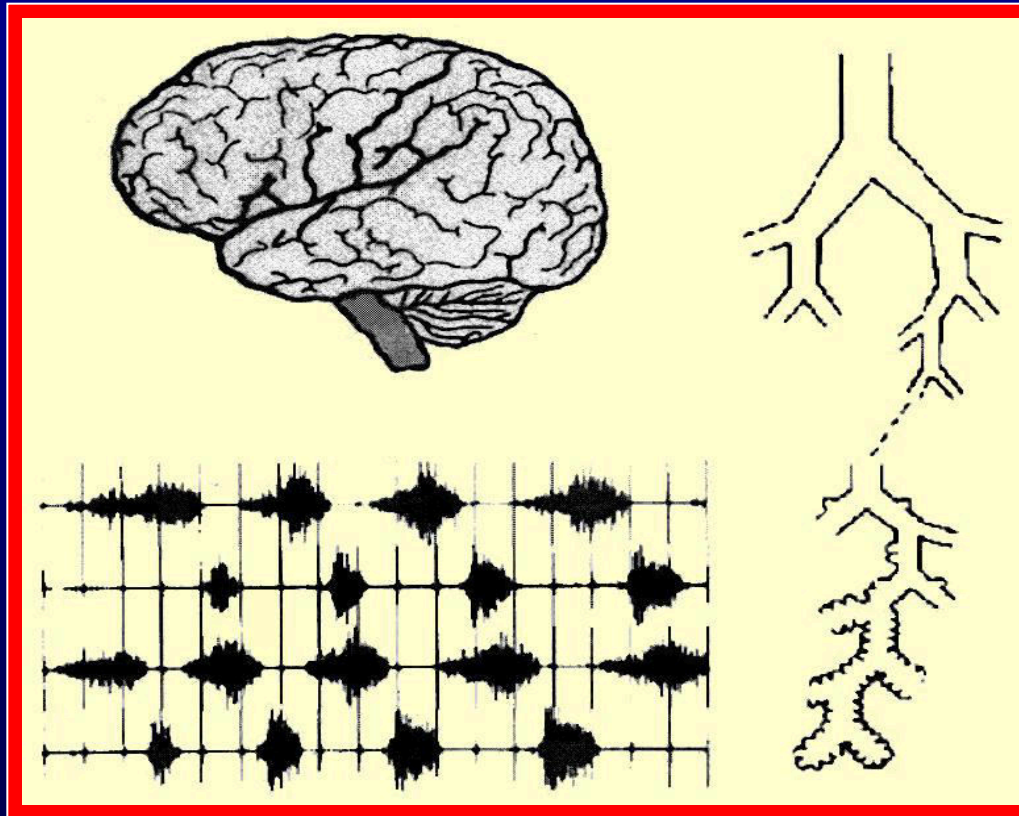


# NEURÓNOVÁ REGULÁCIA DÝCHANIA A REFLEXOV Z DÝCHACÍCH CIEST – NAŠE NÁLEZY A SMEROVANIE VÝSKUMU



Ján Jakuš, Michal Šimera, Ivan Poliaček

Jesseniova Lekárska fakulta Univerzity Komenského  
MARTIN  
2013

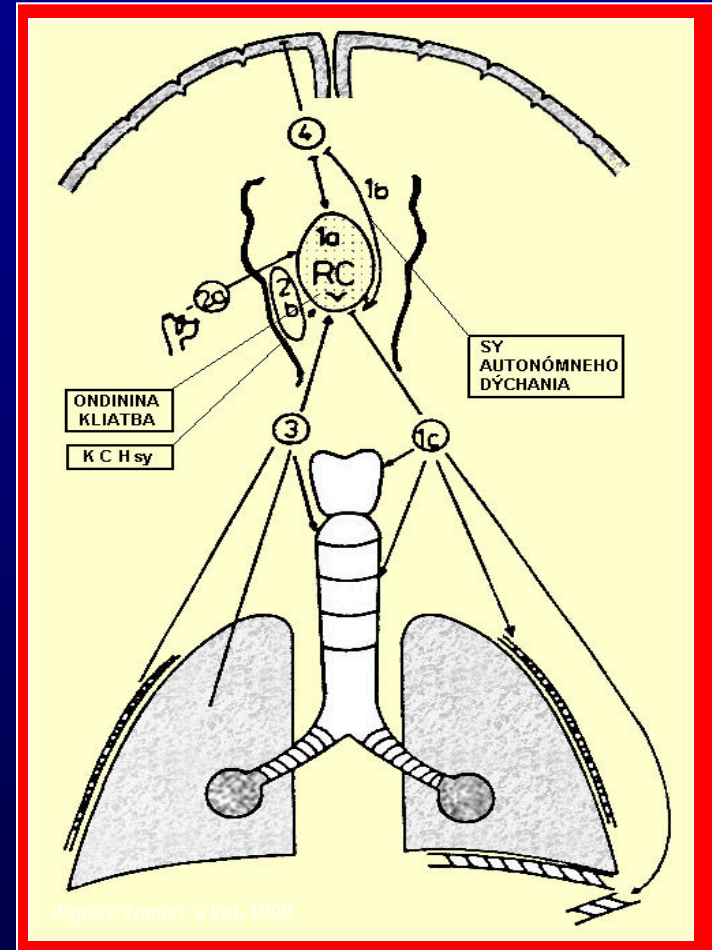
**Dýchanie** - základná vitálna funkcia organizmu, cyklický proces, zabezpečujúci výmenu dýchacích plynov, uvoľňovanie energie, metabolizmus orgánov, udržiavanie acidobázickej rovnováhy v organizme.

## NEUROGENÉZA A REGULÁCIA

1. Centrálné nervové mechanizmy mozgového kmeňa (1a, RC)
2. Chemické detekčné mechanizmy (periférne-2a, centrálné-2b)
3. Reflexné vplyvy ( z intero-,extero-, proprioreceptorov...)
4. Suprapontínne vplyvy (kortex, hypotalamus, limbický systém...)

### Poruchy:

Ondinina kľatba, Kongenitálny centrálny hypoventilačný syndróm, Sy. autonómneho dýchania, SIDS, Spánkové poruchy dýchania... (Tomori a spol., 1999, Jakus a spol., 2004)



# Výskum mozgu (1990 - 2009) => Respiračná neurobiofyzika

- ukončenie opisu hlavných oblastí a štruktúr mozgového kmeňa
- klasifikácia respiračných neurónov a určenie charakteru ich synaptických prepojení
- nález pacemakerovej aktivity neurónov a ich rekonfigurácia,
- hypotetický model generovania dýchania.

## Respiračné štruktúry mozgového kmeňa:

**DRG** -(NTS, pars ventrolateralis)

*inspiračné neuróny*

**VRG** -(nucl. ambiguus)

*motoneuróny hlavových nervov,*

- (nucl. retroambiguus, pars rostralis)

*inspiračné neuróny,*

- (nucl. retroambiguus, pars caudalis)

*expiračné neuróny,*

- (pre-Bötzingerov komplex)

*pacemakerové inspiračné neuróny*

- (Bötzingerov komplex)

*expiračné neuróny*

**PRG** -(nucl. PBM, nucl. PBL, nucl. Kölliker

-Fuse)

