




OŚRODKOWY GENERATOR WZORCA I KONTROLA ODDYCHANIA

Central pattern generator and control of breathing



Jarosław Richard Romaniuk

Jack, Joseph and Morton Mandel School of Applied Social Sciences, Case Western Reserve University Cleveland, Ohio, United States

Jarosław Richard Romaniuk –  0000-0002-8568-6587

Streszczenie: Opublikowany 50 lat temu model nerwowej regulacji oddychania Clarka i Eulera był inspiracją dla nowego podejścia do badań ośrodkowego generatora głębokości i rytmu oddychania. Dzięki tym badaniom nasza wiedza dotycząca zarówno anatomicznej lokalizacji, jak i charakterystyki działania generatorów wzorca oddechowego uległa dużej zmianie. W prezentowanym artykule przedstawiono historię badań oddechowego generatora wzorca (CPG), a w szczególności wykazano, jak badania poszczególnych parametrów oddechowych stymulowały rozwój nowych hipotez i teoretycznych modeli ich kontroli ośrodkowej. Dzięki porównaniu badań generatorów ruchów cyklicznych oddychania i lokomocji można zobaczyć ich wzajemny wpływ na rozwój zastosowań klinicznych, szczególnie w przypadkach uszkodzeń rdzenia kręgowego. To właśnie w warunkach całkowitego lub częściowego porażenia wzrasta znaczenie technik wspomaganie pracy mięśni. Dlatego też w pracy wymieniono różne techniki wspomaganie ruchu i oddychania oraz omówiono ich wzajemne współdziałanie. Przedyskutowano możliwości uaktywnienia rdzeniowej sieci neuronalnej metodami farmakologicznymi lub przy pomocy elektrycznej stymulacji. Badania prowadzone przy zastosowaniu servo-respiratorów sterowanych biologicznie umożliwiły lepsze poznanie CPG oddychania oraz granice użyteczności wentylacji wspomaganiej w warunkach klinicznych. W artykule omówiono możliwość zastosowania plastyczności zależnej od aktywności w rehabilitacji pracy mięśni ruchowych i oddechowych po uszkodzeniach rdzenia kręgowego.

Abstract: Fifty years ago, Clark and Euler published a model of the neural control of respiration that stimulated modern studies on the central generator of the rate and depth of breathing. These studies led to new discoveries concerning both anatomical localization and functional characteristics of respiratory central pattern generator (CPG), and as a result our knowledge has greatly changed. This article describes the history of respiratory CPG research and, more specifically, explains how studies concerning the regulation of breathing parameters affect the creation of new hypotheses and theoretical models of the neural control of respiration. Comparing studies on the generators of cyclic movements of respiration and locomotion helps us to show their significance for clinical research, especially in the field of spinal injury. After partial or total paralysis of muscles, techniques of muscle work assistance are especially important. Therefore, different techniques of assisted locomotion and breathing are presented here and an explanation of how locomotion and breathing can influence each other is offered. The ability to reactivate the spinal neuronal network using either pharmacological or electrical stimulation methods is discussed. Research performed with the application of biologically steered servo-respirators allow for a better understanding of respiratory CPG and show the limits of assisted ventilation in clinical practice. This article presents the role of activity-dependent plasticity in the rehabilitation of locomotor and respiratory muscles after spinal injury.

Słowa kluczowe: lokomocja, plastyczność, stymulacja elektryczna, rdzeń kręgowy, sieć neuronalna.

Keywords: locomotion, plasticity, electrical stimulation, spinal cord, neuronal network.

DOI 10.53301/lw/156877

Praca wpłynęła do Redakcji: 30.08.2022

Zaakceptowano do druku: 24.11.2022

Autor do korespondencji:

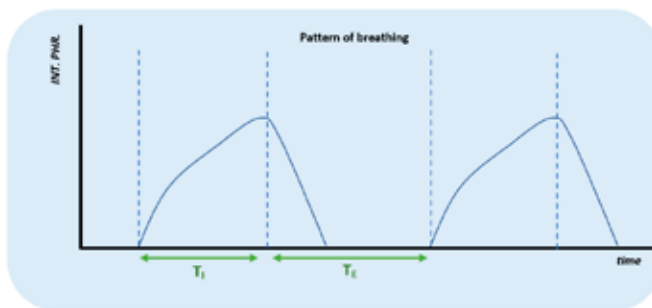
Jarosław Richard Romaniuk
Jack, Joseph and Morton Mandel School of Applied
Social Sciences, Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio, 11235 Bellflower Rd,
44106, Cleveland OH
e-mail: jrr3@case.edu
tel.: 2162010197

Minęło pięćdziesiąt lat od opublikowania doświadczalnej pracy Clarka i Eulera na temat regulacji głębokości i częstotliwości oddychania [1]. Oba wymienione parametry opisują wartość wentylacji płuc, od której zależy wymia-

na gazowa zgodna z zapotrzebowaniem organizmu. Autorzy pracy wykazali, że parametry cyklu oddechowego są powiązane zależnością hiperboliczną. Tak powstała słynna „hiperbola Clarka i Eulera”, której poświęcono

wiele badań dotyczących generacji aktywności oddechowej w różnych warunkach napędu oddechowego. Do dnia dzisiejszego omawiana praca była cytowana w ponad 900 doniesieniach naukowych.

