

Krystyna Budzińska

CYKL ODDECHOWY JAKO WYKŁADNIK STANU POBUDZENIA  
OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Zespół Neurofizjologii  
Centrum Medycyny Doświadczalnej  
i Klinicznej  
Polskiej Akademii Nauk

Praca wykonana pod kierunkiem  
Prof.dr hab.med. W. Marczewskiego

Warszawa, 1979.



## Spis treści

	strona
Wstęp . . . . .	1
Cel pracy . . . . .	12
Materiał i metody . . . . .	13
Wyniki . . . . .	20
Dyskusja . . . . .	30
Streszczenie . . . . .	49
Piśmiennictwo . . . . .	53



Mojemu Promotorowi

Panu Profesorowi dr hab. Witoldowi Karczewskiemu  
składam serdeczne podziękowanie za kierownictwo naukowe  
oraz za życzliwą opiekę i pomoc podczas wykonywania  
części teoretycznej i doświadczalnej pracy.

Dziękuję serdecznie

Pani Elżbiecie Jazowieckiej za pomoc w wykonywaniu  
doświadczeń i opracowaniu materiału dokumentacyjnego.

Pani Teresie Warnawin za pomiary gazometryczne.

Pani Krystynie Ruszczyk za przygotowanie preparatów  
histologicznych.

Pani Barbarze Sudziarskiej za opracowanie fotogra-  
ficzne materiału dokumentacyjnego i przygotowanie  
maszynopisu.

Panu dr Jarosławowi Romaniukowi za szereg cennych  
dyskusji.

Pani mgr Elżbiecie Nasłońskiej za wszechstronną i  
życzliwą pomoc

oraz

wszystkim Koleżankom i Kolegom z Zespołu Neurofizjo-  
logii.



## Wstęp

Neuronalny kompleks opuszkowo-mostowy jest głównym źródłem generacji rytmu oddechowego i na tym poziomie zachodzi jego podstawowa kontrola. Jednakże wiele bodźców takich jak np: ból, zmiany temperatury ciała, stany emocjonalne, sen czy czuwanie, wpływają na mechanizmy regulujące oddychanie i znajdują odbicie w aktualnej wentylacji płuc. Przez szereg doniesień przewija się problem wpływu struktur ponadmostowych na regulację rytmu oddechowego traktowany jako główny temat rozważań lub wynikający z uzyskiwanych danych doświadczalnych.

Wpływ na oddychanie może pochodzić z każdego poziomu mózgowia poczynając od kory mózgowej. Colle i Massion (1958) wykazali, że istnieją dwie drogi między częścią ruchową kory mózgowej, a nerwem przeponowym; niespecyficzna - idąca drogami piramidowymi do motoneuronów przeponowych i specyficzna - idąca drogami pozapiramidowymi i mająca połączenie synaptyczne z neuronami oddechowymi pnia mózgu. Dominującym efektem stymulacji kory mózgowej jest hamowanie oddychania; efekt ten uzyskiwano z rozległych pól korowych, pobudzenie oddychania występuje natomiast przy drażnieniu nielicznych punktów kory ruchowej (Kaada 1960). Efekty drażnienia elektrycznego kory mózgowej ujawniają się nie tylko w aktywności nerwu przeponowego (Colle i Massion 1958, Planche 1972), ale również w aktywności neuronów opuszkowych (Planche i Bianchi 1972). Ponadto Aminoff i Sears (1971) stwierdzili, że elektryczna stymulacja kory mózgowej wywo-



kuje odpowiedzi we wdechowych i wydechowych nerwach międzyżebrowych. Stosując lezje określonych punktów rdzenia kręgowego rozdzielili oni szlak kory mózgowej do motoneuronów międzyżebrowych, od szlaku należącego do automatycznej regulacji oddychania. Szereg dróg aferentnych z trzewi, nie wyłączając nerwu błędnego ma projekcję do kory mózgowej ( Aubert i Legros 1963 ). Stąd też stymulacja nerwu błędnego wywołuje modyfikację aktywności bioelektrycznej kory mózgowej i struktur podkorowych ( Chase i wsp. 1966, Chase i wsp. 1967 ), przy czym w zależności od rodzaju pobudzonych włókien nerwu błędnego obserwowany w aktywności korowej efekt jest różny ( Chase i wsp. 1966 ).

Również drażnienie układu limbicznego powoduje głównie hamowanie oddychania ( Kaada 1960 ), choć wewnątrzkomórkowe zapisy aktywności neuronów oddechowych wykazały, że elektryczna stymulacja szeregu struktur układu limbicznego powoduje synaptyczne pobudzenie neuronów opuszkowych i mostowych oraz śródmózgowia ( Margnelli i wsp. 1972 ).

Napęd dla oddychania pochodzący z przodomózgowia powstaje w różnych warunkach. Wpływa nań m.in. temperatura krwi krążącej przez podwzgórze ( Bligh 1966 ) czy wrażliwość na CO<sub>2</sub> neuronów leżących w tworze siatkowatym rozciągającym się aż do poziomu ciał sutkowatych ( Bonvallet i wsp. 1955 ). Również z przodomózgowia, a konkretnie podwzgórza pochodzi napęd dla oddychania związany z zachowaniem emocjonalnym ( Plum 1970, Evans 1976 ). Stymulacja elektryczna rozległego obszaru podwzgórza wywołuje różnego typu reakcje oddecho-



we ( Evans i Pepler 1974, Evans 1976 ) niejednokrotnie powiązane także z reakcjami krążeniowymi ( Evans 1976 ).

Tylnemu podwzgórzu przypisuje się toniczny wpływ torujący wdech ( Redgate 1963 ). Niewielkie lezje w tylnym podwzgórzu zmniejszają częstość spontanicznego oddychania ( Redgate i Gelhorn 1958 ) oraz jego objętość ( Redgate 1960 ). Odcięcie informacji z podwzgórza przez lezję lub mikroinjkcję tiopentalu bezpośrednio do podwzgórza powoduje zwiększenie odruchu inflacyjnego Heringa-Breuera, zmniejsza natomiast odruchową reakcję oddechową na drażnienie nerwu kulszowego ( Redgate 1963 ), co ma wskazywać, że wyładowania neuronów podwzgórza wpływają torująco na neurony wdechowe, a hamująco na neurony wydechowe dolnej części pnia mózgu ( Redgate 1963 ).

Przednie podwzgórze i okolica przedwzrokowa ujawniają swój udział w regulacji rytmu i amplitudy oddychania w hipertermii. W strukturach tych zlokalizowano ośrodek termoregulacyjny ( Magoun i wsp. 1938 cyt. za Bligh 1966 ), któremu w warunkach podwyższonej temperatury ciała, u niektórych gatunków zwierząt, podporządkowane są ośrodki oddechowe ( Richards 1970 ). Jednym z efektów pobudzenia mechanizmów termoregulacyjnych jest hiperpnoe ze wzrostem wentylacji pęcherzykowej; u niektórych zwierząt może występować dyszenie termiczne ( Bligh 1966 ), przy czym jest ono ściśle związane z poziomem  $CO_2$  i pojawia się tylko w hipokapnii ( Chapot 1967, Pleschka 1969, Karczewski i wsp. 1973, Grieb i wsp. 1973 ).



Pobudzenie samego podwzgórza bez wzrostu temperatury ciała powoduje hiperpnoe tym większą im niższy jest poziom  $\text{CO}_2$  ( Budzińska 1975 ), natomiast pojedynczy impuls lub salwa impulsów powtarzana w krótkich odstępach czasu powoduje zsynchronizowanie rytmu oddechowego z częstotliwością salw drażniących. Możliwość synchronizacji rośnie z obniżeniem poziomu  $\text{CO}_2$  i na niskim poziomie  $\text{CO}_2$  można wywołać pojawienie się wzorca oddechowego typowego dla dyszenia termicznego ( Monteau i Hilaire 1977 ).

Polipnoe występuje nie tylko w hipertermii. Zjawisko to może być efektem narkozy uretanowej lub dekortykacji ( Euler i wsp. 1970 ), prawdopodobnie na skutek usunięcia wpływów hamulcowych kory mózgowej. U sztucznie wentylowanych, wagtomiczowanych kotów obniżenie poziomu  $\text{CO}_2$  prowadzi do polipnoe ( Cohen 1964 ) nazywanej "hipokapniczną polipnoe", której występowanie związane jest z zachowaniem czynności struktur zawartych między tylnym międzymózgowiem a przednim śródmózgowiem ( Cohen 1964 ). Występowanie każdego rodzaju polipnoe związane jest z czynnością struktur ponadmostowych, które tu włączają się w kontrolę rytmu i amplitudy oddychania. W polipnoe obserwuje się "paradoksalną reakcję" na wzrost poziomu  $\text{CO}_2$ . Podczas gdy w normotermii u zwierząt o typowym rytmie oddechowym podanie  $\text{CO}_2$  do oddychania powoduje przyspieszenie rytmu oddechowego i pogłębienie amplitudy wdechu, u zwierząt dyszących wzrost poziomu  $\text{CO}_2$  wywołuje zwolnienie oddychania ( Whalen 1955, Euler i wsp. 1970 ) .



Stymulacja wielu punktów tworu siatkowatego między- i śródmózgowia wywołuje taki sam wzorzec odpowiedzi nerwu przeponowego, charakteryzujący się zwiększeniem szybkości narastania aktywności wdechowej i skróceniem obu faz cyklu oddechowego, dając w sumie wzrost wentylacji ( Hugelin i Cohen 1963, Cohen i Hugelin 1965 ). Fakt, że efekt ten uzyskiwano z rozległego obszaru mózgowia i towarzyszy mu aktywacja korowa, wskazuje, że reakcja ta nie jest wywołana stymulacją szlaków zstępujących z podwzgórza lub kory mózgo-wej lecz jest wynikiem pobudzenia czynnościowo zintegrowanego systemu jakim jest aktywujący twór siatkowaty (RAS). W związku z występowaniem równoległej aktywacji korowej Cohen i Hugelin uważają, że reakcja oddechowa wywołana stymulacją tworu siatkowatego jest częścią ogólnej reakcji wzbudzeniowej przygotowującej organizm do działania.