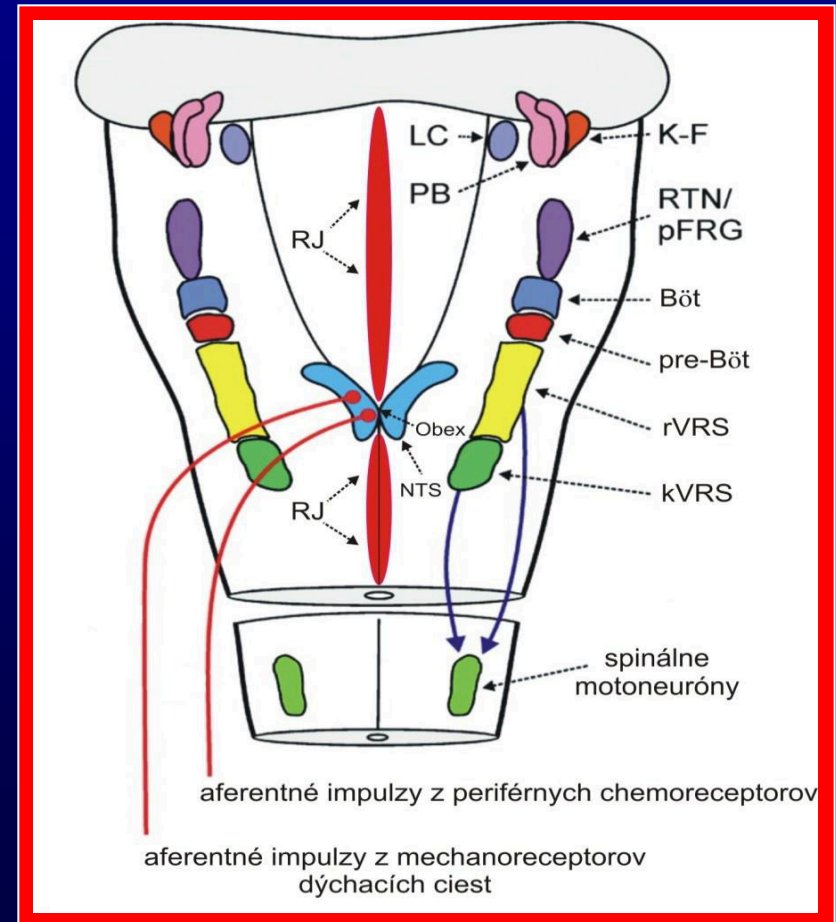
*fázy prekleňujúce I-E neuróny*

**Nucl. Retrotrapezoideus et parafacialis**

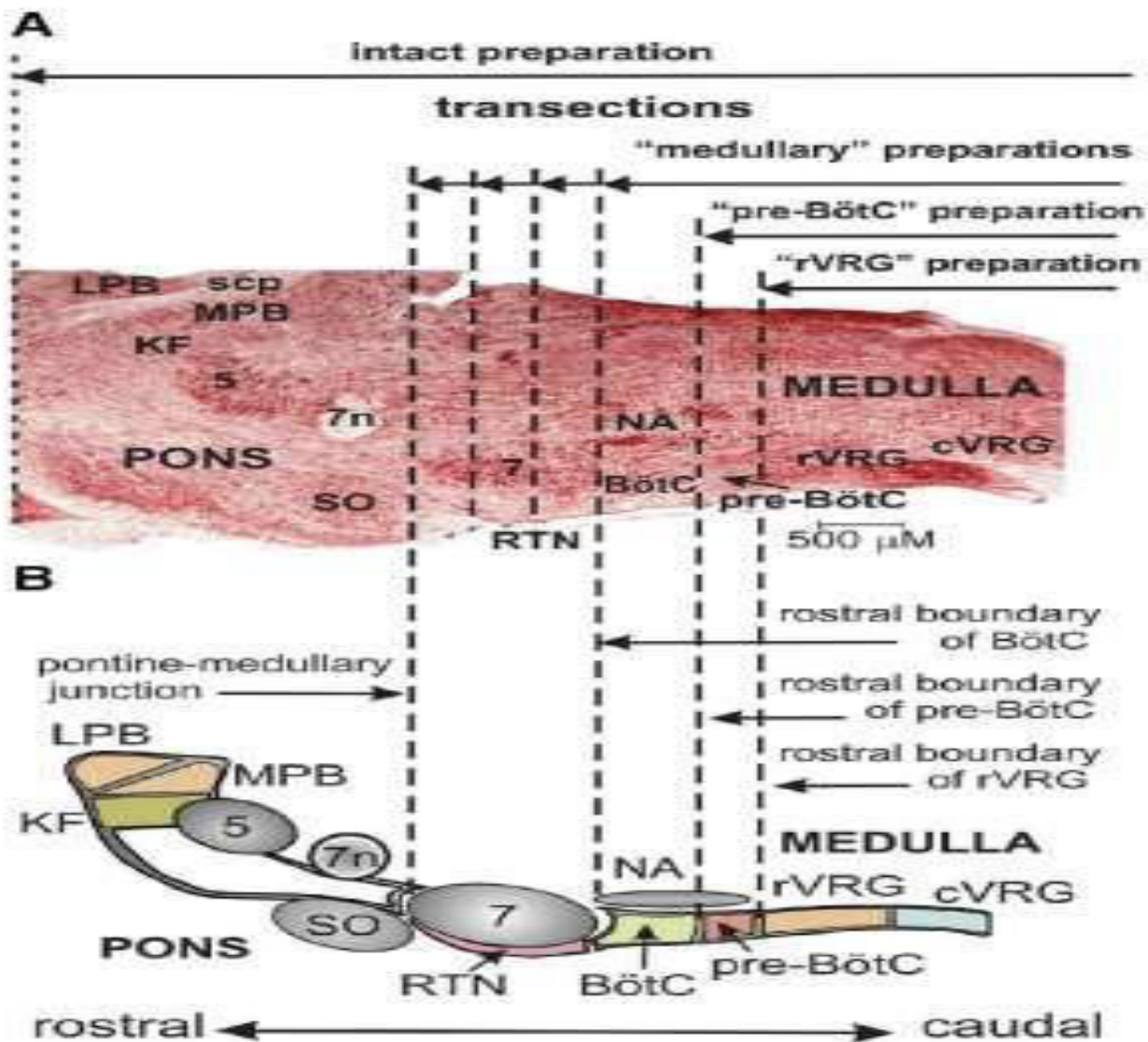
*(pacemakerové expiračné neuróny)*

**Nucl. PG, LTF**

*(neuróny s respiračnou moduláciou)*



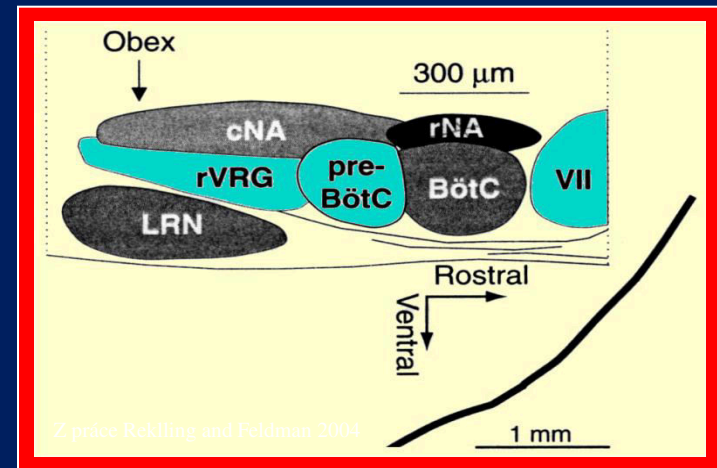
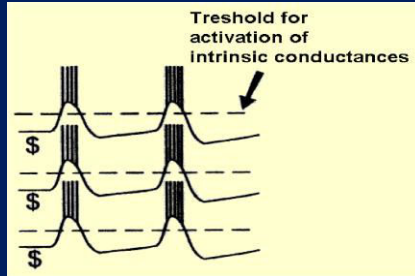
Gourine & Spyer, 2008



Smith et al., 2008

# Generátor respiračného rytmu (pre-Botz., Botz-k, RTPN)

- a) Základný oscilátor - v rostrálnej ventrolaterálnej MO, (pre-Bötzingerov komplex) s obsahom pacemakerových inspiračných interneurónov Early -I, Post-I s oscilačnými vlastnosťami (prepotenciál).



## RTPN- expiračné pacemakerové neuróny

U fétov a novorodených - *pacemakerová dominancia* tvorby rytmu dýchania

U zrelých, dospelých jedincov - *sieťová dominancia* tvorby dýchania - striedanie fáz dýchania je výsledok pôsobenia recipročnej postsynaptickej inhibície (Gaba, Glycín) a rekurentnej excitácie (Glutamát-non NMDA receptory).

SIDS- neukončené maturácia?

Podmienky činnosti siete : tonická excitácia (receptory), arousal z RF, akomodácia Early- I a Post-I neurónov.