U podłoża wielu zachowań i czynności organizmów żywych leży rytmiczna aktywność sieci neuronalnych sterujących układem ruchowym. Ze względu na ich znaczenie najczęściej badane są zachowania związane z lokomocją i oddychaniem. Znając zasady działania jednego generatora, możemy porównywać jego działanie z innymi. Lokomocja związana jest z cyklicznym ruchem kończyn, który można przyspieszać lub zwalniać [2]. Oddychanie z kolei jest naprzemienną pracą mięśni wdechowych i wydechowych biorących udział w wentylacji płuc. Wartość wentylacji płuc, a więc pracę mięśni oddechowych, można opisać przy pomocy takich parametrów jak głębokość (V - Volume) i czas trwania wdechu (T_I) oraz wydechu (T_E) (Ryc. 1). Suma czasów trwania wdechu i wydechu stanowi cykl oddechowy, który jest odwrotnością częstotliwości



Rycina 1. Wzorzec oddechowy (*pattern of breathing*) przedstawiony jako zintegrowany zapis elektrycznej aktywności nerwu przeponowego (INT.PHR.), który jest proporcjonalny do objętości oddechowej (V).

Na osi czasu (time) zaznaczono czas wdechu (T_I) i wydechu (T_E).

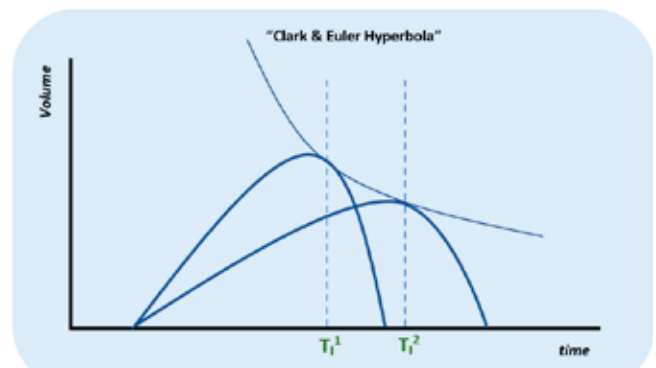
Generowanie ruchów cyklicznych przez układ nerwowy jest tematem badań prowadzonych zarówno na poziomie generacji aktywności sieci nerwowej, jak i jej współdziałania z innymi funkcjami organizmu. Na przykład przy zwiększaniu wysiłku związanego z ruchem - zwiększa się napęd oddechowy i rośnie wentylacja płuc [3]. Aby zrozumieć, jak zachodzi taka integracja, musimy poznać zasady budowy i działania ośrodkowych generatorów wzorca (CPG) ruchów cyklicznych. W tej pracy zostaną opisane badania parametrów cyklu oddechowego w warunkach spoczynku i podczas wzrostu napędu oddechowego. Ze względu na historycznych zostaną wspomniane badania CPG lokomocji, jako że to właśnie one dały początek rozwojowi badań CPG oddychania. Praca Clarka i Eulera jest dobrym przykładem zastosowania wiedzy o CPG lokomocji w badaniach regulacji oddychania. Znaczenie badań ośrodkowych generatorów wzorca zostanie omówione w przypadkach klinicznych urazów rdzenia kręgowego i niewydolności oddechowej.

Ośrodkowa generacja aktywności oddechowej

W tym rozdziale oddychanie będzie rozpatrywane jako cykliczna praca mięśni oddechowych w celu zapewnienia wentylacji płuc zgodnej z zapotrzebowaniem organi-

zmu. Wraz ze wzrostem napędu oddechowego wzrasta objętość oddechowa i amplituda przepływu powietrza przez drogi oddechowe. Wartość przepływu powietrza jest związana nie tylko z głębokością, ale również z częstotliwością oddychania, która zazwyczaj rośnie wraz ze wzrostem objętości wdechowej. Napęd oddechowy zależy od zapotrzebowania organizmu na tlen i produkcji dwutlenku węgla, którego ciśnienie cząstkowe można mierzyć w powietrzu wydychanym. W badaniach doświadczalnych regulacji oddychania często stosuje się mieszanki powietrza z dodanym dwutlenkiem węgla lub zmienioną zawartością tlenu. Czasami stosowane jest oddychanie zwrotne, w którym ciśnienie cząstkowe tlenu maleje, a dwutlenku węgla rośnie w trakcie trwania doświadczenia. Gdy oddychanie zwrotne prowadzone jest w warunkach hiperoksji, uzyskana odpowiedź jest tylko miarą zmian ciśnienia cząstkowego dwutlenku węgla w mieszance oddechowej. W ten sposób bada się stymulację chemiczną oddychania w warunkach hiperkapnii z hipoksją albo hiperoksją, co ma zróżnicowany wpływ na chemorecepcję obwodową i centralną.

Clark and Euler [1] wykonali swoje podstawowe doświadczenia na kotach w warunkach anestezji pentobarbitaliem. Napęd oddechowy zmieniano przy pomocy oddychania zwrotnego do worka wypełnionego tlenem; tak więc stymulowano oddychanie przy pomocy hiperkapnii w warunkach hiperoksji. Stwierdzono, że wraz ze wzrostem stymulacji chemicznej rośnie amplituda wdechu i maleje jego czas trwania. W badaniach określono, że próg hamowania wdechu, zgodny z odruchem Heringa-Breuera, maleje wraz z czasem trwania wdechu. Ta zależność oznacza, że krótszej wartości czasu wdechu (T_I) odpowiada większa głębokość wdechu (Ryc. 2). Podobny wynik uzyskano przy pomocy sztucznych inflacji płuc wykonanych na takim samym poziomie napędu oddechowego: głębszej inflacji odpowiadało większe skrócenie T_I .