Z czynnością tworu siatkowatego związany jest mechanizm działania anestezji ( French i wsp. 1953, Killam 1962 ). Spontaniczna aktywność tworu siatkowatego zarówno na poziomie śródmózgowia jak i mostu i opuszki zmniejsza się w anestezji, szczególnie barbituranowej ( Arduini i Arduini 1954, Schlag 1956, Winters i wsp. 1967 ), redukcji ulegają odpowiedzi wywołane np. na bodźce słuchowe ( Winters i wsp. 1967 ) jak i drażnienie elektryczne ( Gen i Valdman 1967 ). Znieczulenie ogólne prowadzi do przewagi procesów hamulcowych ( Larsen i wsp. 1968 ). Ten depresyjny wpływ anestezji na ośrodkowy układ nerwowy znajduje wyraz w aktywności oddechowej - oddychanie ulega zwolnieniu i splyceni. Ulega też



modyfikacji wzorzec aktywności neuronów oddechowych mostu i opuszki ( Robson i wsp. 1963, Gromysz 1971, Gromysz i Karczewski 1973, Hukuhara jr. 1973 ). Pod wpływem pentobarbitalu maleje liczba neuronów o rytmicznej aktywności oddechowej u kotów ( Hukuhara i wsp. 1969 ), choć spostrzeżenie to nie zostało potwierdzone u królików ( Gromysz i Karczewski 1973 ). Zmniejszenie możliwości rejestracji aktywności neuronów oddechowych, wiąże się być może nie tyle ze zmniejszeniem liczby neuronów oddechowo czynnych lecz ze znamienym obniżeniem progu występowania bezdechu hiperwentylacyjnego ( Bystrzycka i wsp. 1971a ). Znieczulenie ogólne zmienia w znacznym stopniu odpowiedzi oddechowe na szereg bodźców nerwowych i chemicznych. Bezdech hiperwentylacyjny niezmiernie trudno osiągany u zwierząt nieuśpionych nawet przy bardzo niskim poziomie  $CO_2$ , u zwierząt uśpionych może występować już przy stężeniu  $CO_2$  bliskim normokapni ( Karczewski 1973 ). Ponadto, bezdech występuje tym szybciej im głębszy jest poziom uśpienia ( Brandstater i wsp. 1965 ). Obok przesunięcia punktu występowania apnoe ku wyższym wartościom  $CO_2$ , zmniejsza się reaktywność ośrodków oddechowych na wzrost dwutlenku węgla ( Floréz i Borison 1967 ). Obie te reakcje, pozornie sprzeczne, wynikają z faktu, że anestezja obniża poziom pobudzenia ośrodkowego ( Floréz i Borison 1967 ), zatem stymulujący oddychanie wpływ  $CO_2$  ujawnia się przy wyższych jego wartościach, w związku z tym łatwiej występuje bezdech i zmniejsza się odpowiedź oddechowa na wzrost  $CO_2$  w porównaniu do stanu przed uśpieniem.



Uśpienie ogólne warunkuje wystąpienie apneusis w następstwie zniszczenia rejonu ośrodka pneumotaksycznego i wagotomii (St. John i wsp. 1972). Również siła odruchów oddechowych modyfikowana jest przez znieczulenie ogólne. Hamujący wdech odruch Heringa-Breuera mierzony czasem trwania apnoe nasila się ze wzrostem głębokości uśpienia ( Bouverot i wsp. 1970, Bystrzycka i wsp. 1972 ).

Obecność lub brak znieczulenia ogólnego określa w znacznej mierze rolę nerwów błędnych w regulacji oddychania. W anestezji odruchowa kontrola oddychania może zyskać większe znaczenie ( Karczewski 1973 ). Obok zmian ilościowych w odpowiedziach oddechowych w anestezji, obserwowano także odwrócenie reakcji podczas stymulacji rejonów oddechowych pnia mózgu ( Bergman i wsp. 1966 ) jak i nerwów obwodowych ( Korczyn i wsp. 1965 ) a nawet całkowity zanik reakcji na drażnienie elektryczne podwzgórza ( Monteau i Hilaire 1977 ).

Integracja i przetwarzanie oddechowej informacji nerwowej i chemicznej odbywa się na poziomie mostu i opuszki. Na temat regulacji i kontroli oddychania powstało szereg koncepcji uwzględniających konkretną lokalizację anatomiczną ośrodków oddechowych ( patrz np.: Pitts 1946, 1949, Hoff i Breckenridge 1949, Ngai i Wang 1957, Wang i wsp. 1957, Burns i Salmoiraghi 1960, Salmoiraghi i Burns 1960 ).

Do chwili obecnej istnieją kontrowersyjne poglądy, która ze struktur OUN, most czy opuszka jest źródłem rytmu oddechowego. Dane przemawiające na korzyść jednej bądź drugiej struktury wskazują jednak jasno, że tylko integralność



kompleksu opuszkowo-mostowego zapewnia podstawowy wzorzec aktywności oddechowej.

Jedną z ostatnich teorii regulacji oddychania jest teoria Eulera i współpracowników. Zakłada ona istnienie ośrodka generacji aktywności wdechowej ( Bradley i wsp. 1975 ). Ośrodek generujący aktywność wdechową CIA ( central inspiratory activity ) ma być zlokalizowany w nucleus tractus solitarii i na tym poziomie zachodzi interakcja między CIA a aktywnością mechanoreceptorów płucnych ( Euler i wsp. 1973 a i b ). Drugim elementem teorii Eulera i wsp. jest mechanizm przełączający fazę wdechową na wydechową tzw: inspiratory "off-switch" ( Euler i wsp. 1973 a i b ). Współgranie tych dwóch elementów zapewnia rytmiczne oddychanie w następujący sposób: ośrodkowo generowana aktywność wdechowa CIA narasta stopniowo dzięki połączeniom wzajemnie stymulującym i osiąga krytyczny próg powodujący nagłą aktywację mechanizmu "off-switch" ( Bradley i wsp. 1975, Euler i Trippenbach 1975, 1976 b ) i przełączenie wdechu na wydech. Pobudliwość mechanizmu "off-switch" wzrasta stopniowo w czasie wdechu ( Euler i Trippenbach 1975 ) i maleje stopniowo po zakończeniu wdechu; po osiągnięciu minimalnej wartości, aktywność wdechowa jest ponownie generowana.

Przedstawiona tu w najogólniejszym zarysie teoria bazuje na sformułowanym wcześniej przez Clarka i Eulera (1972) modelu kontroli oddychania. Koncepcja ta sprowadzała się do kilku podstawowych założeń. Głębokość i trwanie



oddechu powiązane są ze sobą w określony sposób, wynikający z wzajemnych zależności między poszczególnymi parametrami cyklu oddechowego a mianowicie : czas trwania wdechu  $T_I$  zależy odwrotnie proporcjonalnie od objętości oddechowej  $V_{T_I}$ , zależność ta ma charakter hiperboliczny i jest stała na danym poziomie  $CO_2$  i temperatury ciała. Wagotomia znosi tę zależność.

Odruchowe hamowanie wdechu podlega prawu "wszystko albo nic" to znaczy objętościowe sprzężenie zwrotne nie wpływa na szybkość narastania wdechu aż do momentu tuż przed zakończeniem wdechu, zatem reguluje jedynie czas trwania wdechu. Z kolei czas trwania wydechu zależy wtórnie od czasu trwania poprzedzającego go wydechu.

Ponadto jednym z podstawowych twierdzeń ( patrz także Knox 1973 oraz Euler i Trippenbach 1976 a ) było traktowanie cyklu oddechowego jako autonomicznej jednostki ( entity ). Oznaczało to, że cykl oddechowy składa się z wdechu i wydechu i bodźce zmieniające dany cykl oddechowy nie modyfikują cykli następnych.

Jednak w ostatnich latach cały szereg badań podważył powyższe twierdzenia. I tak wykazano, że przecięcie nerwów błędnych nie znosi reakcji częstotliwościowej układu oddechowego, co stwierdzono w hipertermii ( Karczewski i wsp. 1972 ) oraz na podstawie odpowiedzi na  $CO_2$  u zwierząt uśpionych ( Shannon 1976 ), a u zwierząt nieuśpionych nerwy błędne odgrywają w ogóle małą rolę w reakcji częstotliwościowej ( Głogowska 1975 ). Ponadto, szybkość narastania



wdechu nie zależy wyłącznie od mechanizmów ośrodkowych, ale także znajduje się pod stałą kontrolą nerwów błędnych ( Cross i Guz 1976, Cross i wsp. 1978, Younes i wsp. 1978 ). Także stopniowe i odwracalne hamowanie aktywności wdechowej udokumentowano w badaniach Cross i Guza (1976), Cross i wsp. (1978), Romaniuka i wsp. (1976), Younesa i wsp. (1978) oraz Kubina i Lipskiego (1978). Uwzględnienie zmiennego w czasie progu przełączenia faz cyklu oddechowego, niedziałającego według prawa "wszystko albo nic" zaproponowali w swym modelu kontroli oddychania Herczyński i Karczewski (1976). Z kolei zależność liniowa  $T_I - T_E$  nie występuje we wszystkich warunkach doświadczalnych ( Gill 1963, Cohen 1964, Cunningham i Gardner 1972, Romaniuk 1976 ), a szereg danych wskazuje także, że czas trwania wydechu nie jest wtórnie związany z czasem trwania wdechu lecz poprzez własne mechanizmy może tworzyć wzorzec oddechowy ( Gromysz i Karczewski 1973 ).

