięśni szkieletowych obniża

przekazywanie fazowej aktywności motorycznej. Toniczna aktywność o różnej intensywności może być uwalniana w nerwie przeponowym jak i w mięśniach międzyżebrowych i brzusznych w sytuacji gdy maleje napęd oddechowy w związku z blokiem zimnem brzusznej części górnej opuszki (patrz rozdział 4.7) czy spadkiem poziomu CO₂ (Sears i wsp. 1982). Blokada taka powoduje jednoczesną silną depresję rytmicznej aktywności wdechowej. W tym przypadku, jednak nie ma wyraźnej różnicy w odpowiedzi tonicznej i rytmicznej aktywności między nerwem przeponowym i mięśniami międzyżebrowymi. Także w sytuacji gdy napęd chemiczny jest wystarczająco obniżony i rytmiczna aktywność zanika aż do bezdechu, pozostaje słaba toniczna aktywność (Cherniack i wsp. 1979, Sears i wsp. 1982). Uwalnianie tonicznej aktywności w mięśniach wydechowych słabo koreluje się z zmianami aktywności wdechowej i może reprezentować inne nieoddechowe funkcje mięśni oddechowych. Jednakże te i ostatnie obserwacje sugerują, że właściwa równowaga między fazową i toniczną aktywnością ruchową jest generalnie konieczna do utrzymania rytmicznych ruchów (Mori 1989). Różne rejony kompleksu neuronalnego jąder szwu wywierają różny efekt na napięcie mięśni posturalnych (Mori i wsp. 1982). Może to być również jedną z przyczyn występowania różnych efektów oddechowych. Stymulacja jąder szwu toruje lub hamuje transmisję fazowej aktywności wdechowej w zależności od miejsca stymulacji (Holtman i wsp. 1986, Lalley 1986 a, Morin i wsp. 1990, Yen i Hwang 1989). Modulujący oddychanie wpływ stymulacji jąder szwu może być przekazywany przez interneurony NTSu, ponieważ stymulacja jąder szwu hamująca aktywność nerwu przeponowego powoduje hamowanie opuszkowych neuronów oddechowych (Kumaido 1988). Blokada farmakologiczna NTSu tłumi obie komponenty, fazową i toniczną, odpowiedzi wywołanej stymulacją jąder szwu. Jednakże, niektóre efekty ciągle się utrzymują po blokadzie NTSu. Utrzymywanie się odpowiedzi po blokadzie NTSu sugeruje, że choć interneurony NTSu biorą udział w przekazywaniu modulującego wpływu z opuszkowych jąder szwu, inne drogi z jąder szwu do motoneuronów oddechowych, nieprzechodzące przez struktury NTSu, mogą brać udział w tej transmisji. Można także wziąć pod uwagę przekazywanie przez brzuszno-boczną część górnej opuszki i VRG (Voss i wsp. 1990) czy neurony wdechowe na poziomie C₁-C₂ rdzenia kręgowego (Aoki i wsp. 1987). Inną możliwością jest przesyłanie informacji przez bezpośrednie połączenia z jąder szwu do motoneuronów oddechowych na poziomie rdzenia kręgowego (Holtman i wsp. 1984, Onai i Miura 1986).

Nie można wykluczyć, że obserwowana w tych badaniach toniczna aktywność jest wynikiem stymulacji mechanizmów serotonergicznycch. Neurony należące do tego układu dają projekcję do wielu struktur związa-

nych z oddychaniem (Arita i wsp. 1993, Connelly i wsp. 1989, Holtman 1988, Voss i wsp. 1990) oraz w poblizie rdzeniowych motoneuronów oddechowych (Holtman i wsp. 1984, Holtman i wsp. 1990, Jiang i Shen 1985, Pilowsky i wsp. 1990). Ostatnie badania Lalleya i wsp. (1997) sugerują, że mechanizm serotoninergetyczny może leżeć u podstaw hamowania aktywności oddechowej w wyniku stymulacji jądra ukrytego (raphe obscurus).

Podsumowując, można powiedzieć, że system neuronów jąder szwu wywiera hamujący wpływ na fazową aktywność wdechową i stymuluje toniczną aktywność w mięśniach służących funkcjom posturalnym. Interneurony NTSu pośredniczą w modulacji aktywności oddechowej przez jądra szwu.

4.7. Udział kory mózgowej w regulacji wzorca oddechowego i aktywności przepony

Podstawowe mechanizmy generacji i kontroli wzorca automatycznego oddychania są zlokalizowane w strukturach opuszkowo-mostowych. Mechanizmy te nie wymagają sprzężenia zwrotnego pochodzącego z innych części systemu do wytworzenia rytmu oddechowego, natomiast otrzymują one toniczne wejście z systemu chemoreceptorowego lub z innych źródeł. Na niezależne od woli mechanizmy regulacyjne nakładają się lub w pewnym zakresie z nimi współzawodniczą, mechanizmy związane z behawiorem lub wolą zlokalizowane w przodomózgowiu lub korze mózgowej wywierają duży wpływ na oddychanie. Od dawna wiadomo, że punktowa stymulacja elektryczna różnych obszarów kory mózgowej może powodować zarówno pobudzenie jak i hamowanie oddychania (Kaada 1960, Gandevia i Rothwell 1987, Lipski i wsp. 1986). Czy efekt ten związany jest z funkcją oddechową

Rycina 36.

Zapis oryginalny potencjałów wywołanych stymulacją magnetyczną (MS) kory mózgowej w miogramie przepony (dia) i mięśniu międzyżebrowym wewnętrznym (aktywność wydechowa) rejestrowanym z 10 przestrzeni międzyżebrowej (I.I. Th10) w kontroli i po podaniu diprivanu. MS stosowano z intensywnością 78 % maksymalnej mocy stymulatora we wdechu w kontroli (A) i po podaniu diprivanu (B).

W kontroli oba mięśnie o przeciwstawnej funkcji we wdechu, wykazują odpowiedź pobudzeniową występującą po okresie utajenia (latencja) po czym następuje faza ciszy i następnie aktywność mięśniowa jest wznowiana. Po podaniu diprivanu stymulacja magnetyczna o tej samej intensywności zastosowana we wdechu nie wywołuje praktycznie odpowiedzi w EMG mięśnia wydechowego (II Th 10), a w EMG przepony potencjały wywołane mają niższą amplitudę.

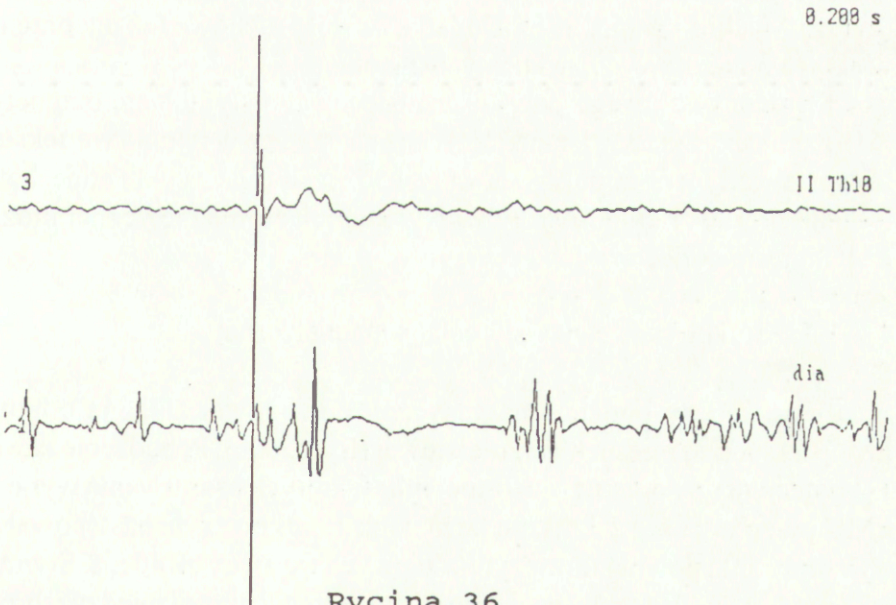
A

KONTROLA, VERTEX, 78%, WDECH



B

DIPRIVAN, VERTEX, 78%, WDECH



Rycina 36

motoneuronów do mięśni oddechowych czy z innymi funkcjami mięśni oddechowych pozostaje do rozstrzygnięcia.

Istnieją podzielone opinie czy oddechowy kompleks neuronalny pnia mózgu znajduje się pod wpływem aktywności przekazywanej drogami zstępującymi z kory czy też korowo-rdzeniowe (oddychanie dowolne) i opuszkowo-rdzeniowe (oddychanie automatyczne) drogi nerwowe do rdzeniowych motoneuronów oddechowych są całkowicie rozdzielone. Określenie wzajemnych relacji pomiędzy tymi drogami ma nie tylko znaczenie poznawcze, ale i praktyczne. U pacjentów z uszkodzeniami ośrodkowego układu nerwowego na różnych poziomach obserwowane są zaburzenia oddychania wskazujące na zakłócenia w automatycznej lub behawioralnej regulacji oddychania.

4.7.1. Wpływ stymulacji magnetycznej na aktywność oddechową

W badaniach własnych nad rolą kory w kontroli oddychania przeprowadzonych u małp posłużono się przezczaszkową stymulacją magnetyczną jako metodą nieinwazyjną i bezbolesną, której zastosowanie nie wymaga uśpienia (Merton i Morton 1986).

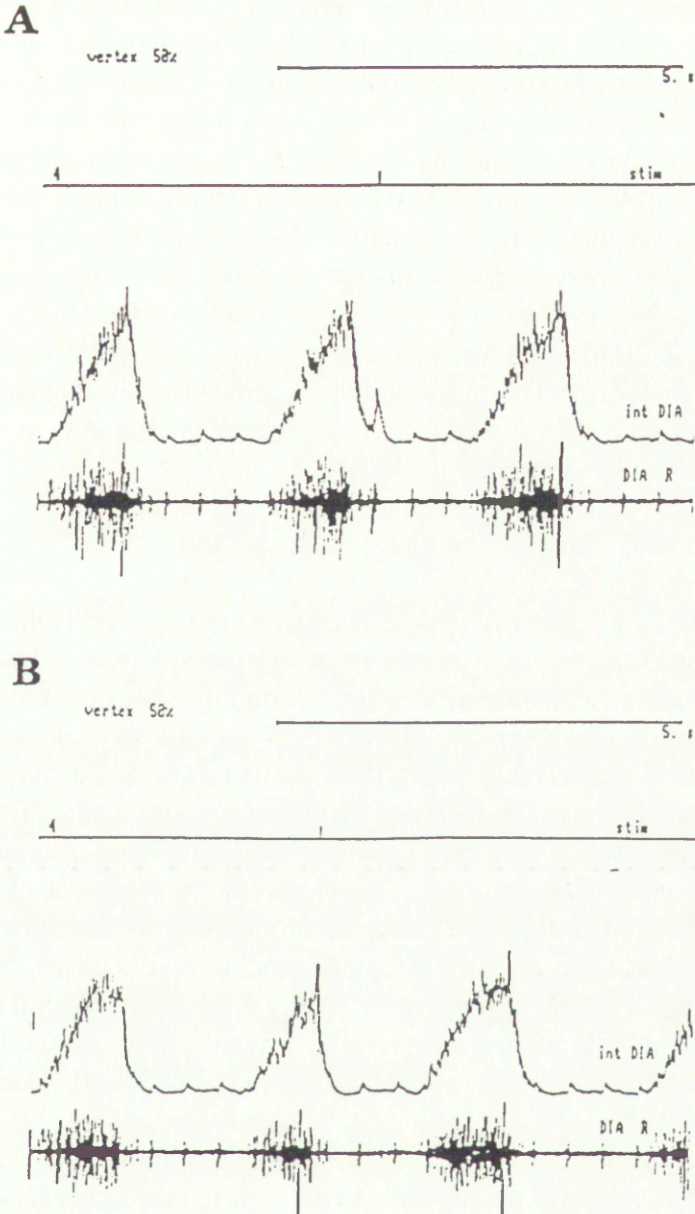
Przypuszczalna reprezentacja przepony i mięśni międzyżebrowych w korze ruchowej człowieka znajduje się w polu ruchowym 6a. Umieszcza się ją pomiędzy reprezentacją mięśni brzusznych, a mięśni klatki piersiowej, mniej więcej w połowie odległości między polem reprezentującym palce a werteksem. Stymulacja elektryczna tego rejonu powoduje odpowiedź typu czkawki (cyt. za Maskill i wsp. 1991). Dodatkowe pole ruchowe też ma brać udział w aktach oddechowych związanych z wolą.

Biorąc pod uwagę powyższe zastosowano stymulację magnetyczną (MS) umieszczając cewkę magnetyczną na czaszce w rejonie werteksu. Stosowano pojedynczy impuls podawany w różnych fazach cyklu oddechowego. Badano krótko- i długo-trwały wpływ stymulacji magnetycznej mózgu na EMG mięśni oddechowych.

4.7.1.1. Krótkotrwałe efekty stymulacji magnetycznej

Pojedynczy bodziec magnetyczny powodował złożoną odpowiedź EMG przepony i mięśni klatki piersiowej (Ryc. 36 A). Pobudzenie zawierało 1-3 potencjały o dodatniej i ujemnej iglicy, których czas trwania wynosił dla EMG przepony ok. 12.3 ms, po latencji ok 13 ms po czym następował okres wyhamowania potencjałów czynnościowych trwający ok 40 ms. Stymulacja magnetyczna w fazie relaksacji mięśnia przepony i mięśni międzyżebrowych

powodowała również odpowiedź pobudzeniową lecz o niższej amplitudzie i krótszym czasie trwania. Latencja i czas trwania odpowiedzi wywołanej w fazie relaksacji mięśnia i w fazie aktywnej były do siebie zbliżone. Także



Rycina 37.

Wpływ stymulacji magnetycznej (MS) kory mózgowej na EMG przepony (DIA). Pojedynczy bodziec MS zastosowany z intensywnością 50 % maksymalnej mocy stimulatora we wydechu (A) powoduje skrócenie czasu trwania fazy wydechowej. MS zastosowana we wdechu (B) powoduje przełączenie wdechu na wydech.

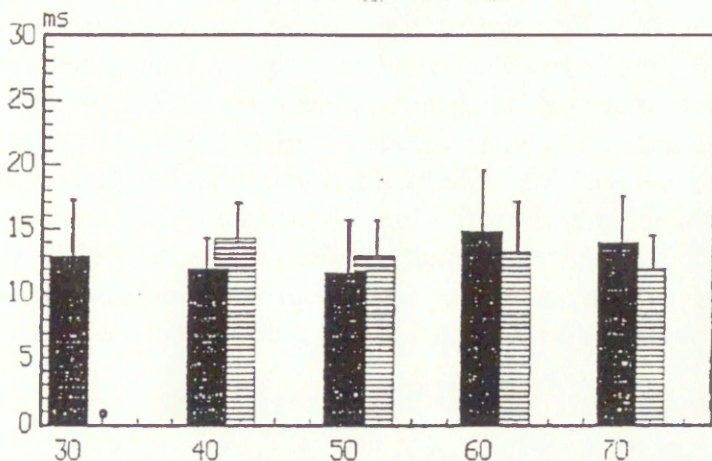
wzrost siły drażnienia nie wpływał znamienne na latencję i czas trwania odpowiedzi wywołanej, rosła za to jej amplituda. Ponieważ różnice w odpowiedzi wywołanej we wdechu i wydechu dotyczyły jej amplitudy, a nie latencji, można przyjąć, że w fazie nieaktywnej mięśnia do motoneuronów dociera raczej mniejsze pobudzenie zredukowane na poziomie ośrodkowym, niż efekt ten miałby być wynikiem wzrostu progu pobudliwości motoneuronów w czasie fazy nieaktywnej. Różnice między wdechem a wydechem mają wynikać ze stanu napięcia mięśnia. Im bardziej mięsień jest napięty tym większa ma być odpowiedź wywołana (Hess i wsp. 1987). U ludzi stwierdzono, że zamierzony skurcz mięśni wzmacnia krótkolatencyjne korowe odpowiedzi wywołane. Dotyczy to również przepony np. podczas świadomie wziętego głębokiego wdechu (Davey i wsp. 1996, Gandevia i wsp. 1990, Murphy i wsp. 1990). Krótkolatencyjne pobudzające i hamujące odpowiedzi na stymulację magnetyczną w rejonie werteksu ogólnie przypominają odpowiedź mięśni oddechowych wywołaną stymulacją elektryczną kory (Gandevia i Rothwell 1987, Gandevia i wsp. 1990).

4.7.1.2. Efekty długotrwałe stymulacji magnetycznej

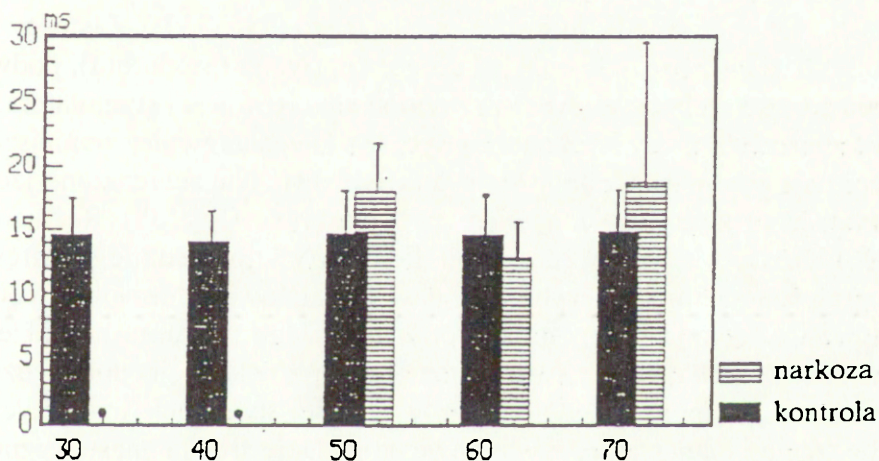
Większość badań nad wpływem kory mózgowej na oddychanie z użyciem stymulacji elektrycznej lub magnetycznej u nieuspijonych ludzi dotyczyły analizy zjawisk wywołanych w krótkim, rzędu kilkudziesięciu milisekund, przedziale czasu, bez oceny zmian wywołanych taką stymulacją w całym cyklu oddechowym (Maskill i wsp. 1991, Mills i wsp. 1995, Murphy i wsp. 1990). Oddychanie u małą oceniano na podstawie aktywności EMG przepony. Jej integrowana aktywność odzwierciedla dokładnie zintegrowaną aktywność nerwu przeponowego, której parametry stanowią ekwiwalent elektrofizjologiczny objętości i czasu trwania faz cyklu oddechowego. Stymulację MS podawano w różnych fazach wdechu i wydechu aby ocenić czy pojedynczy bodziec magnetyczny jest zdolny modyfikować rytm oddechu. Zauważono, że krótkotrwałym efektem stymulacji towarzyszyły zmiany amplitudy i czasu trwania faz oddechowych (Ryc. 37 A i B). Bodziec magnetyczny podany w drugiej fazie wdechu mógł spowodować przełączenie wdechu na wydech (Ryc. 37 B). Po zakończeniu stymulacji obserwowano niekiedy wolne zanikanie odpowiedzi. Wydłużenie lub skrócenie czasu trwania wdechu i wydechu oraz zahamowanie wdechu po kilkudziesięciu milisekundach od momentu stymulacji obserwowano we wszystkich doświadczeniach wykonanych na zwierzętach. Nie stwierdzono jednak aby w używanym zakresie siły bodźca można było każdorazowo wywołać zahamowanie wdechu, jak to jest możliwe np. podczas stymulacji nerwu błędnego. Prawdopodob-

LATENCJA POTENCJAŁÓW WYWOŁANYCH

WE WDECHU



W WYDECHU



% maks. stymulacji

Rycina 38.

Latencja przeponowych potencjałów wywołanych (w ms) stymulacją magnetyczną (MS) kory mózgowej w kontroli i po podaniu dipriwanu (narkoza). MS stosowano z narastającą siłą (wyrażaną jako procent maksymalnej mocy stymulatora) we wdechu i w wydechu, czyli w czasie skurczu i rozkurczu przepony. W fazie relaksacji przepony próg odpowiedzi wywołanej stymulacją magnetyczną wzrósł bardziej niż w fazie skurczu (20% w wydechu i 10% we wdechu maksymalnej intensywności bodźca). Różnice w latencji odpowiedzi wywołanej w kontroli i narkozie są statystycznie nieznamienne.

nie pojedynczy bodziec magnetyczny stymulujący korę mózgową toruje modyfikacje rytmu oddechowego zgodnie z aktualnym stanem pobudzenia ośrodkowego oddechowego kompleksu neuronalnego. Stymulacja magnetyczna powodowała, oprócz zmian czasu trwania faz cyklu oddechowego, zmiany amplitudy zintegrowanej aktywności przepony. Zmniejszenie amplitudy występowało w związku z zahamowaniem wdechu (Ryc. 36 B), zaś jej wzrost w przypadku zastosowania bodźca MS w pierwszej części fazy wdechowej, gdy nie dochodziło do zahamowania wdechu. Zmiany rytmu oddechowego i amplitudy zintegrowanej aktywności EMG przepony były szczególnie widoczne podczas stymulacji stosowanej w kolejnych cyklach oddechowych. Najprawdopodobniej dochodziło wtedy do sumowania informacji korowej ze stałą czasu zbliżoną do czasu trwania cyklu oddechowego.