Rycina 2. Przykładowe dwa zapisy objętości oddechowej na różnych poziomach CIA.

Punkty przetęczenia wdechu na wydech (określone przez czas T_I i głębokość V -Volume wdechu) układają się w zależność hiperboliczną.

Interesujące jest, że w pracy Clarka i Eulera [1] zastosowano respirator, który mógł być wyzwany aktywnością wdechową nerwu przeponowego. Dzięki temu badacze mogli podawać różną objętość powietrza do płuc (inflację) ze zmiennym opóźnieniem od rozpoczęcia wdechu. Stwierdzono, że im wcześniej we wdechu inflacja była podana, tym większą musiała mieć wartość, aby zahamować

aktywność wdechową. Ten wynik potwierdził wcześniej opisaną obserwację, że wartość progu odruchu Heringa-Breuera maleje wraz ze wzrostem czasu trwania wdechu. We wszystkich doświadczeniach, w których uzyskano zmiany czasu trwania wdechu, zaobserwowano, że czas trwania wydechu (TE) jest proporcjonalny do TI.

Przedstawiona przez Clarka i Eulera hiperbola $VxTI$ (Ryc. 2) i zależność liniowa między TI i TE stanowią pierwsze opisy zależności parametrów cyklu oddechowego uzyskane w zwierzęcym modelu doświadczalnym. Od tego czasu zarówno w pracowni Curta von Eulera, jak i wielu innych prowadzono badania nad stworzeniem modelu oddechowego CPG, który byłby zgodny z otrzymywanymi wynikami. Uznano, że CPG znajduje się w pniu mózgu i jest pod kontrolą ośrodkowo generowanej aktywności wdechowej, którą nazwano CIA (*Central Inspiratory Activity*). Amplituda CIA zależałaby od progu hamowania wdechu (*off-switch mechanism*), którego wartość maleje wraz z czasem wdechu i podlega kontroli struktur ośrodkowego mostu i aktywności dośrodkowej nerwu błędnego z mechanoreceptorów płucnych. Szybkość narastania CIA zależałaby wyłącznie od wartości napędu oddechowego. Badania wykonano przy zastosowaniu rozmaitych modeli doświadczalnych z wykorzystaniem różnych technik ingerencji w pracę CPG oddechowego. Zauważono wiele istotnych rozbieżności między uzyskanymi wynikami a założeniami modelu Clarka i Eulera.

Generalnie krytyka modelu Eulera po 1972 r. skupiła się na następujących elementach:

- uproszczonej koncepcji progu hamowania wdechu,
- niezależności szybkości narastania CIA od aktywności nerwu błędnego (aktywności wagalnej),
- uznaniu cyklu oddechowego za element skończony, zależny tylko od CIA i wagalnej aktywności z mechanoreceptorów płucnych w ramach tego samego oddechu. Liniowa zależność TE od TI poprzedzającego wdechu również wynikała z tego założenia. Właśnie te cechy CPG oddychania były zaczerpnięte z modelu lokomocji, w którym parametry jednego cyklu były dostatecznym opisem stanu CPG lokomocji.

Kolejne badania wykazały, że próg hamowania wdechu zmienia się nie tylko w funkcji czasu, ale zależy od stanu i źródła pobudzenia CIA w tym czasie. Stymulacja chemiczna, temperatura ciała, stan pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego – wiele warunków wpływa na wartość progu hamowania wdechu. Na przykład podczas kaszlu lub oddechu końcowego (*gasp*) wagalne hamowanie wdechu może być zupełnie wyłączone. Istnieje również zjawisko krótkotrwałej plastyczności (*short-term plasticity lub habituation*), dzięki któremu wartość progu zmienia się w czasie kilku oddechów po zmianie bodźca. W takich warunkach parametry cyklu oddechowego zmieniają się od chwili wystąpienia bodźca w czasie dłuższym niż jeden cykl. Krótkotrwałą plastyczność zaobserwowano podczas badań z zastosowaniem wentylacji wspomaganiej [4] i podczas elektrycznej stymulacji nerwu błędnego [5]. Poza zjawiskami o czasie trwania dłuższym niż jeden cykl oddechowy badano również szybkość narastania CIA w trakcie pojedynczego wdechu. Dzięki zastosowaniu wentylacji wspomaganiej, co będzie omówione w kolejnych rozdziałach tej pracy, zaobserwowano, że aktywność wagalna może zmienić CIA w trakcie wdechu.

Badania z zastosowaniem krótkotrwałej inflacji wykazały z kolei, że szybkość narastania CIA może być chwilowo i odwracalnie hamowana (*graded inhibition*) w trakcie narastania CIA [6]. Tak więc założenie, że CIA zależy tylko od informacji ośrodkowej, nie utrzymało się w kolejnych modelach oddechowego CPG [7].

Euler [7] starał się również ustalić lokalizację neuronalnych odpowiedników elementów jego modelu. Wskazywał grupy neuronów pnia mózgu biorące udział w mechanizmie hamującym wdech i określał drogi, skąd dochodzi do nich informacja obwodowa i ośrodkowa. W jego modelu z 1983 r. występuje już bardziej rozbudowana kontrola wydechu, który został podzielony na dwie fazy z reprezentującymi je grupami neuronów. Podział cyklu oddechowego na trzy fazy długo utrzymał się w modelowaniu CPG oddychania [8]. Jednak dopiero badania zespołu Feldmana przyczyniły się do odkrycia różnych generatorów wdechu i wydechu, co łącznie z podziałem fazy wydechu na dwie składowe doprowadziło do powstania modelu trzech różnych generatorów tworzących CPG oddychania [9]. Dlatego też często mówimy nie o jednym, ale o wielu generatorach wzorca oddechowego.