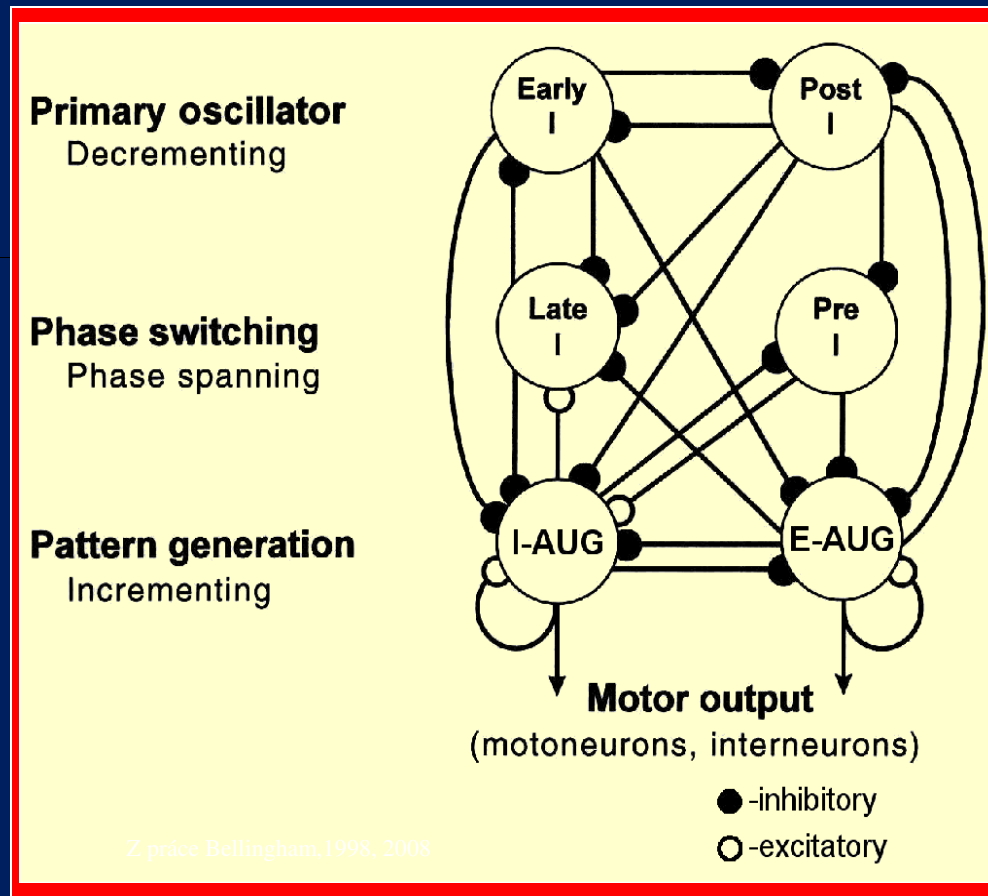
- b) Prepínacie neuróny- oblasť *Bötz. k / r.VRS* (Late-I, Pre-I neuróny, tzv. fázy prekleňujúce).

## c) Generátor respiračného vzoru (DRS, rostrálna a kaudálna VRS-pre/mot. neuróny)

- tvaruje centrálny respiračný vzor
- prenáša centrálny respiračný vzor k spinálnym motoneurónom

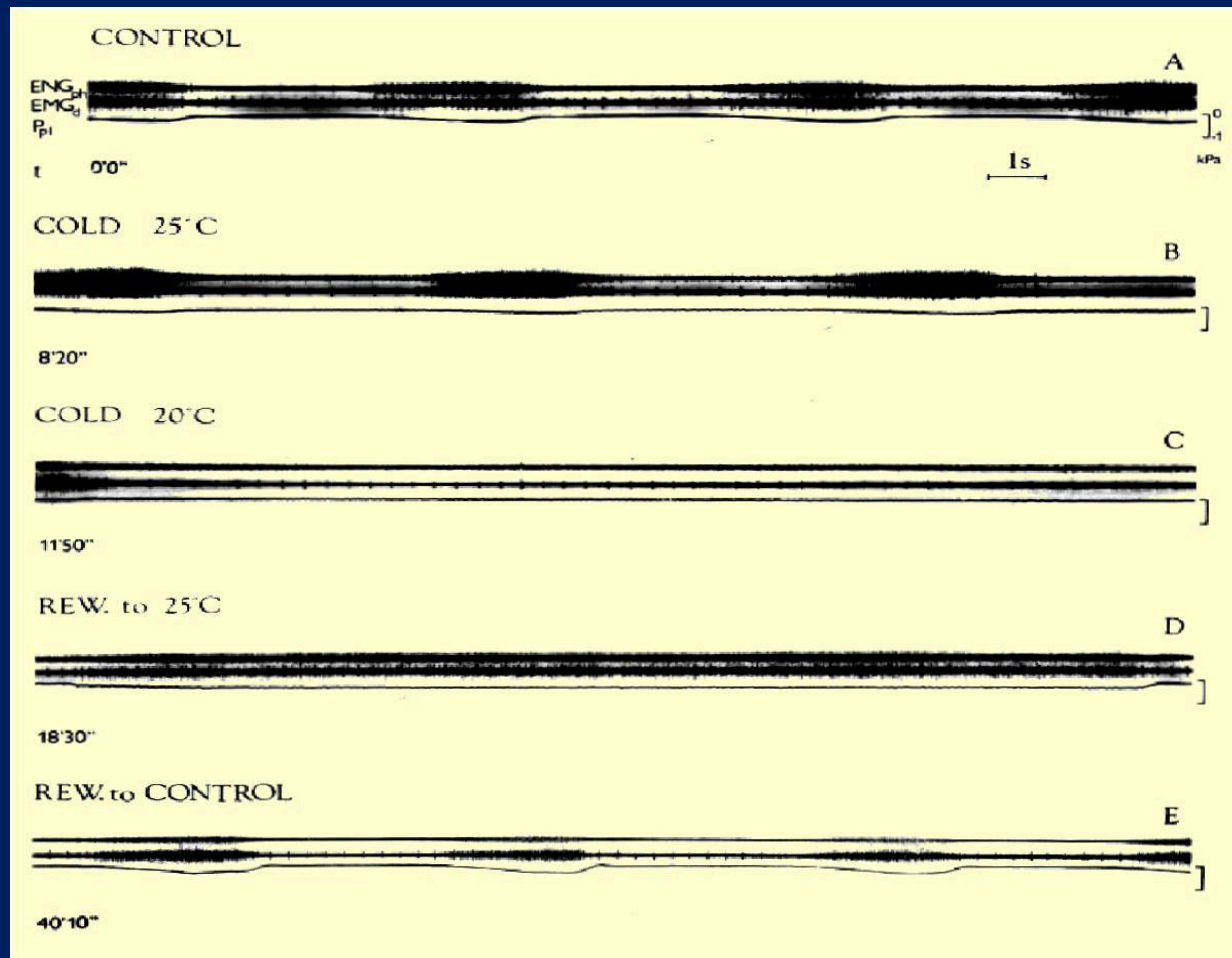
# Generovanie dýchania v zrelej neurónovej sieti dospelých cicavcov

1. fáza **INSPIRAČNÁ** – zapnutie inšpiria (on-switch) a tvorba inšpiračného vzoru, aktivácia **Early-I**, **Post-I**, **Pre-I** vedie k recipročnej inhibícii **E** premotoneurónov, rozvíja sa inšpírimum)
2. fáza **POSTINSPIRAČNÁ** – vypnutie inšpiria (off-switch) – aktiváciou **Late-I**, **Post-I**, ktoré inhibujú **I-AUG** a **E-AUG** premotoneuróny.
3. fáza – **EXSPIRAČNÁ**-zapnutie exspira, vplyvom poklesu výbojovej aktivity **Post-I** neurónov nastupuje a rozvíja sa aktivita **E-AUG** neurónov. Ukončenie exspira vplyvom aktivácie **Pre-I** neurónov.



# Experimentálny dôkaz o diferencovanej úlohe respiračných štruktúr oblongaty pri vzniku rytmu dýchania a tvorbe dychového vzoru u mačiek (Jakuš a spol. 1990).

