

Bölüm 3

SOLUNUM MERKEZLERİ'NİN SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TARAFINDAN KONTROLÜ VE PREBÖTZİNGER KOMPLEKSİ

Asrın NALBANT¹

GİRİŞ

Respirasyon, solunum kaslarının spinal motor nöronlardan gelen iletilerle periyodik olarak kasılmasına bağlı akciğerlerin ventilasyonu ile gerçekleşir. Medulla oblongatada bulunan respirasyon ile ilgili nöron ağları ritmik nöral aktiviteyi meydana getirir (1-4).

Respirasyonda görev alan nöron grupları beyin sapının bölümleri olan pons ve medulla oblongatada bilateral olarak yer alırlar. Özellikle respirasyonun ritminden sorumlu olan nöronlar, medulla oblongatada nucleus tractus solitarius'un (NTS) ventrolateralında bulunan dorsal respiratuar grup (DRG) ve Medulla oblongatanın ventrolateralında bulunan ventral respiratuar grup (VRG) olarak yer alırlar. Ponda ise üst bölümde pnömotaksik merkez ve alt bölümde apnotik merkez olmak üzere pontin respiratuar grup (PRG) nöronları yer alır (1-4).

DRG nöronlar, kemaoreseptör ve mekanoreseptörlerden afferent iletiyi alır ve efferent ileti ipsilateral olarak n. phrenicus aracılığı ile diaphragmayı innerve ederek respirasyonu başlatırlar. Aynı zamanda inspiratuar olan DRG nöronlar, ekspiratuar olan VRG nöronlar üzerinde inhibe edici etkiye sahiptir (1-4).

VRG nöronlar respirasyon ritminin oluşumunda görev alan dört nöron grubuna sahiptir. Yerleşim olarak rostral nuc. ambiguustan 1. servikal spinal sinire (C1) kadar bilateral olarak uzanır. VRG nöronlar; kaudal, intermedial ve rostral olmak üzere bölümlere ayrılır. Bu nöronlar nucleus retroambigualis içerisinde kaudale yerleşmişlerdir ve hem ekspirasyonda hem de inspirasyonda görev alırlar. Nuc. retroambigualis'in rostral bölümü ise çoğunlukla inspiratuar premotor

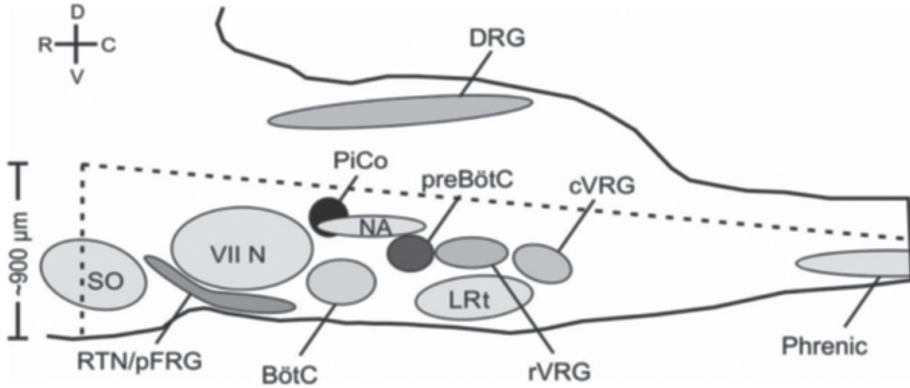
¹ Dr. Öğr. Üyesi, İzmir Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi AD, asrin.nalbant@balircay.edu.tr,

nöronları içerirler. Rostral bölümde bulunan nöronlarla birlikte nuc. ambiguusta yer alan nöronlar m. intercostales externi gibi yardımcı solunum kaslarının innervasyonunda görev alırlar (1-4).

Bununla birlikte VRG'nin rostral bölümünde NTS'den afferent uyarı alan ve ekspirasyonda görev alan Bötzinger kompleksi bulunur (5).

Bir diğer solunum merkezlerinin bulunduğu ponsta, dorsolateral yerleşimli pnömotaksik merkez olan pontin respiratuar grup (PRG) nöronlar yer almaktadır. Bunlar, ekspirasyonda görev alan nucleus parabranchialis medialis (NPBL) ve inspirasyonda görev alan nucleus parabranchialis lateralis (NPBL) ile ponsun lateralinde bulunan Kolliker-fuse çekirdekleridir. Bu çekirdekler solunum aktivasyon paterninin şeklini ve reflekslerin regülasyonunda yer alırlar (1-4).

PONTOMEDULLAR NÖRAL SOLUNUM OSİLATÖRLERİ



Şekil 1. Pontomedüller ventral solunum kolonu (VRC) çekirdekleri.

Pontomedüller ventral solunum kolonu (VRC) çekirdekleri, solunum ritmini oluşturan nöroanatomik substratı sağlar. Rostraldan kaudale ilerleyen solunum ritmini ve modelini oluşturan pontomedüller çekirdeklerin ventrolateral sütunu, nuc. fascialis'in hemen yakınında ve sınırında bulunan retrotrapezoid çekirdek/parafasiyal solunum grubunu (RTN/pFRG) içerir; nuc. fascialis'in kaudalinde ve nuc. ambiguus'a (NA) göre dorsomedialde bulunan postinspiratuar kompleks (PiCo); nuc. ambiguus'un ventromedialinde bulunan Bötzinger (BötC) ve preBötzinger kompleksleri (preBötC); ve lateral retiküler çekirdeğin

(LRt) derin ve dorsalinde yer alan ventral solunum gruplarının rostral (rVRG) ve kaudal (cVRG) bölümleri. Ventral solunum kolonu çekirdeklerini içeren bölmelerin sınırları belirsizdir. Elektrofizyolojik özellikler ve deşarjın farklı uzaysal-zamansal dinamikleri bu bölgeleri karakteristik olarak ayırt etmiştir, ancak son çalışmalar bu bölgeleri ayırt eden spesifik genetik ve moleküler belirteçleri tanımlamıştır (6).