Badania kliniczne

Zainteresowanie budową CPG jest związane z praktycznym wykorzystaniem wiedzy w pracy klinicznej. Na przykład w przypadku lokomocji wiemy, że generacja aktywności ruchowej zachodzi na poziomie rdzenia kręgowego i jest modulowana zarówno przez aktywność czuciową, jak i zstępującą aktywność z wyższych struktur ośrodkowego układu nerwowego [3]. Uszkodzenie rdzenia powyżej lokalizacji rdzeniowego CPG może uniemożliwić generację aktywności ruchowej. W badaniach doświadczalnych wykazano, że nawet gdy szlaki zstępujące są nieaktywne, pobudzenie rdzeniowego CPG lokomocji jest możliwe przy pomocy różnych technik stymulacji rdzeniowej sieci neuronalnej.

W badaniach przeprowadzonych u ludzi po urazach rdzenia kręgowego wykazano, że przy odpowiednim treningu i zastosowaniu aparatury wspomagającej można do pewnego stopnia przywrócić zdolność ruchów lokomocyjnych. W ten sposób wykazano, że rdzeniowy CPG może „nauczyć się” generować rytm pobudzenia mięśni ruchowych w zmienionej konfiguracji systemu nerwowego. Taka zmiana działalności rdzeniowego systemu neuronalnego wynika z jego własności plastycznych (*long term plasticity*) [10].

Umożliwienie fizjologicznego uaktywnienia mięśni ruchowych po uszkodzeniu rdzenia kręgowego ma znaczenie, ponieważ przeciwdziała skutkom zaniku zstępujących włókien nerwowych poniżej uszkodzenia, jak również atrofii mięśni. Dlatego też nie ustają badania, których celem jest poznanie mechanizmów pobudzenia rdzeniowych generatorów wzorca, które unerwiają mięśnie ruchowe. Dodatkowym celem tych badań jest poznanie mechanizmów, które umożliwiają współdziałanie różnych CPG i określenie ich wzajemnych powiązań. I w tym wypadku dobrym przykładem są badania współdziałania ośrodkowych generatorów wzorca aktywności lokomocyjnej i oddechowej [11].

Ośrodkowy generator wzorca oddechowego znajduje się w rdzeniu przedłużonym i moście. W wielu wypadkach uszkodzenie rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym może całkowicie przerwać połączenia motoryczne CPG i w ten sposób uniemożliwić oddychanie. W takiej sytuacji najczęstszym sposobem utrzymania organizmu przy życiu jest zastosowanie sztucznej wentylacji. Długotrwałe utrzymanie wentylacji przy pomocy respiratora po uszkodzeniach rdzenia prowadzi do zaniku zstępujących włókien nerwowych i atrofii mięśni. Ponieważ oddechowe CPG znajdują się w rdzeniu przedłużonym, są one aktywne po uszkodzeniach rdzenia i teoretycznie mogłyby sterować pobudzeniem mięśni i w ten sposób utrzymać wentylację płuc. W dalszej części pracy zostaną omówione próby zastosowania wentylacji wspomaganej, która mogłaby zredukować atrofię mięśni oddechowych po uszkodzeniach rdzenia [12].