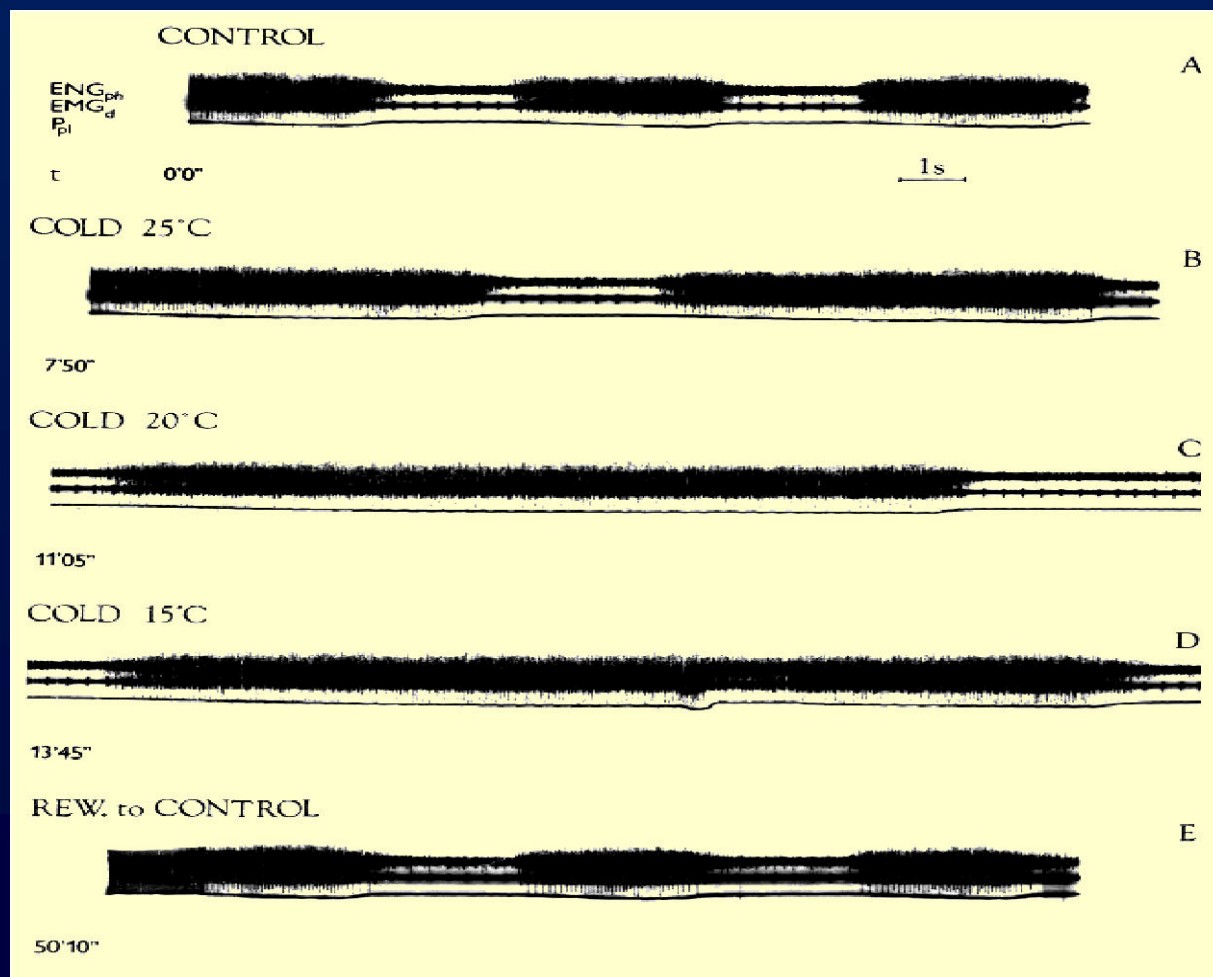
## 1. Lokálne ochladenie ( 20°C) oblasti predpokladaného uloženia štruktúr generátora resp. rytmu (pre-/Bötz.k, nucl. retrofacialis) - zastavenie rytmického dýchania



## Ad 2. Lokálne ochladenie (20°C, 15°C) v oblasti generátora respiračného vzoru (DRS, VRS) (Jakuš a spol. 1990)

- *apneustické dýchanie* (pri blokáde DRS aj VRS)
- *pokles intenzity inšpiria* (len pri blokáde VRS)

Chladová blokáda nucl. retroambigualis, pars rostralis - VRS





## B. Neurogenéza kašľa a iných reflexov z dýchacích ciest

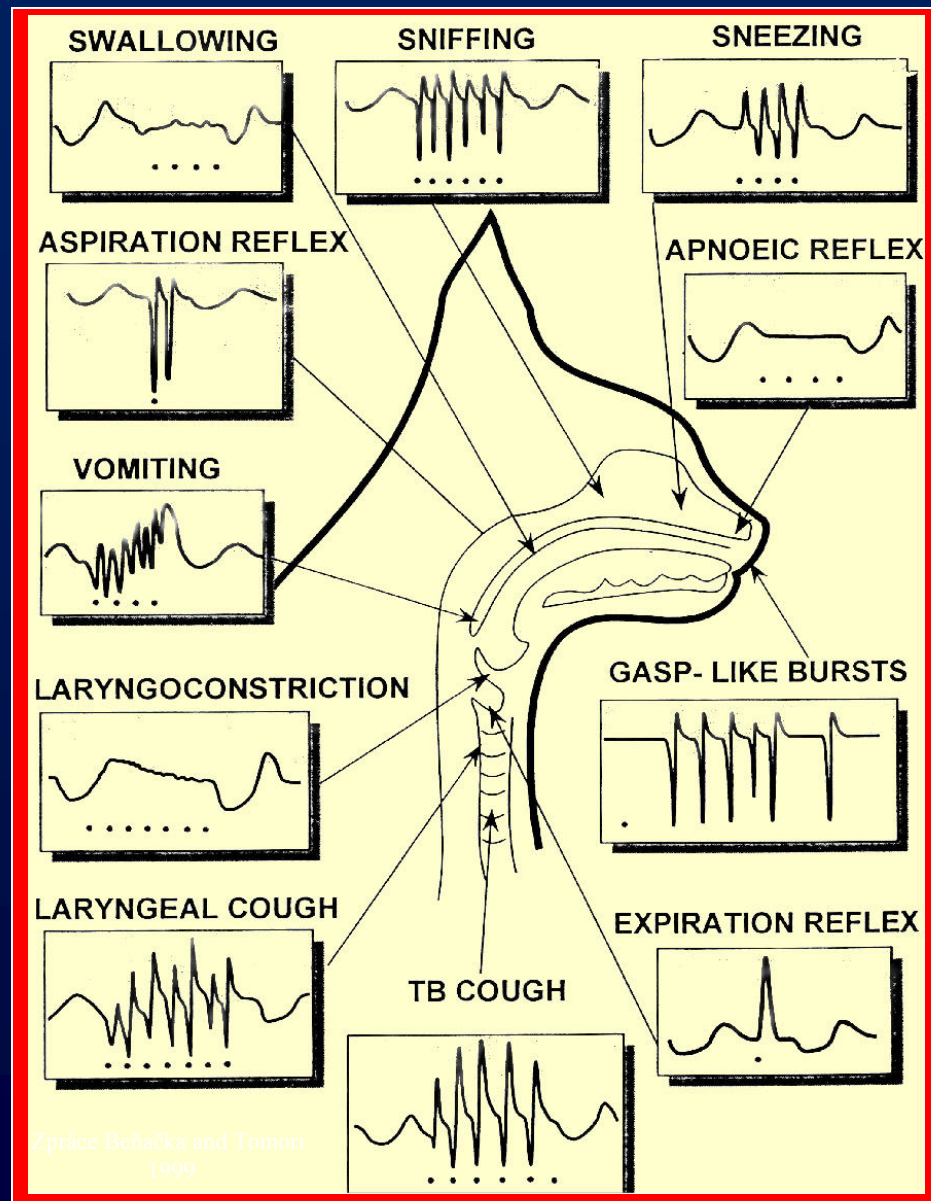
### Reflexy z dýchacích ciest:

(Korpáš and Tomori, 1979, Jakuš et al. 2004, Jakuš, 2007)

- **OBRANNÉ:** (Kašeľ tracheobronchiálny (TB), Kašeľ laryngeálny (L), Kýchanie, Aspiračný, Expiračný reflex,)
- **OCHRANNÉ** (Reflex apnoický, Ponárací, Laryngo -/bronchokonstrikcia)
- **(SÚVISIACE S DÝCHANÍM:** Gaspíng, Prehítanie, Zvracanie)