Przeciwko traktowaniu cyklu oddechowego jako jednostki niezależnej od zdarzeń poprzedzających i nie mającej wpływu na zdarzenia przyszłe przemawiają wyniki Pribana (1963). Priban stwierdził, że rytm i amplituda oddychania nie są stałe w danych warunkach, lecz oscylują wokół wartości średniej, przy czym istnieje zależność odwrotnie proporcjonalna między częstotliwością  $f$  a objętością oddechową  $\bar{V}_T$  zapewniając stałą wentylację minutową. Według Pribana oscylacje rytmu i objętości oddechowej mogą być wynikiem zdolności systemu oddechowego do porównania



danego cyklu oddechowego z jego poprzednikiem i dopasowania tego lub następnego cyklu pod względem objętości oraz czasu trwania i utworzenia w ten sposób obserwowanego wzorca oddychania. Przeprowadzana przez Benchetrit i Bertrand (1975) analiza statystyczna parametrów cyklu oddechowego u kota wykazała również zależność głębokości i czasu trwania cyklu oddechowego od poprzedniego cyklu. Autorki sądzą, że porównywanie między oddechami jest możliwe dzięki temu, że poprzedni oddech pozostawia ślad trwający jeden lub dwa cykle oddechowe ( pamięć krótkotrwała ).

Karczewski ( 1963, 1965 ) stwierdził, że efekt drażnienia nerwu błędnego nie zanika po wyłączeniu stymulacji, lecz trwa przez pewien okres czasu; podobne zjawisko opisuje za Gesellem i wsp(1942), Eldridge ( 1973, 1974, 1976 ) po drażnieniu nerwu zatokowego. Badania Romaniuka (1977) wykazały, że informacja wagalna jest integrowana na poziomie ośrodkowym na zasadzie sumowania z upływnością o stałej czasu dłuższej niż jeden cykl oddechowy, co jest przyczyną stopniowego narastania reakcji w czasie działania bodźca i wolnego jej zanikania po usunięciu bodźca. Stała czasu tego procesu nie jest jednakowa w różnych warunkach doświadczalnych, skracca się np. w hipertermii i hiperkapnii, a wydłuża się w hipokapni ( Romaniuk 1977 ). Wyniki te wskazują, że poziom pobudzenia OUN jest czynnikiem modyfikującym procesy integracyjne na poziomie ośrodków oddechowych, a zatem kształtującym cykl oddechowy.



Cel pracy

Zaprezentowany przegląd piśmiennictwa wskazuje, że poziom pobudzenia OUN istotnie modyfikuje rytm i amplitudę oddychania. W związku z tym wydaje się celowym określenie wpływu pobudzenia OUN na poszczególne parametry opisujące cykl oddechowy w warunkach niezmiennego napędu chemicznego dla oddychania. Ponadto cytowane wyżej badania Eulera i wsp. , Karczewskiego, Romaniuka i Eldridge a dotyczyły oddziaływania na kompleks oddechowy poprzez wejścia obwodowe, nie wiadomo natomiast czy podobne efekty możnaby uzyskać przez bezpośrednie oddziaływanie na neurony ośrodkowe.

Nie jest także jasne czy opisywane efekty są specyficzne dla sieci neuronów oddechowych, czy też wynikają z reakcji wzbudzenia, za którą odpowiedzialny jest aktywujący twór siatkowaty (RAS).

Próba wyjaśnienia tych problemów stanowi cel pracy.



## Materiał i metody

Doświadczenia przeprowadzono na 71 królikach, samcach, wagi 2,5 - 3,5 kg. Przed wprowadzeniem w znieczulenie ogólne zwierzęta premedykowano NLA ( Fentanyl - Richter w dawce 0,025 mg/kg z droperidolem - Richter w dawce 1,25 mg/kg wagi ciała ). W znieczuleniu tym wykonywano tracheostomię, przecinano oba nerwy błędne w odcinku szyjnym oraz gałązkę C<sub>3</sub> nerwu przeponowego. Mięśnie i skórę w miejscu przecięcia zszywano pozostawiając na zewnątrz rurkę tracheostomijną. Następnie zwierzęta umieszczano na stoliku stereotaktycznym ( Medicor ) w pozycji brzusznej, porażano mięśnie galaminą ( Tricurán - Germed ) w dawce 2 ml (1 ml zawiera 10 mg substancji czynnej), którą powtarzano co dwie godziny dla utrzymania zwiotczenia. Zwierzęta podłączano następnie do pompy oddechowej ( Medipan ) i wentylowano powietrzem w równych ilościach z tlenem podając jednocześnie do oddychania halotan ( Halan - Germed ) w stężeniu 0,75 vol% przez waporyzator ( Halopar ). Parametry wentylacji dobierano na podstawie obserwacji rytmu i głębokości oddychania przed porażeniem oraz pomiarów gazometrycznych krwi.

We wszystkich doświadczeniach starano się utrzymać jednolite warunki, a mianowicie stały poziom tlenu i normokapnię we krwi tętniczej, stałe ciśnienie tętnicze oraz stałą temperaturę ciała. W tym celu kontrolowano poziom wydechowego CO<sub>2</sub> kapnografem Godart, kaniulowano tętnicę udową i pobierano krew do oznaczania P<sub>O<sub>2</sub></sub>, P<sub>CO<sub>2</sub></sub> i pH aparatem Radiometer BMS-3, mierzono ciśnienie tętnicze w tętnicy



udowej elektromanometrem Medical Transducer 4-82 (SE Laboratories), mierzono temperaturę ciała w rectum termometrem germanowym (Elektronika) i utrzymywano ją na poziomie 37-38°C przy użyciu poduszki elektrycznej.

Po przecięciu skóry i mięśni z boku szyi odsłanianio uprzednio wypreparowany nerw przeponowy i po zdjęciu osłonki nakładano go na dwubiegunowe elektrody srebrne i zalano ciekłą parafiną dla zabezpieczenia przed wyschnięciem. Elektrody łączono przez przedwzmacniacz Tektronix 122 z oscyloskopem Tektronix 561 A. Równocześnie aktywność nerwu przeponowego była integrowana przez integrator (Medipan) o stałej czasu integracji 70 ms i przekazywana na maszynę cyfrową Anops-2 (KBMM Politechnika Warszawska), która przeprowadzała uśrednianie zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego z zaprogramowanej liczby kolejnych cykli oddechowych. Przeważnie uśredniano 8 lub 16 cykli oddechowych.

Głowę królika umocowywano w aparacie stereotaktycznym. Odsłanianio kości czaszki na poziomie szwu strzałkowego i wieńcowego i przez mały otwór wywiercony w kości czaszki wprowadzano elektrodę stymulującą. Stymulację tworzącego siatkowego śródmózgowia (MRF) wykonywano lokalizując elektrodę według koordynat stereotaktycznych atlasu Fifkovej i Marsali (1960) na poziomie nucleus tectalis tegmenti (AP 7,5 L 3 i na głębokości 15 mm od powierzchni czaszki) a dla mostu w rejonie nucleus parabrachialis (AP 12,5 L 3 i głębokości 17,5 mm). Do stymulacji użyto elektrody dwubiegunowej konstrukcji własnej, składającej się z dwóch równolegle połączonych rurek stalowych o wspól-



nym przekroju 0,5 x 1 mm, do których wprowadzano izolowane druty miedziane o średnicy 0,3 mm, wysunięte z obudowy na długości 3 mm z zaostrzonymi końcami pozbawionymi izolacji na długości do 1 mm. Odległość między biegunami wynosiła ok. 1 mm. Elektrode łączono przez jednostkę izolującą z generatorem impulsów prostokątnych PGP-4 (Zopan).

W doświadczeniach stosowano drażnienia impulsami prostokątnymi o czasie trwania impulsu 0,5 ms i częstotliwości 100 imp./s oraz napięciu 2,5 - 3,5 V. Parametry stymulacji wybrano na podstawie wyników doświadczeń wstępnych.

Drażnienie wykonywano:

1. w sposób ciągły przez okres 8-10 kolejnych cykli oddechowych
2. salwami impulsów trwającymi 100 lub 200 ms podawanymi w różnych, ale uprzednio określonych fazach cyklu oddechowego
  - a. w jednym cyklu oddechowym
  - b. w co drugim cyklu oddechowym
  - c. w 8-10 kolejnych cyklach oddechowych
3. w nielicznych przypadkach stosowano dwa impulsy o czasie trwania impulsu 2 ms w odstępie 2 ms, które również podawano w określonej fazie cyklu oddechowego.

Do drażnienia ciągłego generator impulsów PGP-4 wyzwalano ręcznie. Aby wykonać drażnienie salwą impulsów lub dwoma impulsami w określonej fazie cyklu oddechowego używano



układu składającego się z Anopsa-2, specjalnego urządzenia wzmacniającego, produkcji Medipanu oraz dwóch generatorów impulsów PGP-4. Układ ten działał w następujący sposób : pierwszy potencjał aktywności nerwu przeponowego wzmocniony przez wzmacniacz podawano na wejście maszyny cyfrowej Anops-2, impuls ten był opóźniany przez Anops o 102,5, 205, 410, 650 lub 820 ms i z tym opóźnieniem wyzwał I generator generujący impuls o czasie trwania 6, 100 lub 200 ms, ten zaś impuls bramkował z kolei II stymulator generujący salwę o żądanym czasie trwania i częstotliwości impulsów.

W części doświadczeń rejestrowano EEG. W tym celu w kości czaszki wiercono symetrycznie w rzucie okolicy czuciowo-ruchowej kory mózgowej dwa otwory o średnicy 2 mm nie uszkodzając opony twardej. Wprowadzano elektrody srebrne o średnicy dopasowanej do średnicy otworów w czaszce tak, aby kontaktowały się z oponą twardą. Elektrode odniesienia łączyło z mięśniem okrywającym czaszkę. Elektrody rejestrujące znajdowały się w odległości ok. 8 mm. Stosowano odprowadzenie dwubiegunowe i uzyskiwano zapis różnicowy przez połączenie elektrod przez przedwzmacniacz Tektronix 122 ( pracujący w paśmie przenoszenia częstotliwości od 0,2 do 50 Hz ) z oscyloskopem Tektronix 561 A.

W doświadczeniach rejestrowano na czterokanałowym oscyloskopie następujące dane: zbiorczą aktywność nerwu przeponowego, zintegrowaną aktywność nerwu przeponowego, impulsy z wyjścia stymulatora i EEG. Zmienne te filmowano na



papierze światłoczułym używając kamery OK-3 (Medipan).  
Uśrednioną, zintegrowaną aktywność nerwu przeponowego z ekranu Anopsa-2 fotografowano aparatem Practica lub przekazywano z wyjścia Anopsa na rejestrator XY/t (Zdemp).