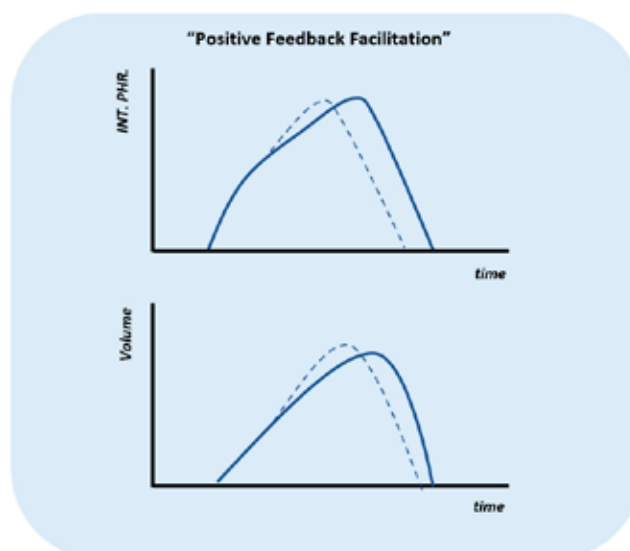
Sztuczny oddech

W sytuacji braku ruchów oddechowych lub w warunkach niedostatecznej wymiany gazowej niezbędna jest sztuczna wentylacja, podczas której powietrze, zazwyczaj wzbogacone w tlen, podawane jest do płuc w określonej objętości, czasie trwania inflacji i przerwie wydechowej. Parametry sztucznego oddechu ustawiane są przez osobę obsługującą pracę respiratora zgodnie ze wskazaniami zawartości dwutlenku węgla w powietrzu wydychanym i wybranymi parametrami metabolicznymi. Sztuczna wentylacja jest niezbędna do zachowania życia, ale jej stosowanie może być związane z wieloma problemami. Podczas spontanicznego oddychania w płucach powstaje podciśnienie, co wspomaga przepływ krwi, a podczas sztucznej wentylacji ciśnienie jest wyższe od atmosferycznego i zaburza krążenie płucne. W sytuacji, gdy są zachowane ruchy oddechowe, chociaż niewystarczające, mogą się one kłócić z narzuconym rytmem respiratora i tworzyć dyskomfort. Przy utrzymywaniu spontanicznym oddechu, pomimo niewydolności oddechowej, lepszą metodą wydaje się być wentylacja wspomagana, w której praca mięśni wdechowych wyzwala dopływ powietrza do płuc o stałej objętości lub stałym ciśnieniu. Osoba, która obsługuje respirator, ustawia odpowiednią wartość inflacji, podczas gdy częstotliwość inflacji może być regulowana przez pacjenta. Przy właściwej współpracy pacjenta i lekarza można osiągnąć wartość wentylacji płuc bliską zapotrzebowaniu organizmu [12, 13].

Christer Sinderby [12], pisząc o wentylacji zgodnej z potrzebami oddechowymi pacjenta, przypomniał, że w 1970 r. została opublikowana praca Andrzeja Huszczuka opisująca respirator sterowany zintegrowaną aktywnością nerwu przeponowego [14]. Oczywiście, taki respirator był przewidziany tylko do badań doświadczalnych na zwierzętach, ale dawał możliwość wentylacji płuc zgodnej z rzeczywistym zapotrzebowaniem organizmu. Przy ustawieniu właściwego wzmocnienia sygnału sterującego do płuc podawane było powietrze zgodnie z amplitudą i czasem trwania aktywności rejestrowanej z nerwu przeponowego. Podczas takiej wentylacji wspomaganej wraz ze wzrostem napędu oddechowego rośnie objętość i maleje czas trwania inflacji.

Zastosowanie respiratora sterowanego biologicznie (servo-respiratora) dodało nowego impulsu w badaniach modelu nerwowej kontroli oddychania opisanego przez Clarka i Eulera [4, 15]. Zmiany wzmocnienia sygnału zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego umożliwiły wprowadzenie stopniowych zmian objętości oddechowej poniżej i powyżej wartości kontrolnych na okres jednego lub kilku cykli oddechowych. W pracy Bartoli i wsp. [4] badania przeprowadzono na psach - uśpionych i wentylowanych przy pomocy respiratora sterowanego zintegrowaną aktywnością nerwu przeponowego. Cykl oddechowy u psów jest dłuższy niż u kotów, co umożliwiło bardziej dokładne badania odpowiedzi aktywności nerwu przeponowego na zmiany głębokości inflacji w czasie trwania jednego wdechu. Warto przypomnieć, że zintegrowana aktywność nerwu przeponowego (INT. PHR.) jest mierzalną reprezentacją ośrodkowo generowanej aktywności wdechowej - odpowiednikiem CIA z modelu Clarka i Eulera [1].

Już pierwsze badania, w których zmieniano wzmocnienie sygnału sterującego respiratorem, wykazały, że zmianom objętości oddechowej w ramach jednego wdechu towarzyszy zmiana szybkości narastania zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego: im większa była objętość inflacji, tym większy był wzrost aktywności wdechowej nerwu przeponowego (Ryc. 3).



Rycina 3. Pobudzenie aktywności wdechowej zgodne ze sprzężeniem dodatnim.

Linia ciągła przedstawia wdech kontrolny. Linia przerywana przedstawia wzrost szybkości narastania objętości wdechowej (Volume) i odpowiadający jej wzrost zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego (INT. PHR.). Pobudzeniu wdechu towarzyszy szybsze przełączenie wdechu na wydech.

Zjawisko opisane przez Bartoli i wsp. [4] ma charakter sprzężenia dodatniego, jako że wzrost aktywności wdechowej powodował odruchowe narastanie sygnału sterującego respiratora. Ta reakcja była niezgodna z dotychczasowym rozumieniem roli mechanoreceptorów płucnych jako czynnika hamującego wdech.

W czasach powstawania pracy Clarka i Eulera zjawisko sprzężenia dodatniego we wdechu nie było znane. Nie występowało we wcześniejszych przeprowadzonych badaniach na kotach i królikach w warunkach anestezji. Od czasu pracy Bartoli i wsp. [4] uważa się, że zjawisko to może być tłumione w różnych warunkach anestezji oraz że istnieją różnice gatunkowe, w jakich ten odruch jest obserwowany. W pracowni Witolda A. Karczewskiego w Warszawie przeprowadzono badania na królikach z zastosowaniem respiratora sterowanego biologicznie i stwierdzono, że wprawdzie odruch ten nie występuje w pomiarach aktywności nerwu przeponowego, jednak aktywność wdechowych mięśni międzyżebrowych może być pobudzona, a reakcja ta jest tym większa, im większe zastosowano wzmocnienie servo-respiratora. Różnica w reakcji aktywności przepony i mięśni międzyżebrowych może wynikać z faktu, że aktywność mięśni międzyżebrowych jest bardziej czuła na stymulację wagalną [16].

Poza obserwacją wagalnego sprzężenia dodatniego w ramach jednego wdechu w pracy Bartoli i wsp. [4] opisano również kilkusekundowe zmiany progu odruchu Heringa-Breuera po skokowej zmianie wzmocnienia sygnału sterującego. Opisane zjawisko jest przykładem krótkotrwałej plastyczności, dzięki której dochodzi do habituacji odruchu, pomimo utrzymania takiej samej stymulacji w czasie kilku oddechów. Amplituda obserwowanych zmian z oddechu na oddech była wprost proporcjonalna do ustawionego wzmocnienia sygnału sterującego servo-respiratora. Podobne zjawisko nie występowało po przecięciu obu nerwów błędnych [4, 17].