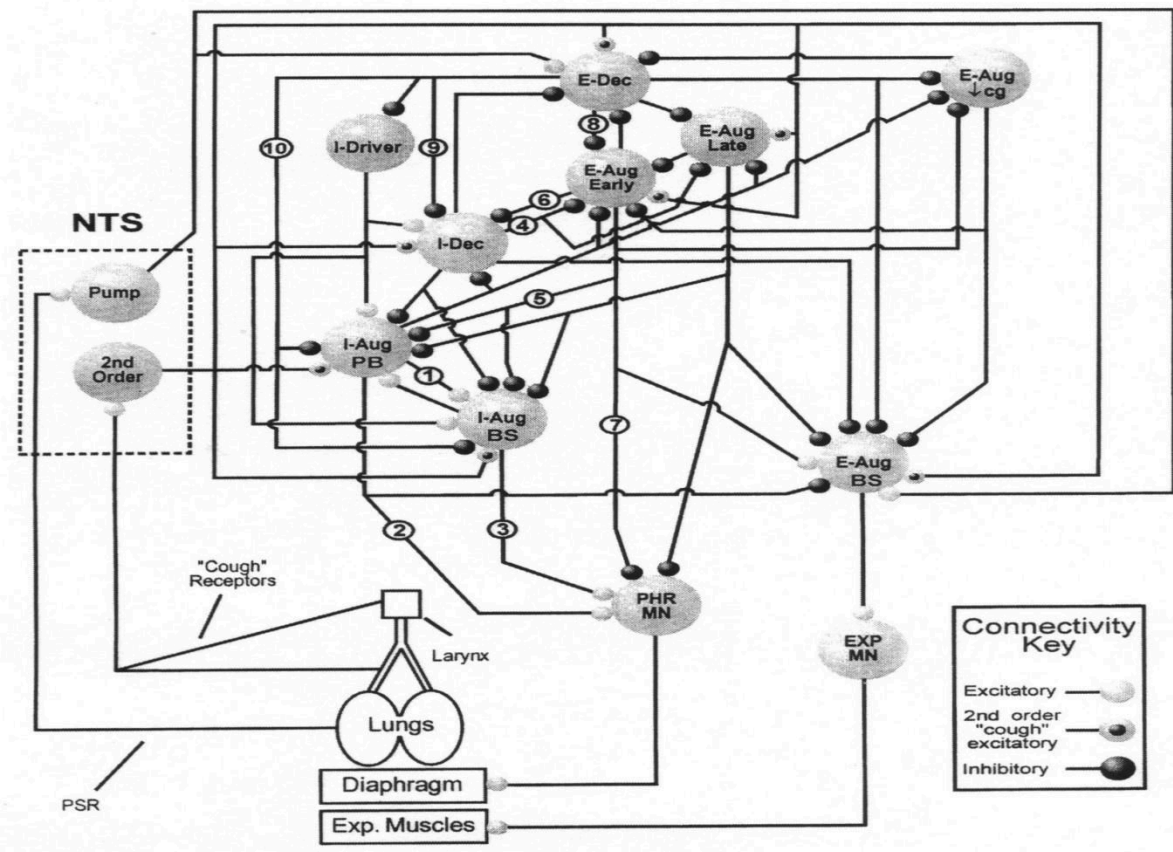
### VÝZNAM :

uplatňujú sa prevažne za patologických okolností (zdravý človek nekaše), zabezpečujú účinný clearans dýchacích ciest u zdravých jedincov.



# Neurogenéza reflexu kašľa

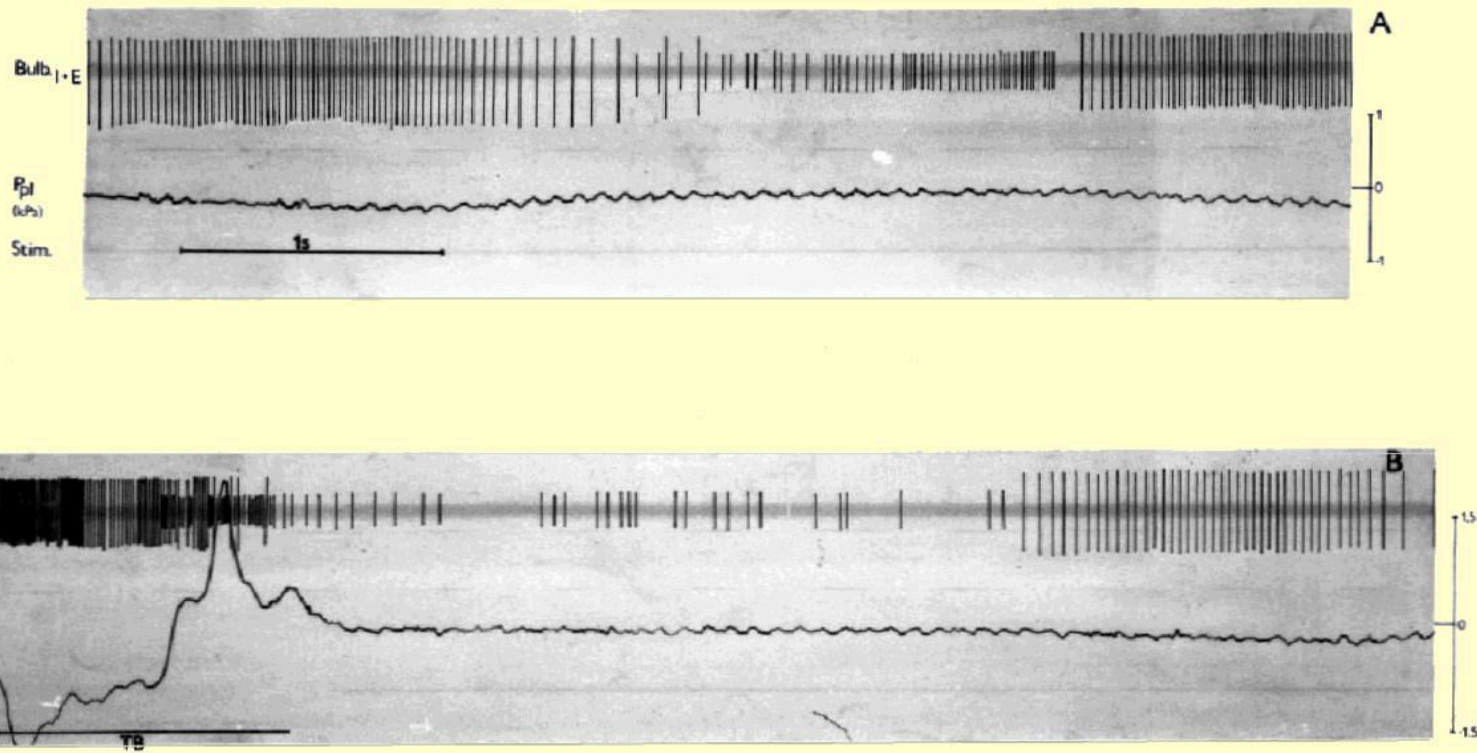
Model neurónovej siete generujúcej centrálny vzor kašľa (v rostrálnej ventrálnej respiračnej skupine), v oblasti Bötzingeroého a pre-Bötzingeroého komplexu neurónov (Shannon et al. 2000).