Po zakończeniu doświadczeń mózgi królików perfundowano 4% roztworem formaliny i pobierano celem dokonania oceny histologicznej umiejscowienia elektrody drażniącej. Skrawki preparatów wykonywano metodą parafinową i barwiono fioletem krezyłowym lub metodą Heidenheina.

Doświadczenia wykonano w dwóch grupach doświadczalnych. W I grupie na 34 zwierzętach zwiększano aktywność OUN przez stymulację elektryczną tworów siatkowatego śródmózgowia i mostu

- a. drażnieniem ciągłym
- b. drażnieniem salwami impulsów we wdechu i wydechu

W II grupie na 37 zwierzętach obniżano aktywność OUN działaniem anestetyków pochodzących z różnych grup chemicznych używając:

- a. halotanu w stężeniu 1,5 vol% (Halan-Germed)
- b. pentobarbitalu w dawce 8 mg/kg (Nembutal-Abbott)
- c. ketaminy w dawce 1 mg/kg (Ketalar-Parke Davis)
- d. altezyny w dawce 0,75 mg/kg (Althesin-Glaxo)

w dwóch doświadczeniach.

Pentobarbital, ketaminę i altezynę podawano dożylnie.

W grupie tej weryfikowano zmianę poziomu aktywności OUN na podstawie reakcji oddechowej na stymulację elektryczną mostu.



W obu grupach doświadczalnych rozpatrywano pojedynczy cykl oddechowy oraz przeprowadzano analizę z oddechu na oddech.

Rozpatrywano następujące parametry:

1. Czas trwania cyklu oddechowego  $T$  mierzony od początku fazy wdechowej do początku następnej fazy wdechowej.
2. Czas trwania fazy wdechowej  $T_I$  mierzony od początku fazy wdechowej do momentu, w którym amplituda zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego uzyskiwała maksimum.
3. Czas trwania fazy wydechowej  $T_E$  mierzony jako różnica między  $T$  a  $T_I$ .
4. Amplitudę zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego jako elektrofizjologiczny ekwiwalent  $V_m$  (Pleschka 1969 ).
5. Szybkość narastania aktywności wdechowej na podstawie nachylenia ramienia wstępującego zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego.

Szybkość narastania aktywności wdechowej i amplitudę wdechu oceniano na podstawie uśrednionego zapisu zintegrowanej aktywności n.przeponowego. W niektórych przypadkach obliczano procentowe zmiany amplitudy po drażnieniu przyjmując jako 100% wartość przed drażnieniem. Dla porównania efektów stymulacji MRF i mostu między doświadczeniami obliczano procentowe zmiany  $T$ ,  $T_I$ ,  $T_E$  w stosunku do wartości kontrolnych tych parametrów. Ze względu na powtarzalny jakościowo charakter odpowiedzi oddechowej w danych warunkach doświadczalnych w czasie stymulacji MRF i mostu obliczano średnie arytmetyczne oraz błąd standardowy dla  $T$ ,  $T_I$  i  $T_E$  z kolej-



nych drażnionych cykli oddechowych oraz dla 5 do 20 cykli oddechowych następujących po drażnieniu MRF i mostu. Celem określenia czy istnieje zależność liniowa między  $T_I$  a  $T_E$  w różnych stanach pobudzenia OUN zastosowano metodę regresji liniowej biorąc do obliczeń wartości bezwzględne  $T_I$  i  $T_E$  w milisekundach. Metodę regresji liniowej zastosowano również dla określenia szybkości zanikania reakcji oddechowej po drażnieniu mostu w warunkach kontrolnych oraz na tle pentobarbitalu i ketaminy. Do obliczeń wzięto procentowe zmiany (względem parametrów kontrolnych przed stymulacją) czasu trwania cyklu oddechowego  $T$  i fazy wydechowej  $T_E$ .



## Wyniki

Uprzedzając szczegółowe omówienie wyników należy podkreślić, że efekt drażnienia MRF i mostu zależy od parametrów drażnienia i wzrasta wraz ze wzrostem czasu trwania impulsu, częstotliwości drażnienia, czasu trwania drażnienia i intensywności drażnienia.

W wyniku doświadczeń wstępnych jako optymalny wybrano czas trwania impulsu 0,5 ms i częstotliwość 100 imp/s. Pod uwagę brano wyniki, które uzyskiwano przy intensywności drażnienia nie większej niż 3,5 V.

### Wpływ drażnienia MRF

W badanym rejonie MRF stwierdzono istnienie punktów, których stymulacja nie wywoływała reakcji oddechowej. Ocena histologiczna preparatów mózgowych wykazała, że reakcję oddechową na poziomie śródmoźgowia uzyskiwano w rejonie nucleus reticularis tegmenti ( Ryc. 1 ).

Rozpatrując pojedynczy cykl oddechowy stwierdzono, że elektryczne drażnienie ciągle MRF powoduje skrócenie czasu trwania wdechu  $T_I$  i wydechu  $T_E$ , przy czym większemu skróceniu ulega faza wydechowa. W reakcji tej obserwuje się także wzrost szybkości narastania aktywności nerwu przeponowego i wzrost ( lub brak zmian ) amplitudy zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego ( Ryc. 2 ).

Podobnie jak w czasie stymulacji ciągłej, drażnienie MRF krótką salwą powoduje większe zmiany czasu trwania fazy wydechowej  $T_E$ , przy czym w zależności od fazy cyklu, w której drażnienie zastosowano, efekt drażnienia jest różny.

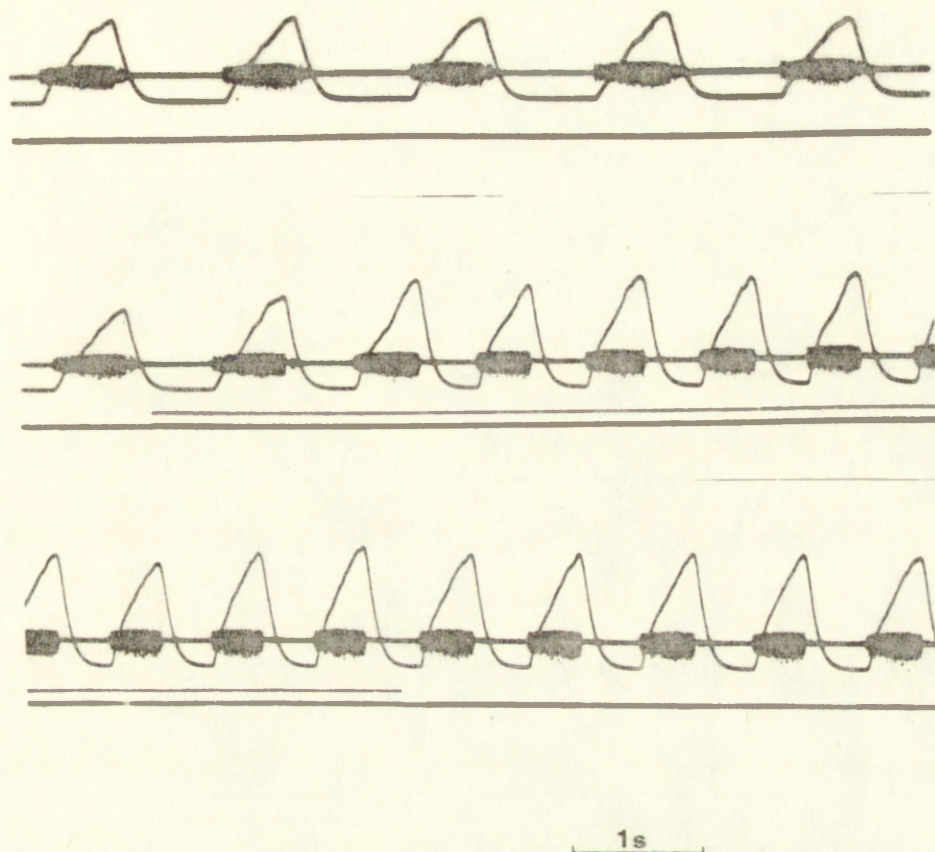




Ryc. 1.

Anatomiczna lokalizacja drażnionego rejonu śródmózgowia.  
Strzałkami oznaczono ślady końców elektrod drażniących,  
które znajdowały się w MRT ( nucleus reticularis tegmenti ).





Ryc. 2.

Wpływ stymulacji ciągłej MRF na aktywność nerwu przeponowego. Przebiegi od góry ku dołowi: zbiorcza aktywność nerwu przeponowego, zintegrowana aktywność nerwu przeponowego, znacznik drażnienia. Kolejne zapisy stanowią całość drażnienia. Kolejne zapisy stanowią całość drażnienia. Kolejne zapisy stanowią całość drażnienia. Parametry drażnienia: częstotliwość 100 imp/s, czas trwania impulsu 0,5 ms - stosowano w tym doświadczeniu i pozostałych oprócz doświadczenia przedstawionego na Ryc. 3.