4.7.1.3. Wpływ anestezji

Różnice reakcji przepony w wydechu oraz mięśni wydechowych we wdechu na MS w porównaniu do odpowiedzi w fazie ich aktywności ujawniły się dopiero po podaniu środka usypiającego (Ryc. 36 B). Zastosowanie krótkodziałającego środka usypiającego, Dipriwanu (propofolu), podwyższało próg stymulacji. We wdechu wzrastał on o 10% mocy stymulatora, a w wydechu o 20% mocy stymulatora (Ryc. 38). Ulegała również zmniejszeniu amplituda odpowiedzi pobudzeniowej (Ryc. 39). Nie stwierdzono jednak zmiany latencji i trwania odpowiedzi pobudzeniowej (Ryc. 38). Różnicowanie odpowiedzi w zależności od fazy aktywności danego mięśnia najprawdopodobniej nie wynika ze zjawiska sumowania czasowego odpowiedzi i osiągnięcia w ten sposób odpowiedniego poziomu pobudzenia, ponieważ obserwowano by w tej sytuacji różnice w latencji odpowiedzi.

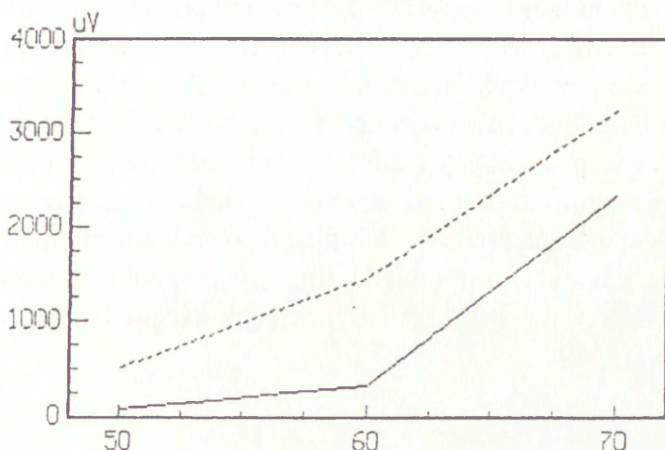
Obie komponenty odpowiedzi wywołanej stymulacją magnetyczną, pobudzenie i hamowanie, są wrażliwe na podanie środka anestetycznego, jednakże również w uśpieniu stymulacja magnetyczna powodowała pewne zmiany amplitudy wdechu i czasu trwania faz cyklu oddechowego.

4.7.1.4. Efekt stymulacji magnetycznej podczas depresji oddychania

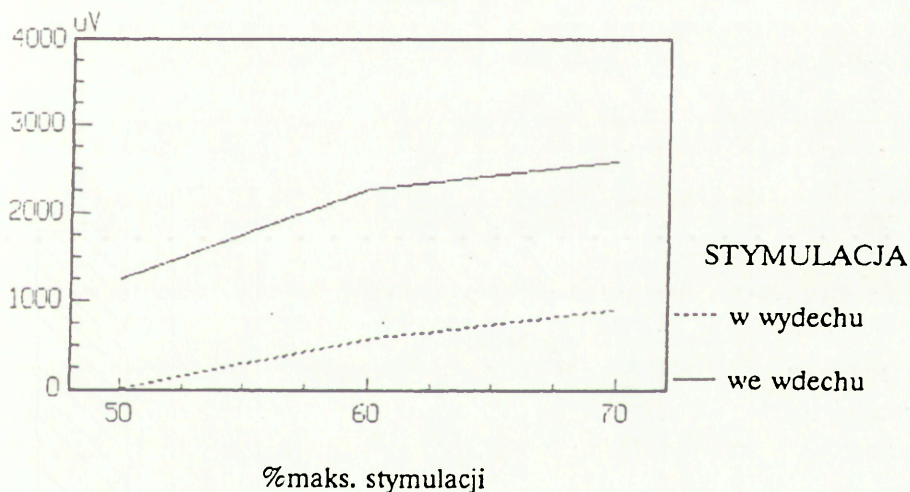
Ciągle jest otwarte pytanie czy informacja korowa wpływa na ośrodkowe mechanizmy regulacji wzorca oddechowego czy też bezpośrednio na oddechowe motoneurony w rdzeniu przedłużonym. Założono, że jeżeli informacja korowa jest przekazywana za pośrednictwem neuronów oddechowych pnia mózgu to zmiana wzorca oddechowego powinna mieć

AMPLITUDA POTENCJAŁÓW WYWOŁANYCH PO DIPRIVANIE

II EMG



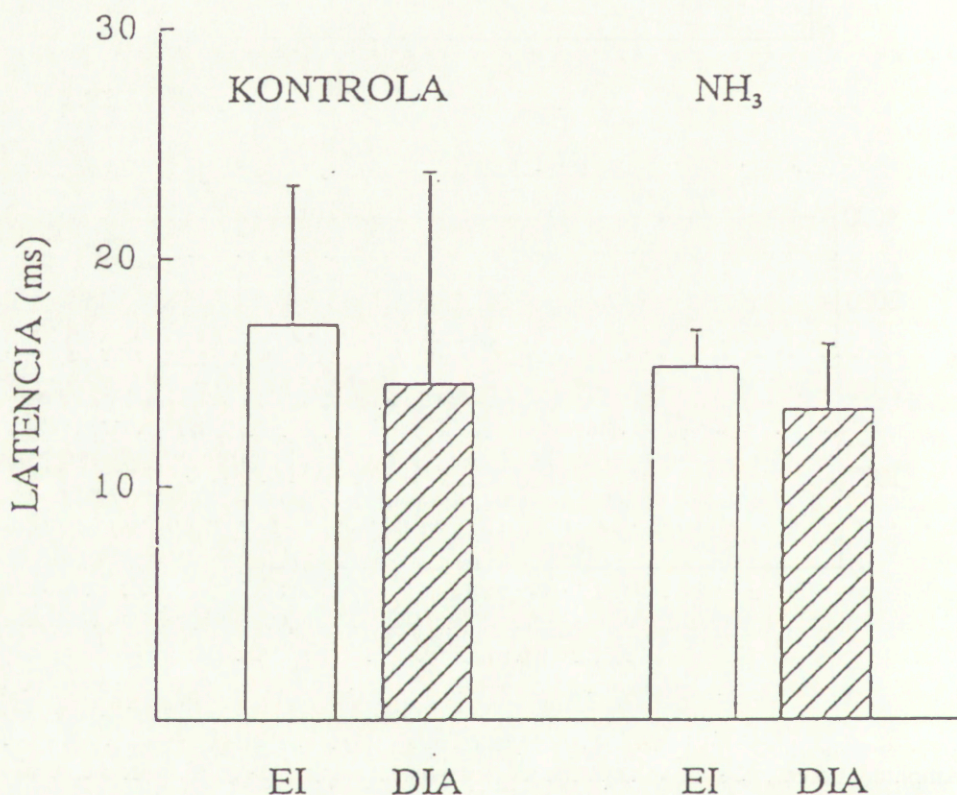
EI EMG



Rycina 39.

Amplituda potencjałów wywołanych (w uV) stymulacją magnetyczną (MS) kory mózgowej w mięśniach międzyżebrowych wdechowych (EI EMG) i wydechowych (II EMG) po iniekcji diprivanu. Stymulację magnetyczną stosowano z narastającą siłą (wyrażaną jako procent maksymalnej mocy stymulatora) we wdechu i w wydechu, czyli w czasie skurczu i rozkurczu przeciwstawiane aktywnych mięśni. Amplituda odpowiedzi wywołanej w fazie nieaktywnej mięśnia była niższa niż występująca w fazie aktywnej.

wpływ na charakter odpowiedzi wywołanej MS. W związku z tym prowadzono płytkie oddychanie na drodze odruchowej. Zastosowano pary amoniaku podawane do wężania. Pary amoniaku powodują skrócenie fazy wdechowej i zmniejszenie objętości oddechowej prowadzące aż do bezdechu. Reakcja na amoniak przekazywana jest między innymi przez płucne receptory szybkoadaptujące (Lipski i wsp. 1991) i wolnoadaptujące (Matsumoto i wsp. 1992). Udział włókien C w nerwie krtoniowym górnym w tym odruchu nie jest taki pewny (Matsumoto i wsp. 1992, Naida i wsp. 1996). Amoniak powoduje pobudzenie neuronów powdechowych rejestrowanych z VRG (Lawson i wsp. 1991). Świadczy to o przetwarzaniu informacji na poziomie pnia mózgu. Stwierdzono, że odpowiedź krótkolatencyjna na stymulację MS nie ulega znamiennej modyfikacji po podaniu amoniaku (Ryc. 40). Natomiast w tym stanie, odpowiedź długotrwała jaką jest hamowanie aktywności wdechowej, wywołane pojedynczym bodźcem magnetycznym,

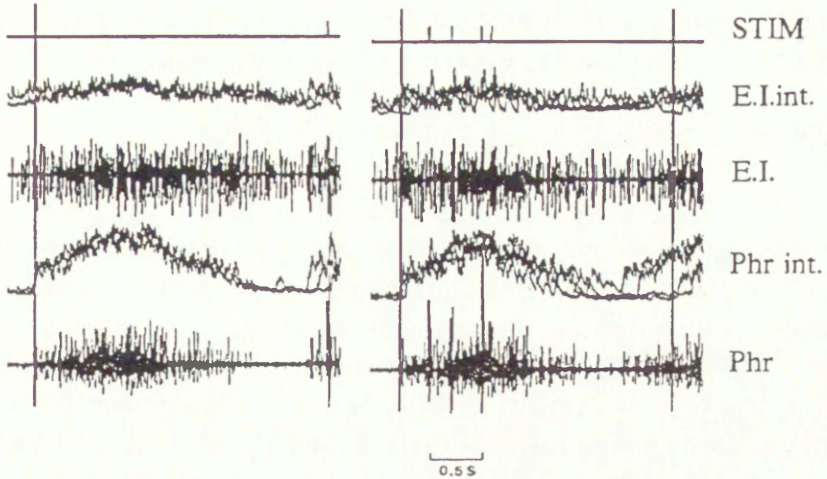


Rycina 40.

Latencja potencjałów wywołanych stymulacją magnetyczną przepony (DIA) i mięśni międzyżebrowych zewnętrznych (EI) w warunkach kontrolnych i podaniu amoniaku (NH₃). Różnice są statystycznie nieistotne.

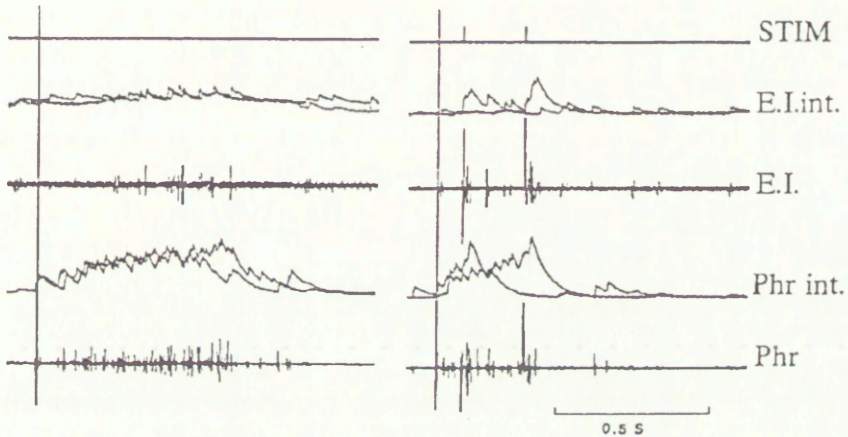
KONTROLA

A



AMONIAK

B



Rycina 41.

Wpływ stymulacji magnetycznej (MS) we wdechu na zintegrowaną (int) i niezintegrowaną (Phr) i mięśni międzyżebrowych zewnętrznych (E.I.) w kontroli i podczas inhalacji amoniaku. Zapisy stanowią nałożoną aktywność z kilku wdechów zsynchronizowaną względem początku fazy wdechowej. Panele lewe przedstawiają aktywność wdechową przed stymulacją magnetyczną, panele prawe aktywność wdechową podczas stymulacji. Podczas depresji oddychania wywołanej amoniakiem stymulacja magnetyczna powoduje szybsze wyhamowanie aktywności oddechowej niż w kontroli.

W B. dla uwidocznienia szybszego hamowania wdechu podczas MS po podaniu amoniaku, zapis aktywności wdechowej przedstawiono w skali czasu powodującej wizualnie porównywalny czas trwania wdechu w kontroli i podczas inhalacji amoniaku. Zwraca uwagę, że po amoniaku skrócenie czasu trwania aktywności wdechowej wywołane MS jest większe niż w kontroli.

następuje po krótszym czasie od momentu zastosowania bodźca niż ma to miejsce w warunkach kontrolnych (Ryc. 41 A, B)). Wynika z tego, że hamowanie ośrodkowe aktywności oddechowej wywiera torujący wpływ na hamowanie oddychania pochodzące z kory mózgowej.

4.7.2. Drogi przenoszenia informacji z kory mózgowej

Przeprowadzone badania własne na nieuśpionych małpach z użyciem nieinwazyjnej metody stymulacji magnetycznej wskazują, że informacja pochodząca z kory mózgowej jest przekazywana bezpośrednio do motoneuronów nerwu przeponowego i w tym aspekcie zgadza się z interpretacją Lissensa (1994) i Murphiego i wsp. (1990). Równocześnie jednak stymulacja kory mózgowej prowadzi do zmian wzorca oddechowego. Aktywowany jest mechanizm przełączający wdech na wydech, jeden z głównych mechanizmów regulacyjnych wzorca oddechowego, a także mechanizm przełączający wydech na wdech, choć ten drugi efekt wydaje się być mniej zaznaczony. Dane te wskazują, że informacja z kory mózgowej w rejonie reprezentacji przepony i mięśni międzyżebrowych może być przetwarzana przez ośrodkowe mechanizmy regulacji faz cyklu oddechowego. Aktywację wdechowego mechanizmu przełączającego stwierdzono również w wyniku stymulacji elektrycznej kory czołowej (Marks i wsp. 1987). Przemawia to za integracją informacji korowej na poziomie pnia mózgu.

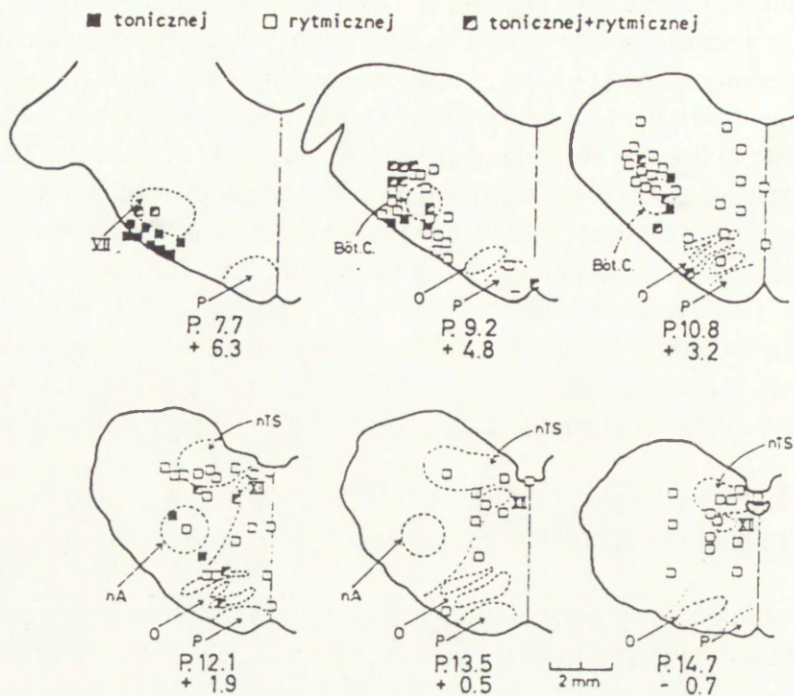
Kora mózgowa ma projekcję do motoneuronów opuszkowych jak i na poziomie segmentalnym (Bassal i Bianchi 1981 a i b). Integracja na poziomie systemu automatycznej kontroli oddychania występuje dla takich odruchów jak kichanie czy wężanie i innych odpowiedzi oddechowych wywołanych przez podrażnienie górnych dróg oddechowych. Orem i Netick (1986) stwierdzili, że gdy zwierzęta regulują oddychanie behawioralnie aktywność neuronów oddechowych jest na ogół analogiczna do behawioralnego wzorca oddechowego. Niektóre neurony wydechowe mogą być jednak pobudzone podczas behawioralnego zahamowania wdechu. Mogą to być neurony o funkcji hamującej wdech. Możliwe, że komórki Böt.C. w jądrze zatwarzowym mogą przewodzić behawioralny bezdech. Reakcja neuronów przemawia za behawioralną interakcją na poziomie ośrodków oddechowych. Z kolei dowody neurologiczne istnienia oddzielnych dróg w rdzeniu kręgowym w części brzusznej dla oddechowej komponenty kaszlu, spontanicznego oddychania i defekacji potwierdzają hipotezę, że rdzeniowe neurony motoryczne integrują różnorodne wejścia (Newsom-Davies i Plum 1972, Strohl i wsp. 1981).

Badania własne, w których stymulację magnetyczną stosowano w czasie gdy funkcjonalne pobudzenia neuronów oddechowych było różne (warunki kontrolne, działanie anestezji, depresja wywołana parami amoniaku) przemawiają jednak za istnieniem dwóch dróg z kory mózgowej, jednej, bezpośredniej służącej być może innym, nieoddechowym celom, i drugiej, pośredniej z udziałem neuronów oddechowych pnia mózgu. Wydaje się więc, że korowa aktywacja stymulacją magnetyczną przekazywana jest nie tylko oligosynaptycznymi drogami korowo-rdzeniowymi do motoneuronów oddechowych, ale także wywiera wpływ na mechanizmy kontrolujące oddychanie zlokalizowane na poziomie pnia mózgu. Ponieważ wykazano, że obok komponenty krótkotrwałej, stymulacja magnetyczna powoduje zmianę czasu trwania nie tylko stymulowanej fazy cyklu oddechowego, ale i następnej, może to oznaczać aktywację jednego z mechanizmów charakterystycznych dla sieci neuronalnych jakim jest plastyczność neuronalna.

4.8. Niektóre właściwości aktywności nerwu przeponowego i mięśni międzyżebrowych

Pobudzeniowy potencjał oddechowy przekazany do motoneuronów przeponowych i mięśni międzyżebrowych powoduje pojawienie się fazowej aktywności w nerwach i mięśniach. Podczas normalnego eupneicznego oddychania wydech jest prawie wyłącznie zjawiskiem biernym napędzanym siłami elastycznymi klatki piersiowej generowanymi we wdechu. Aktywność mięśni wydechowych jest rekrutowana tylko w stanach wymagających wzrostu wentylacji, szczególnie podczas wysiłku (DiMarco i wsp. 1983, Lind i Hesser 1984). A jednak w spokojnym oddychaniu, gdy wydech jest bierny, wydechowe neurony opuszkowo-rdzeniowe stale wykazują fazową aktywność, a zatem w tych warunkach motoneurony wydechowe w rdzeniu kręgowym są poddane aktywnemu hamowaniu. Z drugiej strony, podczas bezdechu hiperwentylacyjnego wywołanego hipokapnią u kotów, może pojawiać się niskoamplitudowa toniczna aktywność „wydechowa” (Bainton i wsp. 1978, Bianconi i Raschi 1964, Eklund i wsp. 1964). Taką toniczną aktywność można zaobserwować w neuronach wydechowych rejestrowanych w opuszcze (Batsel 1967, Nesland i Plum 1965). Silna toniczna aktywność mięśni wydechowych może powstawać również przy normalnym lub średnio podwyższonym PCO_2 , w następstwie przecięcia w linii środkowej opuszki w górę od zasuwki, lezji, która znacznie znosi rytmiczną aktywność oddechową (Bainton i Kirkwood 1979, Bainton i wsp. 1978). Taki rodzaj tonicznej aktywności, niezależny najprawdopodobniej od zmian PCO_2 , nie znosi nawet bardzo niski poziom dwutlenku węgla.

ZAINICJOWANIE AKTYWNOŚCI WYDECHOWEJ



Rycina 42.