## Generovanie kašľového vzoru:

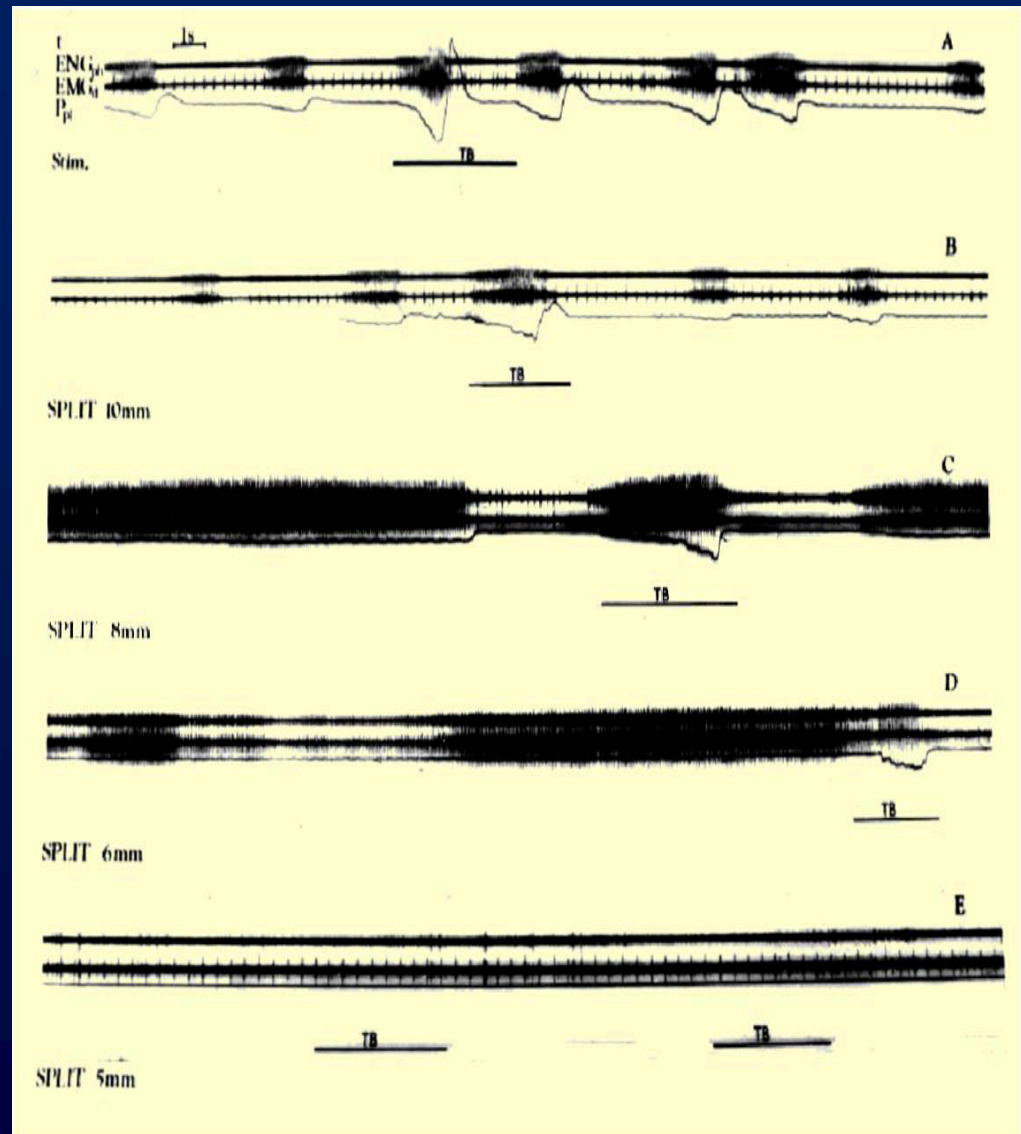
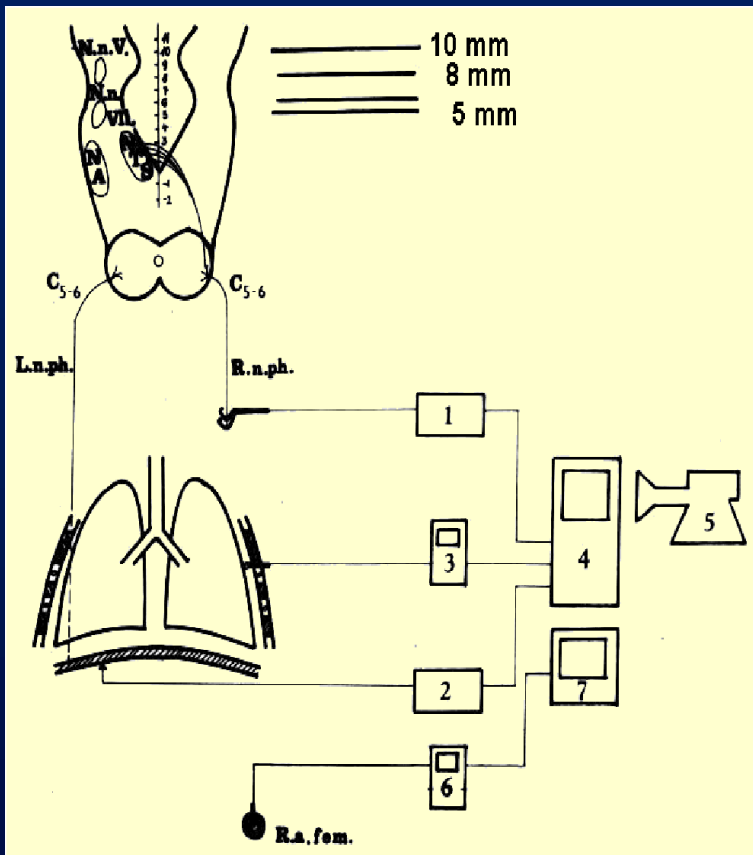
1. nie je výsledkom činnosti "samostatného, morfológicky dobre ohraničeného kašľového „centra“ v predĺženej mieche"
2. produkt činnosti *respiračných neurónov generátora dýchania*, ovplyvneného aferentáciou z "kašľových" receptorov (Jakuš a spol. 1985, Shannon a spol. 1998) a ďalších zatiaľ neznámych *neurónových štruktúr a mechanizmov* (Shannon, 1998,2000, Bolser et al. 2007....)

**Experimentálny nález účasti respiračných neurónov VRS MO pri tvorbe kašľového vzoru u mačiek (Jakuš a spol. 1985).**



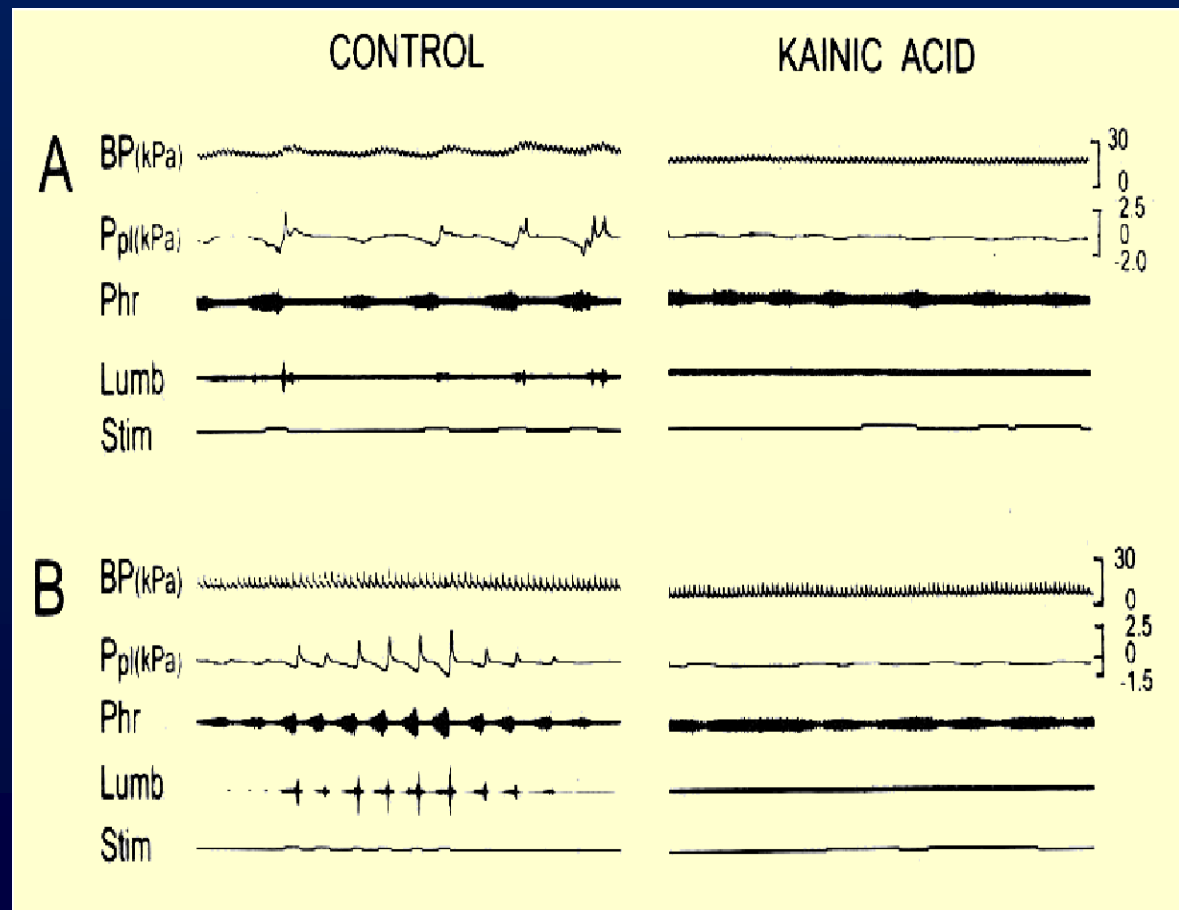
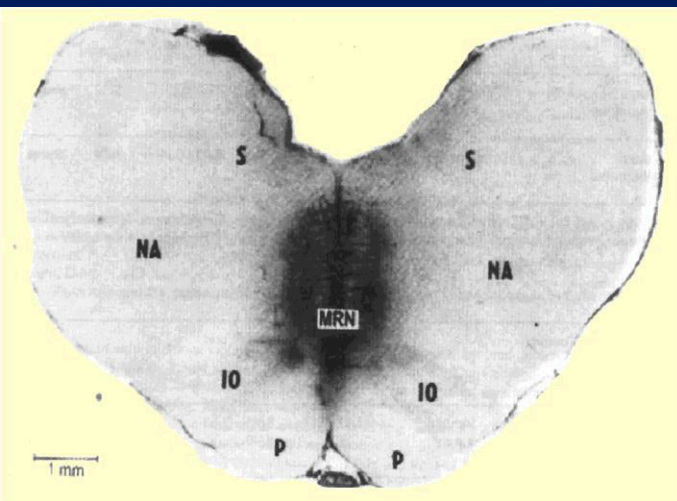
**Metóda:** Extracelulárna registrácia výbojovej aktivity I a E neurónu jednou sklenenou mikroelektrodou počas dýchania a reflexu kašľa u anestézovanej, neparalyzovanej mačky.