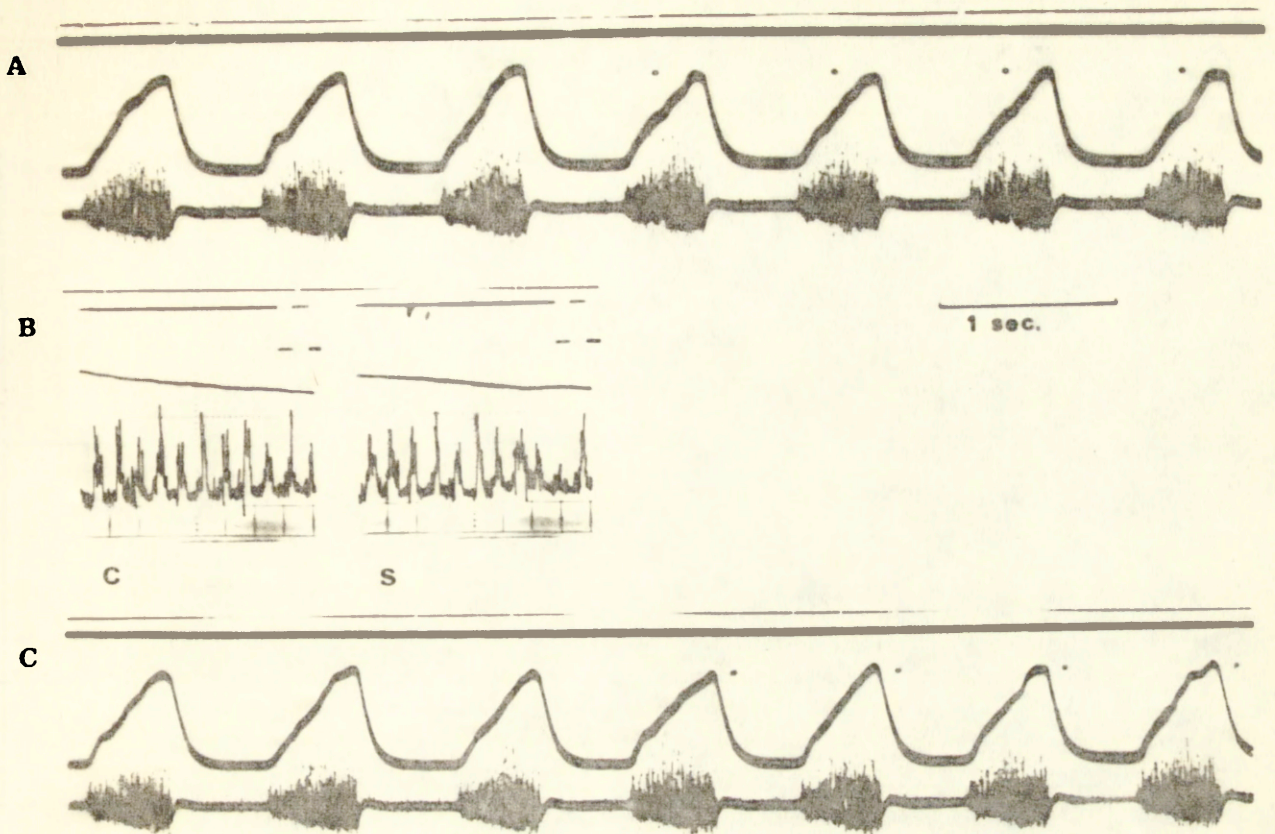
Stymulacja we wdechu dwoma impulsami o czasie trwania 2 ms powoduje krótkotrwałe zahamowanie aktywności wdechowej, po którym amplituda wdechu naogół wraca do kontroli ( Ryc. 3 ). Na Ryc. 4 przedstawiono procentowe zmiany czasu trwania cyklu oddechowego i faz : wdechowej i wydechowej przy stosowaniu salwy impulsów w fazie wdechowej, na przełomie faz wdechowej i wydechowej oraz w fazie wydechowej. Drażnienie we wdechu powoduje skrócenie czasu trwania cyklu oddechowego z równoczesnym wydłużeniem czasu trwania wdechu. Drażnienie na przełomie faz powoduje większe skrócenie czasu trwania cyklu i znaczne skrócenie fazy wydechowej oraz wydłużenie fazy wdechowej, mniejsze niż podczas drażnienia we wdechu. Natomiast drażnienie w wydechu powoduje największe skrócenie czasu trwania cyklu przez skrócenie tej fazy oraz skrócenie następnej fazy wdechowej.

Na Ryc. 5 przedstawiono zapisy oryginalne drażnienia pojedyn-  
czą salwą impulsów w różnych fazach cyklu oddechowego w jed-  
nym z doświadczeń. W wyniku drażnienia MRF w różnych fazach  
cyklu oddechowego stwierdzono, że nie tylko zmienia się czas  
trwania faz, ale również zmienia się szybkość narastania wdechu.  
Im później od początku wdechu, a zwłaszcza wydechu zostanie  
podana salwa impulsów tym większy występuje wzrost szybkości  
narastania aktywności wdechowej ( patrz także Ryc. 6 ).

#### Wpływ drażnienia mostu

Stymulacja elektryczna mostu podobnie jak MRF wywołuje przyspieszenie rytmu oddechowego oraz wzrost amplitudy i szybkości narastania wdechu ( Ryc. 7, patrz także Ryc. 29 ).





**Ryc. 3.**

**Efekt stymulacji MRF dwoma impulsami.**

Zapisy od góry ku dołowi: znacznik stymulacji, zintegrowana aktywność nerwu przeponowego, zbiorcza aktywność nerwu przeponowego.

Czas trwania impulsu drażniącego 2 ms przerwa między impulsami 2 ms

**A. stymulacja we wdechu**

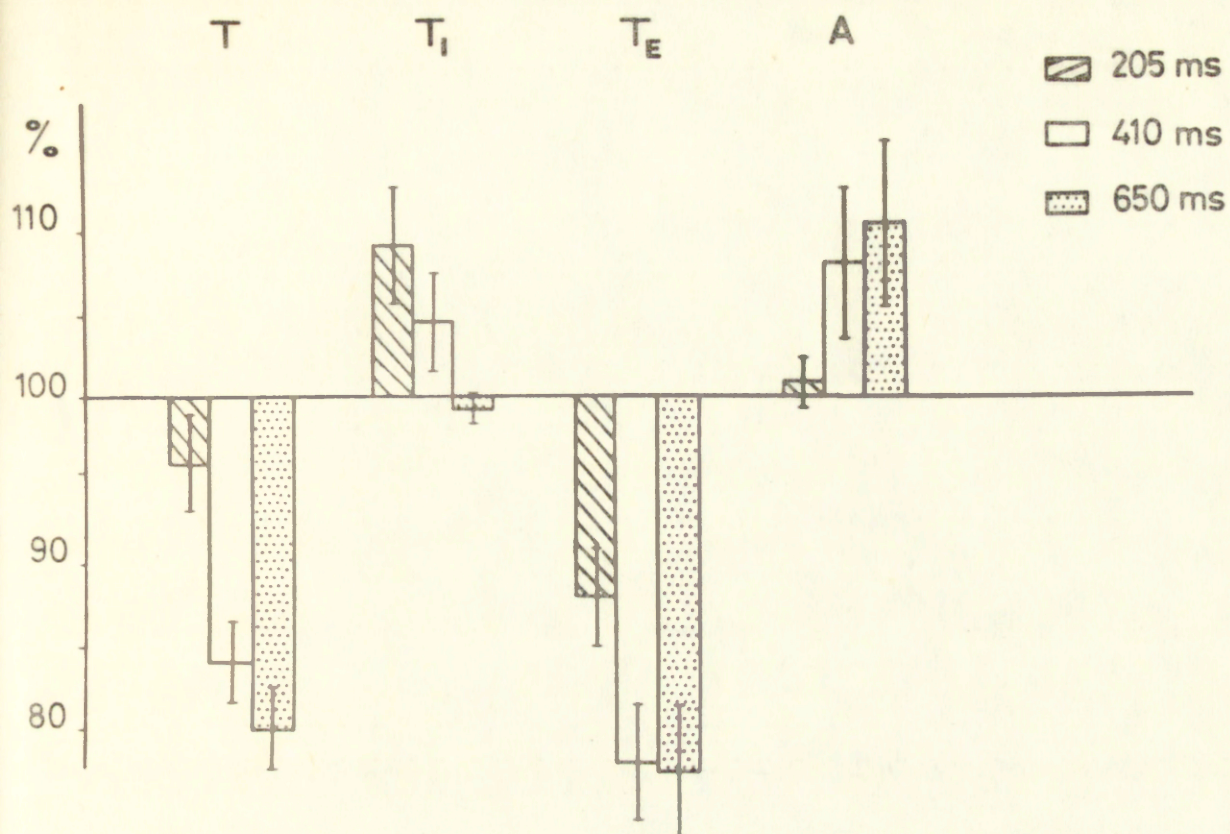
**B. zdjęcie klatkowe**

C - kontrola S - stymulacja 1 kratka - 5 ms

**C. stymulacja w wydechu**

Na zdjęciu B zapisy należy czytać od prawej do lewej.





Ryc. 4.

Zmiany parametrów cyklu oddechowego w stosunku do kontroli (=100%) pod wpływem stymulacji MRF salwą impulsów trwającą 100 ms podawaną w jednym cyklu oddechowym.

Salwę drażniącą podawano z opóźnieniem 205, 410 i 650 ms od chwili rozpoczęcia wdechu.

Średnie zmiany procentowe i SE obliczono z 6 doświadczeń.