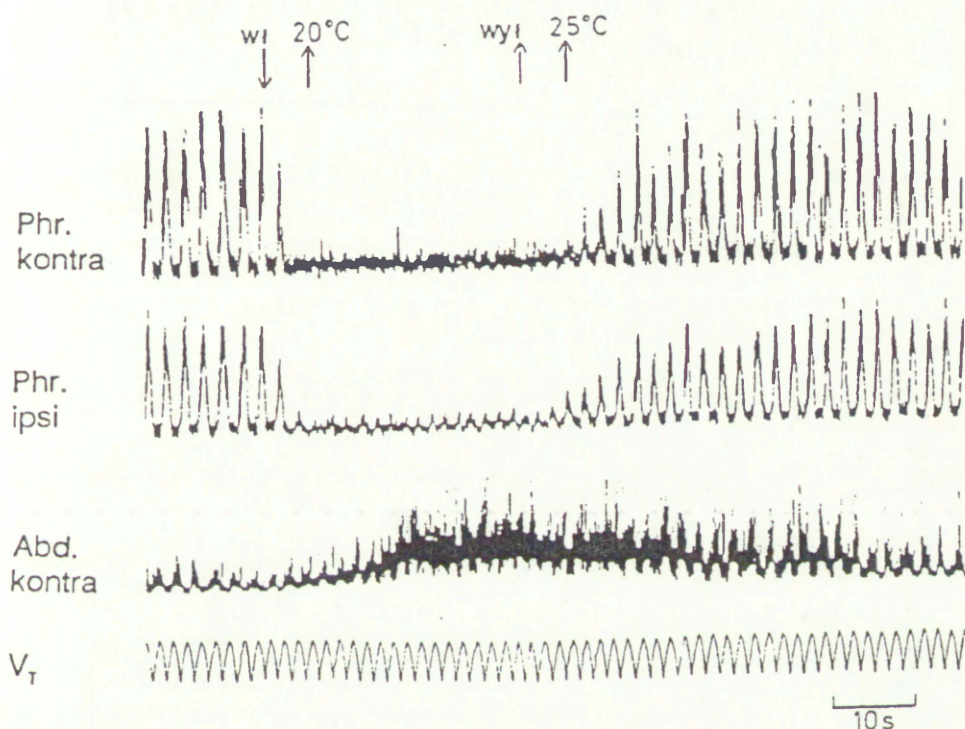
Mapy anatomiczne miejsc, których oziębienie do 20°C powoduje inicjację tonicznej (pełne kwadraty), fazowej (puste kwadraty) i łączonej tonicznej i fazowej (półpełne kwadraty) aktywności w mięśniach wydechowych. Zarzysy map pochodzą z Atlasu Bermiana (1968). Miejsca, z których odbierano odpowiedzi są rzutowane na 6 plasz przekrojów poprzecznych mózgu wg koordynat Horsleya-Clarka od P 7.7 (6.3 mm dogłowowo od zasuwki) do P 14.7 (0.7 mm dogłowowo od zasuwki). Schematycznie zaznaczono odpowiednie struktury anatomiczne: VII – jądro nerwu twarzowego, P – piramidy, Bot.C. – kompleks Botzingera, O – oliwy, nA – jądro przydwuznaczne, nTS – jądro pasma samotnego.

4.8.1. Toniczna aktywność wdechowa i wydechowa

Zarówno stymulacja elektryczna jak i blokada przez oziębienie (poprzednie rozdziały) mogą powodować pojawienie się tonicznej aktywności wdechowej lub wydechowej. Toniczna aktywność o różnej intensywności występowała gdy miejscowo oziębiano dogłowowe i brzuszne rejony opuszki (Ryc. 42). Bezdech z niewielką toniczną aktywnością wdechową (nerw

przeponowy, mięśnie międzyżebrowe zewnętrzne) był częściej obserwowany w odpowiedzi na blokadę przez oziębienie bocznej części *rejonu bezdechu* (rozdz. 4.1.). Toniczna aktywność wydechowa pojawiała się z pewnym opóźnieniem w stosunku do zmian aktywności wdechowej, a także do występującej rytmicznej aktywności wydechowej (Ryc. 43 i 44), na którą się nakładała.

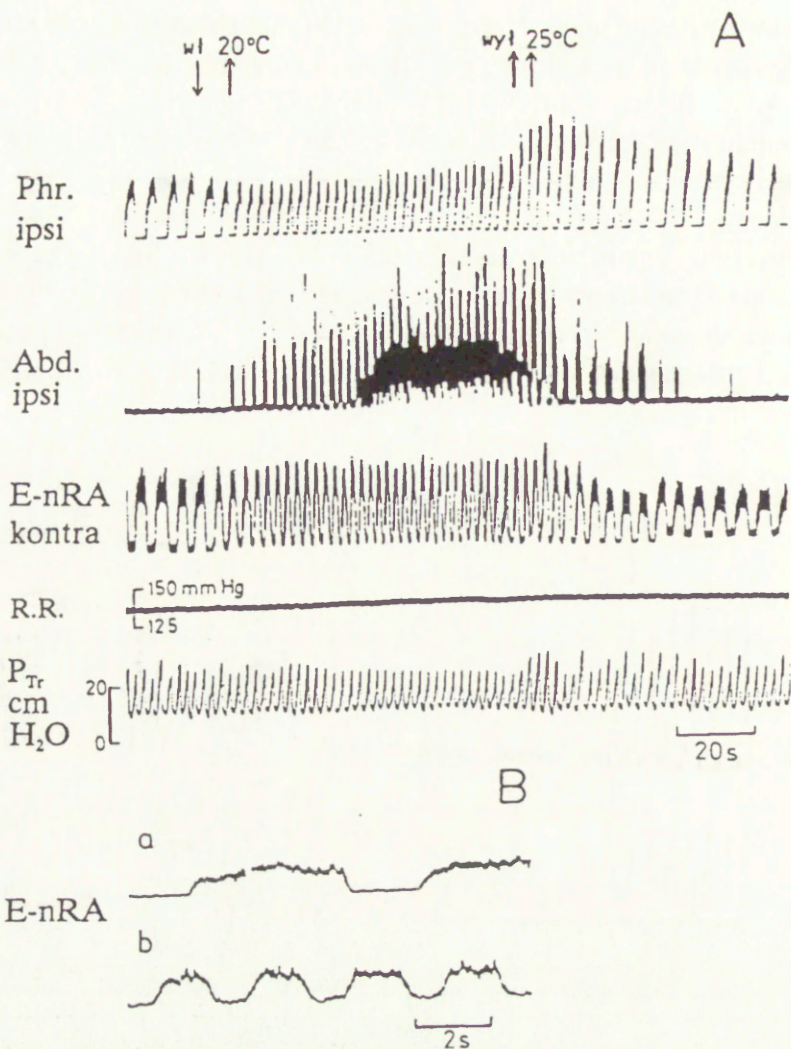
Obserwowano różnicę odpowiedzi na wzrost dwutlenku węgla w zależności od rodzaju aktywności. W przypadku całkowitego bezdechu wzrost PCO_2 nawet do silnej hiperkapni nie wywoływał rytmicznej aktywności wdechowej. Toniczna aktywność wdechowa wzrastała ze wzrostem PCO_2 .



Rycina 43.

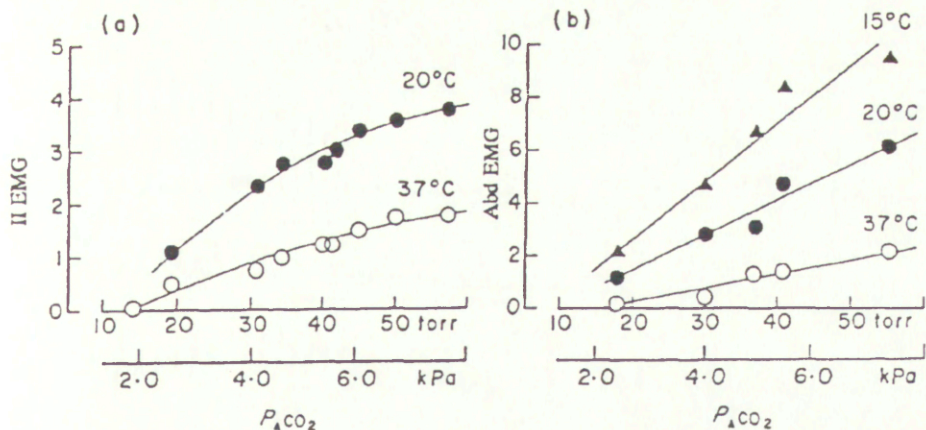
Wpływ jednostronnego oziębienia do temp $20^{\circ}C$ w *rejonie bezdechu* w brzuszno-bocznej opuszce na aktywność wdechową (Phr) i wydechową (Abd). Podczas oziębienia bezdechowi towarzyszy silna toniczna aktywność mięśnia brzuszego (Abd). Toniczna aktywność pojawia się z pewnym opóźnieniem od momentu wystąpienia bezdechu i trwa przez pewien czas od momentu zaprzestania oziębienia i powrotu fazowej aktywności wdechowej.

Miejsce oziębienia: + 5.8, L 3.5, H 6.0. Zapis pochodzi od zwierzęcia obustronnie wagotomizowanego, po obustronnej odmie, sztucznie wentylowanego. PCO_2 43 mm Hg.



Rycina 44.

Wpływ jednostronnego oziębnienia do temp 20°C w rejonie jądra zatwarzowego, NRF, na aktywność nerwową i mięśniową. a) Zapisy kolejno aktywności nerwu przeponowego (Płr) i aktywności mięśnia brzusznego (Abd), aktywności neuronu wydechowego rejestrowanego z doogonowej części brzusznej grupy oddechowej, VRG (E-nRA), ciśnienie krwi (R.R.), i ciśnienie tchawicze P_{Tr}. Podczas oziębnienia wzrasta częstotliwość oddechów malejąca po zakończeniu oziębnienia. W mięśniu brzuszным pojawia się rytmiczna aktywność i po opóźnieniu dodatkowo silna toniczna aktywność. Częstość salw neuronu wydechowego rośnie zgodnie ze wzrostem rytmu oddechowego, towarzyszy temu niewielki wzrost amplitudy. Zapis B przedstawia aktywność neuronu w rozciągniętej skali czasu. Zapis górny przedstawia aktywność w kontroli, zapis dolny podczas oziębnienia. Miejsce oziębnienia: + 5.5, L 3.7, H 6.0. Kot obustronnie wagotomizowany, po obustronnej odmie, sztucznie wentylowany. PCO₂ 48 mm Hg.

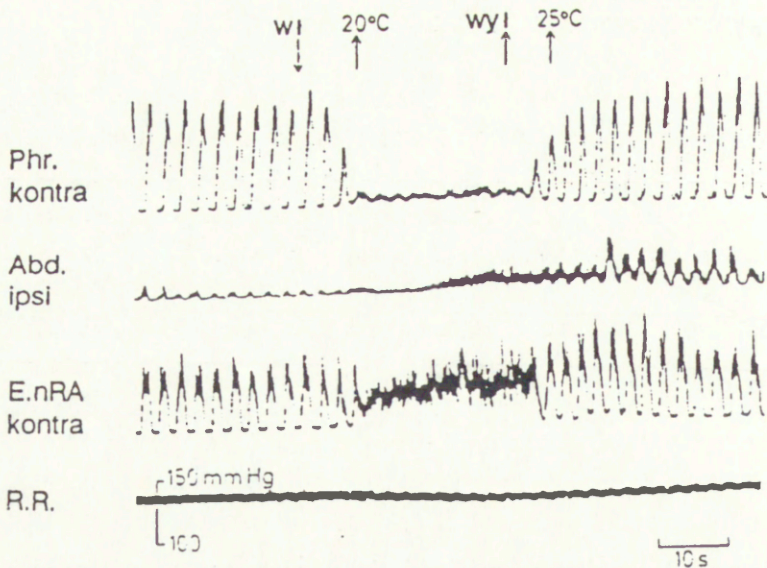


Rycina 45.

Zależność zainicjowanej fazowej aktywności w mięśniach wydechowych od PCO_2 . Amplituda aktywności wydechowej podana w jednostkach arbitralnych. a) zależność dla mięśni międzyżebrowych zewnętrznych – II; w kontroli i podczas blokady przez oziębienie do 20°C. b) zależność dla mięśni brzuszne – Abd. w kontroli i podczas blokady do 20°C i do 15°C. Zapis pochodzi od zwierzęcia obustronnie wagtomizowanego, z obustronną odma, sztucznie wentylowanego. Dla A miejsce oziębienia: +1.5, L 2.0, H 1.5, Dla B miejsce oziębienia: 0.0, L 2.0, H 2.5,

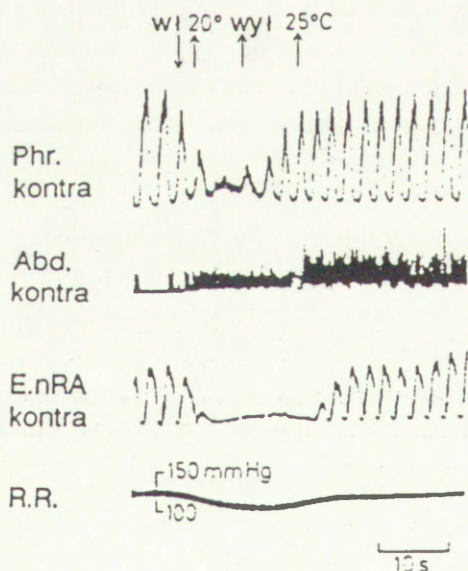
Również fazowa aktywność wdechowa pozostająca podczas oziębienia była wrażliwa na wzrost PCO_2 (Ryc. 5 i 45). Natomiast towarzysząca zmianom aktywności wdechowej silna toniczna aktywność wydechowa nie zależała od zmian PCO_2 , i nie ulegała zmianie nawet gdy aktywność wdechowa zanikała całkowicie w hipokapni.

Neurony o aktywności wydechowej rejestrowane w doogonowej części VRG, w NRA, są głównym źródłem napędu dla wydechowych mięśni klatki piersiowej i mięśni brzusznych. Podczas punktowego oziębienia powodującego bezdech i silną wydechową aktywność motoryczną, neurony NRA wykazywały dwa wzorce odpowiedzi. Albo fazowa aktywność stawała się toniczna (Ryc. 46) albo zanikała całkowicie (Ryc. 47). Zmiana ta nie zawsze korespondowała z przebiegiem czasowym aktywności mięśni wydechowych.



Rycina 46.

Wpływ jednostronnego punktowego oziębienia w jądrze przydwuznacznym, NPA, do temp 20°C na aktywność nerwu przeponowego (Phr), aktywność mięśnia wydechowego (Abd) i aktywność neuronu wydechowego w jądrze zadwuznacznym (E.NRA). Podczas oziębienia niska fazowa aktywność w mięśniu brzuszным zostaje zahamowana poczym pojawia się toniczna aktywność. Aktywność neuronu staje się toniczna od momentu bezdechu i trwa przez cały okres bezdechu i jakiś czas po zakończeniu chłodzenia. Miejsce oziębienia: +3.5, L 3.2, H 4.3. Zapis pochodzi od zwierzęcia obustronnie wagtomiczowanego, po obustronnej odmie, sztucznie wentylowanego. PCO_2 39 mm Hg.

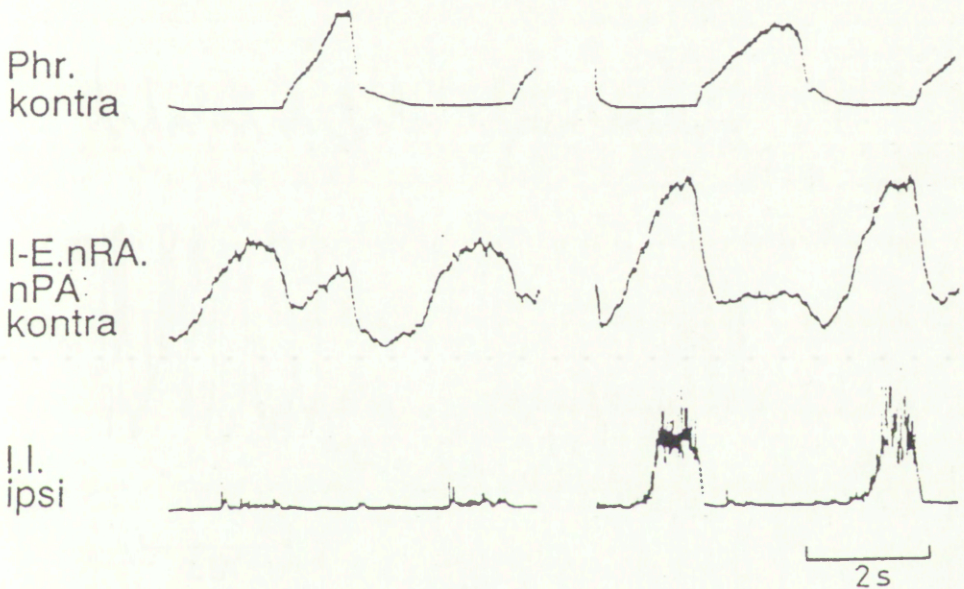


Rycina 47.

Wpływ jednostronnego oziębienia do temp. 20°C na aktywność nerwu przeponowego (Phr), aktywność mięśnia wydechowego (Abd) i aktywność neuronu wydechowego w jądrze zadwuznacznym (E.NRA). Podczas oziębienia pojawia się toniczna aktywność w mięśniu brzuszным (Abd), która wzrasta po zakończeniu oziębienia. Aktywność neuronu jest całkowicie zahamowana również w początkowym okresie po zakończeniu oziębienia. Miejsce oziębienia: +6.3, L 4.3, H 6.0. Zapis pochodzi od zwierzęcia obustronnie wagtomiczowanego, po obustronnej odmie, sztucznie wentylowanego. PCO_2 39 mm Hg.

4.8.2. Fazowa aktywność wydechowa

Pojawienie się lub powiększenie fazowej aktywności wydechowej w mięśniach wydechowych w odpowiedzi na ochłodzenie nie ograniczało się do wąskiej struktury neuronalnej, ale było wywoływane w wielu punktach opuszki, szczególnie w jej części środkowej (Ryc. 42). W tych rejonach można było obserwować słabą toniczną aktywność wydechową gdy malała fazowa aktywność wdechowa. Rekrutacja i wzrost fazowej aktywności wydechowej nie był skorelowany z czasem trwania wydechu, T_E . Wydłużenie T_E pozwalałoby na narastanie aktywności przez dłuższy czas i tym samym osiągnięcie wyższej amplitudy. Przeciwnie T_E było często krótsze (np. Ryc. 48). Wzrost fazowej aktywności w mięśniach wydechowych pojawiał się niezależnie czy towarzyszące zmiany szybkości narastania aktywności wdechowej w wyniku oziębienia w danej strukturze miały charakter pobudzeniowy (Ryc. 7, 44) czy depresyjny (Ryc. 48). Inicjowanie aktywności wydechowej obser-

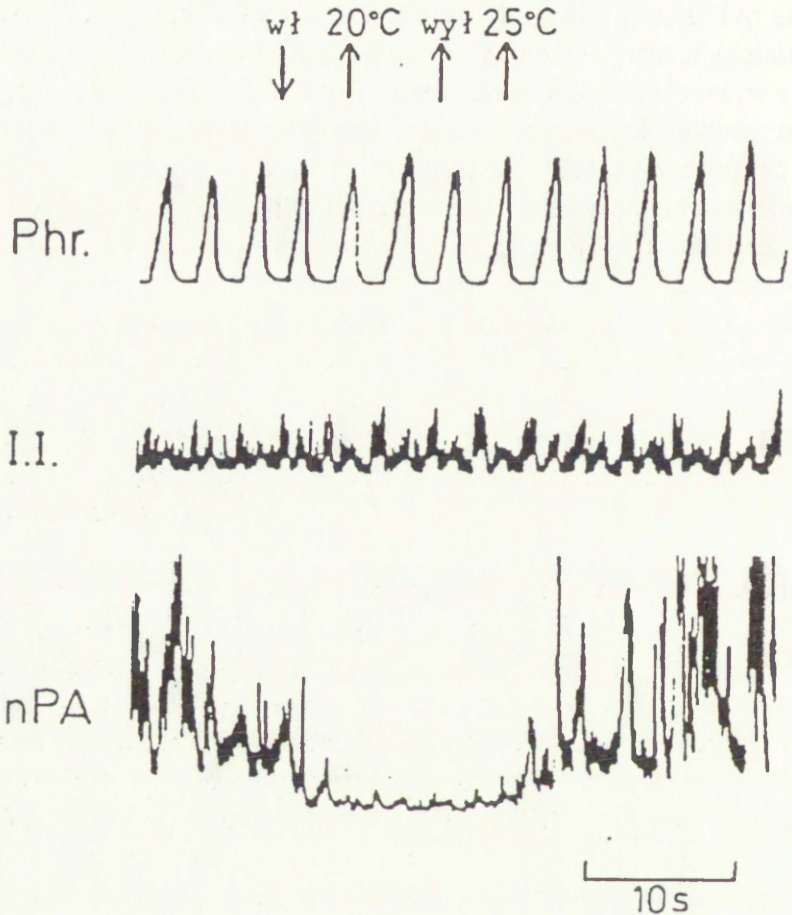


Rycina 48.