# Vymiznutie známok kašľa po priečnom preťatí Varolovho mosta pod úrovňou PRS u mačky (Jakuš a spol., 1987)

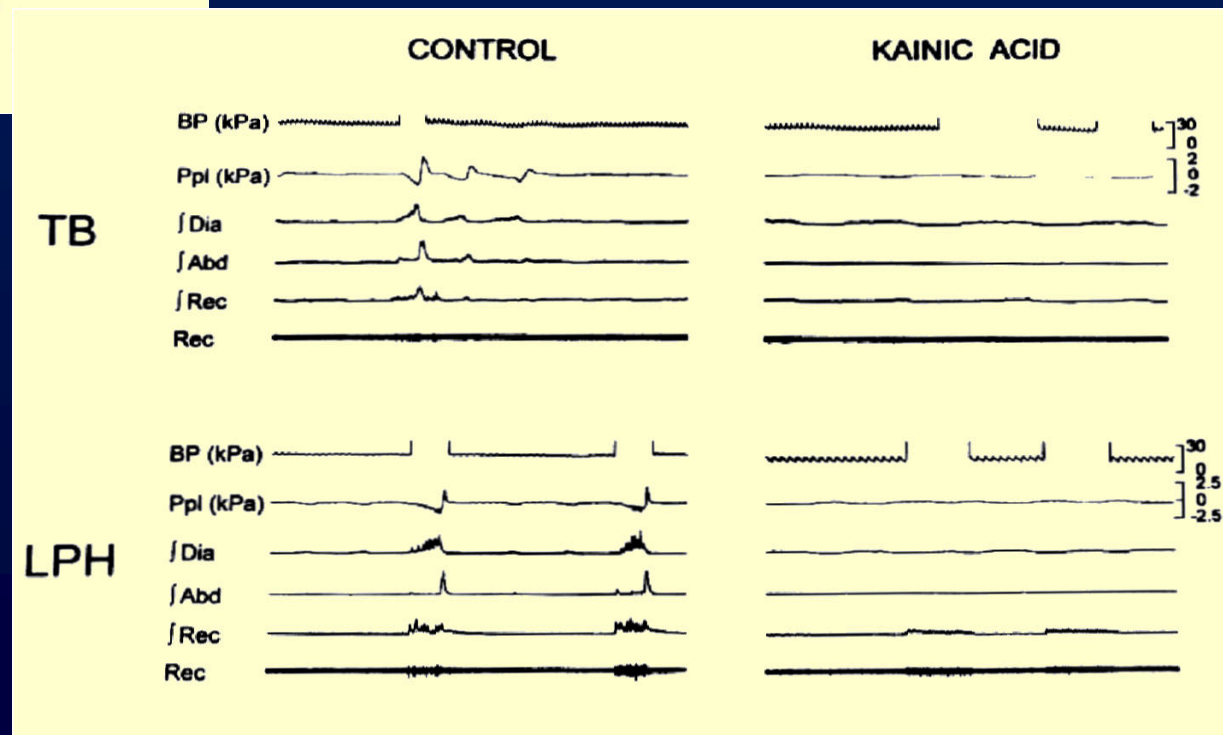
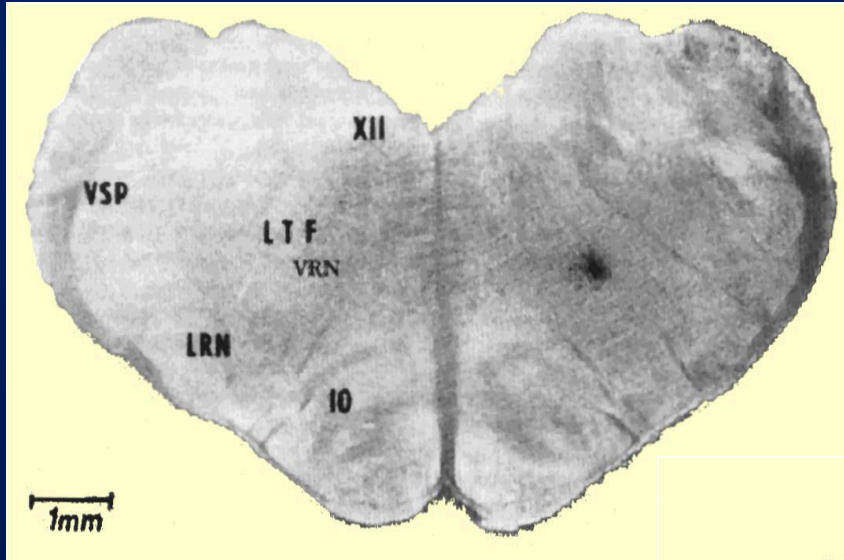


# Vymiznutie známok kašľa po lokálnom mikroinjikovaní neurotoxínu kyseliny káínovej do oblasti stredovej časti MO - nuclei rapheales (Jakuš a spol., 1998)

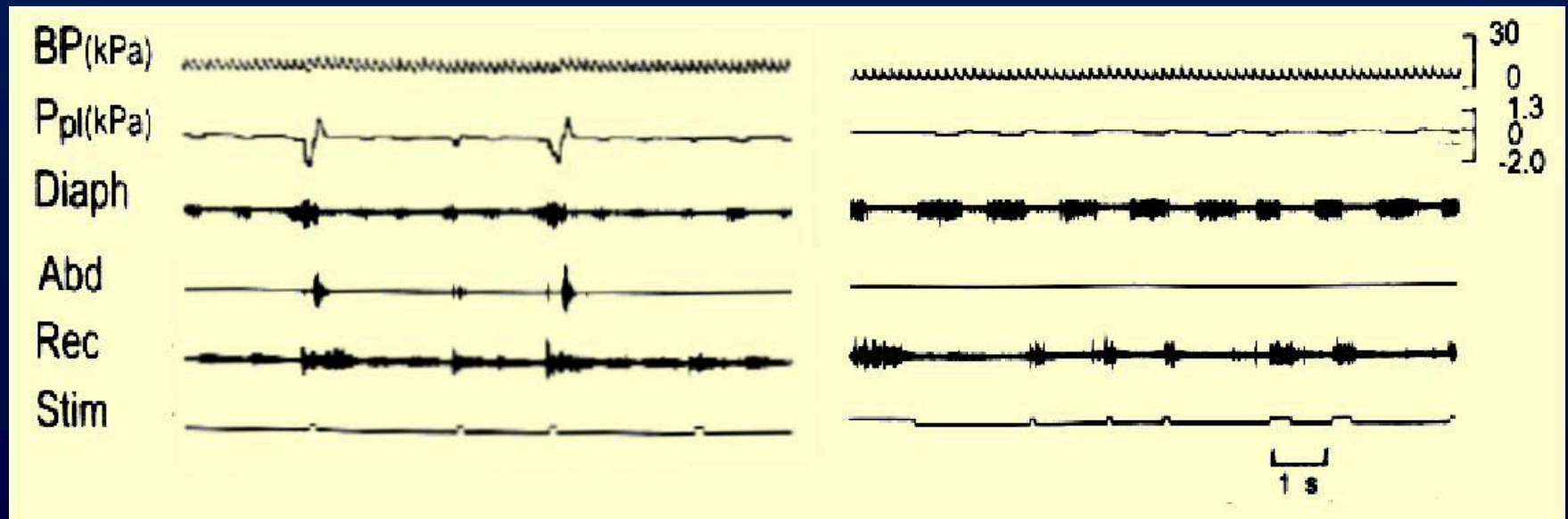
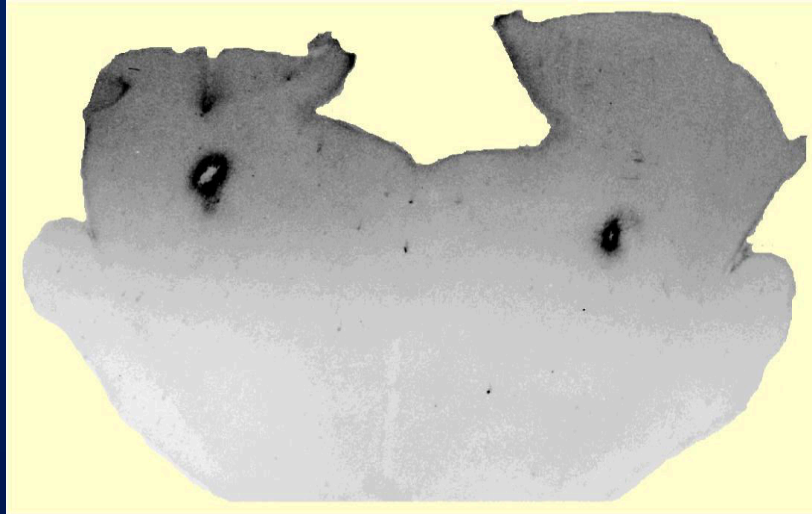
Kainic acid (Sigma), 30 –100 nl, s pomocou sklenených mikropipiet