Bartoli i wsp. (1975) zmieniali czas trwania wdechu przy pomocy zmiany wzmocnienia servo-respiratora. Jednakże obserwowane zmiany TI nie wywoływały proporcjonalnych zmian czasu wydechu zgodnie z zależnością liniową opisaną przez Clarka i Eulera (1972). Tak więc kolejną charakterystyką CPG oddechu okazała się słuszna tylko w określonych warunkach doświadczalnych (koty w anestezji) i nie mogła być uznana za ogólną. Podsumowując wyniki pracy Bartoli et al. [4], wykazano, że:

- wartość ośrodkowego progu przełączającego wdech na wydech (off-switch) może zmieniać się w czasie kilku oddechów niezależnie od utrzymanej stałej wartości informacji wagalnej,
- szybkość narastania ośrodkowej aktywności wdechowej (CIA) zależy od aktywności wagalnej w ramach tego samego wdechu,
- zależność liniowa między TI i TE nie występuje w każdym warunkach doświadczalnych. Jest raczej przypadkiem szczególnym, a nie ogólnym.

Regulacja wydechu

Faza wydechu jest często ignorowana w badaniach nerwowej regulacji oddychania [10]. Ten brak zainteresowania związany jest z przekonaniem, że w warunkach spoczynku wydech jest czynnością bierną i zależy tylko od mechaniki oddychania. Również pierwsze modele CPG oddychania zakładały wzajemne hamowanie sieci neuronów wdechowych i wydechowych, co sugerowało pewną symetryczność generacji obu faz cyklu oddechowego.

Współczesne modele CPG oddychania wskazują na istnienie różnych generatorów faz wdechu i wydechu [9].

Czas wdechu jest silnie związany zależnością hiperboliczną z głębokością wdechu, ale czas wydechu zależy już od wielu warunków. Moment przełączenia faz (początek i koniec wdechu) jest często związany z aktywnością innych CPG, takich jak na przykład połykanie czy lokomocja, które wpływają na częstość oddychania [18]. Ta gotowość do współpracy z innymi CPG może być związana z brakiem przewidywalności reakcji TE na inflację podaną w różnych chwilach wydechu: ten sam bodziec może powodować skrócenie lub wydłużenie wydechu [19]. Badania nerwowej regulacji oddychania przy pomocy biologicznie sterowanego servo-respiratora dawno temu wykazały różną regulację TI i TE. Warto przypomnieć te badania teraz, gdy znaleziono anatomiczne substraty generatora wdechu i niezależną sieć neuronalną generacji wydechu [9].

W doświadczeniach wykonanych na królikach w narkozie halotanowej badano zmiany parametrów wzorca oddechowego na podanie tlenu z różną zawartością CO₂ w mieszance wdechowej. Badania wykonano w warunkach oddychania spontanicznego i podczas wentylacji wspomaganą przy pomocy respiratora sterowanego zintegrowaną aktywnością nerwu przeponowego. Wentylację wspomaganą wykonano przed i po porażeniu mięśni oraz powtórzono po przecięciu obu nerwów błędnych [20].

We wszystkich warunkach zaobserwowano, że objętość oddechowa rosła wraz ze wzrostem amplitudy zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego. W przypadku wentylacji wspomaganą dla silnego pobudzenia oddechowego przyrost objętości stawał się jednak coraz mniejszy przy takim samym przyroście amplitudy zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego. Może to oznaczać, że wentylacja wspomaganą (szczególnie po porażeniu mięśni) wykluczyła możliwość dodatkowego wzrostu wentylacji płuc przy zastosowaniu innych mięśni oddechowych niż przepona. W świetle tej obserwacji warto wspomnieć doświadczenia osób, które stosują wentylację wspomaganą u pacjentów z niewydolnością oddechową. Otóż pacjenci często zgłaszają potrzebę zwiększenia objętości oddechowej, pomimo że parametry oddechowe wentylacji płuc są nastawione właściwie. Prawdopodobnie odczucie to wynika z odciążenia mechanorecepcji mięśni oddechowych w warunkach wentylacji wspomaganą.

W omawianych badaniach z zastosowaniem wentylacji wspomaganą w warunkach oddychania spontanicznego wzrostowi CIA towarzyszyły zmiany TE proporcjonalne do zmian TI. Jednak w kolejnych etapach doświadczenia, w których aktywność dośrodkowa z mięśni oddechowych i nerwów błędnych była stopniowo zaburzona lub zniesiona, TE podczas zwiększonej wentylacji płuc zmieniła kierunek reakcji: wydech stawał się coraz dłuższy wraz ze wzrostem objętości oddechowej. Ta reakcja była odwrotnie proporcjonalna do reakcji TI. Przyjmując pierwotny model CPG oddychania, tego typu reakcję byłoby trudno uzasadnić.