Wpływ jednostronnego punktowego oziębienia do temperatury 20°C w rejonie DRG na aktywność nerwu przeponowego, aktywność jednocześnie zapisywanych neuronów wdechowego i wydechowego (I-E) w jądrze przydwuznacznym, NPA i aktywność mięśnia międzyżebrowego wewnętrznego. Zapis A kontrola. Zapis B podczas punktowego oziębienia. Podczas oziębienia wzrasta amplituda skorelowanej z wydechem aktywności neuronalnej. Wzrost ten koresponduje ze wzrostem aktywności w mięśniu brzuszonym. Równocześnie skorelowana z wdechem aktywność neuronalna maleje podobnie jak aktywność nerwu przeponowego. Miejsce oziębienia: + 0.4, L 1.5, H 2.0.

wowano nie tylko podczas punktowego oziębiania opuszki, ale również podczas blokady farmakologicznej.

Podczas inicjowania fazowej aktywności w mięśniach wydechowych, neurony wydechowe rejestrowane w NRA, NPA i Böt.C. wykazywały wzrost częstości wyładowań (Ryc. 44 i 48), również nieskorelowany ze zmianami T_E . Niektóre neurony nie wykazywały zmian aktywności. W sytuacji gdy w mięśniach wydechowych była inicjowana aktywność toniczna, w neuronach



Rycina 49.

Efekt punktowej blokady przez oziębiania w rejonie granicznym między jądrem przydwuznacznym NPA, a zadwuznacznym RNA, na aktywność neuronu rejestrowanego w NPA w odległości 1mm od końca termody. W wyniku oziębiania w tym punkcie opuszki nie występowały widoczne zmiany aktywności nerwu przeponowego (Phr), wzrastała amplituda fazowej aktywności mięśnia międzyżebrowego wydechowego (I.I.). Aktywność neuronu ulegała zahamowaniu, nie widać oznak pobudzenia. Zapis pochodzi od zwierzęcia obustronnie wagotomizowanego, z obustronną odmą, sztucznie wentylowanego. Miejsce oziębiania: +1.0, L 3.0, H 2.3 (Oznaczenia takie same jak na ryc.2).

wydechowych rejestrowano czasem obok fazowej aktywności słabą aktywność toniczną.

Aby zbadać czy wzrost „wydechowej” aktywności motorycznej może zależeć od jakiegoś pobudzenia struktur neuronalnych w okolicy termody, zapisywano aktywność neuronalną w bliskim sąsiedztwie końca termody podczas chłodzenia. Termodę umieszczano na granicy między tylną środkową opuszką w VRG, gdzie znajdują się wzajemnie przemieszane neurony wdechowe i wydechowe (Ryc. 49). Nie stwierdzono żadnych efektów pobudzeniowych. Już w odległości 1 mm od końca termody cała aktywność neuronalna malała lub ulegała silnej depresji. Depresyjne efekty zanikają bardzo szybko, w miarę oddalania się od końcówki termody, co świadczy o stromym gradiencie temperatur (Benita i Conde 1972).

4.8.3. Źródła inicjowania aktywności wydechowej

Opisane zjawisko powstawania aktywności w mięśniach wydechowych podczas punktowego oziębiania rozległych struktur opuszki nazwano inicjowaniem. Inicjowanie aktywności wydechowej nie wydaje się zależeć od procesów pobudzeniowych wywołanych przez blokadę, przeciwnie aktywność neuronalna w pobliżu termody ulega zahamowaniu. Wyniki raczej sugerują, że opisane efekty zależą od uwalniania z hamowania tych struktur neuronalnych, które kontrolują próg i intensywność aktywności wydechowej.

Wiadomo, że w porównaniu do mięśni wdechowych próg, przy którym pobudzenie docierające do mięśni wydechowych prowadzi do powstania aktywności, jest znacznie wyższy. Zależność amplitudy zainicjowanej aktywności wydechowej od poziomu CO_2 sugeruje, że w efekcie blokady przez oziębienie zniesione jest hamowanie. Hamowanie to normalnie utrzymuje stosunkowo wysoki próg napędu chemicznego potrzebnego do rekrutacji fazowej aktywności wydechowej oraz tłumi stopień zależności od CO_2 raz już zrekrutowanej aktywności wydechowej. Blokada przez oziębienie wydaje się powodować znaczny wzrost tej czułości.

Odpowiadający inicjacji aktywności w mięśniach wydechowych wzrost aktywności neuronów wydechowych w opuszcze, zarówno w doogonowej części VRG w NRA, gdzie są neurony opuszkowo-rdzeniowe, jak i w populacji Böt.C. sugeruje, że inicjowanie rytmicznej aktywności wydechowej odbywa się przynajmniej częściowo na poziomie opuszkowym. Czy zjawisko spowodowane jest również blokowaniem oddzielnych dróg zstępujących, wywołujących efekty hamujące na poziomie motoneuronów w rdzeniu kręgowym, pozostaje nie wyjaśnione.

Efekty inicjowania nie zależą od występujących jednocześnie zmian w intensywności i czasie trwania aktywności wdechowej, co sugeruje, że mechanizm rządzący aktywnością wydechową może działać niezależnie od mechanizmu kontrolującego aktywność wdechową. Mechanizm kontrolujący obecność i intensywność aktywności wydechowej nie jest istotną częścią generatora rytmicznej aktywności oddechowej.

Toniczna aktywność mięśni brzusznych i międzyżebrowych wewnętrznych czyli tych, którym przypisuje się funkcję wydechową, indukowana przez blokadę przez oziębienie brzuszno-bocznej części górnej opuszki, wykazuje znacznie wyższą intensywność niż bardzo słaba toniczna aktywność w wydechowych α -motoneuronach i mięśniach (Bianconi i Raschi 1964, Eklund i wsp. 1964), które mogą się pojawiać podczas bezdechu wywołanego hiperwentylacyjną hipokapnią. Toniczna aktywność inicjowania w mięśniach brzusznych i międzyżebrowych wewnętrznych nie zależy od zmian PCO_2 i może zostać wywołana nawet w głębokiej hipokapni, co przypomina silną toniczną aktywność w mięśniach wydechowych w następstwie cięcia w linii środkowej opuszki powyżej zasuwki (Bainton i wsp. 1978, Bainton i Kirkwood 1979). Silna toniczna aktywność wywołana przez punktowe oziębienie lub lezje może być innego pochodzenia niż słaba aktywność wywołana przez hipokapnię.

Brak jednoznacznych powiązań ze zmianami ciśnienia krwi wyklucza możliwość, że toniczna aktywność jest wywoływana na drodze odruchu z baroreceptorów.

Inicjacja tonicznej „wydechowej” aktywności często wiąże się z wystąpieniem bezdechu, choć pojawia się znacznie później niż bezdech. To opóźnienie włączenia wydechowej aktywności i czas jej trwania może zależeć od włączenia mechanizmu torującego lub też blokada przez oziębienie jest tylko impulsem do zapoczątkowania tonicznej aktywności, która dalej sama się rozwija w ruchowym systemie wydechowym. Końcowa amplituda tonicznej aktywności nie musi więc zależeć od wielkości hamowania usuniętego przez blokadę, ale od szybkości rozwoju zainicjowanej aktywności. Czas trwania zmian w aktywności neuronów wydechowych w NPA w czasie inicjacji aktywności wydechowej przez blokadę nie korespondował z czasem trwania zmian ruchowej aktywności wydechowej i odpowiadał raczej zmianom aktywności wdechowej. Potwierdza to pogląd, że nie tylko struktury neuronalne związane z aktywnością oddechową, ale także takie, które odzwierciedlają inne funkcje mięśni „wydechowych” mogą brać udział w generacji tonicznej aktywności.

Zmiany tonicznej aktywności wydechowej obserwowane są na przykład podczas snu wolnofalowego. Toniczne aktywności ulegają wtedy

zahamowaniu przy niezmienionej generacji aktywności fazowej (Orem 1988). Poziom toniczny napędu do motoneuronów oddechowych może być podstawowym elementem zmian oddychania w stanie czuwania i snu (Horner i wsp. 1994).

Indukowanie w mięśniach wydechowych aktywności rytmicznej razem z toniczną może odzwierciedlać posturalną rolę mięśni brzusznych i międzyżebrowych wewnętrznych znaną u ludzi (Campbell i wsp. 1970, Moltke i Skouby 1963) i u zwierząt doświadczalnych (Corda i wsp. 1966, Duron 1973, De Troyer i Nanine 1987). Zatem aktywność wydechowa nie musi odzwierciedlać prawdziwej oddechowej funkcji, lecz reprezentować odhamowanie systemów neuronalnych przekazujących nieoddechowe funkcje mięśni wydechowych, takie jak kontrola postawy, reakcje obronne, w których biorą udział mięśnie brzuszne i międzyżebrowe wewnętrzne.

4.9. Udział mięśni międzyżebrowych w oddychaniu

Przez rozdziały tej pracy przewija się ciągle problem względnego udziału innych mięśni niż przepona w oddychaniu i w innych, nieoddechowych funkcjach.

Oddychanie jest aktem ruchowym. Informacja o rytmie i amplitudzie oddychania przekazywana jest brzuszno-boczną kolumną do motoneuronów w rdzeniu kręgowym, a stąd odpowiednimi nerwami do przepony i mięśni międzyżebrowych. Podczas wdechu przepona i mięśnie międzyżebrowe działają synergistycznie i generują ujemne ciśnienie w klatce piersiowej powodujące powstanie określonej objętości oddechowej. Przyjmuje się, że praca przepony wytwarza ok 70 % wentylacji płuc u ludzi i zwierząt (Agostoni i wsp. 1965, Sant' Ambrogio i wsp. 1966). Porażenie przepony nie znosi wentylacyjnych możliwości organizmu i jest dobrze kompensowane (Sant' Ambrogio i wsp. 1970, Stradling i wsp. 1987, Sokołowska i wsp. 1997).

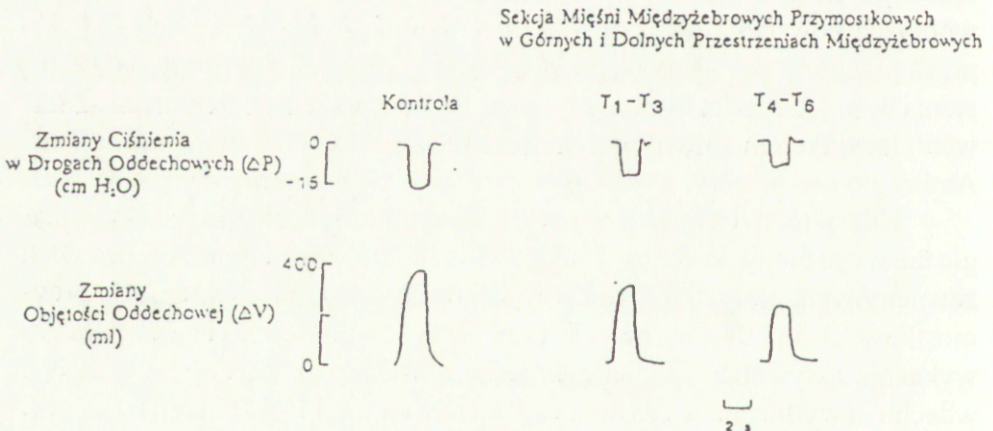
Udział różnych mięśni międzyżebrowych w oddychaniu pozostaje ciągle nie wyjaśniony do końca. Dotyczy to nie tylko mięśni międzyżebrowych zewnętrznych, których rola jest bardziej dyskusyjna, ale także mięśni przymostkowych międzyżebrowych, które w spokojnym oddychaniu zawsze wykazują aktywność zgodną z wdechem. Mięśnie te kurczą się w czasie wdechu, a wydłużają w czasie wydechu (De Cramer i De Troyer 1984, Nanine i wsp. 1986) mają więc być prawdziwymi agonistami wdechu (De Troyer i wsp. 1988). Mięśnie międzyżebrowe zewnętrzne często wykazują aktywność toniczną (np. podczas stymulacji jąder szwu). Sugerowano nawet, że mięśnie międzyżebrowe zewnętrzne mogą być bardziej mięśniami posturalnymi niż oddechowymi (De Troyer i wsp. 1985, De Troyer i Nanine 1986).

Z drugiej strony, wraz ze wzrostem napędu chemicznego (D'Angelo 1982, Darian i wsp. 1986, D'Angelo i Bellemare 1990) czy obciążenia oddechu (Macefield i Nail 1987) aktywacja mięśni międzyżebrowych zewnętrznych rośnie i stopniowo przesuwa się od mięśni międzyżebrowych w górnych segmentach ku mięśniom międzyżebrowym w dolnych segmentach klatki piersiowej (Whitelaw i wsp. 1985).

Jaki jest udział mięśni międzyżebrowych przymostkowych i mięśni międzyżebrowych zewnętrznych w tworzeniu wdechu jest celem badań przedstawionych w tym rozdziale.

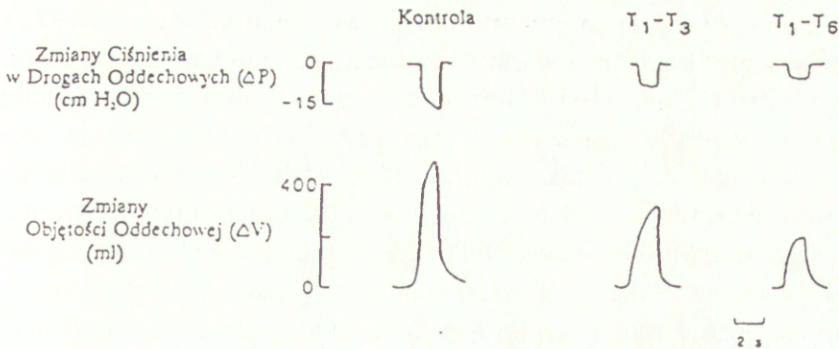
4.9.1. Efekt stymulacji rdzenia kręgowego na poziomie T₅-T₆

Stymulacja rdzenia kręgowego w odcinku piersiowym u zwierząt po obustronnym przecięciu nerwów przeponowych i podczas hiperwentylacji prowadzącej do bezdechu powodowała wygenerowanie ujemnego ciśnienia w górnych drogach oddechowych wielkości 15 cm H₂O i objętości oddechowej ok. 400 ml. Eliminacja mięśni międzyżebrowych przymostkowych powodowała spadek generowanego ciśnienia i objętości oddechowej do 65 % (Ryc. 50). Po eliminacji mięśni międzyżebrowych zewnętrznych wytwarzane w wyniku stymulacji ciśnienie w drogach oddechowych i objętość oddechowa zmniejszyły się do 35 % (Ryc. 51). Udział mięśni międzyżebrowych przymostkowych w wytwarzaniu objętości oddechowej wynosił więc



Rycina 50.

Stymulacja rdzenia kręgowego w odcinku piersiowym po przecięciu obustronnym nerwów przeponowych i hiperwentylacji do bezdechu powoduje wytworzenie ujemnego ciśnienia w drogach oddechowych i wygenerowanie objętości oddechowej ok 400 ml. Po odnerwieniu mięśni międzyżebrowych przymostkowych w górnych T₁-T₃ i następnie dolnych przestrzeniach międzyżebrowych T₄-T₆ generowana objętość oddechowa spada o ok 35%.



Rycina 51.

Stymulacja rdzenia kręgowego w odcinku piersiowym po przecięciu obu stron nerwów przeponowych i hiperwentylacji do bezdechu powoduje wytworzenie ujemnego ciśnienia w drogach oddechowych i wygenerowanie objętości oddechowej ok 400 ml. Po odnerwieniu mięśni międzyżebrowych zewnętrznych w górnych T_1-T_3 i następnie dolnych przestrzeniach międzyżebrowych T_4-T_6 generowana objętość oddechowa spada o ok 65%.

ok 35%, a mięśni międzyżebrowych zewnętrznych ok 65%. Oczywiście zastosowana metoda stymulacji rdzenia kręgowego powodowała aktywację różnych mięśni unerwianych przez nerwy danych segmentów rdzeniowych w tym wydechowych. W modelu tym usunięte zostały jednak mięśnie leżące zewnętrznie na klatce piersiowej, a udział mięśnia poprzecznego klatki piersiowej (musculus transversus thoracis), który przeciwstawia się wdechowi nie przekraczał 5%.

4.9.2. Możliwości wentylacyjne mięśni międzyżebrowych przymostkowych i mięśni międzyżebrowych zewnętrznych

Większy udział mięśni międzyżebrowych zewnętrznych w wytwarzaniu wdechu wydawać się może paradoksalny, ponieważ to mięśniom przymostkowym przypisuje się zdecydowaną wdechową funkcję (De Troyer i wsp. 1988, De Troyer i Farkas 1994). W spokojnym oddychaniu mechaniczne działanie mięśni międzyżebrowych przymostkowych ma być większe niż mięśni międzyżebrowych zewnętrznych (De Troyer 1991 a). Z kolei są sugestie, że zarówno mięśnie międzyżebrowe zewnętrzne jak i wewnętrzne działają synergistycznie podczas wdechu i wykazują aktywność w czasie wdechu, przynajmniej w górnych partiach klatki piersiowej (Fregosi i Bartlett 1989, Le Bars i Duron 1984, Merigan i wsp. 1987). Nie można wykluczyć, że podczas spokojnego oddychania napęd oddechowy może być

kierowany głównie do mięśni międzyżebrowych przymostkowych i dopiero przy wysokim napędzie dla oddychania mięśnie międzyżebrowe zewnętrzne włączają się w wytwarzanie objętości oddechowej (Whitelaw i wsp. 1985). Stwierdzono na przykład, że w warunkach zwiększonego napędu dla oddychania (Robertson i wsp. 1977) lub wzrastającego obciążenia wdechu (Brancatisano i wsp. 1991) zwiększa się przepływ krwi przez mięśnie międzyżebrowe zewnętrzne. Również podczas zatkania tchawicy na czas jednego wdechu mięśnie międzyżebrowe zewnętrzne są bardziej aktywowane niż mięśnie przymostkowe (De Troyer 1991b). W związku z tym, że w porównaniu do mięśni przymostkowych, mięśnie międzyżebrowe zewnętrzne mają większą powierzchnię, być może słabszy napęd do tych mięśni jest wystarczający do wytworzenia porównywalnej objętości oddechowej jaką mogą wytworzyć mięśnie międzyżebrowe przymostkowe. Należy także brać pod uwagę fakt, że toniczne wpływy posturalne wzmacniają wejście oddechowe do motoneuronów mięśni międzyżebrowych wdechowych (Rimmer i wsp. 1995, Whitelaw i wsp. 1992).

W normalnym oddychaniu praca mięśni międzyżebrowych, skoordynowana z pracą przepony może różnić się znacznie, zgodnie z aktualnymi zapotrzebowaniami metabolicznymi i behawioralnymi organizmu. Własne obserwacje zgadzają się logicznie z faktem, że po odnerwieniu przepony mięśnie międzyżebrowe przymostkowe odgrywają coraz mniejszą rolę, a rola innych mięśni klatki piersiowej rośnie (Han i wsp. 1994). Na podstawie wykonanych badań własnych należy brać pod uwagę potencjalnie większe możliwości wentylacyjne mięśni międzyżebrowych zewnętrznych niż przymostkowych. Może mieć to znaczenie dla sztucznej wentylacji u ludzi z wysokimi uszkodzeniami rdzenia kręgowego (Di Marco i wsp. 1989 a i b).

5. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. Struktury neuronalne w górnej brzuszno-bocznej opuszce obejmujące częściowo jądro okołowielkokomórkowe boczne, nucleus paragigantocellularis lateralis, NPGL i jądro przedoliwowe, nucleus preolivaris, PO, których blokada powoduje bezdech, są istotnym źródłem napędu dla mechanizmu generującego rytm oddechowy.

2. Kompleks Bötzingera, Böt.C., zawierający neurony wydechowe, zlokalizowany grzbietowo w stosunku do *rejonu bezdechu*, odgrywa rolę w mechanizmach określających amplitudę i czas trwania aktywności oddechowej.

3. Grzbietowa grupa oddechowa, DRG, integruje informację dla mechanizmu przełączającego wdech na wydech przekazywaną nerwem błędnym i pochodzącej z innych źródeł. Blokada tego rejonu powoduje zniesienie lub modyfikacje odruchu Heringa-Breuera.

4. Środkowa część brzusznej grupy oddechowej, VRG, jądro przydwuznaczne, nucleus paraambigualis, NPA, bierze udział w kontroli intensywności motorycznej aktywności wdechowej utworzonej na poziomie opuszki.