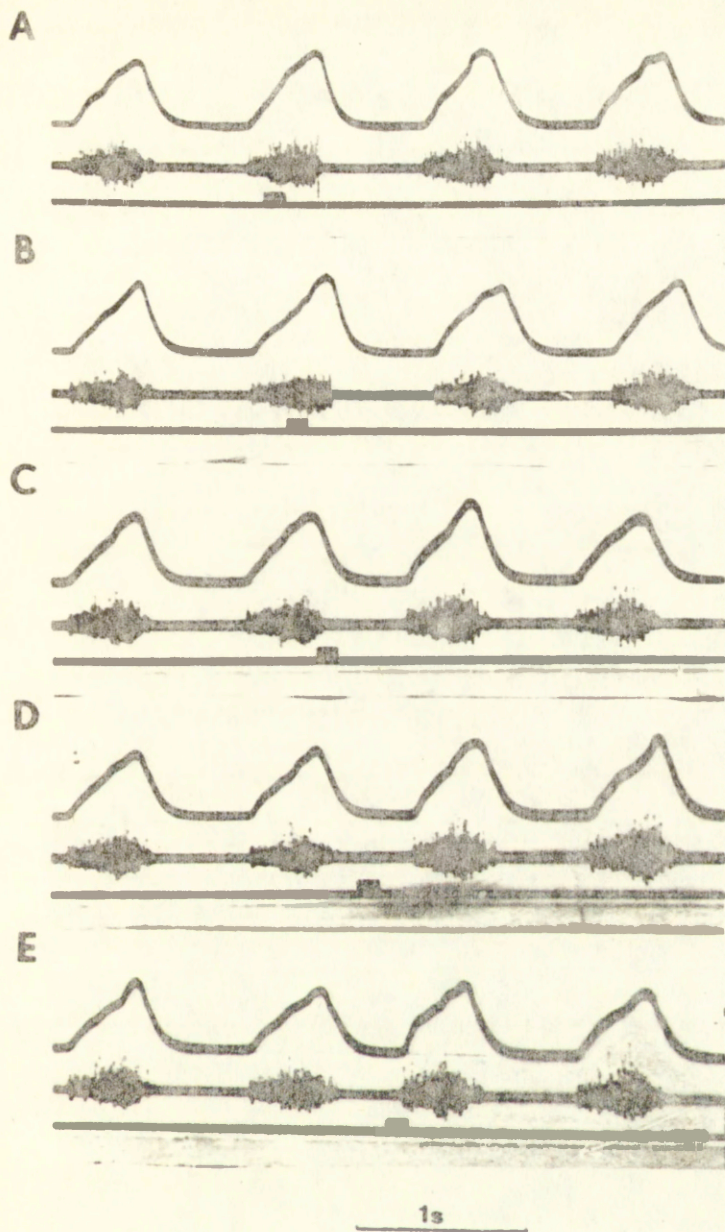
T - czas trwania cyklu oddechowego

T<sub>I</sub> - czas trwania fazy wdechowej

T<sub>E</sub> - czas trwania fazy wydechowej

A - amplituda zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego.





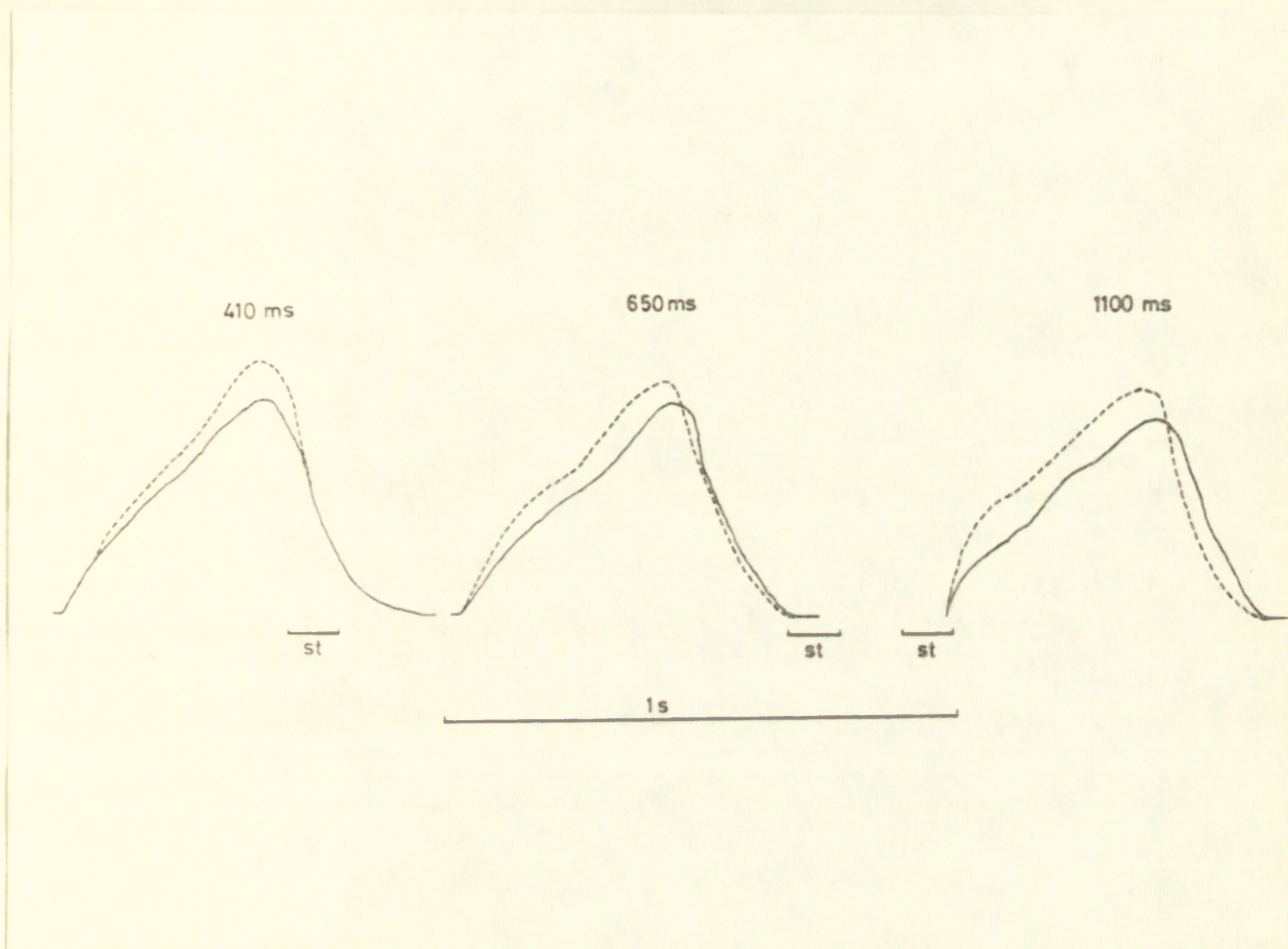
Ryc. 5.

Efekt drażnienia MRF salwą trwającą 100 ms w różnych fazach cyklu oddechowego.

Na przebiegach A, B, C, D, E zapisy od góry ku dołowi :  
Zintegrowana aktywność nerwu przeponowego, zbiorcza aktywność nerwu przeponowego, znacznik stymulacji.

A - 102,5 ms, B - 205 ms, C - 410 ms, D - 650 ms,  
E - 1060 ms.





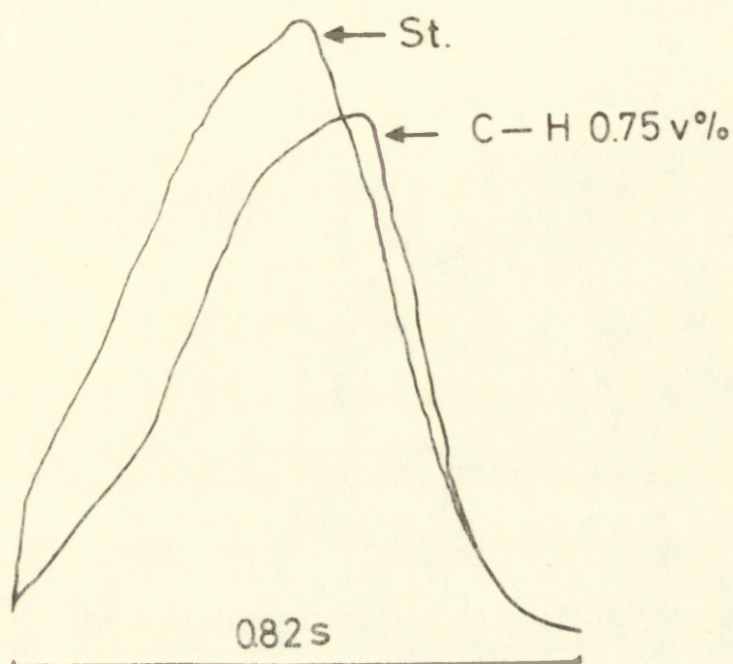
Ryc. 6.

Zmiany szybkości narastania aktywności wdechowej, amplitudy wdechu i czasu trwania wdechu pod wpływem stymulacji MRF salwą impulsów trwającą 100 ms podawaną w różnych fazach wydechu, na przykładzie jednego z doświadczeń.

St. - stymulacja

Linia ciągłą oznaczono kontrolną aktywność nerwu przeponowego, linią przerywaną - aktywność nerwu przeponowego po stymulacji ( patrz także Ryc. 5 ).





Ryc. 7.

Zmiana zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego podczas stymulacji mostu w uśpieniu halotanem 0,75 vol%.

Przebiegi uzyskano z uśrednienia kolejnych 8 powtórzeń fazy wdechowej w warunkach kontrolnych i podczas stymulacji mostu przez okres 3 cykli oddechowych.