PREBÖTZINGER KOMPLEKSİNİN YERLEŞİMİ, FONKSİYON VE BAĞLANTILARI

Nasıl ve nerenin solunum yaptığı sorusu yüzyıllarca kendini kanıtlamış araştırmacılar tarafından genellenmiştir. Fransız fizyolog Pierre Flourens (1794–1867) solunum merkezinin medulla oblongatada olduğunu ileri sürmüştür ve hayati önem içerdiğinden *noeud vital* olarak isimlendirmiştir (7). Daha sonraki bölge çalışmaları beynin farklı alanlarının solunumun farklı formlarına katkı sağladığını ileri sürmüşlerdir (8). Bazı araştırmacılar bu bölgelerin pons tarafından kontrol edilen normal solunum yaptıran yer olarak yorumlamışlardır (9). Bu tartışmalar Smith ve ark.'ın neonatal ratların bozuk respiratuar aktivitelerini araştırırken medulla oblongatadaki pre bötzingler kompleksini bulana kadar ateşli bir şekilde devam etmiştir (5). Pre bötzingler kompleksi solunum yada nefes darlığı için hayati midir? İzole edilmiş pre bötzingler kompleksi nefes darlığında ritmik aktiviteyi mi oluşturur? sorularına yanıt aranmıştır (10,11). Modern moleküler ve farmakolojik çalışmalar gerçekte pre bötzingler kompleksinin yaşamın merkezi olduğunu solunumun bütün formlarında hayati olduğunu ileri sürmüşlerdir (12,13). Solunum kontrolü üstüne kompleks kortikal ve subkortikal orkestrasyonu içeren söylenecek her bir kelimeyi iyi seçmek gerekir. Solunum panik gibi emosyonlar tarafından belirgin şekilde etkilenir (14,15). Beynin pek çok alanı solunuma katılır; neocortex, cerebellum, pons ve medulla oblongata. Bu nedenle beynin farklı alanlarından oluşan patolojiler solunum bozukluklarına neden olmaktadır (16).

Medüller preBötzc ve Bötzc'lerinin nöronal devrelerini oluşturan çekirdek ritim, ventral ve dorsal solunum gruplarının solunum paterni üreten nöronal elemanları, alternatif inspiratuar ekspiratuar ritmik aktivite oluşturmak için etkileşime girer (17-19). PreBötzc, preinspiratuar (pre-I), preinspiratuar inspiratuar (pre-I/I) faz kapsayan birimleri ve değişken şekilde intrinsik patlama özellikleri sergileyen azalan erken inspiratuar (dec erken-I) birimleri içerir ve inspiratuar ritim üretiminin ana çekirdeğini temsil eder (17).

Bu bölge, yenidoğan sıçanın in vitro hazırlanmasında Smith ve meslektaşlarının çalışmaları sonucu, monofazik inspiratuar deşarj sergileyen bir solunum ritmi oluşumunu sürdürmek için koruma gerektiren en rostral yapı olarak tanımlanmıştır (5,18,20). BötzC, preBötzC pre-I birimlerine güçlü inhibisyon sağlayan, inspiratuar hücre popülasyonunu artıran ve kaudal ventral solunum grubunun (cVRG) ekspiratuar pretonöronlarını harekete geçiren rostral ventral solunum grubu (rVRG) sağlayan azalan postinspiratuar (dec post-I) ve artan geç ekspiratuar (aug late-E) nöronları içerir (21-23).

Solunum merkezi patern oluşturucuları (CPG'ler) farklı modlarda ve ağın yeniden yapılandırılmalarında çalışır, böylece farklı koşullar altında solunum stres faktörlerine uyum sağlar (24). Bu bağlamda, solunum CPG'si beyin, orta beyin ve beyincikten gelen girdileri ve hiperkapni, hipoksi ve akciğer gerilmesinden gelen periferik girdileri azaltarak güçlü modülasyona tabidir (25,26). Hiperkapni, ventral solunum kolonu çekirdeklerindeki nöronların aktivitesini uygun şekilde artırmak için merkezi (örn., RTN, nükleus traktus solitarius [NTS], rafe çekirdekleri) ve periferik kemoreseptörleri (glomus cells of the carotid bodies and aortic arch, retroperitoneum) uyarır. Hipoksi, merkezi hipoksik kemosenitivite de iyi tanımlanmış olmasına rağmen (preBötzC, NTS, fastigial nucleus), tercihen periferik kemoreseptörlerin (glomus cells of carotid bodies and aortic arch) stimülasyonu aracılığıyla, solunumun ilk artışıyla, iki fazlı bir solunum tepkisi oluşturur, bunu, başlıca monosinaptik olarak medüller solunuma taşınan rubral modülatör aktif inhibisyonun aracılık ettiği hipoksik solunum depresyonu takip eder (27,28). NTS'nin pompa hücreleri, kemosenitif RTN birimleri üzerinde GABAerjik modülatör bir etki yansıtır (29,30).

PreBötzC, Emeritus Profesörler; Dr. C. Von Euler, R.W. Richter, ve M.I. Cohen'in ufuk açıcı çalışmasıyla, monofazik inspiratuar deşarj sergileyen bir solunum ritminin oluşumunu sürdürmek için koruma gerektiren en üstteki yapı olarak tanımlanmıştır. PreBötzC, orta hattın 1,8 ila 2,1 mm lateralinde ventral medüller yüzeyden 550 ila 850 µm derinlikte, rostrokaudal boyutta 400 µm, yüz çekirdeğinin kaudal kutbuna 800 ila 1200 µm kaudal ve 1600 ila 1600 µm arasında yer almaktadır. Calamus scriptorius'un 2000 µm rostralinde yerleşmiştir. PreBötzC, intrinsik patlama özelliklerine sahip preinspiratuar (pre-I) ve preinspiratuar inspiratuar (pre-I/I) faz kapsayan birimleri içerir ve inspiratuar ritim üretiminin ana çekirdeğini temsil eder. (17,31). PreBötzC, kalıcı sodyum InaP ve kalsiyumla aktive olan seçici olmayan katyonik akımları (ICAN) kullanan kalp pili özellikleri sergileyen sinaptik ve elektrotonik olarak eşleştirilmiş glu-

tamaterjik, GABAerjik ve glisinerjik spontan depolarizan ünitelerden oluşan bir grup içerir (15,32). PreBötzc birimlerinin kendiliğinden patlama aktivitesi bu nedenle INaP ve ICAN tarafından yönlendirilir (33,34,17). ICAN akımına aktive edici uyarıcı sağlayan kalsiyum kaynağının, sinaptik hücre dışı türevli kalsiyum değiştirme genliği ve hücre içi türetilmiş kalsiyum değiştirme frekansı ile ritim parametrelerini farklı şekilde değiştirdiği görülmektedir. Azaltılmış preparatların kadmiyum (ICAN kanal inhibitörü) ile tedavisi, riluzol (INaP kanal inhibitörü) solunum ritmini tamamen ortadan kaldırarak ritim genliğini azaltır (35-37).