5. Przerwanie w wyniku lezji w linii środkowej opuszki skrzyżowanych połączeń wstępujących i zstępujących między symetrycznymi strukturami każdej połowy pnia mózgu ma istotny wpływ na powstawanie desynchronizacji aktywności oddechowej na różnych poziomach opuszki i rdzenia kręgowego. Wzrasta próg pobudzenia konieczny do zmanifestowania aktywności oddechowej. Próg ten jest zróżnicowany dla motoneuronów przeponowych, wagalnych i mięśni międzyżebrowych.

6. Czuciowe drogi w rdzeniu kręgowym są istotnym elementem ośrodkowego generatora wzorca oddechowego, prawdopodobnie przez wpływ na poziom pobudzenia neuronów oddechowych pnia mózgu.

7. Stopniowa eliminacja szlaków opuszkowych do motoneuronów przeponowych i mięśni międzyżebrowych zwiększa ich zdolność do nieza-

leżnej generacji fazowej aktywności. W tych warunkach ujawniają się także autonomiczne właściwości przedruchowych motoneuronów opuszki.

8. Wraz ze wzrostem obszaru tkanki mózgowej objętej leżą wzrasta rola wejść dośrodkowych i centralnych w generacji rytmu oddechowego.

9. Częściowe uszkodzenie dróg zstępujących do motoneuronów oddechowych zwiększa intensywność oddechowych odruchów pochodzących z rdzenia kręgowego.

10. Motoneurony przeponowe mają potencjalną możliwość generacji fazowej aktywności i podporządkowują się rytmicznej aktywności tworzonej przez sieć interneuronów w rdzeniu kręgowym.

11. System neuronów jąder szwu, nuclei raphe, wywiera hamujący wpływ na fazową aktywność wdechową i stymuluje toniczną aktywność w mięśniach oddechowych służących również funkcjom posturalnym. Interneurony zlokalizowane w jądrze pasma samotnego, nucleus tractus solitarii, NTS, są jednym z elementów pośredniczących w modulacji fazowej i tonicznej aktywności oddechowej wytwarzanej przez jądra szwu.

12. Aktywacja kory mózgowej przez stymulację magnetyczną przekazywana jest nie tylko oligosynaptycznymi drogami korowo-rdzeniowymi do motoneuronów oddechowych, ale także wywiera wpływ na mechanizmy kontrolujące oddychanie zlokalizowane na poziomie pnia mózgu.

13. Mechanizmy neuronalne kontrolujące intensywność aktywności wydechowej w mięśniach międzyżebrowych i brzusznych są rozprzestrzenione w wielu rejonach opuszki. Mogą one działać niezależnie od mechanizmów kontrolujących aktywność wdechową.

14. Mechanizm zapoczątkowywania aktywności w mięśniach wydechowych może polegać na odhamowaniu nie związanym z oddechową funkcją mięśni wydechowych.

15. Oceniono, że maksymalny udział mięśni międzyżebrowych w generowaniu objętości oddechowej po odnerwieniu przepony wynosi dla mięśni międzyżebrowych przymostkowych ok. 35%, a dla mięśni międzyżebrowych zewnętrznych ok. 65%.

16. Mięśnie międzyżebrowe zewnętrzne posiadają potencjalnie większe możliwości wentylacyjne niż mięśnie międzyżebrowe przymostkowe, prawdopodobnie w związku z tym, że mięśnie międzyżebrowe zewnętrzne łączą funkcję oddechową i posturalną.

17. Wykonane badania wskazują, że system neuronalnej generacji i regulacji wzorca oddechowego oraz ruchowej aktywności oddechowej ma kompleksową budowę i wysoki stopień zabezpieczenia symetrii aktywności oddechowej. Na aktywność oddechową tworzoną w opuszce i przekazywaną przez motoneurony rdzeniowe do mięśni oddechowych wpływają

mechanizmy regulujące inne funkcje organizmu, w których bierze udział aparat oddechowy. Wpływy te integrują się z aktywnością oddechową zarówno na poziomie ośrodkowym jak i rdzenia kręgowego, pozwalając na pewną niezależność systemów kontrolnych. Autonomia ta wynika ze zorganizowania szeroko pojętego neuronalnego kompleksu oddechowego w szereg lokalnych podgeneratorów aktywności oddechowej i mechanizmów integracyjnych obecnych na różnych poziomach układu nerwowego.

6. PIŚMIENNICTWO

Adams E.M., Chonan T., Cherniack N.S., Euler C. von. Effects on respiratory pattern of focal cooling in the medulla of the dog. *J. Appl. Physiol.* 1988, 64, 2004-2010.

Agostoni E., Mognoni P., Torri G., Saragino F. Relation between changes of rib cage circumference and lung volume. *J. Appl. Physiol.* 1965, 20, 1179-1186.

Akilesh M.R., Kamper M., Li A., Nattie E.E. Effects of unilateral lesions of retrotrapezoid nucleus on breathing in awake rats. *J. Appl. Physiol.* 1997, 82, 469-479.

Aminoff M.J., Sears T.A. Spinal integration of segmental, cortical and breathing inputs to thoracic respiratory motoneurons. *J. Physiol. (London)* 1971, 215, 557-575.

Andersen, P., Sears, T.A. Medullary activation of intercostal fusimotor and alpha motoneurons. *J. Physiol. (London)* 1970, 209, 739-755.

Andrezik J.A., Chan-Palaj V., Palaj S.L. The nucleus paragigantocellularis lateralis in the rat. Demonstration of afferents by the retrograde transport of horseradish peroxidase. *Anat. Embryol.* 1981, 161, 373-390.

Aoki M., Mizuguchi A. Spinal generation of respiratory rhythm a study in a in vitro brainstem-spinal cord preparation of new-born rat. *Adv. Biosci.* 1991, 79, 51-56.

Aoki M., Watanabe H., Ebata N., Mori S. Spontaneous respiratory activity in spinal cats. *Brain Res.* 1978, 157, 376-380.

Aoki M., Mori S., Kawahara K., Watanabe H., Ebata N. Generation of spontaneous respiratory rhythm in spinal cats. *Brain Res.* 1980, 202, 51-63.

Aoki M., Kasaba T., Kurosawa Y. Respiratory neuron activities in the upper cervical cord of the cat. *Proc XXIXth Int Congr Physiol Sci Sydney* 1983, 15, 35.

Aoki M., Fujito Y., Kurosawa Y., Kawasaki H., Kosaka I. Descending inputs to the upper cervical inspiratory neurons from the medullary respiratory neurons and the raphe nuclei

- in the cat. W: Respiratory muscles and their neuromotor control. Eds. by G. Sieck, S.C. Gandevia, and W.E. Cameron. *New York, Liss*, 1987, 73-82.
- Arita H., Sakamoto M., Hirokawa Y., Odado N. Serotonin innervation patterns differ among the various medullary motoneuronal groups involved in upper airway control. *Exp. Brain. Res.* 1993, 95, 100-110.
- Bainton C.R., Kirkwood P.A. The effects carbon dioxide on the tonic and the rhythmic discharges of expiratory bulbospinal neurons. *J. Physiol. (London)* 1979, 296, 291-314.
- Bainton C.R., Kirkwood P.A., Sears T.A. On the transmission of the stimulating effects of carbon dioxide to the muscles of respiration. *J. Physiol. (London)*. 1978, 296, 249-272.
- Baker J.P., Remmers J.E. Temporal correlation of graded reversible inspiratory inhibition with discharge patterns of late inspiratory neurons located in the dorsal respiratory group in the cat. *Brain Res.* 1980, 200, 331-340.
- Baker J.P., Remmers J.E. Response of medullary respiratory neurons to rostral pontine stimulation. *Respir. Physiol.* 1982, 50, 197-208.
- Barker A.R.T., Jalinous R., Freeston I.L. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985, 1, 1106-1107.
- Bassal M., Bianchi A.L. Effets de la stimulation des structures nerveuses centrales sur les activités respiratoires efferents chez le chat. I. Responses a la stimulation corticale. *J. Physiol (Paris)*. 1981, 77, 741-757.
- Bassal M., Bianchi A.L., Dussardier M. Effets de la stimulation des structures nerveuses centrales sur l'activité des neurones respiratoires chez le chat. *J. Physiol (Paris)*. 1981, 77, 759-777.
- Baumgarten R., Kanzow E. The interaction of two types of inspiratory neurons in the region of the tractus solitarius of the cat. *Arch. Ital. Biol.* 1958, 96, 361-373.
- Batsel H.L. Activity of bulbar respiratory neurons during passive hyperventilation. *Exp. Neurol.* 1967, 19, 357-374.
- Bellingham M.C., Lipski J. Respiratory interneurons in the C5 segment of the spinal cord of the cat. *Brain Res.* 1990, 533, 141-146.
- Benita M., Conde H. Effects of local cooling upon conduction and synaptic transmission. *Brain Res.* 1972, 36, 133-151.
- Berger A.J. Dorsal respiratory group neurons in the medulla of the cat: spinal projections, responses to lung inflation and superior laryngeal nerve stimulation. *Brain Res.* 1977, 135, 231-254.

- Berger A.J., Bellingham M.C. Mechanisms of respiratory motor output w: *Regulation of Breathing, Lung Biology in Health and Disease*. ed. Dempsey J.A., Pack A.I. 1995, 79, 71-149.
- Berger A.J., Cooney K.A. Ventilatory effects of kainic acid injection of the ventrolateral solitary nucleus. *J. Appl. Physiol.* 1982, 52, 131-140.
- Berger A.J., Mitchell R.A., Severinghaus J.W. Regulation of respiration. Part 1-3. *New England J. Med.* 1977, 297, 1-92-97, 11-138-143, III-194-201.
- Berger A.J., Herbert D.A., Mitchell R.A. Properties of apneusis produced by reversible cold block of the rostral pons. *Respir Physiol.* 1978, 33, 323-327.
- Berger A.J., Averill D.B., Cameron W.E. Morphology of inspiratory neurons located in the ventrolateral nucleus of the tractus solitarius of the cat. *J. Comp. Neurol.* 1984, 224, 60-70.
- Berman A.L. *The Brain Stem of the Cat*. Univ Wisconsin Press Madison. 1968.
- Bertrand F., Hugelin A. Respiratory synchronizing function of nucleus parabrachialis medialis: pneumotoxic mechanisms. *J. Neurophysiol.* 1971, 34, 189-207.
- Bianchi A.L. Localisation et etude des neurones respiratoires bulbaires. Mise en jeu antidromique par stimulation spinale ou vagale. *J. Physiol. (Paris)* 1971, 63, 5-40.
- Bianchi A.L., Barillot J.C. Respiratory neurons in the region of the retrofacial nucleus: pontile, medullary spinal and vagal projections. *Neurosci. Letters.* 1982, 31, 277-282.
- Bianchi A.L., John W.M.St. Medullary axonal projections of respiratory neurons of pontile pneumotoxic center. *Respir. Physiol.* 1982, 48, 357-373.
- Bianchi A.L., Denavit-Saubie M., Champagnat J. Central control of breathing in mammals neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters. *Physiol. Rev.* 1995, 75, 1-45.
- Bianconi R., Raschi F. Respiratory control of motoneurons of the recurrent laryngeal nerve and hypocapnia apnoea. *Arch. Ital. Biol.* 1964, 102, 56-73.
- Bonham A.C., McCrimmon D.R. Neurones in a discrete region of the nucleus tractus solitarius are required for the Breuer-Hering reflex in rat. *J. Physiol.* 1990, 427, 261-280.
- Bongianni F., Fontana G., Pantaleo T. Effects of electrical and chemical stimulation of the Bötzing complex on respiratory activity in the cat. *Brain Res.* 1988, 445, 254-261.
- Bongianni F., Corda M., Fontana G.A., Pantaleo T. Excitatory and depressant respiratory responses to chemical stimulation of the rostral ventrolateral medulla in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 1993, 148, 315-325.

Bongianni F., Mutolo D., Pantaleo T. Depressant effects on inspiratory and expiratory activity produced by chemical activation of Bötzing complex neurons in the rabbit. *Brain Res.* 1997, 749, 2353-2356.

Brancatisano A., Amis T.C., Tully A., Engel L.A. Blood flow distribution within the rib cage muscles. *J. Appl. Physiol.* 1991, 70, 2559-2565.

Brodie D.A., Borison H.L. Evidence for a medullary inspiratory pacemaker. Functional concept of central regulation of respiration. *Am. J. Physiol.* 1957, 188, 347-354.

Brooks V.B. Study of brain function by local, reversible cooling. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1983, 95, 1-109.

Bruce E.N., Euler C. von., Romaniuk J.R., Yamashiro S.M. Bilateral reflex effects on phrenic nerve activity in response to single-shock vagal stimulation. *Acta Physiol. Scand.* 1982, 116, 351-362.

Budzińska K. Cykl oddechowy jako wykładnik stanu pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego. *Praca doktorska* 1979.

Budzińska K. Effects of hyperthermia and stimulation of the hypothalamus on the activity of the phrenic nerve in hypo- norm- and hypercapnic rabbits. *Acta Neurobiol. Exp.* 1975, 35, 227-240.

Budzińska K., Gromysz H. Inhibitory – inspiratory effects stimulation of pontine structures. Abstracts *XXXIII Congress IUPS.* 1993, Aug 1-6, p.184, Glasgow.

Budzińska K., Romaniuk J.R. Effects of a midsagittal lesion of the rabbit medulla. I. Respiratory motoneuronal outputs. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1985, 21, 491-498.

Budzińska K., Romaniuk J. The role of raphe and tractus solitarius neuronal structures in the modulation of respiratory pattern in rabbits. *Acta Neurobiol. Exp.* 1995, 55, 155-164.

Budzińska K., Glowicki K., Romaniuk J. Short-latency phrenic response to electrical vagal stimulation in rabbits. *Acta Neurobiol. Exp.* 1981, 41, 87-94.

Budzińska K., Głowicki K., Janczewski W.A., Romaniuk J.R. Vagally mediated respiratory reflexes in „split-brainstem” preparation in rabbits. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1983, 19, 65-66.

Budzińska K., Euler C. von., Kao F.F., Pantaleo T., Yamamoto Y. Effects of graded focal cold block in the solitary and para-ambigial regions of the medulla in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 1985 a, 124, 317-328.

Budzińska K., Euler C. von., Kao F.F., Pantaleo T., Yamamoto Y. Effects of graded focal cold block in rostral areas of the medulla. *Acta Physiol. Scand.* 1985 b, 124, 329-340.

Budzińska K., Euler C. von., Kao F.F., Pantaleo T., Yamamoto Y. Release of expiratory muscle activity by graded focal cold block in the medulla. *Acta Physiol. Scand.* 1985 c, 124, 341-351.

Budzińska K., Kirkwood P., Romaniuk J.R., Sears T.A. Neuronal cross-correlation involved in processing the respiratory activity in the medulla of the rabbit. *Bull Eur Physiopath Respir.* 1985 d, 21, 28_A-29_A.

Budzińska K., Euler C von., Yamamoto Y. Respiratory activity after midline section of the medulla in the cat. Abstract Symposium „Control of breathing in health and respiratory insufficiency”, Warsaw, Dec. 14, 1985 e, 35.

Budzińska K., Głowicki K., Karczewski W.A., Kulesza J., Ryba M. The respiratory response to magnetic stimulation of the cortex in the unanesthetized baboon. *Acta Neurobiol. Exp.* 1991, 51, 125-128.

Caille D., Vibert J.F., Hugelin A. Apneusis and apnea after parabrachial or Kolliker-Fuse n. lesion; influence of wakefulness. *Respir. Physiol.* 1981, 45, 79-95.

Campbell E.J.M., Agostoni E., Newsom Davis J. *The Respiratory Muscles Mechanics and Neural Control.* 2nd edition, Lloyd-Luke, London, 1970.

Chapot G. Action de la temperature et de F_A CO₂ sur la descharges nerf phrenic. Polypnoe thermique. *Arch. Ges. Physiol.* 1967, 296, 196-201.

Cherniack N.C., Euler C. von., Homma I., Kao F.F. Graded changes in central chemoceptor input by local temperature changes on the ventral surface of medulla. *J. Physiol. (London)* 1979, 287, 191-211.

Cohen F.L. Effects of various lesions on crossed and uncrossed descending inspiratory pathways in the cervical spinal cord of the cat. *J. Neurosurg.* 1973, 39, 589-595.

Cohen M.I. Switching of the respiratory phases and evoked phrenic responses produced by rostral pontine electrical stimulation. *J. Physiol. (London)* 1971, 217, 133-158.

Cohen M.I. Neurogenesis of respiratory rhythm in the mammal. *Physiol. Rev.* 1979, 59, 1105-1173.

Cohen M.I., Feldman J.L. Models of respiratory phase-switching. *Fed.Proc.* 1977. 36, 2367-2374.

Cohen M.I., Huang W.X., Barnhardt R., See W.R. Timing of medullary late-inspiratory neuron discharges: vagal afferent effects indicate possible off-switch function. *J. Neurophysiol.* 1993, 69, 1784-1787.

Colle J., Massion J. Effet de la stimulation du cortex moteur sur l'activité électrique des nerfs phréniques et médullaires. *Arch. Int. Physiol. Biochem.* 1958, 66, 496-514.

- Connelly C.A., Ellenberger H.H., Feldman J.L. Are these serotonergic projections from raphe and retrotrapezoid nuclei to the ventral respiratory group in the rat? *Neurosci. Lett.* 1989, 105, 34-40.
- Connelly C.A., Ellenberger H.H., Feldman J.L. Respiratory activity in retrotrapezoid nucleus in cat. *Am. J. Physiol.* 1990, 258, 33-44.
- Contreras R.J., Beckstead R.M., Norgren R. The central projections of the trigeminal facial glossopharyngeal and vagus nerves: an autoradiographic study in the rat. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1982, 6, 303-322.
- Corda M., Euler C von., Lennerstrand G. Reflex and cerebellar influences on rhythmic and tonic activity in the intercostal muscle. *J. Physiol.* 1966, 184, 898-923.
- D'Angelo E. Inspiratory muscle activity during rebreathing in intact and vagotomized rabbits. *Respir. Physiol.* 1982, 47, 193-218.
- D'Angelo E., Bellemare F. Electrical and mechanical output of the inspiratory muscles in anesthetized dogs. *Respir. Physiol.* 1990, 79, 177-193.
- Darian G., DiMarco A.F., Gottfried S.B., Altose M.D., Kelsen S.G. Parasternal intercostal, costal and crural diaphragmatic electrical activation during progressive isocapnic hypoxia. *Federation Proc.* 1986, 45, 520.
- Davey N.J., Murphy K., Maskill D.W., Guz A., Ellaway P.H. Site of facilitation of diaphragm EMG to corticospinal stimulation during inspiration. *Respir. Physiol.* 1996, 106, 127-135.
- Davies J.G.M., Kirkwood P.A., Sears T.A. The detection of monosynaptic connexions from inspiratory bulbospinal neurones to inspiratory neurones. *J. Physiol. (London)*. 1985 a, 368, 33-62.
- Davies J.G.M., Kirkwood P.A., Sears T.A. The distribution of monosynaptic connexions from inspiratory bulbospinal neurones to inspiratory motoneurones in the cat. *J. Physiol. (London)*. 1985 b, 368, 63-87.
- Davies J.G.M., Kirkwood P.A., Romaniuk J.R., Sears T.A. Effects of sagittal medullary section on high-frequency oscillation in rabbit phrenic neurogram. *Respir. Physiol.* 1986, 64, 277-287.
- Decima E.E., von Euler C., Thoden U. Intercostal-to-phrenic reflexes in the spinal cat. *Acta Physiol. Scand.* 1969, 75, 568-579.
- De Cramer A., De Troyer A. Respiratory changes in parasternal intercostal length. *J. Appl. Physiol.* 1984, 60, 1254-1260.
- De Troyer A. Inspiratory elevation of the ribs in the dog: primary role of the parasternals. *J. Appl. Physiol.* 1991 a, 70, 1447-1455.