W kolejnych badaniach z zastosowaniem servo-respiratora narzucono tę samą objętość oddechową podawaną przez pompę oddechową i wyzwalało wdech (inflację) przez aktywność nerwu przeponowego [21]. W takich

warunkach zwierzęta doświadczalne mogły teoretycznie regulować częstotliwość oddychania bez możliwości regulacji głębokości oddychania. Wartość objętości oddechowej zmieniano co kilkanaście minut, aby uzyskać warunki ustabilizowanej wentylacji na różnych poziomach wartości wydychanego CO₂. Wraz ze zmniejszeniem ustawionej głębokości inflacji wzrastał czas trwania wydechu i rosło stężenie wydychanego CO₂. W ten sposób wykazano, że zwierzęta doświadczalne w przypadku spadku objętości oddychania nie mogą kompensacyjnie zwiększać częstotliwości oddychania [21].

Znaczenie poznania CPG oddychania dla badań klinicznych

Znaczenie badań budowy i funkcji CPG oddychania staje się oczywiste w rehabilitacji funkcji życiowych po urazach rdzenia kręgowego. Jak wcześniej wspomniano, znajomość działania CPG pomaga w planowaniu treningu mięśni, który może przysposobić CPG lokomocji do aktywności wspomagającej ruch. Takie przysposobienie można nazwać „plastycznością zależną od aktywności” [10]. W przypadku oddychania neurony biorące udział w CPG znajdują się w strukturach ponadrdzeniowych. Jednakże wiele badań wskazuje na istnienie sieci rdzeniowych interneuronów z połączeniami poprzecznymi do osi rdzenia, które są na tyle bogate, że nawet słaba aktywność zstępująca może je pobudzić do istotnej aktywności [22]. W ten sposób na przykład próbuje się odtworzyć generację aktywności mięśni wydechowych wystarczającą do wywołania kaszlu [23]. Należy pamiętać, że wśród dróg zstępujących są również oddziaływania hamujące i po ich uszkodzeniu sieć interneuronów rdzenia może być bardziej czuła na pobudzenie [24].

Nową metodą badań rdzeniowej sieci neuronalnej jest elektryczna stymulacja rdzenia z wysoką częstotliwością impulsów do 500 Hz [25]. Okazało się, że taka stymulacja pobudza sieć neuronalną rdzenia i jest w stanie wywołać aktywność mięśni zgodnie z fizjologicznym wzorcem wyładowań włókien motorycznych w zależności od ich progu pobudzenia. Najprawdopodobniej podczas takiej stymulacji pobudzana jest sieć interneuronów, których duża liczba i organizacja połączeń na poziomie rdzenia może działać jak „feedforward” i symulować zstępującą aktywność eferentną [26, 27]. W przypadku uszkodzeń rdzenia, w których zachowane są minimalne połączenia zstępujące, elektryczna stymulacja z dużą częstotliwością impulsów mogłaby tworzyć wstępne pobudzenie sieci rdzeniowej i dzięki procesowi plastyczności wypracować nowy system spełniający ośrodkowe wymagania motoryczne. Jak dotąd, stymulacja z dużą częstotliwością może być zastosowana do wywołania kaszlu [28] podobnie do koncepcji Jeffersona i wsp. [23].

Marder i Bucher [27] oraz Jefferson i wsp. [23] powołują się na wiele prac, które sugerują, że aktywacja sieci połączeń interneuronów rdzeniowych może prowadzić poprzez plastyczność zależną od aktywności do generacji czynności ruchowych w warunkach uszkodzenia rdzenia. Autorzy uważają, że znane połączenia generatorów oddychania i lokomocji na poziomie rdzenia [29] mogą pomóc w rekonstrukcji silnego pobudzenia rdzeniowych sieci interneuronów. Znając budowę i współdziałanie CPG lokomocji i oddychania, można zaprojektować spe-

cialistyczny trening mięśni wspomagający zarówno czynności ruchowe, jak i oddechowe. Istnieje wiele kierunków rozwoju takich metod: od wspomagania farmakologicznego [30] do wyżej wymienionej stymulacji elektrycznej rdzenia [25]. Należy też pamiętać o ograniczeniach, jakie wynikają z budowy CPG. Wiemy na przykład, że podstawowy CPG oddychania w przypadku zmniejszenia intensywności pracy mięśni wdechowych nie jest w stanie kompensacyjnie regulować częstotliwości oddychania [21]. Częstotliwość rdzeniowej aktywności oddychania można by zmieniać na przykład poprzez pobudzenie CPG lokomocji. I chociaż większość danych opublikowanych w pracy Clarka i Eulera została później zakwestionowana, to właśnie ich model stał się podstawą imponującego rozwoju badań CPG oddychania w ostatnich 50 latach.