PreBötzc'yi temel inspiratuar ritim üreten çekirdek olarak tanımladığından beri, yazarlar bu çekirdek içinde esas olarak solunum ritmini oluşturan daha lokalize ve spesifik kümeleri nörokimyasal ve nörojenetik olarak karakterize etmek için çeşitli çalışmalar yapmışlardır (15,17,38). PreBötzc nöronlarında somatostatin (Sst) reseptörü ve Dbx1 transkripsiyon faktörü ekspresyonunun tanımlanması, preBötzc içindeki belirli bir birimin, esas olarak solunum ritmi oluşumuna aracılık ettiğine dair yeni bir kanıt oluşturmuştur. PreBötzc birimlerini ifade eden Sst'in farmakogenetik inhibisyonu ve Dbx1 ifade eden birimlerin genetik ablasyonu, solunum ritmi oluşumunu ve model oluşumunu ortadan kaldırmıştır (13,39). Bötzc, preBötzc pre-I birimlerine ve rVRG aug-I hücre popülasyonuna güçlü inhibisyon sağlayan ve cVRG'nin ekspiratuar premotöronlarını sinaptik olarak yönlendiren dec post-I ve aug late-E nöronları içerir (21,40).

Bötzc orta hattın 1,9 ila 2,2 mm lateralinde, ventral medüller yüzeyden 450 ila 750 µm derinlikte, 600 ila 700 µm rostrokaudal boyutu kapsayan, nuc. fascialisin kaudal kutbundan 100 ila 750 µm ile calamus scriptorius'a 2000 ila 2750 µm rostral uzaklıkta yer almaktadır (41).

PREBÖTZC'DEKİ SOMATOSTATİN NÖRON PROJeksiYONLARININ FONKSİYONEL ÖNEMİ

Somatostatinler respiratör paternin kuvvetli modülatörü gibi hipotalamus inhibitörü olarak görev yaparlar. Sst'ler neurokinin 1 reseptör (NK1R)'ün kısmen artmasıyla preBötzc nöronlarından salınırlar. PreBötzc'de Sst eksikliğinde ani infant ölüm sendromu, yada ani infant açıklanamayan ölüm görülmektedir. Solunumdaki bu nöronların rolünü anlamak için bu elemenletin projeksiyonları tanımlanmalıdır. Tan ve ark.'larının (2010) yaptıkları çalışmada prebötzc Sst nöronları beyin sapına doğru çeşitli resipratuar bağlantılı nükleuslara projeksi-

yon gönderdiklerini bulmuşlardır. Prebötzinger kompleksinden giden projeksiyonların bu nükleuslardaki nöronların aktivitesini modüle edebileceği ve kalıcı apne oluşumunu baskılamalarında hayati olabileceği vurgulanmıştır (42).

Contraletaral Prebötzc

Prebötzc projeksiyonu üzerinede yapılan çalışmada respiratuar ritmin medullanın orta hat kesisinden sonra devam ettiğini ancak inspiratuar motor outputtaki azalmayla birleşmiş sol ve sağ n.phrenicus aktivitesinin senkronizasyonu bozulmalar olduğunu tespit edilmiştir. Prebötzc sst aksonlarının bu çaprazı respiratuar hareketin bilateral simetrisinde büyük rol oynayabileceğine değinilmiştir (42).

Nuc. Retrotrapezoideus (pFRG) / Parafacial Respiratuar Grup (RTN)

RTN solunumun ilerlemesinde önemli merkezi kemosensivitenin oluşması için anahtar yapı gibidir, büyük olasılıkla prebötzc'den iletilen projeksiyonlar sayesinde.

pFRG, RTN ile aynı bölgede uzanırlar. pFRG/RTN aktif ekspiratör motor aktivite için gerekli olan nöronları içerdikleri kabul edilmektedir. Anestezi ile bastırılmış ratlarda bazı RTN nöronları respirasyona ayarlanmış inhibitor projeksiyonlar olarak kabul edilirler. Prebötzc Sst nöronları pFRG/RTN'ye güçlü şekilde projekte olurlar. Kemosensör ve ritmojenik elementleriyle etkileşim için anatomik alt yapı oluştururlar bu da inspirasyon ve ekspirasyon aktivitesi için koordinasyonu sağlar (42, 26,43) .

Bötzc

Bötzc, VRG'deki phrenic premotor nöronların aktivitesini modüle eden temelde glisinerjik olan nöronları içerir. Bötzc ekspirator nöronların inspirator nöronları baskılayarak solunum zamanlamasını senkronize etmede ve ekspirasyon süresince inspiratuar kasların uygun olmayan aktivasyonunu engellemede görev alırlar. Bötzc ekspirator inhibitor nöronlar ne caudal VRG ye ne de direkt olarak nucleus phrenicus'a projekte olurlar. Bazı bötzc lifleri bilateral olarak prebötzc Sst nöronlarına projeksiyon için çıkışlar yaparlar (41,42).

Caudal VRG'den PreBötzc'ye

Caudalden prebötzc'ye premotor nöronlar 2 major altgrupta toplanmıştır: phrenic ve intercostal nükleuslara projekte olan inspiratuar bulbospinal nöronları içeren rostral VRG ve internal intercostallere ve abdominal motonöronlara

projekte olan temel ekspirator premotor nöronları içeren caudal VRG olmak üzere. Prebötzc'den rVRG ve cVRG'ye bilateral şekilde devam eden büyük projeksiyonların varlığı, bu bölgedeki premotor nöronların güçlü inspirasyonu sürdürdüklerini göstermektedir. Prebötzc Sst nöronları tarafından, sırasıyla spinal korda inspiratuar ve ekspiratuar motonöronlara iletmektedirler (19,44,45) .