- De Troyer A. Differential control of the inspiratory intercostal muscles during airway occlusion in the dog. *J. Physiol. (London)* 1991 b, 439, 73-88.
- De Troyer A., Farkas G.A. Contribution of the rib cage inspiratory muscles to breathing in baboons. *Respir. Physiol.* 1994, 97, 135-145.
- De Troyer A., Ninane V. Respiratory function of intercostal muscles in supine dog: an electromyographic study. *J. Appl. Physiol.* 1986, 60, 1692-1699.
- De Troyer A., Ninane V. Effect of posture on expiratory muscle use during breathing in the dog. *Respir. Physiol.* 1987, 67, 311-322.
- De Troyer A., Kelly S., Macklem P.T., Zin W.A. Mechanics of intercostal space and actions of external and internal intercostal muscles. *J. Clin. Invest.* 1985, 75, 850-857.
- De Troyer A., Farkas G.A., Ninane V. Mechanics of the parasternal intercostal during occluded breaths in dogs. *J. Appl. Physiol.* 1988, 64, 1546-1553.
- Dick T.E., Oku Y., Romaniuk J.R., Cherniack N.S. Interaction between central pattern generators for breathing and swallowing in the cat. *J. Physiol. (London)* 1993, 465, 715-730.
- Dick T.E., M.C. Bellingham D.W. Richter. Pontine respiratory neurons in anesthetized cats. *Brain Res.* 1994, 636, 259-269.
- DiMarco A.F., von Euler C., Romaniuk J.R., Yamamoto Y. Positive feedback facilitation of external intercostal and phrenic inspiratory activity by pulmonary stretch receptors. *Acta Physiol. Scand.* 1981, 113, 375.
- DiMarco A.F., Euler von C., Romaniuk J.R., Yamamoto Y. Changes in respiratory activity associated with locomotion. *J. Physiol. (London)* 1983, 343, 1-16.
- DiMarco A.F., K.Budzińska, G.S.Supiński. Artificial ventilation by means of electrical activation of the Intercostal/Accessory muscles alone in anesthetized dogs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989 a, 139, 961-967.
- DiMarco A.F., Supiński G.S., Budzińska K. Inspiratory muscle interaction in the generation of changes in airway pressure. *J. Appl. Physiol.* 1989 b, 66, 2573-2578.
- Dobbins E.G., Feldman J.L. Brainstem network controlling descending drive to phrenic motoneurons in rat. *J. Comp. Neurol.* 1994, 347, 64-84.
- Donoghue S., Garcia M., Jordan D., Spyer K.M. The brain-stem projections of pulmonary stretch afferent neurones in cats and rabbits. *J. Physiol. (London)* 1982, 322, 353-363.
- Douse M.A., Duffin J. Axonal projections and synaptic connections of C5 segment expiratory interneurons in the cat. *J. Physiol.* 1993, 470, 431-444.

- Downman C.B.B. Skeletal muscle reflexes of splanchnic and intercostal nerve origin in acute spinal and decerebrate cats. *J. Neurophysiol.* 1955, 18, 217-235.
- Dubayle D., Viala D. Localization of the spinal respiratory rhythm generator by an in vitro electrophysiological approach. *NeuroReport* 1996, 7, 1175-1180.
- Duffin J., Douse M.A. Bötzing expiratory neurons inhibit propriobulbar decrementing inspiratory neurones. *Neuro Report.* 1993, 4, 1215-1218.
- Duffin J., Lipski J. Monosynaptic excitation of thoracic motoneurons by inspiratory neurones of the nucleus tractus solitarius in the cat. *J. Physiol. (London).* 1987, 390, 415-431.
- Duron B. Le „crossed phrenic-phenomenon”. *J. Physiol (Paris).* 1970, 62, 149.
- Duron B. Postural and ventilatory functions of intercostal muscles. *Acta Neurobiol.Exp.* 1973, 33, 355-380
- Duron B. Intercostal and diaphragmatic muscle endings and afferents W: Horbain T.F.(ed). *Regulation of breathing. Part I.* N.Y. Marcel Decker 1981, 473-540
- Duron B., Jung-Caillo M.C., Marlot D. Myelinated nerve fiber supply and muscle spindles in the respiratory muscles of cat: quantitative study. *Anatomy Embryology* 1978, 152, 171-192.
- Eklund G., Euler C. von., Rutkowski S. Spontaneous and reflex activity of intercostal gamma motoneurons. *J. Physiol. (London)* 1964, 171, 139-163.
- Eldridge F.L., Gill-Kumar P., Millhorn D.E., Waldrop T.G. Spinal inhibition of phrenic motoneurone by stimulation of afferents from peripheral muscles. *J. Physiol. (London).* 1981, 311, 67-79.
- Ellenberger H.H., Feldman J.L. Monosynaptic transmission of respiratory drive to phrenic motoneurons from brainstem bulbospinal neurons in rats. *J. Comp. Neurol.* 1988, 269, 47-57.
- Ellenberger H.H., Vera P.L., Haselton J.R., Haselton C.L., Schneiderman N. Brainstem projections to the phrenic nucleus: an anterograde and retrograde HRP study in the rabbit. *Brain Res.* 1990, 24, 163-174.
- Ellenberger H.H., Feldman J.L., Goshgarian H.G. Ventral respiratory group projections to phrenic motoneurons: electron microscopic evidence for monosynaptic connections. *J. Comp. Neurol.* 1990, 302, 707-714.
- Euler C. von. On the central pattern generator for the breathing rhythmicity. *J. Appl. Physiol. Respirat Environ Exercise Physiol* 1983, 55, 1647-1659.
- Euler C. von. Principles of physiological models of respiratory drive and rhythmogenesis. *J. Auton. Nerv. Syst. Suppl.* 1986a, 53-62.

Euler von C. Brain-stem mechanisms for generation and control of breathing pattern. W: Handbook of Physiology. Section 3, The Respiratory System Vol II Control of Breathing Part 1. N.S. Cherniack and J.G. Widdicombe, (eds.). *Am. Physiol. Soc.* Bethesda, MD, 1986 b, 1-67.

Euler C. von Trippenbach T. Temperature effects on the inflation reflex during expiratory time in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 1976, 96, 338-350.

Euler C. von., Herrero F., Wexler I. Control mechanisms determining rate and depth of respiratory movements. *Respir. Physiol.* 1970, 10, 93-108.

Euler C. von., Hayward J.N., Martilla I., Wyman R.J. Respiratory neurones of the ventrolateral nucleus of the solitary tract of cat: vagal input, spinal connections and morphological identification. *Brain Res.* 1973a, 61, 1-22.

Euler von C., Hayward J.N., Martilla I., Wyman R.J. The spinal connections of the inspiratory neurones of the ventrolateral nucleus of the cat's tractus solitarius. *Brain Res.* 1973b, 61, 23-33.

Euler C. von., Martilla I., Remmers J.E., Trippenbach T. Effects of lesions in the parabrachial nucleus on the mechanisms for central and reflex termination of inspiration in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 1976, 96, 324-337.

Eyzaguirre C., Taylor J.R. Respiratory discharge of some vagal motoneurons. *J. Neurophysiol.* 1963, 26, 61-78.

Ezure K., Tanaka J. Pump neurons of the nucleus of the solitary tract project widely to the medulla, *Neurosci Lett.* 1996, 215, 123-126.

Fallert M., Wassemeier B. Spatial distribution of various types of bulbar respiratory neurons in the rabbit. *Exptl. Brain Res.* 1977, 30, 339-351.

Fedorko L., Merrill E.G. Axonal projections from the rostral expiratory neurones of the Bötzing complex to medulla and spinal cord in the cat. *J. Physiol. (London)*. 1984, 350, 487-496.

Fedorko L., Merrill E.G., Lipski J. Two descending medullary inspiratory pathways to phrenic motoneurons. *Neurosci Lett.* 1983, 43, 285-291.

Fedorko L., Duffin J., England S. Inhibition of inspiratory neurons of the nucleus retroambigualis by expiratory neurons of the Bötzing complex in the cat. *Exp. Neurol.* 1989 a, 106, 74-77.

Fedorko L., Hoskin R.W., Duffin J. Projections from inspiratory neurons of the nucleus retroambigualis to phrenic motoneurons in the cat. *Exp. Neurol.* 1989 b, 105, 306-310.

Feldman J.L., Smith J.C. Neural control of pattern in mammals: An overview w: *Regulation of Breathing Lung Biology in Health and Disease* ed. Dempsey J.A., Pack A.I. 1995, 79, 39-69.

- Feldman J.L., Loewy A.D., Speck D.F. Projections from the ventral respiratory group to phrenic and intercostal motoneurons in cat: an autoradiographic study. *J. Neurosci.* 1985, 5, 1993-2000.
- Feldman J.L., Smith J.C., Ellenberger C.A., Connelly G., Liu J.J., Greer A.D. Lindsay D., Otto M.R. Neurogenesis of respiratory rhythm and pattern emerging concepts. *Am. J. Physiol.* 1990, 259, 879-886.
- Fregosi R.F., Bartlett D. Jr. Internal intercostal nerve discharges in the cat: influence of chemical stimuli. *J. Appl. Physiol.* 1989, 66, 687-694.
- Gandevia S.C., Rothwell J.C. Activation of the human diaphragm from the motor cortex. *J. Physiol. (London)* 1987, 384, 109-118.
- Gandevia S.C., McKenzi D.K., Plassman B.L. Activation of human respiratory muscles during different voluntary manoeuvres. *J. Physiol.* 1990, 428, 387-403.
- Gang S., Lei L. Reappraisal of the inspiratory effect of Botzinger complex on phrenic nerve discharge. *Respir Physiol.* 1996, 105, 17-21.
- Gang S., Mizuguchi A., Aoki M. Axonal projections from the pontine pneumotaxic region to the nucleus raphe magnus in cats. *Respir. Physiol.* 1991, 85, 329-339.
- Gao K.M., Li P. Responses of neurones in the nucleus paragigantocellularis lateralis to somatic nerve stimulation. *Neurosci. Lett.* 1994, 178, 15-18.
- Gill P.K., Kuno M. Excitatory and inhibitory actions on phrenic motoneurons. *J. Physiol. (London)* 1963, 168, 274.
- Glebovsky V.D., Breslav I.S. Regulation of breathing. *Nauka, Leningrad*, 1981 (po rosyjsku).
- Goshgarian H.G., Ellenberger H.H., Feldman J.L. Decussation of bulbospinal respiratory axons at the level of the phrenic nuclei in adult rats: a possible substrate for the crossed phrenic phenomenon. *Exp. Neurol.* 1991, 111, 135-139.
- Grélot L., Barillot J.C., Bianchi L. Pharyngeal motoneurons respiratory-related activity and responses to laryngeal afferents in the decerebrate cat. *Exp. Brain. Res.* 1989, 78, 336-344.
- Grélot L., Milano S., Portillo F., Miller A.D. Respiratory interneurons of the lower cervical (C4-C5) cord: membrane potential changes during fictive coughing, vomiting, and swallowing in the decerebrate cat. *Pflügers Arch.* 1993, 425, 313-320.
- Grillner S. Control of locomotion in bipeds, tetrapods and fish. In: *Handbook of Physiology, section 1: The nervous system.* V.B. Brooks ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1981, vol. 2, 1179-1236.

- Gromysz H., Karczewski W.A. Respiratory neurones of the ventral respiratory nucleus of the rabbit and their vagal connections. *Acta Neurobiol Exp.* 1976, 36, 586-592.
- Gromysz H., Karczewski W.A. Generation of respiratory pattern in the rabbit brainstem transection revisited. *Acta Neurobiol. Exp.* 1980, 40, 6, 985-992.
- Gromysz H., Karczewski W.A. Respiratory activity generated by a split brainstem preparation of the rabbit. *Acta Neurobiol Exp.* 1981 a, 41, 237-242.
- Gromysz H., Karczewski W.A. The effects of brainstem transection on respiratory activity in the rabbit. *Acta Neurobiol Exp.* 1981 b, 41, 225-236.
- Gromysz H., Karczewski W.A. Phrenic motoneurone activity in split-brainstem cats and monkeys. *Respir. Physiol.* 1982, 50, 51-61.
- Gromysz H., Karczewski W.A. The split respiratory centre in the cat. Responses to hypercapnia. *Respir. Physiol.* 1984, 57, 225-233.
- Gromysz H., Karczewski W.A. Nasłońska E., Ruszczyc K., Sroczyńska K. Effects of reversible elimination of some bulbar structures on the generation of the respiratory pattern. *Acta Neurobiol. Exp.* 1980, 40, 507-514.
- Gromysz H., Karczewski W.A., Kukwa A., Ryba M., Zalewski W. Split-respiratory centre preparation in the dog. *Acta Physiol. Pol.* 1986, 37, 227-231.
- Gromysz H., Karczewski W.A. Jernajczyk U. Motor nucleus of the Vth nerve and the control of breathing. Breuer-Hering reflexes and apneustic breathing. *Acta Physiol. Pol.* 1990, 41, 4-6, 147-155.
- Guyenet P.G., Young B.S. Projections of nucleus paragigantocellularis lateralis to locus coeruleus and other structures in rat. *Brain Res.* 1987, 406, 171-184.
- Han J-N., Gayan-Ramirez G., Megirian D., Decramer M. Contribution of the parasternal intercostals to inspiratory rib elevation in dogs. *Respir. Physiol.* 1994, 97, 13-24.
- Hess C.W., Mills K.R., Murray N.M.F. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J. Physiol (London).* 1987, 388, 397-419.
- Hilaire G., Monteau R. Activité des motoneurones phréniques au cours de la polypnée thermique ou hypocapnique. *J. Physiol. (Paris)* 1974, 68, 193-203.
- Hilaire G., Monteau R. Connexions entre les neurones inspiratoire bulbaires et les motoneurones phréniques et intercostaux. *J. Physiol. (Paris)* 1976, 72, 987-1000.
- Hilaire G., Khatib M., Monteau R. Spontaneous respiratory activity of phrenic and intercostal Renshaw cells. *Neurosci. Lett.* 1983, 43, 97-101.

- Holaday J.W., Faden A.I. Naloxone acts at central opiate receptors to reverse hypotension, hypothermia and hypoventilation in spinal shock. *Brain Res.* 1980, 189, 295-299.
- Holtman J.R.Jr., Norman W.P., Gillis R.A. Projections from the raphe nuclei to the phrenic motor nucleus in the cat. *Neurosci. Lett.* 1984, 44, 105-111.
- Holtman J.R.Jr., Dick T.E., Berger A.J. Involvement of serotonin in the excitation of phrenic motoneurons evoked by stimulation of the raphe obscurus. *J. Neurosci.* 1986, 6, 1185-1193.
- Holtman J.R.Jr., Dick T.E., Berger A.J. Serotonin-mediated excitation of recurrent laryngeal and phrenic motoneurons evoked by stimulation of the raphe obscurus. *Brain Res.* 1987, 417, 12-20.
- Holtman J.R., Jr., Vascik D.S., Maley B.E. Ultrastructural evidence for serotonin-immunoreactive terminals contracting phrenic motoneurons in the cat. *Exp. Neurol.* 1990, 109, 269-272.
- Horner R.L. Kozar L.F. Kimoff R.J. E.A. Phillipson Effects of sleep on the tonic drive to respiratory muscle and the threshold for rhythmic generation in the dog. *J. Physiol. (London)*. 1994, 474, 525-537.
- Hoskin R.W., Duffin J. Excitation of upper cervical inspiratory neurons by inspiratory neurons of the nucleus retroambigualis in the cat. *Exp. Neurol.* 1987 a, 98, 404-417.
- Hoskin R.W., Duffin J. Excitation of upper cervical inspiratory neurons by inspiratory neurons of the nucleus tractus solitarius in the cat. *Exp. Neurol.* 1987 b, 95, 126-141.
- Hoskin R.W., Federko L., and Duffin J. Projections from upper cervical inspiratory neurons to thoracic and lumbar expiratory motor nuclei in the cat. *Exp. Neurol.* 1988, 99, 544- 545.
- Hultborn H., Malmsten J. Changes in segmental reflexes following chronic spinal cord hemisection in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 1983, 119, 405-422.
- Huszczuk A. A respiratory pump controlled by phrenic nerve activity. *J. Physiol. (London)*, 1970, 210, 183-184.
- Janczewski W. Aktywność oddechowa po rozszczepieniu pnia mózgu rola skrzyżowanych połączeń neuronalnych. *Praca doktorska* 1993.
- Janczewski W.A., Karczewski W.A. Respiratory effects of pontine, medullary and spinal cord midline sections in the rabbit, *Respir. Physiol.* 1984, 57, 293-305.
- Jansco G., Kiraly E. Distribution of chemosensitive primary sensory afferents in the central nervous system of the rat. *J. Comp. Neurol.* 1980, 190, 781-792.

- Jiang C., Lipski J. Extensive monosynaptic inhibition of ventral respiratory group neurons by augmenting neurons in the Bötzing complex in the cat. *Exp. Brain Res.* 1990, 81, 639-648.
- Jiang C., Shen E. Synaptic connection between monoaminergic terminals and intercostal respiratory motoneurons in cats. *Acta Physiol. Sinica.* 1985, 37, 479-485.
- Jiang C., Shen E. Respiratory neurons in the medulla of the rabbit: distribution, discharge patterns and spinal projections. *Brain Res.* 1991, 541, 284-292.
- Jiang C., Gao L., Shen E., Wei J.Y. Respiration related in the region of the nucleus tractus solitarius of the rabbit. *Brain Res.* 1986, 377, 190-193.
- Johnson S.M., Smith J.C., Funk G.D., Feldman J.L. Pacemaker behavior of respiratory neurons in medullary slices from neonatal rat. *J. Neurophysiol.* 1994, 72, 2598-2608.
- Kaada B.R. Cingulate posterior orbital anterior insular and temporal pole cortex. Handbook of Physiology. Sec. I. Neurophysiology II. *Am. J. Physiol.* 1960, 2, 1345-1372.
- Kalia M. Anatomical organization of central respiratory neurons. *Annu. Rev. Physiol.* 1981, 43, 105-120.
- Kalia M., Richter D. Morphology of physiologically identified slowly adapting lung stretch receptor afferents stained with intra-axonal horseradish peroxidase in the nucleus of the tractus solitarius of the cat. I. A light microscopic analysis. *J. Comp. Neurol.* 1985, 241, 503-520.
- Kalia M., Sullivan J.M. Brainstem projections of sensory and motor components of the vagus nerve in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1982, 211, 248-265.
- Karczewski W.A., and Gromysz H. The significance of species differences in respiratory neurophysiology - the split-brainstem preparation. *Experientia (Basel).* 1982, 38, 826-827.
- Karczewski W.A., Karczewska E., Rycembel Z. Thermal polypnea: responses of phrenic nerve activity to hyperthermia and hyperventilation. *IRCS Med. Sci.* 1973, 12, 1-10.
- Karczewski W.A., Budzińska K., Gromysz H., Herczyński R., Romaniuk J.R. Some responses of the respiratory complex to stimulation of its vagal and mesencephalic inputs. W: *Respiratory Centers and Afferent Systems* (ed. B. Duron). 1976, vol. 59, pp. 107-115. INSERM, Paris.
- Karczewski W.A., Budzińska K., Głowicki K., Malinowska M., M.Ryba. The respiratory responses to magnetic stimulation of the cortex in sedated and anaesthetized baboons. *J. Physiol.(London).* 1991, 438, 36.

Kasicki S., Korczyński R., Romaniuk J.R., Sławińska U. Two locomotor strips in the diencephalon on thalamic cats. *Acta Neurobiol. Exp.* 1991, 51, 137-143.

Kitamura S., Nagase Y., Chen K., Shigenaga Y. Nucleus ambiguus of the rabbit: cytoarchitectural subdivision and myotopical and neurotopical representations. *Anatomical Record.* 1993, 237, 109-123.

Koepchen H.P., Lazar H., Borchet J. On the role of nucleus infrasolitarius in the determination of respiratory periodicity. *Proc, IUPS*, 1974, 11, 81.

Koepchen H.P., Lazar H., Klussendorf D., Hukuhara T. Functional properties of medullary apneustic states and genesis of respiratory rhythm. *Proc XXIXth Int Congr. Physiol. Sci., Sydney.* 1983, 15, 245.

Kooy D van der, Koda L.Y., McGinty J.F., Gerfen C.R., Bloom F.E. The organization of projections from the cortex, amygdala, hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in the rat. *J. Comp. Neurol.* 1984, 224, 1-24.

Kubin L. Rola przyśrodkowych struktur dolnej części rdzenia przedłużonego w odruchu z chemoreceptorów tętnicznych i rytmogenezie oddychania. *Praca doktorska*, 1983.

Kubin L., Davies R.O. Central pathways of pulmonary and airway vagal afferents. W: *Regulation of breathing*. Dempsey J.A., Pack A.I. (eds.) N.Y., Basel, Hong Kong, Marcel Dekker, 1995, vol. 79, 219-284.

Kubin L., Lipski J., Trzebski A. Respiratory rhythmicity in a split medulla preparation in the cat. *Exp. Neurol.* 1987, 96, 720-726.

Kumaido K. Studies on the respiratory control mechanism of medullary raphe nuclei and their serotonergic system. *No to Shinkei-Brain and Nerve.* 1988, 40, 929-938.

Lalley P.M. Responses of phrenic motoneurons of the cat to stimulation of medullary raphe nuclei. *J. Physiol. (London)* 1986a, 380, 349-371.

Lalley P.M. Serotonergic and non-serotonergic responses of phrenic motoneurons to raphe stimulation in the cat. *J. Physiol. (London)* 1986 b, 380, 373-385.

Lalley P.M., Benacka R., Bischoff A.M., Richter D.W. Nucleus raphe obscurus evokes 5-HT-1A receptor-mediated modulation of respiratory neurons. *Brain Res.* 1997, 747, 156-159.

Langendorff O., Nitschmann R., Witzack H. Studien über die Innervation der Atembewegungen. II. Über ungleichzeitige Tätigkeit beider Zwerchfellshälften. *Arch. Anat. Physiol. Leipzig (Physiol Abt)*, 1881, 78-81.