Piśmiennictwo

1. Clark FJ, Euler von C. On the regulation of depth and rate of breathing. *J Physiol*, 1972; 222: 267-295, doi:10.1113/jphysiol.1972.sp009797
2. Grillner S, El Manira A. Current principles of motor control, with special reference to vertebrate locomotion. *Physiol Rev*, 2020; 100:1, 271-320, <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2019>
3. Eldridge FL. Comment on Point: Counterpoint Supraspinal locomotor centers do/do not contribute significantly to the hyperpnea of dynamic exercise in humans. *J Appl Physiol*, 2006; 100 (5): 1743-1747
4. Bartoli A, Cross BA, Guz A, et al. The effect of varying tidal volume on the associated phrenic motoneuron output: Studies of vagal and chemical feedback. *Resp Physiol*, 1975; 25 (2): 135-155
5. Karczewski WA, Romaniuk JR. Neural control of breathing and central nervous system plasticity. *Acta Physiol Pol*, 1980; 31: 1-10
6. Remmers JE, Younes MK, Baker JP. Termination of inspiration through graded inhibition of inspiratory activity. *Chest*, 1978; 73 (2 Suppl): 262-263, doi: 10.1378/chest.73.2_supplement.262-a
7. Euler von C. On the central pattern generator for the basic breathing rhythmicity. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 1983; 55 (6): 1647-1659, doi: 10.1152/jappl.1983.55.6.1647
8. Oku Y, Romaniuk JR., Dick TE. Phase-dependent transient responses of respiratory motor activities following perturbation of the cycle. In: Honda, Y., Miyamoto, Y., Konno, K., Widdicombe, J.G. (eds) *Control of breathing and its modeling perspective*. Springer, Boston, MA, 19 https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9847-0_8
9. Anderson TM, Ramirez JM. Respiratory rhythm generation: triple oscillator hypothesis. *F1000Res*, 2017; 6: 139, doi: 10.12688/f1000research.10193.1
10. Harkema SJ, Schmidt-Read M, Lorenz DJ, et al. Balance and ambulation improvements in individuals with chronic incomplete spinal cord injury using locomotor training-based rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*, 2012; 93 (9): P1508-1517, <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2011.01.024>
11. Kasicki S, Romaniuk J. Oddziaływanie między lokomocją a oddychaniem. *Kosmos*, 1988; 37 (4): 525-544
12. Sinderby C. Ventilatory assist driven by patient demand. *Am J Resp Crit Care Med*, 2003; 168: 720-730, <https://doi.org/10.1164/rccm.2307004>
13. Hao L, Li X, Shi Y, et al. Mechanical ventilation strategy for pulmonary rehabilitation based on patient-ventilator

- interaction. *Science China. Technological sciences*, 2021; 64 (4): 869-878, doi: 10.1007/s11431-020-1778-8
14. Huszczuk, A. A respiratory pump controlled by phrenic nerve activity. *J Physiol*, 1970; 210: 183-184P
 15. Romaniuk JR. The use of biologically steered respirators in the investigations on regulatory mechanisms of the respiratory pattern. In *Selected Papers of the Third National Conference on Biocybernetics and Biomedical Engineering*, PWN Polish Scientific Publishers, 1985; 2: 139
 16. Romaniuk JR, Celichowski J, Kowalski K. Load compensatory response of external intercostal muscles during assisted ventilation in rabbits. *Acta Neurobiol Exp*, 1993; 53 (4): 557-561
 17. Budzińska K, Głowicki K, Romaniuk JR. Response of respiratory motoneurons to release from vagal inhibition in the rabbit. *Acta Neurobiol Exp*, 1984; 44: 249-262
 18. Romaniuk JR, Kasicki S, Kazennikov OV, Selionov VA. Respiratory responses to stimulation of spinal or medullary locomotor structures in decerebrate cats. *Acta Neurobiol Exp*, 1994; 54: 11-17
 19. Romaniuk JR, Dick TE, Bruce EN, et al. Bifurcation of the respiratory response to lung inflation in anesthetized dogs. *Resp Physiol Neurobiol*, 2017; 244: 26-31, doi: 10.1016/j.resp.2017.06.010
 20. Romaniuk JR, Ryba M, Grotek A. The effects of CO₂ on the component of the breathing pattern. *Acta Physiol Pol*, 1976; 27 (3): 215-234
 21. Romaniuk JR. The control of the pattern of breathing during controlled ventilation without volume feedback. *Acta Physiol Pol*, 1978; 29: 1-8
 22. Kirkwood PA, Munson JB, Sears TA, Westgaard RH. Respiratory interneurons in the thoracic spinal cord of the cat. *J Physiol*, 1988; 395: 161-192
 23. Jefferson SC, Tester NJ, Rose M, et al. Cough following low thoracic hemisection in the cat. *Exp Neurol*, 2010; 222 (1): 165-70, doi: 10.1016/j.expneurol.2009.12.015
 24. Budzińska K, Romaniuk JR. Phrenic reflexes in the decerebrate and spinal rabbit. *Bull Eur Physiopath Resp*, 1986; 22 (1): 65-73
 25. Kowalski KE, Romaniuk JR, Kirkwood PA, DiMarco AF. Inspiratory muscle activation via ventral lower thoracic high-frequency spinal cord stimulation. *J Appl Physiol*, 2019; 126 (4): 977-983, doi: 10.1152/jappphysiol.01054.2018
 26. Ikeda K, Kawakami K, Onimaru H, et al. The respiratory control mechanisms in the brainstem and spinal cord: integrative views of the neuroanatomy and neurophysiology. *J Physiol Sci*, 2017; 67 (1): 45-62, doi: 10.1007/s12576-016-0475-y
 27. Marder E, Bucher D. Central pattern generators and the control of rhythmic movements. *Curr Biol*, 2001; 11 (23): R986-96, doi: 10.1016/s0960-9822(01)00581-4
 28. Kowalski KE, Romaniuk JR, Brose SW, et al. High frequency spinal cord stimulation—new method to restore cough. *Resp Physiol Neurobiol*, 2016; 232: 54-56, doi: 10.1016/j.resp.2016.07.001
 29. Morin D, Viala D. Coordinations of locomotor and respiratory rhythms in vitro are critically dependent on hindlimb sensory inputs. *J Neurosci*, 2002; 22 (11): 4756-4765, doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-11-04756.2002
 30. Jordan L, Sławińska U. Modulation of rhythmic movement: Control of coordination. *Prog Brain Res*, 2011; 188: 181-95, doi: 10.1016/B978-0-444-53825-3.00017-6