Parahypoglossal/ Nuc. tractus solitarius (NTS)

NTS visseral sensoriyal bilgi için önemli bir yerdir. Caudomedial NTS akciğer gerim reseptörlerinin afferentlerini bulundurur. Prebötzc Sst nöronlarından direkt olarak caudal NTS'nin ventrolateral ve medial subnucleuslarına projekte olurlar ki burada inspiratuar nöronlar bulunur. Bu da prebötzc'nin NTS'deki duyu girişi için inspirasyonun sürdürülmesinin integrasyonuna da etkili olabileceği demektir. Dil kaslarına üzerine yapılan bir çalışmada araştırmacılar Prebötzc Sst nöronlarının nuc. hypoglossus'a projekte olduklarını tespit etmişlerdir. Böylelikle parahypoglossal/NTS'nin hypoglossal motor nöronlar için premotor nöronlar içerdiği ve prebötzc nöronlarından direct input aldığı belirtilmiştir (27,42).

Parabrakiyal/Kölliker-Fuse (PB/KF)

Respiratuar kontrol ve modülasyonu kapsarlar. Bu yapılar solunumla ilişkili 3 grup nöron içerirler.

1. Çoğalan deşarj şeklinde inspiratuar nöronlar
2. Postinspiratuar nöronlar ve
3. İnspirasyon-ekspirasyon fazını kapsayan nöronlar.

PB/KF'nin uyarılması, alt popülasyonlarının uyarılmasına bağlı olarak solunumu inhibe eder ya da kolaylaştırabilir. PB/KF inspirasyon fazının sonlanmasında ve ekspirasyon süresince kontrolünde rol oynar. PB/KF, NTS, VRG ve nuc. hypoglossus içeren medullar solunumla ilişkili nükleuslara projekte olur ve buradan projeksiyon alırlar. Yine burada prebötzc Sst nöronlarının PB/KF projekte olurlar ve bunların respiratuar modülasyon aktivitesi için potansiyel güç kaynağıdır (23,42,46).

Substantia Grisea Centralis (Periaqueductal Gray;PAG)

Substantia grisea centralis vokalizasyonda ve respirasyonda görev almaktadır. Buranın uyarılması solunumu modüle edebilmektedir. Caudal dorsal PAG'ın

aktivasyonu, rostral dorsal PAG uyarılmasından daha büyük respiratuar yanıt açığa çıkartmaktadır. PAG; pontin respiratuar grup, ventrolateral medulla ve NTS ye projekte olurlar. Prebötzc nöronları lateral ve ventrolateral PAG'a direkt projete olurlar. Bu alanın uyarılması takipne ve apnositise neden olmaktadır. Yaptıkları çalışma'nın sonuçlarına göre bu alanlar arasında karşılıklı ilişki vardır. Prebötzc'nin burayla olan projeksiyonunda PAG'nin fonksiyonunu modüle edebiliyor olduğunu göstermektedir (42,47).

Solunumun Somatostatinler Tarafından Modülasyonu

Sst solunumun güçlü nöropeptit modülatörüdür. Sst nöronlarla ilgili moleküler yollar yada farmakoloji yada anatomik olarak solunumun işleyişi ile ilgili bilgiler tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu Tan ve ark.'ın yaptıkları çalışmada (2010), prebötzc Sst nöronları, VRG'de, dorsal beyin sapında yer alan, 12. cranial NTS ve PB/KF' lerin premotorlarının da içeren çeşitli solunumla bağlantılı yapılara projeksiyon gönderdiği tespit edilmiştir (42).

BEYİN SAPINDA YOL ALAN N. PHRENİCUS MOTOR AĞI

Retrotrapezoid çekirdek, ısıya duyarlı glutamaterjik birimlere sahip merkezi bir kemoreseptör bölgedir. Bu hücreler asit tarafından güçlü bir şekilde uyarılır ve hidrojen iyonlarının konsantrasyonuna karşı nöronal deşarj frekansının dik bir eğimi sergiler. Hidrojen iyonları esas olarak arteriyel CO₂'nin H₂O ile reaksiyona girerek zayıf asit H₂CO₃'ü oluşturmasıyla üretilir. Zayıf asit H₂CO₃, ayrışma ürünleri H⁺ kasyonu ve HCO₃⁻ kasyonu ile dengededir. Denge ve dinamikler, Henderson-Hasselbach denklemi tarafından yönetilir. RTN glutamaterjik üniteler, Bötzc ve preBötzc'lere, ventral solunum kolonu çekirdeklerine, dorsal solunum grubuna ve beyin sapı nöral solunum ağını oluşturan pontin elementlere belirgin tonik uyarıcı desteği sağlar. Bötzc ve preBötzc'ler, iki fazlı bir nöral solunum ritmi oluşturmak ve ventral solunum grubunun rostral ve kaudal bölümlerindeki premonöronları kontrol etmek için etkileşime girer. Bötzc; dec post-I ve aug late-E üniteleri, preBötzc; pre-I, pre-I/I ve dec early-I ünitelerine inhibisyon ve cVRG ekspiratuar premonöronlarına propriobulbar uyarıcı etki sağlar. PreBötzc birimleri, Bötzc ekspiratuar hücrelerini karşılıklı olarak inhibe eder. PreBötzc uyarıcı pre-I ve pre-I/I üniteleri ve rVRG aug-I üniteleri ve preBötzc inhibitör dec early-I üniteleri, erken inspirasyon sırasında rVRG aug-I premonöronlarını inhibe ederek inspiratuar rampayı şekillendirir. Rostral ventral respiratuar grup premonöronları, omuriliğin ipsilateral

ve kontralateral ventromedial ve lateral funikülleri aracılığıyla taşınan projeksiyonlar yoluyla n. phrenicus motonöronların fazik aktivitesini, monosinaptik olarak veya interpoze prefrenik internöron yoluyla veya üst servikal omurilikte bulunan n. phrenicus'un motor nucleus'una aktarır. Kontralateral hemikorda çıkıntı yapan frenik motonöronal dendritler, omuriliğin ventromedial ve lateral funikülleri yoluyla taşınan rostral ventral solunum grubundan azalan girdiler alabilir. Orta hat boyunca uzanan dendritlere sahip frenik motonöronlar, erken yenidoğan çağında bu birimlerin önemli bir kısmını temsil eder ve yaşa bağlı hızlı düşüşlerin kanıtıdır. Medullofrenik birimler (esas olarak BötziC'den) n. phrenicus motonöronların fazik inhibisyonuna katkıda bulunur. Lokal pre-frenik internöronlar ayrıca fazik inhibisyonu iletebilir ve n. phrenicus motonöronların tonik inhibisyonuna katkıda bulunabilir (46, 47).