Lawson E.E., Richter D.W., Czyżyk-Krzeska M.F., Bischoff A., Rudesill R.C. Respiratory neuronal activity during apnea and other breathing patterns induced by laryngeal stimulation. *J. Appl. Physiol.* 1991, 70, 2742-2749.

LeBars P., Duron B. Are the external and internal intercostal muscles synergist or antagonist in the cat?. *Neurosci. Lett.* 1984, 51, 383-386.

Leibstein A.G., Willenberg I.M., Dermietzel R. Morphology of the medullary chemosensitive fields. 1. Mapping of the neuronal matrix by a horseradish peroxidase technique. *Pflügers Arch.* 1981, 391, 226-230.

Lewis L.J., Brookhart J.M. Significance of the crossed phrenic phenomenon. *Am. J. Physiol.* 1951, 166, 241-254.

Lin R.J., Gong O.L., Li P. Convergent inputs to neurones in the nucleus paragigantocellularis lateralis in the cat. *NeuroReport.* 1991, 2, 281-284.

Lind F., Hesser C.M. Breathing pattern and lung volumes during exercise. *Acta Physiol. Scand.* 1984, 120, 123-129.

Lindsey B.G., Segers L.S., Shannon R. Functional associations of ventral respiratory group neurons with midline and contralateral respiratory modulated brainstem neurons. *Soc. Neurosci. Abstr.* 1987 a, 13, 1586.

Lindsey B.G., Hernandez Y.M., Morris K.F., Shannon R. Functional connectivity between brain stem midline neurons with respiratory-modulated firing rates. *J. Neurophysiol.* 1992, 67, 890-904.

Lindsey B.G., Segers L.S., Morris K.F., Hernandez Y.M., Saporta S., Shannon R. Distributed actions and dynamic associations in respiratory-related neuronal assemblies of the ventrolateral medulla and brain stem midline: evidence from spike train analysis. *J. Neurophysiol.* 1994, 72, 1830-1851.

Lipski J., Duffin J. An electrophysiological investigation of propriospinal inspiratory neurons in the upper cervical cord of the cat. *Exp. Brain Res.* 1986, 61, 625-637.

Lipski J., and Merrill E.G. Electrophysiological demonstration of the projection from expiratory neurones in rostral medulla to contralateral dorsal respiratory group. *Brain Res.* 1980, 197, 521-524.

Lipski J., Kubin L., Jodkowski J. Synaptic action of R_g neurons on phrenic motoneurons studied with spike-triggered averaging. *Brain Res.* 1983, 288, 105-118.

Lipski J., Fyffe R.E.W., Jodkowski J. Recurrent inhibition in the control of respiratory motoneurons W: Symposium on „*Neurogenesis of central respiratory rhythm*”, Bandol, September, 1984, 18-22.

Lipski J., Bektas K., Porter R. Short latency inputs to phrenic motoneurons from the sensorimotor cortex in the cat. *Exp. Brain Res.* 1986, 177, 1-11.

Lipski J., Ezure K., Wong She R.B. Identification of neurons receiving input from pulmonary rapidly adapting receptors in the cat. *J. Physiol. (London).* 1991, 443, 55-77.

Lissens M.A. Motor evoked potentials of the human diaphragm elicited through magnetic transcranial brain stimulation. *J. Neurol. Sciences*. 1994, 124, 204-207.

Loewy A.D., Burton H. Nuclei of the solitary tract efferent projections to the lower brain stem and spinal cord of the cat. *J. Comp. Neurol.* 1978, 181, 421-449.

Lovick T.A. Projections from the diencephalon and mesencephalon to nucleus paragigantocellularis lateralis in the cat. *Neurosci.* 1985, 14, 853-861.

Lowry T.F., Forster H.V., Pan L.G., Ohtake P.J., Epstein I., Korducki M.J., Franciosi R.A. Effect on breathing of ventral medullary surface cooling in neonatal goats. *J. Appl. Physiol.* 1996, 80, 1949-1957.

Lundberg A. Supraspinal control of transmission in reflex paths to motoneurons and primary afferents. W: *Progress in Brain Research*, Karger, Basel, 1966, vol.12, 197-219.

Lydic R., and Orem J. Respiratory neurones of the pneumotaxic center during sleep and wakefulness. *Neurosci. Lett.* 1979, 15, 187-192.

Lucier G.E., Sessle B.J. Presynaptic excitability changes induced in the solitary tract endings of laryngeal primary afferents by stimulation of nucleus raphe magnus and locus coeruleus. *Neurosci. Lett.* 1981, 26, 221-226.

Macefield G., Gandevia S.C. The cortical drive to human respiratory muscles in the awake state assessed by premotor cerebral potentials. *J. Physiol. (London)*. 1991, 439, 545-558.

Marks J.D., Frysinger R.C., Harper R.M. State-dependent respiratory depression elicited by stimulation of orbital frontal cortex. *Exp. Neurol.* 1987, 95, 714-729.

Marino P.L., Davies R.O., Pack A.I. Responses of I-beta neurons to increases in the rate of lung inflation. *Brain Res.* 1981, 219, 289-305.

Maskill D., Murphy K., Mier A., Owen M., Guz A. Motor cortical representation of the diaphragm in man. *J. Physiol.* 1991, 443, 105-121.

Massion J., Meulders M., Colle J. Fonction posturale des muscles respiratoires. *Arch. Int. Physiol. Biochim.* 1960, 68, 314-326.

Matsumoto S., Yamasaki M., Kanno T., Nagayama T., Shimizu T. Pulmonary C-fibers do not play a role in ammonia-induced brief tachypnea in the rabbit. *Japan. J. Physiol.* 1992, 42, 377-388.

McCrimmon D.R., Speck D.F., Feldman J.L. Role of the ventrolateral region of the nucleus of the tractus solitarius in processing respiratory afferent input from vagus and superior laryngeal nerves. *Exp. Brain Res.* 1987, 67, 449-459.

Megirian D., Polland M.J., Sherrey J.H. The labile respiratory activity of rib cage muscles of the rat during sleep. *J. Physiol. (London)*. 1987, 389, 99-110.

Merrill E.G. The lateral respiratory neurons of the medulla. Their associations with nucleus ambiguus, nucleus retroambigualis, the spinal accessory nucleus and the spinal cord. *Brain Res.* 1970, 24, 11-28.

Merrill E.G. Finding a respiratory function for the medullary respiratory neurons. W: *Essays on the Nervous System*, edited by R. Bellairs and E.G. Gray. Oxford, UK: Clarendon, 1974, 451-486.

Merrill E.G. Is there reciprocal inhibition between medullary inspiratory and expiratory neurons? In C. von Euler & Lagercratz (eds), *Central Nervous Control Mechanisms in Breathing*, (Wenner-Gren Centre Int Symp Series, vol 32), 1979, 239-254, Pergamon.

Merrill E.G. Where are the real respiratory neurons? *Fed. Proc.* 1981, 40, 2389-239

Merrill E.G., Fedorko L. Monosynaptic inhibition of phrenic motoneurons: a long descending projection from Bötzingner neurons. *J. Neurosci.* 1984, 4, 2350-2553.

Merrill E.G., Lipski J. Inputs to intercostal motoneurons from ventrolateral medullary respiratory neurons in the cat. *J. Neurophysiol.* 1987, 57, 1837-1853.

Merrill E.G., Lipski J., Kubin L., Fedorko L. Origin of the expiratory inhibition of nucleus tractus solitarius inspiratory neurones. *Brain Res.* 1983, 263, 43-50.

Merton P.A. Morton H.B. A magnetic stimulator for the human motor cortex. *J. Physiol. (London)*. 1986, 381, 10.

Meessen H., Olszewski J. *Architectonic atlas of the rhombencephalon of the rabbit*. ed. S. Kriger, Basel, New York, 1949.

Miller A.D., Nonaka S. Bötzingner expiratory neurons may inhibit phrenic motoneurons and medullary inspiratory neurons during vomiting. *Brain Res.* 1990, 521, 352-354.

Miller A.D., Yates B.J. Evaluation of role upper cervical inspiratory neurons in respiration, emesis and cough. *Brain Res.* 1993, 606, 143-147.

Miller A.D., Ezure K., Suzuki I. Control of abdominal muscles by brain stem respiratory neurons in the cat. *J. Neurophysiol.* 1985, 54, 155-167.

Millhorn D.E. Stimulation of raphe (obscurus) nucleus causes long-term potentiation of phrenic nerve activity in cat. *J. Physiol. (London)* 1986, 381, 169-179.

Millhorn D.E., Eldridge F.L., Waldrop T.G. Effects of medullary area i_{10} cooling on respiratory responses to chemoreceptor inputs. *Respir. Physiol.* 1982, 49, 23-39.

Mills G.H., Kyroussis D., Hamnegard C.H., Wragg S., Moxham J., Green M. Unilateral magnetic stimulation of the phrenic nerve. *Thorax* 1995, 50, 1162-1172.

- Mitchell R.A., Loeschcke H.H., Massion W.H., Severinghaus J.W. Respiratory responses mediated through superficial chemosensitive areas on the medulla. *J. Appl. Physiol.* 1963, 18, 523-533.
- Moltke E., Skouby A.P. The influence of tonic neck reflex on the activity of some muscles of the trunk in patients with asthma and emphysema *Acta Medica Scand.* 1963, 173, 299-305.
- Monteau R., Hilaire G. Activité des neurones respiratoires bulbaires pendant la polypnée thermique. *J. Physiol. (Paris)* 1975, 71, 301a.
- Monteau R., Hilaire G. Recyclage de l'inspiration et polypnée obtenus par stimulation électrique de l'hypothalamus. *J. Physiol. (Paris)* 1977, 73, 1057-1080.
- Monteau R., Hilaire G. Spinal respiratory motoneurons. *Progress in Neurobiology*, 1991, 37, 83-144.
- Monteau R., Morin D., Hennequin S., Hilaire G. Differential effects of serotonin on respiratory activity of hypoglossal and cervical motoneurons: an in vitro study on the newborn rat. *Neurosci. Lett.* 1990, 111, 127-132.
- Mori S. Contribution of postural muscle tone to full expression of posture and locomotor movements: multifaceted analyses of its setting brainstem-spinal cord mechanisms in the cat. *Japan. J. Physiol.* 1989, 39, 785-809.
- Mori S., Kawahara K., Sakamoto T., Aoki M., Tomiyama T. Setting and resetting of level of postural muscle tone in decerebrate cat by stimulation of brain stem. *J. Neurophysiol.* 1982, 48, 737-748.
- Morin D., Hennequin S., Monteau R., Hilaire G. Depressant effect of raphe stimulation on inspiratory activity of the hypoglossal nerve: in vitro study in the newborn rat. *Neurosci. Lett.* 1990, 116, 299-303.
- Murphy K., Mier A., Adams L., Guz A. Putative cerebral cortical involvement in the ventilatory response to inhaled CO₂ in conscious man. *J. Physiol. (London)*. 1990, 420, 1-18.
- Naida A.M., Ghosh T.K., Mathew O.P. Airway protective reflex elicited by laryngeal ammonia: role of C-fiber afferents. *Respir. Physiol.* 1996, 103, 11-17.
- Nakazono Y., Aoki M. Excitatory connections between upper cervical inspiratory neurons and phrenic motoneurons in cats. *J. Appl. Physiol.* 1994, 77, 679-683.
- Nattie E.E., Li A. Fluorescent location of RVML kainate microinjections that alter the control of breathing. *J. Appl. Physiol.* 1990, 68, 1157-1166.
- Nattie E.E., Li A., St John W.M. Lesions in retrotrapezoid nucleus decrease ventilatory output in anesthetized or decerebrate cats. *J. Appl. Physiol.* 1991, 71, 1364-1375.

Nattie E.E., Mills J.W., Ou L.C., St John W.M. Kainic acid on the rostral ventrolateral medulla inhibits phrenic output and CO₂ sensitivity. *J. Appl. Physiol.* 1988, 65, 1525-1534.

Nesland R.S., Plum F. Subtypes of medullary respiratory neurons. *Exp. Neurol.* 1965, 12, 337-348.

Newsom Davis J., Plum F. Separation of descending spinal pathways to respiratory motoneurons. *Exp. Neurol.* 1972, 34, 78-94.

Ninane V., De Cramer M., De Troyer A. Coupling between triangularis sterni and parasternals during breathing dogs. *J. Appl. Physiol.* 1986, 61, 539-544.

Nunez-Abades P.A., Pasaro R., Bianchi L. Study of the topographical distribution of different populations of motoneurons within rat's nucleus ambiguus by means of four different fluorochromes. *Neurosci. Lett.* 1992, 135, 103-107.

Ogilvie M.D., Gottschalk A., Anders K., Richter D.W., Pack A.I. A network model of respiratory rhythmogenesis. *J. Physiol. (London)*. 1992, 263, 962-975.

Oku Y., Tanaka I., Ezure K. Possible inspiratory off-switch neurones in the ventrolateral medulla of the cat. *NeuroReport* 1992, 3, 933-936.

Onai T., Miura M. Projections of supraspinal structures to the phrenic motor nucleus in cats studied by a horseradish peroxidase microinjection method. *J. Auton. Nerv. Sys.* 1986, 16, 61-77.

Onimaru H., Homma I. Respiratory rhythm generator neurons in medulla of brainstem-spinal cord preparation from newborn rat. *Brain Res.* 1987, 403, 380-384.

Onimaru H., Arata A., Homma I. Primary respiratory rhythm generator in the medulla of brainstem-spinal cord preparation from the newborn rat. *Brain Res.* 1988, 445, 314-324.

Onimaru H., Arata A., Homma I. Firing properties of respiratory rhythm generating neurons in the absence of synaptic transmission in rat medulla in vitro. *Exp. Brain Res.* 1989, 76, 530-536.

Onimaru H., Homma I., Iwatsuki K. Excitation of inspiratory neurons by pre-inspiratory neurons in rat medulla in vitro. *Brain Res. Bull.* 1992, 29, 879-882.

Orem J. Neural basis of behavioural and state-dependent control of breathing. W: *Clinical Physiology of sleep*. Lydic R., Biebuyck J.F. (eds) Am. Physiol. Soc. Bethesda USA, 1986, 79-96.

Orem J., Netick A. Behavioral control of breathing in the cat. *Brain Res.* 1986, 238, 238-253.

- Otake K., Sasaki H., Ezure K., Manabe M. Axonal projections from Bötzinger expiratory neurons to contralateral ventral and dorsal respiratory groups in the cat. *Exp. Brain Res.* 1988, 72, 167-177.
- Palisses R., Persegol L., Viala D. Evidence for respiratory interneurons in the C3-C5 cervical spinal cord in the decorticate rabbit. *Exp. Brain Res.* 1989, 78, 624-632.
- Pantaleo T., Corda M. Respiratory-related neurons in the medial nuclear complex of the solitary tract of the cat. *Respir. Physiol.* 1986, 64, 135-148.
- Pearce R.A., Stornetta R.L., Guyenet P.G. Retrotrapezoid nucleus in the rat. *Neurosci. Lett.* 1989, 101 138-142.
- Phillipson E.A., Bowes G. Control of breathing during sleep. W: *Handbook of Physiology. Section 3. The Respiratory System.* Vol.II. Control of Breathing, part 2. Washington, DC: Am. Physiol. Soc. 1986.
- Pierrefiche O., Foutz A.S., Champagnat J., Denavit-Saubie M. The bulbar network of respiratory neurons during apneusis induced by a blockade of NMDA receptors. *Exp. Brain Res.* 1992, 89, 623-639.
- Pilowsky P.M., de Castro D., Llewellyn-Smith I., Lipski J., Voss M.D. Serotonin immunoreactive boutons make synapses with feline phrenic motoneurons. *J. Neurosci.* 1990, 10, 1091-1098.
- Pleschka K. Der einfluss der temperatur auf die elektrische activität des nervus phrenicus. *Pflügers Arch.* 1967, 308, 357-381.
- Pleschka K., Wang S.C. The activity of respiratory neurons before and during panting in the cat. *Pflügers Arch.* 1975, 353, 303-315.
- Planche D. Effects de la stimulation du cortex cerebral sur l'activite du nerf phrenique. *J. Physiol. (Paris).* 1972, 215, 1119-1121.
- Pokorski M., Gromysz H. Trigeminal motor nucleus and pontine respiratory regulation. W: *Modeling and Control of Ventilation.* S.J.G. Semple, L. Adams, B. J. Wipp (eds.). Plenum Press, New York, 1995, 59-62.
- Pokorski M., Gromysz H. Involvement of the motor trigeminal nucleus in respiratory phase-switching in the cat. *Acta Neurobiol. Exp.* 1997, 57, 31-39.
- Polc P., Monnier M. An activating mechanism in the ponto-bulbar raphe system of the rabbit. *Brain Res.* 1990, 22, 47-61.
- Ramos G.J., Mendoza E.L. On the integration of respiratory movements. II. The integration at spinal level. *Acta Physiol. Lat-Am.* 1959, 9 257-266.

Remmers J.E. Inhibition of inspiratory activity by intercostal muscle afferents. *Respir. Physiol.* 1970, 10, 358-383.

Remmers J.E. Extra-segmental reflexes derived from intercostal afferents: Phrenic and laryngeal responses. *J. Physiol. (London)* 1973, 233, 45-62.

Remmers J.E., Tsiaras W.G. Effects of lateral cervical cord lesions on the respiratory rhythm of anaesthetized decerebrate cats after vagotomy. *J. Physiol. (London)* 1973, 233, 63-74.

Remmers J.E., Baker Jr.J.P., Younes M.K. Graded inspiratory inhibition: The first stage of inspiratory „off-switching”. W: *Central Nervous Control Mechanisms in Breathing*. C. von Euler, H. Lagercrantz (eds.), Wenner-Gren Center Int Symp Series. Pergamon Press, Oxford. 1979, vol.32, 195- 201.

Richard C.A., Stremel R.W. Involvement of the raphe in the respiratory effects of gigantocellular area activation. *Brain Res.* 1990, 25, 19-23.

Richter D.W., Camerer H., Meesmann M., Rohrig N., Bischoff A. Studies on the synaptic interconnection between bulbar respiratory neurones of cats. *Pflügers Arch.* 1979, 380, 245-257.

Richter D.W., Ballantyne D., Remmers J.E. How is the respiratory rhythm generated? A model. *NIPS.* 1986, 1, 109-112.

Richter D.W., Ballanyi K., Schwarzacher S. Mechanisms of respiratory rhythm generation. *Curr. Opin. Neurol.* 1992, 2, 788-793.

Rikard-Bell G.C., Bystrzycka A.J., Nail B.S. Brainstem projections to the phrenic nucleus: an HRP study in the cat. *Brain Res. Bull.* 1984, 12, 469-477.

Rikard-Bell G.C., Bystrzycka E.K., Nail B.S. Cells of origin of corticospinal projections to phrenic and thoracic respiratory motoneurons in the cat as shown by retrograde transport of HRP *Brain Res. Bull.* 1985, 14, 39-47.

Rikard-Bell G.C., Tork I., Bystrzycka E.K. Distribution of corticospinal motor fibres within the cervical spinal cord with special reference to the phrenic nucleus: a WGA-HRP anterograde transport study in the cat. *Brain Res.* 1986, 379, 75-83.

Rimmer K.P., Ford G.T., Whitelaw W.A. Interaction between postural and respiratory control of human intercostal muscles. *J. Appl. Physiol.* 1995, 79, 1556-1561.

Road J.D., West N.H., Vliet B.N. Van. Ventilatory effects of stimulation of phrenic afferents. *J. Appl. Physiol.* 1987, 63, 1063.

Robertson C.H., Foster G.H., Johnson R.L. The relationship of respiratory failure to the oxygen consumption of lactate production by and distribution of blood flow among respiratory muscles during increasing inspiratory resistance. *J. Clin. Invest.* 1977, 59, 31-42.