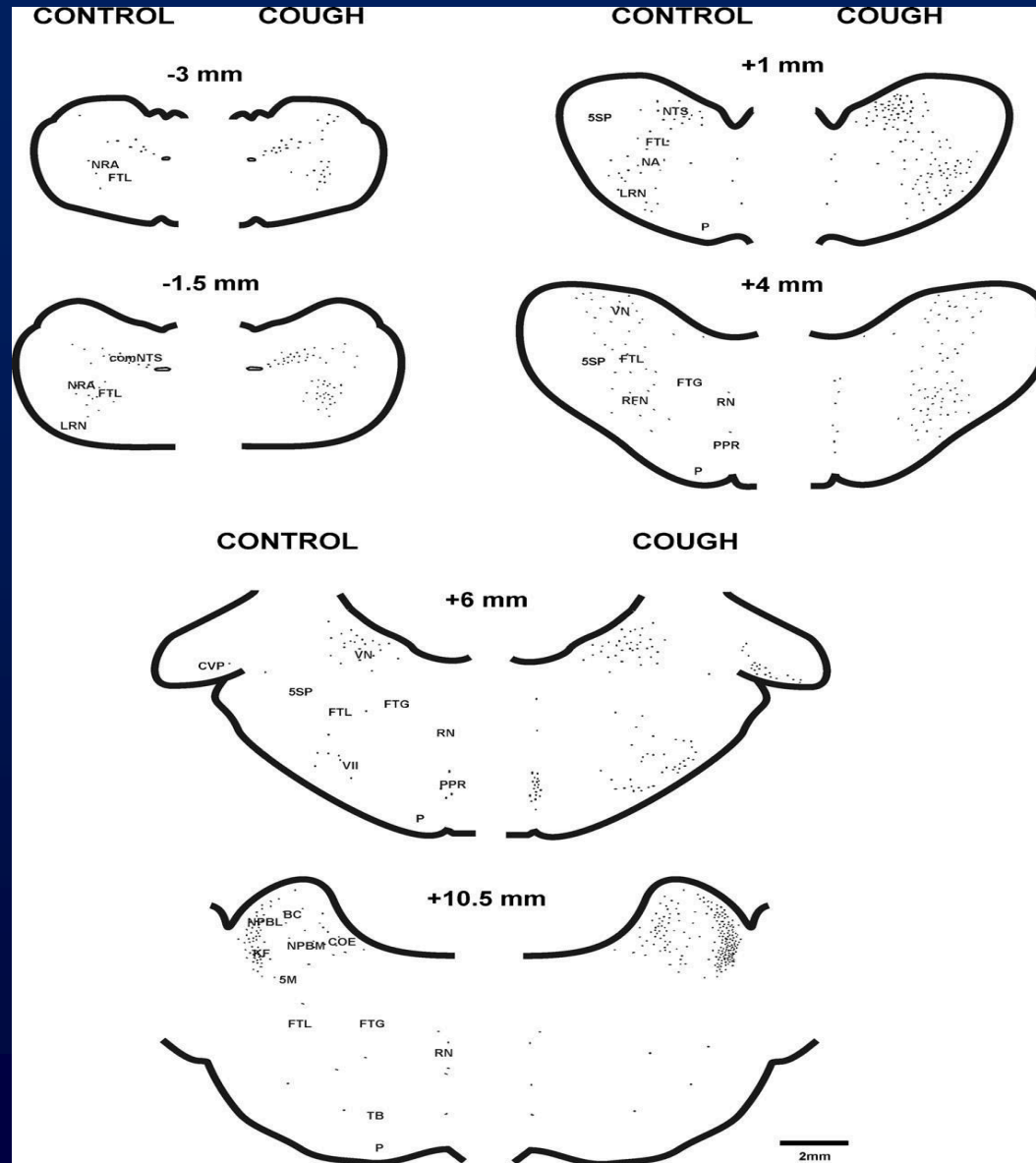
# Vymiznutie známok kašľa po lézii v oblasti LTF a nucl. reticularis ventralis- VRN) u anestézovanej, spontánne dýchajúcej mačky (Jakuš a spol., 2000).



# Vymiznutie známkok kašľa po lézii v oblasti PRS Varovho mosta (nucl. parabrachialis medialis et lateralis) u mačky (Jakuš a spol., 2000).



# Aktivácia neurónov vo viacerých úrovniach mozgového kmeňa počas kašľa pomocou metódy c Fos génovej imunoexpresie u mačiek (Jakus et al.2008)





## Záver:

1. **Respiračné neuróny mozgového kmeňa sa podieľajú nielen na generovaní dýchania, ale aj vzniku reflexu kašľa ( a iných reflexných dejov).Tieto neuróny sú teda *multifunkčné* (*Jakus et al. 2004, Bolser et al. 2007*)**
2. **Centrálne štruktúry kašľa - komplexná polyfunkčná sieť respiračných a nerespiračných neurónov, uložených vo viacerých úrovniach mozgového kmeňa („Multifunkčná a multiúrovňová teória“ -*Jakuš a spol. 2004*)**
3. ***Generátor dýchania sa vplyvom aferentácie z kašlových receptorov dynamicky rekonfiguruje a produkuje kašľový vzor* (Shannon a spol. 1998, 2000). Pre vznik kašľa je potrebný excitačný mechanizmus „GATE“ (Bolser et al. 2007), ktorý sa skúma.**

# **Aktuálne úlohy štúdia regulácie dýchania a reflexov z dýchacích ciest**

## **V oblasti výskumu:**

- upresnenie zapojenia morfológických štruktúr
- molekulárno-biologické podklady generovania dýchania, vzoru kašľa a iných reflexov
- genetické a vývojové aspekty
- interakcia s inými systémami a ich behaviorálne prejavy
- vývoj a testovanie nových respirotonik a antitusík
- preventívne a liečebné ovplyvnenie negatívnych dôsledkov porúch

## **V oblasti výučby:**

- systematicky zavádzať špičkové poznatky respiračnej neurobiofyziky do pedagogickej praxe (prednášky, semináre, individuálne a skupinové písomné práce....)
- modelovať poruchy dýchania, rozoberať ich patogenézu a dôsledky (viac využívať počítačovú simuláciu, Internet, Mefanet, etc.)
- študentská vedecká a odborná práca (ŠVOČ)
- diplomové práce, doktorandské štúdium

# Ďakujem za pozornosť !



Projekt bol podporený z Európskeho regionálneho fondu (ERDF) a Slovenskou agentúrou pre výskum a vývoj na základe riešenia projektu "APVV-0189-11" ( zodp. riešiteľ prof. Jakuš)