MEMELİ BEYİN SAPI SİNİR SOLUNUM DEVRESİ

Solunum ritminin oluşturulması, kritik olarak BötziC ve preBötziC'deki birimler arasında karşılıklı ve çift taraflı engelleyici etkileşimler gerektirir. Normal trifazik öpne, nöral inspirasyon, postinspirasyon ve merkezi nöronların deşarj modellerinde ve periferik solunumla ilgili nörogramların aktivitesinde belirgin olan geç ekspirasyondan oluşur. N. phrenicus deşarjı, inspiratuar ve bazen postinspiratuar deşarj içerir. N. hypoglossus, dinlenme koşullarında değişken amplitüdü inspiratuar deşarja sahiptir ve anestezi uygulanmamış koşullarda vagotomi ve hiperkapni ile önemli ölçüde daha belirgin hale gelen preinspiratuar aktivite gösterir. Servikal n. vagus, inspiratuar ve inspiratuar aktiviteyi kanıtlar. Kölliker-Fuse ve medial parabrakial nükleus propriobulbar internöronlarının BötziC glisinerjik azalan postinspiratuar nöronlara tonik uyarıcı girdilerini ortadan kaldıran pontomedüller işlem, ayrıca retrotrapezoid nükleus glutamaterjik birimler tarafından BötziC GABAerjik arttırıcı geç ekspiratuar nöronlara sağlanan tonik uyarıcı girdiler, normal trifazik öpneden inspirasyon ve segmentsiz ekspirasyondan oluşan iki fazlı bir solunum modeline geçişler oluşturur. BötziC ve preBötziC arasındaki işlem, tek fazlı inspiratuar patlamaya neden olur, nöral post-inspirasyon veya ekspirasyondan yoksundur ve bulbospinal ve servikal olarak kesilmiş koşullarda nefes alma paternlerine çarpıcı bir benzerlik gösterir. Böylece, nöral solunum devresinin kademeli olarak azaltılması, engelleyici ağ elemanlarının sırayla kaldırılması, klasik trifazik öpneik ritmin karmaşıklığını kademeli olarak değiştirir (47,48).

SOLUNUM RİTMİ ÜRETEN DEVRE

Solunum ritmi, pons, medulla ve omurilik boyunca farklı şekilde dağılmış osilatörlerin etkileşimi ile üretilir. Klasik modele göre, preBötzc kendiliğinden patlayan ön inspiratuar üniteler ve Bötzc ekspiratuar hücreleri arasındaki etkileşim, ana solunum ritmini oluşturur, oradan kaudal olarak ventral solunum grubunun rostral ve kaudal bölümlerinin ve dorsal solunum grubunun bulbospinal birimlerinin gelişen elemanları ve premotonöronlarına kaudal olarak aktarılır. Ventrolateral medulladaki ritim ve model oluşturucu elementler, diensefalik yapılar, orta beyin, Kölliker-Fuse ve parabrakiyal çekirdekler, retrotrapezoid çekirdek, parafasiyal solunum grubu, ventrolateral metensefalon, çekirdek traktus solitarius ve beyin sapı retiküler oluşumundan sağlam fazik ve tonik modülatör girdiler alır, normal öpneik deşarjı toplu olarak şekillendirir (47).

Özetle, Kölliker-Fuse ve medial parabrakiyal çekirdeklerin yanı sıra retrotrapezoid çekirdek ve parafasiyal solunum grubu osilatörü de dahil olmak üzere pontin çekirdeklerinden türetilen tonik ve fazik uyarıcı ve engelleyici girdilerin sağlanması, ritmik aktiviteyi aşağıdakilerden oluşan düz trifazik öpne şekillendirir (merkezi nöral I, post-I ve geç E aktiviteleri). Rostral VRG aug-I premotonöronları, beyin sapı ve servikotorasik motor çekirdeklerindeki inspiratuar ağların ritmik boşalmasını yönlendirir ve cVRG ekspiratuar premotonöronları, doğrudan monosinaptik ve dolaylı polisinyaptik internöron rolleri aracılığıyla beyin sapı ve abdominal motor çekirdeklerindeki ekspiratuar ağların boşalmasını sağlar (47).

Solunum üreten beyin sapı ağı, sempatik ve parasempatik salınımlar üreten ağlarla önemli nöroanatomik ve fonksiyonel örtüşme sergiler (49). Nefes nefese kalma, tanımsal olarak nöral ekspiratuar aktiviteden yoksun, başlangıçta maksimum deşarj ile monofazik azalan inspiratuar ritmik patlamadan oluşur. Nefes alma mekanizmasının, Paton ve ark.'ın (2006) tarafından kalıcı sodyum akımlarını kullandığı gösterilmiştir (50). PreBötzc'nin iki taraflı elektrolitik lezyonları veya medüller lateral tegmental alanın tek taraflı kainik asit lezyonları, şiddetli oksijen yoksunluğuna yanıt olarak nefes alma üretme kapasitesini etkin bir şekilde ortadan kaldırır (51). Yazarlar bu nedenle klasik olarak nefes alma merkezini preBötzc veya medüller lateral tegmental fasükülde yer alacak şekilde belirlemişlerdir, bu bölge aynı zamanda birkaç yazar tarafından sempatik aktiviteden kaynaklandığına inanılmaktadır (50,52, 53)