C - kontrola    St. - stymulacja

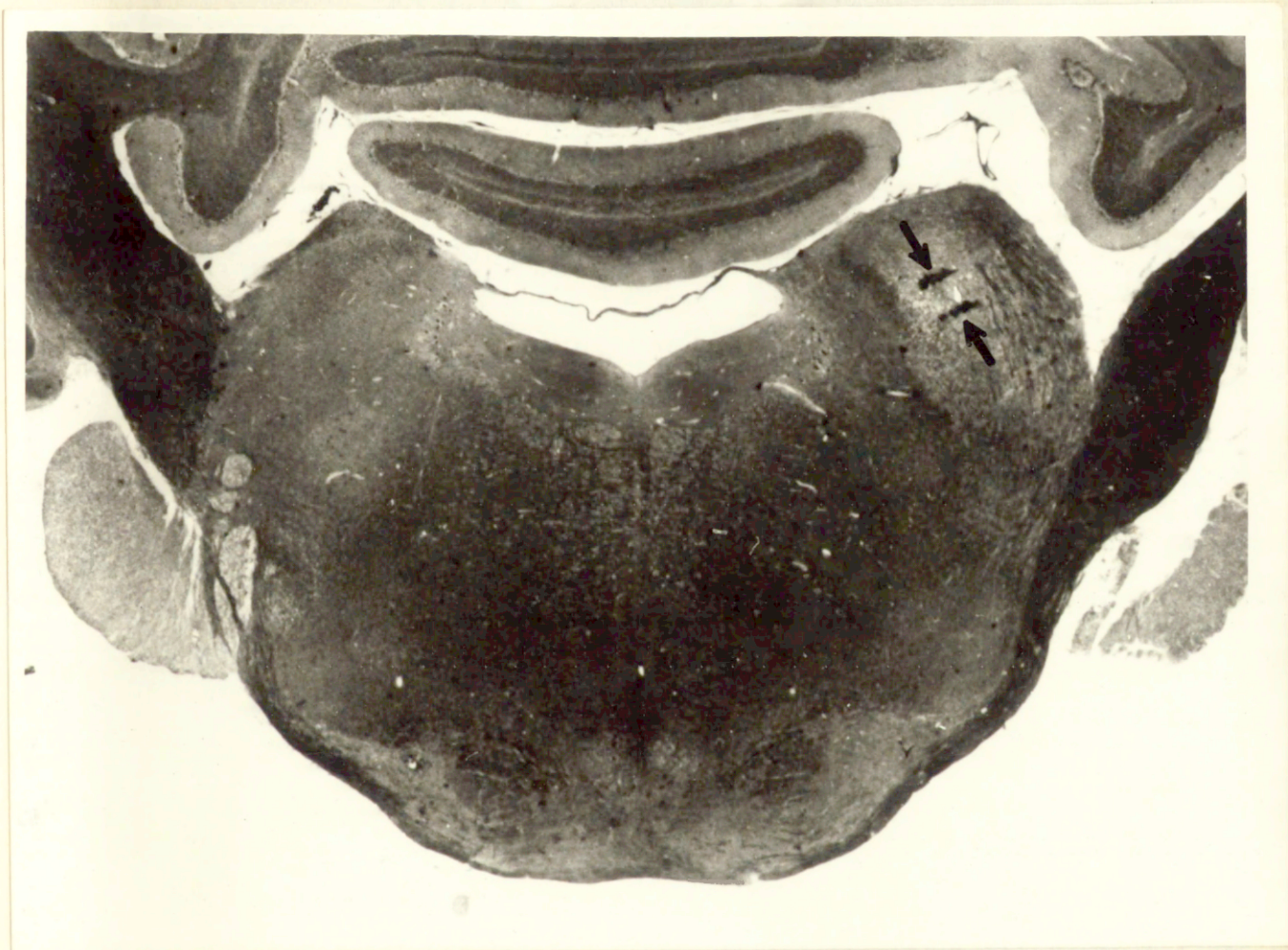


Reakcję taką uzyskiwano z rozległego obszaru mostu obejmującego nucleus parabrachialis medialis i lateralis, locus coeruleus, brachium conjunctivum czy nawet lemniscus lateralis ( Ryc. 8 ). W nielicznych przypadkach odpowiedzią na stymulację w tym samym rejonie ( ocena histologiczna nie wykazała różnic lokalizacyjnych ) było pobudzenie rytmu oddechowego ze spadkiem amplitudy, a także reakcja zahamowania aktywności wdechowej. Ze względu na małą liczbę przypadków, reakcji innej niż hiperpnoe nie brano pod uwagę. Podobnie jak w przypadku stymulacji MRF, efekt stymulacji mostu zależał od fazy cyklu oddechowego, w której bodziec podano ( Ryc. 9 ). Analogicznie jak podczas stymulacji MRF, drażnienie podane w wydechu skraca znacznie czas trwania tej fazy i zwiększa szybkość narastania aktywności w następnym wdechu. Biorąc pod uwagę fakt, że drażnienie obu struktur CUN : MRF i mostu wywołuje podobne reakcje zarówno podczas drażnienia ciągłego jak i salwami impulsów a także, że wyniki drażnienia obu struktur są analogiczne do wyników otrzymanych przez Cohena (1971) podczas drażnienia górnego mostu w punktach określonych przez tego autora jako torujące wdech, w dalszej części badań drażniono tylko rejon górnego mostu.

#### Wpływ anestezji na cykl oddechowy

Podanie pentobarbitalu w dawce 8 mg/kg powoduje znaczne wydłużenie czasu trwania obu faz cyklu oddechowego, ( czas trwania fazy wydechowej wydłuża się nieznacznie bardziej niż fazy wdechowej ) oraz obniża amplitudę i zmniejsza szybkość narastania aktywności wdechowej ( Ryc.10 ). Efekt ten zanika

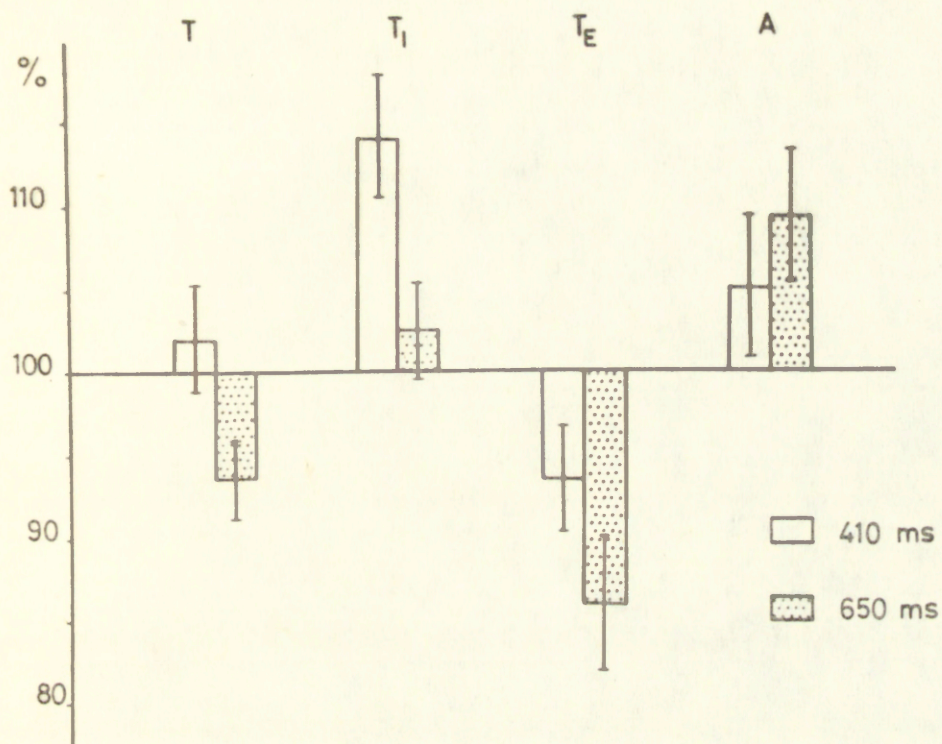




Ryc. 8.

Anatomiczna lokalizacja drażnionego rejonu mostu.  
Strzałkami oznaczono ślady końców elektrod znajdujących się  
w NPB ( nucleus parabrachialis ).





Ryc. 9.

Procentowe zmiany parametrów cyklu oddechowego podczas stymulacji mostu salwą trwającą 100 ms podaną w jednym cyklu oddechowym.

Salwę drażniącą podawano z opóźnieniem 410 i 650 ms od chwili rozpoczęcia wdechu.

Średnie zmiany procentowe i SE obliczono z 7 doświadczeń.

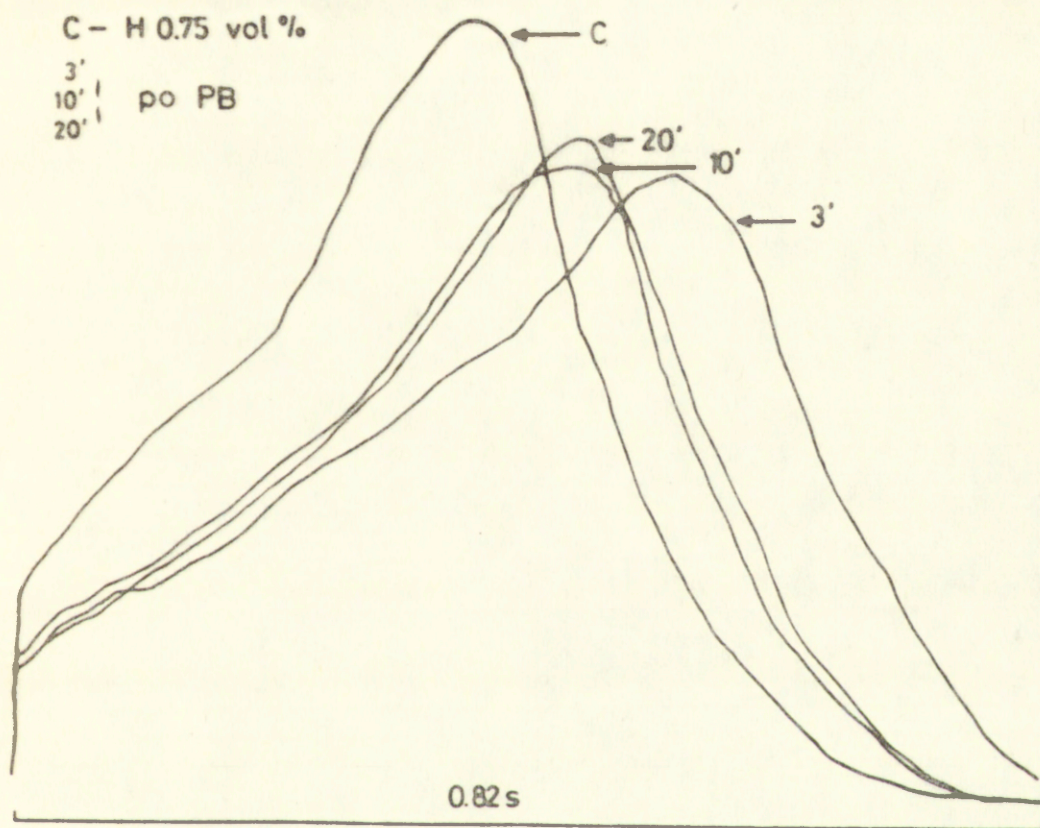
T - czas trwania cyklu oddechowego

T<sub>I</sub> - czas trwania fazy wdechowej

T<sub>E</sub> - czas trwania fazy wydechowej

A - amplituda zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego





Ryc. 10.

Wpływ pentobarbitalu (PB) na zintegrowaną aktywność nerwu przeponowego w czasie 3, 10 i 20 minut po podaniu pentobarbitalu.