- Romaniuk J.R., Budzińska K. Effects of a midsagittal lesion of the rabbit medulla. II. Vagal modulation of respiratory activity. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1985, 21, 499-505.
- Romaniuk J.R., Bruce E.N. The role of midline ventral medullary structures in generation of respiratory motor high frequency oscillations. *Brain Res.* 1991, 565, 148-153.
- Romaniuk J.R., Kasicki S., Borecka U. The Breuer-Hering reflex at rest and during electrically induced locomotion in decerebrate cat. *Acta Neurobiol. Exp.* 1986, 46, 141-151.
- Salmoiraghi G.C., Burns B.D. Notes on mechanism of rhythmic respiration. *J. Neurophysiol.* 1960, 23, 14.
- Sant'Ambrogio G., Widdicombe J.G. Respiratory reflexes acting on the diaphragm and inspiratory intercostal muscles of the rabbit. *J. Physiol. (London)*. 1965, 180, 766-779.
- Sant'Ambrogio G., Decandia M., Provini L. Diaphragmatic contribution to respiration in the rabbit. *J. Appl. Physiol.* 1966, 21, 843-847.
- Sant'Ambrogio G., Miani E., Camporesi E., Pizzini G. Ventilatory response to hypercapnia in phrenicotomized rabbits and cats. *Respir. Physiol.* 1970, 10, 236-248.
- Sasaki S., Uchino H. An electrophysiological demonstration of axonal projections of single ventral inspiratory neurons to the phrenic nucleus of the cat. *Brain Res.* 1995, 701, 108-116.
- Sessle B.J., Ball G.J., Lucier G.E. Suppressive influences from periaqueductal gray and nucleus raphe on respiration and related reflex activities and on solitary tract neurons, and effect of naloxone. *Brain Res.* 1981, 216, 145-161.
- Schwarzacher S.W., Wilhem K., Anders K., Richter D.W. The medullary respiratory network in the rat. *J. Physiol. (London)*. 1991, 435, 631-644.
- Schlaefke M.E. Central chemosensitivity: a respiratory drive. *Rev Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1981, 90, 171-224.
- Sears T.A. The respiratory motoneuron and apneusis. *Fed. Proc.* 1977, 36, 2412-2420.
- Sears T.A., Berger A.J., Phillipson E.A. Reciprocal tonic activation of inspiratory and expiratory motoneurons by chemical drives. *Nature* 1982, 299, 728-730.
- Sieck G.C., Harper R.M. Pneumotaxic area neuronal discharge during sleep-waking states in the cat. *Exp. Physiol.* 1980, 67, 79-102.
- Smith J.C., Morrison D.E., Ellenberger H.H., Otto M.R., Feldman J.L. Brainstem projections to the major respiratory neuron populations in the medulla of the cat. *J. Comp. Neurol.* 1989, 281, 69-96.

- Smith J.C., Ellenberger H.H., Ballanyi K., Richter D.W., Feldman J.L. Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science Wash.* 1991, 254, 726-729.
- Sokołowska B., Budzińska K., Pokorski M. Elektromiogram przepony i wzorzec oddechowy po jednostronnym i obustronnym częściowym odnerwieniu przepony u kota. *Pulmonol. Alergol. Pol.* 1997, 65, 500-507.
- Speck D.F. Supraspinal involvement in the phrenic to phrenic inhibitory reflex. *Brain Res.* 1987, 414, 169-172.
- Speck D.F., Feldman J.L. The effects of microstimulation and microlesions in the ventral and dorsal respiratory groups in medulla of cat. *J. Neurosci.* 1982, 2, 744-757.
- Speck D.F., Revelette W.R. Excitation of dorsal and ventral respiratory group neurons by phrenic nerve afferents. *J. Appl. Physiol.* 1987, 62, 946-951.
- Speck D.F., Webber J.R. Thoracic dorsal rhizotomy in the anesthetized cat: maintenance of apneic breathing. *Respir. Physiol.* 1979, 38, 347-357.
- Stradling J.R., Kozar L.F., Dark J., Kirby T., Andrey S.M., Phillipson E.A. Effect of acute diaphragm paralysis on ventilation in awake and sleeping dog. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987, 136, 633-637.
- Strohl K.P., Mead J., Banzett R.B., Loring S.H., Kosch P.C. Regional differences in abdominal muscle activity during various maneuvers in humans. *J. Appl. Physiol. Respirat Environ Exercise Physiol* 1981, 51, 1471-1476.
- St. John W.M. Integration of peripheral and central chemoreceptor stimuli by pontine and medullary respiratory centers. *Fed. Proc.* 1977, 36, 2421-2427.
- St. John W.M. Differential alteration by hypercapnia and hypoxia of the apneustic respiratory pattern in decerebrate cats. *J. Physiol. (London)* 1979, 287, 467-491.
- St. John W.M. Independent, bilateral sites for ventilatory neurogenesis. W: J.L. Feldman, A.J. Berger (eds) *Central Neural Production of Periodic Respiratory Movements*, (Proc Int Symp, Lake Bluff, Illinois, April 1982), 1982, 167-168.
- St. John W.M. Independent brain stem sites for ventilatory neurogenesis. *J. Appl. Physiol. Respirat Environ Exercise Physiol.* 1983, 55, 433-439.
- St. John W.M., Glasser R.L., King R.A. Apneustic breathing after vagotomy in cats with chronic pneumotaxic center lesions. *Respir. Physiol.* 1971, 12, 239-250.
- St. John W.M., Bartlett Jr.D., Knuth K.V., Hwang J.C. Brain stem genesis of automatic ventilatory patterns independent of spinal mechanisms. *J. Appl. Physiol. Respirat Environ Exercise Physiol.* 1981, 204-210.

- Taber E. The cytoarchitecture of the brainstem of the cat. Brain stem nuclei of cat. *J. Comp. Neurol.* 1961, 116, 27-52.
- Van Bockstaele E.J., Pieribone V.A., Aston-Jones G. Diverse afferents converge on nucleus paragigantocellularis in the rat ventrolateral medulla: retrograde and anterograde tracing studies. *J. Comp. Neurol.* 1989, 290, 561-584.
- Van Bockstaele E.J., Akaoka H., Aston-Jones G. Brainstem afferents to the rostral (juxtafacial) nucleus paragigantocellularis: integration of exteroceptive interoceptive sensory inputs in the ventral tegmentum. *Brain Res.* 1993, 603, 1-18.
- Viala D., Freton E. Evidence for respiratory and locomotor pattern generators in the rabbit cervicothoracic cord and for their interactions. *Exp. Brain Res.* 1983, 49, 247-256.
- Voss M.D., DeCastro D., Lipski J., Pilowsky P.M., Jiang C. Serotonin immunoreactive boutons form close appositions with respiratory neurons of the dorsal respiratory group in the cat. *J. Comp. Neurol.* 1990, 295, 208-218.
- Wang S.C., Ngai S.H., Frumin M.J. Organization of central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat: genesis of normal respiratory rhythmicity. *Am. J. Physiol.* 1957, 190, 333-342.
- Webber C.L., Pleschka K. Respiratory effects of high cervical cord cold blockade on efferent vagal and phrenic discharges in the rabbit. *Pflügers Arch.* 1984, 402, 10-17.
- Whitelaw W.A., Ford G.T., Rimmer K.P., De Troyer A. Intercostal muscles are used during rotation of the thorax in humans. *J. App. Physiol.* 1992, 72, 1940-1944.
- Whitelaw W.A., Feroah T., McMillan S. Characterization of inspiratory intercostal activity (Abstract). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985, 131, 304.
- Yen C.T., Hwang J.C. Control of phrenic nerve activity and blood pressure by the medullary raphe nuclei in cats. *Proc. Nat. Sci. Coun. Rep. of China.* 1989, 13, 89-96.
- Zhang W.Q., Liu L. Effects on respiratory rhythmicity by lesion or focal block in ventromedial region of nucleus facialis. *Acta Physiol. Sinica.* 1991, 43, 499-503.

STRESZCZENIE

Celem badań, wykonanych na modelu zwierzęcym, było określenie udziału struktur neuronalnych ośrodkowego układu nerwowego w generacji i modulacji wzorca oddechowego oraz poznanie niektórych właściwości aktywności oddechowej nerwowej i ruchowej.

Badania wykonano na różnych gatunkach zwierząt jak koty, króliki, psy i mały, zastosowano techniki rejestracji aktywności neuronalnej, nerwowej i mięśniowej. Jako metody wywoływania zmian w badanych parametrach zastosowano punktową blokadę przez oziębienie, blokadę farmakologiczną, lezje chirurgiczne określonych rejonów opuszki, oraz stymulację elektryczną nerwów, struktur opuszki i rdzenia kręgowego i nieinwazyjną stymulację magnetyczną.

Stwierdzono, że struktury neuronalne, opisane jako *rejon bezdechu*, leżące ponad strefami chemowrażliwymi w brzuszno-bocznej części górnej opuszki tworzą niezbędną część ośrodkowych połączeń generujących ruchy oddechowe. Rolę taką przypisano jądro okołowielkokomórkowemu bocz-nemu, nucleus paragigantocellularis lateralis, NPGL, które posiada rozległe połączenia anatomiczne z innymi strukturami ośrodkowego układu nerwowego. Podobieństwa efektów otrzymanych w badaniach własnych z *rejonu bezdechu* i opisanych poprzednio dla strefy chemowrażliwej S na brzusznej powierzchni opuszki sugerują, że oba rejony mogą być częścią systemu chemowrażliwego. Natomiast różnice wskazują, że mogą one tworzyć różne poziomy czynnościowe tego systemu. Przy czym rejon NPGL integrowałby informację ze stref chemowrażliwych i innych obszarów oddechowych, a więc odgrywałby rolę nadrzędną dla generacji ruchów oddechowej.

W kompleksie Bötzingera, Böt.C., zawierającym neurony wydecho-we, zlokalizowanym grzbietowo w stosunku do *rejonu bezdechu*, uruchamiane są mechanizmy neuronalne hamujące czas trwania i amplitudę wdechu.

Rozgraniczenie anatomiczne skupisk neuronalnych na oddechową grupę grzbietową, DRG i oddechową grupę brzusznią, VRG, ma swój odpowiednik czynnościowy w regulacji czasu trwania i amplitudy aktywności wdechowej. Mechanizmy neuronalne zlokalizowane w DRG i środkowej części VRG odgrywają różną rolę w kontroli wzorca oddechowego.

DRG wydaje się być bardziej zaangażowane w mechanizm przełączający wdech na wydech, choć mechanizm ten nie jest ograniczony do tej struktury. Rejon DRG integruje informację przekazywaną nerwem błędnym. Wyłączenie niektórych rejonów DRG przez blokadę może znieść odruch inflacyjny nie wpływając na odruch deflacyjny i odwrotnie.

Środkowa część VRG, jądro przydwuznaczne, nucleus paraambiguus, NPA, gdzie znajdują głównie neurony wdechowe, bierze bardziej udział w kontroli intensywności motorycznej aktywności wdechowej utworzonej na poziomie ośrodkowym. Nie wydaje się jednak możliwe by którakolwiek wyodrębniona część DRG lub VRG odgrywała kluczową rolę w tworzeniu aktywności oddechowej.

Na podstawie efektów jednostronnych blokad wykonywanych w różnych strukturach opuszki stwierdzono, że cechą charakterystyczną generatora aktywności oddechowej jest bardzo wysoki stopień zabezpieczenia symetrii aktywności oddechowej. Symetria ta wynika z wielości połączeń na poziomie opuszki. W dalszych badaniach poświęconych określeniu właściwości czynnościowych generatora aktywności oddechowej w opuszce i rdzeniu kręgowym po rozszczepieniu pnia mózgu, stwierdzono, że podstawową właściwością preparatu rozszczepionego pnia mózgu jest przerwanie krzyżujących się wstępujących i zstępujących dróg nerwowych. W tych warunkach bardziej ujawniają się autonomiczne właściwości motoneuronów w rdzeniu kręgowym. Wraz ze stopniową eliminacją szlaków opuszkowych do motoneuronów przeponowych i mięśni międzyżebrowych zwiększa się ich zdolność do niezależnej generacji aktywności fazowej oraz wzrasta intensywność odruchów segmentalnych. Wynikiem lezji w linii środkowej opuszki jest pozbawienie opuszkowego generatora aktywności oddechowej znacznej komponenty aferentnej. Stwierdzono, że czuciowe drogi przebiegające w rdzeniu kręgowym są istotnym elementem ośrodkowego generatora wzorca oddechowego, prawdopodobnie przez wpływ na poziom pobudzenia neuronów oddechowych pnia mózgu. Poziom ten jest zróżnicowany dla motoneuronów wagalnych, przeponowych i międzyżebrowych.

Eliminacja połączeń między skupiskami neuronów po obu stronach opuszki prowadzić może do asymetrii rytmu i amplitudy aktywności oddechowej nerwowej i ruchowej. Osłabiona lub zniesiona jest zależność między

neuronalnymi podgeneratorami aktywności oddechowej. Wzrasta rola wejść obwodowych i ośrodkowych w generacji aktywności oddechowej.

Motoneurony przeponowe pozbawione połączeń z neuronami znajdującymi się powyżej rdzenia kręgowego wykazują tylko potencjalną możliwość generacji fazowej aktywności i podporządkowują się rytmicznej aktywności tworzonej przez sieć interneuronów w rdzeniu kręgowym.

W rozważaniach nad udziałem struktur znajdujących się w linii środkowej opuszki w oddychaniu, należy wziąć pod uwagę system jąder szwu, struktury niesymetryczne. Jądra szwu są źródłem informacji tonicznej, która obok informacji fazowej jest istotna dla generacji aktywności oddechowej. Stwierdzono, że na poziomie opuszki system neuronów jąder szwu włącza się w kontrolę oddychania wywierając hamujący wpływ na fazową aktywność wdechową i stymulujący toniczną aktywność w mięśniach oddechowych służących między innymi funkcjom posturalnym. Interneurony znajdujące się w jądrze pasma samotnego, nucleus tractus solitarii, NTS, są jednym z elementów pośredniczących w modulacji aktywności oddechowej przez jądra szwu. Właściwa równowaga między fazową i toniczną aktywnością ruchową wydaje się generalnie konieczna do utrzymania rytmicznych ruchów.

Oddychanie zapewniające prawidłowy metabolizm organizmu, może być w pewnym zakresie regulowane zgodnie z wolą. Informacja związana z dowolną regulacją oddychania pochodzi z kory mózgowej. Jej udział w regulacji wzorca oddechowego oraz poziom integracji informacji korowej z automatycznym kontrolerem oddychania był przedmiotem następujących badań. Wyniki eksperymentów, w których stymulację magnetyczną stosowano w czasie gdy stan funkcjonalnego pobudzenia neuronów oddechowych był doświadczalnie zmieniany, przemawiają za istnieniem dwóch rodzajów połączeń kory mózgowej z mięśniami oddechowymi. Jeden, to droga bezpośrednia, oligosynaptyczna korowo-rdzeniowa do motoneuronów oddechowych w rdzeniu kręgowym i drugi, to droga pośrednia, wpływająca na mechanizmy kontrolujące oddychanie zlokalizowane na poziomie pnia mózgu.

Cykl oddechowy składa się z dwóch faz, wdechowej i wydechowej, których czas trwania jest ze sobą w dużym zakresie powiązany. W spokojnym oddychaniu faza czynną jest wdech, wydech natomiast jest bierny. Jednak wydechowe neurony opuszkowo-rdzeniowe stale wykazują fazową aktywność, a zatem w warunkach spokojnego oddychania motoneurony wydechowe w rdzeniu kręgowym są poddane aktywnemu hamowaniu. Na podstawie badań własnych stwierdzono, że w opuszcze istnieją rozległe mechanizmy

kontrolujące intensywność tonicznej i fazowej aktywności w mięśniach wydechowych, które działają niezależnie od kontroli aktywności wdechowej. Aktywność wydechowa pojawiająca się po punktowym zablokowaniu opuszki nie musi odzwierciedlać prawdziwej oddechowej funkcji, lecz reprezentować odhamowanie systemów neuronalnych przekazujących nieoddechowe funkcje mięśni wydechowych, takie jak kontrola postawy czy reakcje obronne, w których biorą udział mięśnie brzuszne i międzyżebrowe wewnętrzne.

Mechanizmy, będące przedmiotem badań w tej pracy, prowadzą do wytworzenia odpowiedniej wentylacji płucnej. Przepona jest głównym narządem wykonawczym i w wyniku jej skurczu powstaje około 2/3 objętości oddechowej. Natomiast udział różnych mięśni międzyżebrowych w oddychaniu pozostaje ciągle nie wyjaśniony do końca. Dotyczy to nie tylko mięśni międzyżebrowych zewnętrznych, których rola jest bardziej dyskusyjna, ale także mięśni międzyżebrowych przymostkowych, które w spokojnym oddychaniu zawsze wykazują aktywność zgodną z wdechem. Przeprowadzone badania wskazują na potencjalnie większe możliwości wentylacyjne mięśni międzyżebrowych zewnętrznych niż przymostkowych. Może to mieć znaczenie w mechanizmach kompensacyjnych niedomogi przepony. Aktualny udział mięśni międzyżebrowych w wentylacji jest wypadkową zapotrzebowań metabolicznych i behawioralnych organizmu.

Wykonane badania wskazują na kompleksową budowę systemu neuronalnej generacji i regulacji wzorca oddechowego oraz ruchowej aktywności oddechowej. Wykazano wysoki stopień zabezpieczenia symetrii aktywności oddechowej wynikający z wielości połączeń pomiędzy poszczególnymi skupiskami neuronów, a w szczególności połączeń skrzyżowanych. Na aktywność oddechową tworzoną w opuszcze i przekazywaną przez motoneurony w rdzeniu kręgowym do mięśni oddechowych wpływają mechanizmy związane z innymi niezbędnymi funkcjami organizmu jak mowa, utrzymanie postawy, poruszanie się i inne funkcje behawioralne, a także z czynnościami wynikającymi z wolnej woli, w których bierze udział aparat oddechowy. Mechanizmy które regulują te funkcje integrują się z aktywnością oddechową zarówno na poziomie ośrodkowym jak i rdzenia kręgowego, pozwalając na pewną niezależność systemów kontrolujących. Autonomia ta wynika ze zorganizowania szeroko pojętego neuronalnego kompleksu oddechowego w szereg lokalnych podgeneratorów aktywności oddechowej i mechanizmów integracyjnych obecnych na różnych poziomach układu nerwowego.

SUMMARY

This dissertation presents a neurophysiological investigation of the brain functions which control respiration. The aim of the study was to explore some specific features of the respiratory generator and to determine the contribution of neural structures for the modulation of the respiratory pattern and the motor output. Studies were performed on experimental animals using several neurophysiological methods.

The main findings are as follows:

The region of the nucleus paragigantocellularis lateralis in the medulla is crucially involved in the integration and transmission of the tonic information from the chemoreceptive sources. Different neuronal aggregates in the brain stem take part in the control of inspiratory amplitude and respiratory timing (Botzinger Complex), inspiratory off-switch mechanism (dorsal respiratory group) and transmission of the respiratory activity to the effectors (ventral respiratory group). Crossed ascending and descending pathways between the respiration-related neural structures are essential for the generation of the phasic inspiratory activity and can modulate the respiratory spinal reflexes. A potential ability of phrenic motoneurons to generate respiratory activity is revealed after the separation of the spinal cord from the brain stem. Separate external and parasternal intercostal muscles contribute to the inspiratory tidal volume in a determined range. The raphe nuclei system is involved in the regulation of the tonic inspiratory activity. Input from the motor cortex with respect to voluntary breathing is transmitted to the respiratory motoneurons by two pathways: directly and indirectly *via* brain stem respiratory neurones.

The study has shown that a complex neuronal system is involved in the generation and control of the respiratory pattern and the motor activity. The system subserves to maintain wide range of the respiratory output symmetry. The respiratory pattern centrally generated is influenced by mechanisms that control other functions of the organism which also engage the respiratory

apparatus. Integration of these inputs with the respiratory activity on both the central and spinal levels allows to form a precise pattern of the respiratory activity. Complexity of the respiratory controller provides for the creation of the respiratory activity which is adequate to current metabolic demands of the organism.

PODSTAWOWE PUBLIKACJE WYKORZYSTANE W ROZPRAWIE

1. K.Budzińska, C.von Euler, F.F.Kao, T.Pantaleo, Y.Yamamoto: Effects of graded focal cold block in the solitary and paraambiguous regions of the medulla in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 1985, 124, 317-328.
2. K.Budzińska, C.von Euler, F.F.Kao, T.Pantaleo, Y.Yamamoto: Effects of graded focal cold block in rostral areas of the medulla. *Acta Physiol. Scand.* 1985, 124, 329-340.
3. K.Budzińska, C.von Euler, F.F.Kao, T.Pantaleo, Y.Yamamoto: Release of expiratory muscle activity by graded focal cold block in the medulla. *Acta Physiol. Scand.* 1985, 124, 341-351.
4. K.Budzińska, J.R.Romaniuk: Effects of a midsagittal lesion of the rabbits medulla. I.Respiratory motoneuronal outputs. *Bull. Europ. Physiopath. Respir.* 1985, 21, 491-498.
5. K.Budzińska, J.R.Romaniuk: Phrenic reflexes in decerebrate and spinal rabbit. *Bull. Europ. Physiopath. Respir.* 1986, 22, 65-73.
6. K.Budzińska, A.F.DiMarco, G.Supiński: Inspiratory action of separate external and parasternal intercostal contraction. *J. Appl. Physiol.* 1989, 67, 1395-1400.
7. K.Budzińska, K.Głowicki, W.A.Karczewski, J.Kulesza and M.Ryba: The respiratory response to magnetic stimulation of the cortex in the unanaesthetized baboon. *Acta Neurobiol. Exp.* 1991, 51: 55-58.

8. K. Budzińska, J.R.Romaniuk: The role of raphe and tractus solitarius neuronal structures in the modulation of respiratory pattern in rabbits. *Acta Neurobiol. Exp.* 1995, 55: 155-64.
9. K. Budzińska: Respiratory effects of transcranial magnetic stimulation during quiet and during depressed breathing. (w przygotowaniu)