Bununla birlikte, daha önce, servikal kesisi uygulanmamış deserebrata sıçanlarda asfiksiye yanıt olarak frenik motor çıktısında monofazik azalan ritmik patlamanın ortaya çıktığını ve ampulospinal sağlam preparasyonlarda solunumla ilgili sinir efferent nörogramlarında kanıtlanan nefes nefese kalma ritmine çarpıcı bir benzerlik gösterdiğini gösterilmiştir. Neden nefes nefese kalmanın medulla içindeki belirli bölgelere çok lokalize lezyonlar tarafından tamamen ortadan kaldırılması gerektiği, servikomedüller işlem yoluyla tam bulbospinal disosiasyon tarafından değil, neden tam bir ikilem ortaya koymaktadır (46). Deneylerde bulunan çelişkili bulgular, yalnızca gerçek nefes alma veya nefes alma benzeri aktivite üretebilen spinal osilatörlerin varlığını önermekle kalmaz, aynı zamanda bizi ritmik motor çıktı üreten mekanizmaların daha nüanslı ve ayrıntılı bir açıklamasını geliştirmeye yönlendirir (47).

SOLUNUMU KONTROL EDEN DİĞER MERKEZLER

Esas olarak prefrontal korteks emosyonel ve bilişsel işleyişi düzenler. Emosyonlar ve otonomik fonksiyonlar arasındaki etkileşim tam olarak bilinmesede bazı prefrontal alanların psikosomatik ve solunum bozukluğunda değişikliklere neden olan rahatsızlıklar için otonomik temel oluşturabileceği aşıkardır (54,55,56).

Alexandrov ve ark.'ın (2007) yaptıkları çalışmada insular korteksin (IC) farklı kısımlarında iki ayrı solunum yanıtının olabileceğini göstermiştir. İnhibtör yanıt ICa'nın mikrostimülasyonu ile, eksitatör yanıtta ICp tarafından oluşturulmuştur (57). Daha önce kardiovasküler ve gastrointestinal yanıtın infra- limbik korteksin (IL) uyarılmasıyla bulunmuş ancak solunum yanıtın da IL'den orijinlendiği bu çalışmaya kadar bulunmamış. Prefrontal korteks haricinde solunum kontrol merkezlerine katılan başka alanlarında olduğu düşünülmektedir.

Medial IL ve lateral IC prefrontal cortexten NTS'ye direct projeksiyon olmaktadır. IL ve IC efferentleri nuc. parabranhialis'i innerve eder. NTS ve nuc. parabranhialis'in her ikisinde respiratuar nöronların havuzu gibidir. Bu çalışmada prefrontal korteksin, beyin sapının nöronal işleyişinin modülasyonu sonucunda solunum paternleri, emosyonel dispne ve nefes yetmezliği gibi stresli davranış rahatsızlıklarında önemli rol oynadığı düşünülmektedir (57).

IL'nin uyarılmasıyla inspirasyon zamanı düşmüş ve bunun sonucunda da tidal volümde azalmış genel inspiratuar eforda artış görülmüştür. ICa ve ICp uyarılmasıyla inspirasyon zamanı ve genel inspirasyon eforu ve tidal volümde

de azalama oluşmuştur. IC ve IL'nin uyarılmasıyla ispirotuar kaslarda oppozit reaksiyonlar gelişmiştir. Yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi IC ve IL ve bazı kortikal alanlar pyramidal yola lifler göndermektedir. IL efferentleri servikal ve torakal seviyedeki spinal kordun gri cevherinde bulunmuşlardır. Bu durum ispirotuar mototnöronlar yada segmental internöronlar üzerinde prefrontal efferentlerin etkisi ettiği şekilde yorumlanabilmektedir (57-59).

SONUÇ

Memelilerde nefes almak, eşleşmiş nöral osilatörlere bağlıdır: preBötzc, genel olarak iç çekme ve orofasyal davranışların yanı sıra solunum döngüsünün diğer aşamaları için varsayımsal koşullu osilatörleri koordine eden amansız ispirotuar ritmi yönlendirir. Ayrıca, preBötzc uyarılma, bilişsel işlev ve duyguyu etkiler. Prebötzc'de yapılacak daha ileri deneysel çalışmalarda, solunumun nöral temellerinin derinlemesine anlaşılacağı, altında yatan mikro devrelerin iyi tanımlanacağı, hücresel bileşenlerinin tanımlanacağı ve fizyolojik olarak karakterize edileceği ve nöral mekanizmaların ve dinamiklerinin biyofiziksel olarak gösterileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Culver BH. Physiology. Albert RK, Spiro SG, Jett JR. Comprehensive Respiratory Medicine. London Mosby 1999;27-29.
2. Bolton CF, Chen R, Wigdiks EFM, Zifko UA. Anatomy and physiology of the nervous system, control of respiration. In: Neurology of Breathing. United States of America, 2004;2 19-35.
3. Haji A, Takeda R, Okazaki M. Neuropharmacology of control of respiratory rhythm and pattern in mature mammals. Pharmacology and Therapeutic 2000;86:277-304
4. Martini FH. The Respiratory System In: Martini FH, ed. Fundamentals of Anatomy&Physiology, 5th edition New Jersey, Prentice. Hall 2001;23:797-844.
5. Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL. Pre-Bötzing complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. Science. 1991;254:726-9.
6. Anderson, TM., Garcia, AJ. 3rd, Baertsch, NA., Pollak, J., Bloom, JC., Wei, AD., Rai, KG. and Ramirez, JM. (2016) A novel excitatory network for the control of breathing. Nature 536, 76-80.
7. Flourens M. Nouveau details sur le noeud vital. Compt Rend Acad Sci. 1858;47:803-6.
8. Lumsden T. The regulation of respiration: Part I. J Physiol. 1923;58:81-91.
9. St John WM. Noeud vital for breathing in the brainstem: gasping-yes, eupnoea-doubtful. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2009;364:2625-33.

10. Lieske SP, Thoby-Brisson M, Telgkamp P, Ramirez JM. Reconfiguration of the neural network controlling multiple breathing patterns: eupnea, sighs and gasps [see comment] *Nat Neurosci.* 2000;3:600–7
11. Peña F, Parkis MA, Tryba AK, Ramirez JM. Differential contribution of pacemaker properties to the generation of respiratory rhythms during normoxia and hypoxia. *Neuron.* 2004;43:105–17
12. Ramirez JM, Schwarzacher SW, Pierrefiche O, Olivera BM, Richter DW. Selective lesioning of the cat pre-Bötzinger complex in vivo eliminates breathing but not gasping. *J Physiol.* 1998;507:895–907.
13. Tan W, Janczewski WA, Yang P, Shao XM, Callaway EM, Feldman JL. Silencing preBötzinger complex somatostatin-expressing neurons induces persistent apnea in awake rat. *Nat Neurosci.* 2008;11:538–40.
14. Bouvier J, Thoby-Brisson M, Renier N, Dubreuil V, Ericson J, Champagnat J, et al. Hindbrain interneurons and axon guidance signaling critical for breathing. *Nat Neurosci.* 2010;13:1066–74.
15. Gray PA, Hayes JA, Ling GY, Llona I, Tupal S, Picardo MC, et al. Developmental origin of PreBotzinger complex respiratory neurons. *J Neurosci.* 2010;30:14883–95.
16. Ramirez JM. The human pre-Bötzinger complex identified. *Brain.* 2011 Jan;134(Pt 1):8-10. doi: 10.1093/brain/awq357
17. Morgado-Valle, C. and Beltran-Parrazal, L. (2017) Respiratory rhythm generation: the whole is greater than the sum of the parts. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1015, 147-161.
18. Ezure, K. and Manabe, M. (1988) Decrementing expiratory neurons of the Bötzing complex. *Experimental Brain Research* 72 159-166.
19. Ghali, MGZ. (2017c) The bulbospinal network controlling the phrenic motor system: laterality and course of descending projections. *Neuroscience Research* 121, 7-17.
20. Jiang, C. and Lipski, J. (1990) Extensive monosynaptic inhibition of ventral respiratory group neurons by augmenting neurons in the Bötzing complex in the cat. *Experimental Brain Research* 81, 639-648.
21. Yang, CF. and Feldman, JL. (2018) Efferent projections of excitatory and inhibitory pre-Bötzing Complex neurons. *Journal of Comparative Neurology* 526, 1389-1402.
22. Ezure, K., Tanaka, I. and Kondo, M. (2003) Glycine is used as a transmitter by decrementing expiratory neurons of the ventrolateral medulla in the rat. *Journal of Neuroscience* 23, 8941-8948.
23. Molkov, YI., Rubin, JE., Rybak, IA. and Smith, JC. (2017) Computational models of the neural control of breathing. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Systems Biology and Medicine* 9.
24. Horn, EM. and Waldrop, TG. (1997) Oxygen-sensing neurons in the caudal hypothalamus and their role in cardiorespiratory control. *Respiratory Physiology* 110, 219-228.
25. Ghali, MGZ. and Marchenko, V. (2016b) Effects of vagotomy on hypoglossal and phrenic responses to hypercapnia in the decerebrate rat. *Respiratory Physiology Neurobiology* 232, 13-21.
26. Guyenet, PG., Stornetta, RL, Souza, GMPR., Abbott, SBG., Shi, Y. and Bayliss, DA. (2019) The retrotrapezoid nucleus: central chemoreceptor and regulator of breathing automaticity. *Trends in Neurosciences* 42, 807-824

27. Ghali, MGZ. (2019b) Rubral modulation of breathing. *Experimental Physiology* 104, 1595-1604.
28. Schmid, K., Böhmer, G. and Fallert, M. (1988) Influence of rubrospinal tract and the adjacent mesencephalic reticular formation on the activity of medullary respiratory neurons and the phrenic nerve discharge in the rabbit. *Pflügers Archiv* 413, 23-31.
29. Marchenko, V. and Rogers, R. F. (2007a) Retention of lung distension information in pump cell spike trains. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative Comparative Physiology* 293, R343-R353.
30. Takakura, AC., Moreira, TS., West, GH., Gwilt, JM., Colombari, E., Stornetta, RL. and Guyenet, PG. GABAergic pump cells of solitary tract nucleus innervate retrotrapezoid nucleus chemoreceptors. *Journal of Neurophysiology* 98, 374-381.
31. Marchenko, V., Koizumi, H., Mosher, B., Koshiya, N., Tariq, M. F., Bezdudnaya, TG., Zhang, R., Molkov, YI., Rybak, I. A. and Smith, J. C. (2016) Perturbations of Respiratory Rhythm and Pattern by Disrupting Synaptic Inhibition within Pre-Bötzinger and Bötzing Complexes. *Eneuro* 3. pii: ENEURO.0011-16.2016.
32. Kuwana, S., Tsunekawa, N., Yanagawa, N., Okada, Y., Kuribayashi, J. and Obata, K. (2006) Electrophysiological and morphological characteristics of GABAergic respiratory neurons in the mouse pre-Bötzinger complexes. *European Journal of Neuroscience* 23, 667-674.
33. Koizumi, H. and Smith, JC. (2008) Persistent Na⁺ and K⁺-dominated leak currents contribute to respiratory rhythm generation in the pre- Bötzing complex in vitro. *Journal of Neuroscience* 28, 1773-1785.
34. Toporikova, N. and Butera, RJ. (2011) Two types of independent bursting mechanisms in inspiratory neurons: an integrative model. *Journal of Computational Neuroscience* 30, 515-528
35. Koizumi, H., John, TT., Chia, JX., Tariq, MF., Phillips, RS., Mosher, B., Chen, Y., Thompson, R., Zhang, R., Koshiya, N. and Smith, JC. (2018) Transient receptor potential channels TRPM4 and TRPC3 critically contribute to respiratory motor pattern formation but not rhythmogenesis in rodent brainstem circuits. *Eneuro* 5, 0332-17.2018.
36. Picardo, MCD., Sugimura, YK., Dorst, KE., Kallurkar, PS., Akins, VT., Ma, X., Teruyama, R., Guinamard, R., Kam, K., Saha, M. S., Del Negro, C. A. (2019) Trpm4 ion channels in pre-Bötzing complex interneurons are essential for breathing motor pattern but not rhythm. *PLOS Biology* 17, e2006094.
37. Phillips, RS., John, TT., Koizumi, H., Molkov, YI. and Smith, JC. (2019) Biophysical mechanisms in the mammalian respiratory oscillator re-examined with a new data-driven computational model. *eLife* 8, e41555.
38. Vann, NC., Pham, FD., Hayes, JA., Kottick, A. and Del Negro, CA. (2016) Transient suppression of Dbx1 PreBötzing interneurons disrupts breathing in adult mice. *PLoS One* 9, e0162418
39. Wang, X., Hayes, JA., Reville, AL., Song, H., Kottick, A., Vann, NC., LaMar, MD., Picardo, MC., Akins, VT., Funk, GD. and Del Negro, CA. (2014) Laser ablation of Dbx1 neurons in the pre-Bötzing complex stops inspiratory rhythm and impairs output in neonatal mice. *Elife* 3, e03427

40. Tonkovic-Capin, V., Stucke, AG., Stuth, EA., Tonkovic-Capin, M., Hopp, FA., McCrimmon, DR. and Zuperku, EJ. (2003) Differential processing of excitation by GABAergic gain modulation in canine caudal ventral respiratory group neurons. *Journal of Neurophysiology* 89, 862-870.
41. Marchenko, V., Koizumi, H., Mosher, B., Koshiya, N., Tariq, M. F., Bezdudnaya, TG., Zhang, R., Molkov, YI., Rybak, IA. and Smith, JC. (2016) Perturbations of Respiratory Rhythm and Pattern by Disrupting Synaptic Inhibition within Pre-Bötzinger and Bötzing Complexes. *Eneuro* 3. pii: ENEURO.0011-16.2016.
42. Tan W, Pagliardini S, Yang P, Janczewski WA, Feldman JL. Projections of preBötzing complex neurons in adult rats. *J Comp Neurol*. 2010;518(10):1862-1878. doi:10.1002/cne.22308
43. Onimaru, H. and Dutschmann, M. (2012) Calcium imaging of neuronal activity in the most rostral parafacial respiratory group of the newborn rat. *Journal of Physiological Sciences* 62, 71-77.
44. Ellenberger, HH. and Feldman, JL. (1990) Brainstem connections of the rostral ventral respiratory group of the rat. *Brain Research* 513, 35-42. Elsen, F. P. and Ramirez, J. M. (1998) Calcium currents of rhythmic neurons
45. Stornetta, RL., Rosin, DL., Wang, H., Sevigny, P., Weston, MC. and Guyenet, PG. (2003) A group of glutamatergic interneurons expressing high levels of both neurokinin-1 receptors and somatostatin identifies the region of the pre-Bötzing complex. *Journal of Comparative Neurology* 455, 499-512.
46. Dutschmann, M. and Herbert, H. (2006) The Kölliker-Fuse nucleus gates the post-inspiratory phase of the respiratory cycle to control inspiratory off-switch and upper airway resistance in rat. *European Journal of Neuroscience* 24, 1071-1084. Mörschel, M. and Dutschmann, M. (2009) Pontine respiratory activity involved in inspiratory/expiratory phase transition. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 364, 2517-2526
47. Li, G., Shao, C., Chen, Q., Wang, Q. and Yang, K. (2017) Accumulated GABA activates presynaptic GABAB receptors and inhibits both excitatory and inhibitory synaptic transmission in rat midbrain periaqueductal gray. *Neuroreport* 28, 313-318.
48. Ghali, MGZ. and Marchenko, V. (2016a) Patterns of phrenic nerve discharge following complete high cervical spinal cord injury in the decerebrate rat. *Journal of Neurotrauma* 33, 1115-1127
49. Ghali MGZ. Respiratory rhythm generation and pattern formation: oscillators and network mechanisms. *J Integr Neurosci*. 2019 Dec 30;18(4):481-517. doi: 10.31083/j.jin.2019.04.188. PMID: 31912709.
50. Smith, JC., Abdala, AP., Rybak, IA. and Paton, JF. (2009) Structural and functional architecture of respiratory networks in the mammalian brainstem. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences* 364, 2577-2587
51. Molkov, YI., Rubin, JE., Rybak, IA. and Smith, JC. (2017) Computational models of the neural control of breathing. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Systems Biology and Medicine* 9.

52. Paton, JF., Abdala, AP., Koizumi, H., Smith, JC. and St-John WM. (2006) Respiratory rhythm generation during gasping depends on persistent sodium current. *Nature Neuroscience* 9, 311-313.
53. Smith, JC., Abdala, AP., Koizumi, H., Rybak, IA. and Paton, JF. (2007) Spatial and functional architecture of the mammalian brain stem respiratory network: a hierarchy of three oscillatory mechanisms. *Journal of neurophysiology* 98, 3370-3387.
54. Koizumi, H. and Smith, J. C. (2008) Persistent Na⁺ and K⁺-dominated leak currents contribute to respiratory rhythm generation in the pre-Bötzinger complex in vitro. *Journal of Neuroscience* 28, 1773
55. Rybak, IA., Shevtsova, NA., St-John, WM., Paton, JF and Pierrefiche, O. (2003) Endogenous rhythm generation in the pre-Bötzinger complex and ionic currents: modelling and in vitro studies. *European Journal of Neuroscience* 18, 239-257.
56. Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn.* 2004 Jun;55(1):11-29. doi: 10.1016/S0278-2626(03)00277-X.
57. Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc.* 1993 Oct;68(10):988-1001. doi: 10.1016/s0025-6196(12)62272-1
58. Saper CB. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Annu Rev Neurosci.* 2002;25:433-69.
59. Alexandrov VG, Ivanova TG, Alexandrova NP. Prefrontal control of respiration. *J Physiol Pharmacol.* 2007 Nov;58 Suppl 5(Pt 1):17-23
60. Yasui Y, Breder CD, Saper CB, Cechetto DF. Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. *J Comp Neurol.* 1991 Jan 15;303(3):355-74.
61. Moga MM, Herbert H, Hurley KM, Yasui Y, Gray TS, Saper CB. Organization of cortical, basal forebrain, and hypothalamic afferents to the parabrachial nucleus in the rat. *J Comp Neurol.* 1990 May 22;295(4):624-61.