Na tej rycinie i następujących do Ryc. 17 każdy przebieg jest średnią z 8 kolejnych cykli oddechowych.

C - kontrolna zintegrowana aktywność nerwu przeponowego w halotanie 0,75 vol%.



wolno w czasie około 30 minut.

Zwiększone do 1,5 vol% stężenie halotanu powoduje naogół zwolnienie rytmu oddechowego, wpływa nieznacznie na szybkość narastania aktywności wdechowej i znacznie zmniejsza amplitudę wdechu ( Ryc. 11 ).

Altezyina w dawce 0,75 mg/kg wydłuża cykl oddechowy przez wydłużenie czasu trwania obu faz cyklu oddechowego i zmniejsza szybkość narastania aktywności wdechowej i jej amplitudę ( Ryc. 12). Efekty te zanikają w czasie ok. 25 minut.

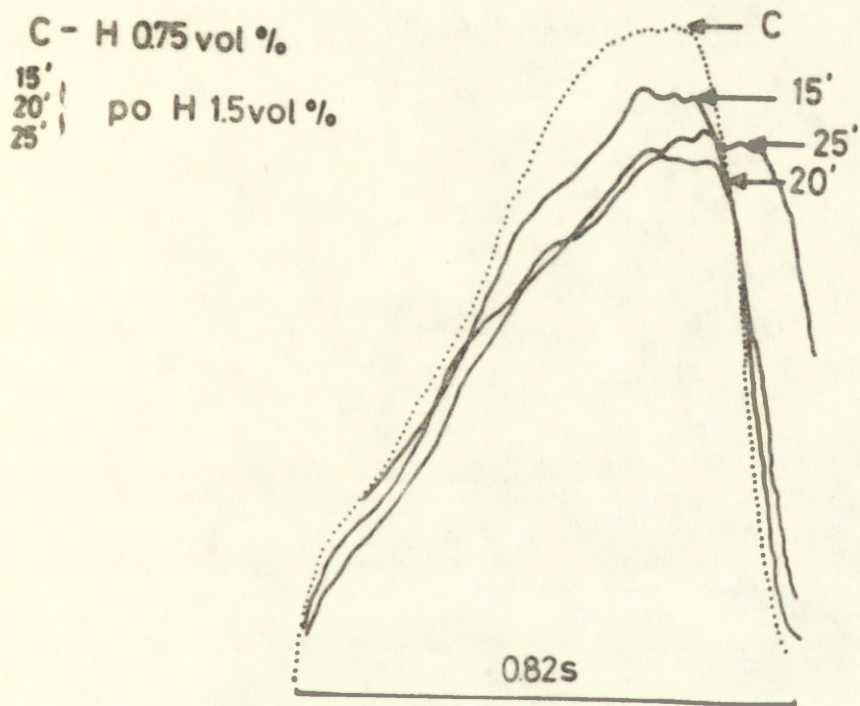
Ketamina w dawce 1 mg/kg wpływa depresyjnie na częstość oddychania. W odróżnieniu od innych stosowanych tu anestetyków, powoduje przesunięcia faz w obrębie cyklu oddechowego, wydłużając znacznie czas trwania fazy wdechowej, a równocześnie skracając fazę wydechową, zmniejsza także amplitudę aktywności wdechowej i szybkość jej narastania ( Ryc. 13 ). Efekty te zanikają bardzo szybko ( w czasie ok. 10-15 minut ).

#### Efekty drażnienia mostu na tle działania anestetyków

Stymulacja elektryczna mostu na tle pogłębionej anestezji powoduje mniejszą ilościowo reakcję oddechową niż w warunkach kontrolnych. Występują także różnice jakościowe wynikające z rodzaju zastosowanego anestetyku.

Na Ryc. 14 przedstawiono reakcję na stymulację mostu w warunkach kontrolnych ( tzn. w uśpieniu halotanem 0,75 vol% ) i po pogłębieniu anestezji halotanowej ( 1,5 vol% ): Reakcja oddechowa jest nieznacznie mniejsza przy wyższym stężeniu halotanu. Odnosi się to również do doświadczeń, w których stężenie halotanu 1,5 vol% powodowało większe zmiany para-





Ryc. 11.

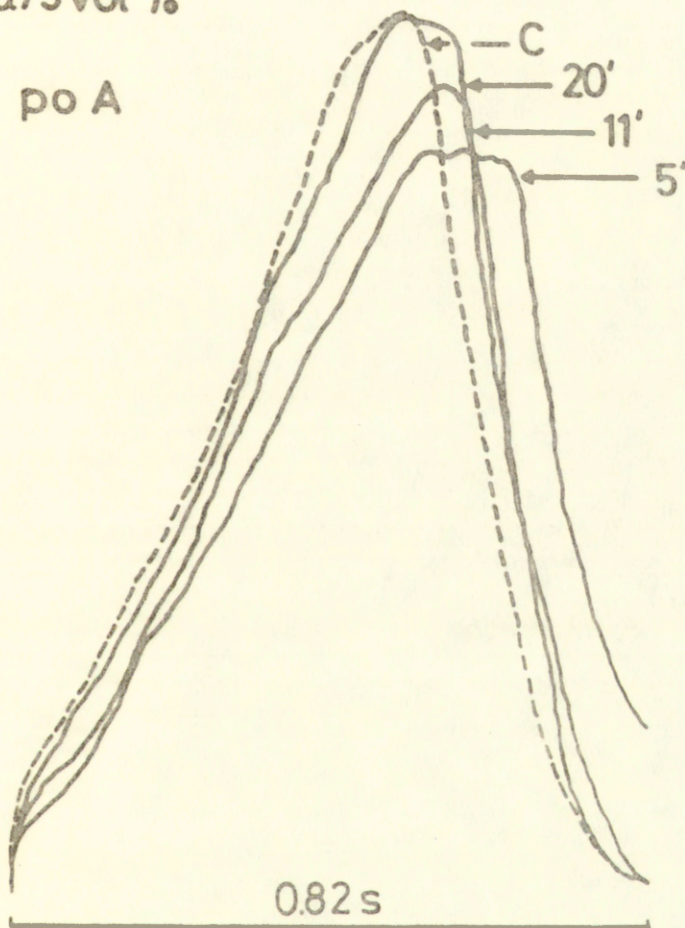
Wpływ halotanu (H) w stężeniu 1,5 vol% na zintegrowaną aktywność nerwu przeponowego w czasie 15, 20 i 25 minut po zwiększeniu stężenia halotanu.

C - kontrolna zintegrowana aktywność nerwu przeponowego w uśpieniu halotanem 0,75 vol% .



C-H-0,75 vol %

5' }  
11' } po A  
20' }

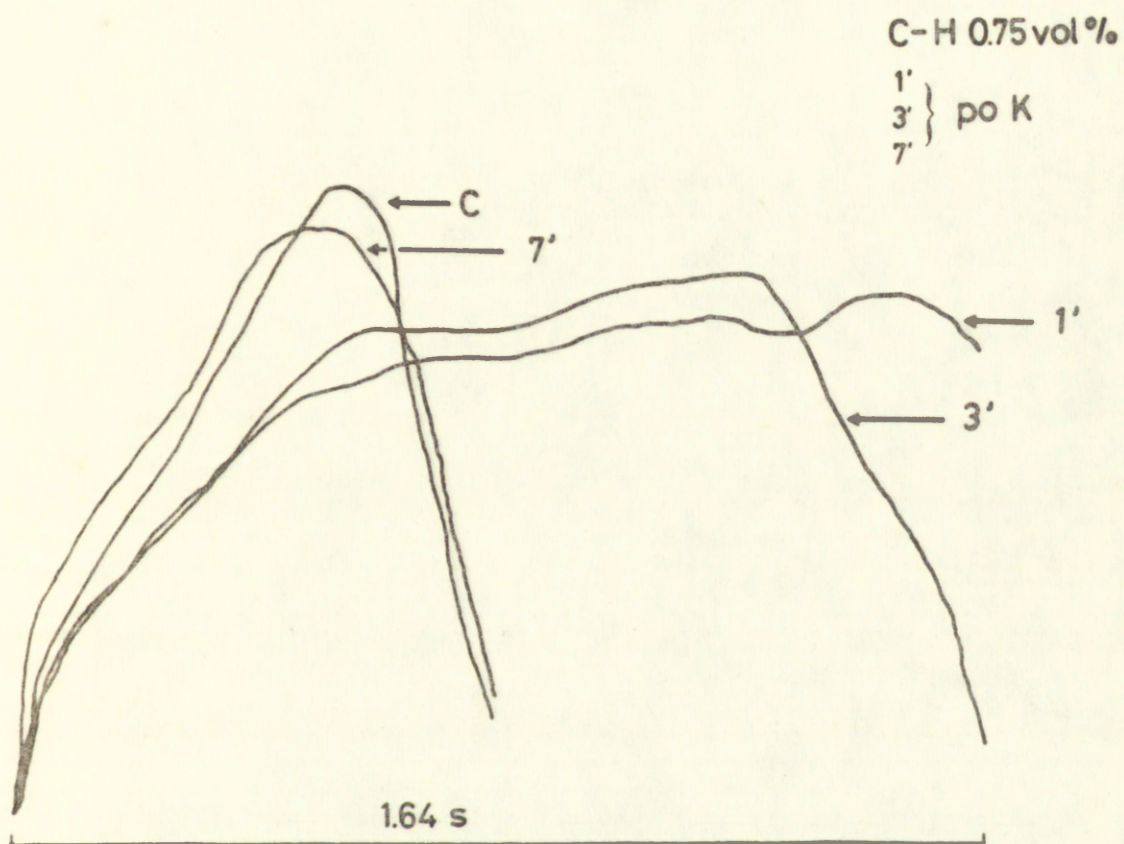


Ryc. 12.

Wpływ altezyny (A) w czasie 5, 11 i 20 minut po jej podaniu na zintegrowaną aktywność nerwu przeponowego.

C - zintegrowana aktywność nerwu przeponowego w halotanie 0,75 vol%.



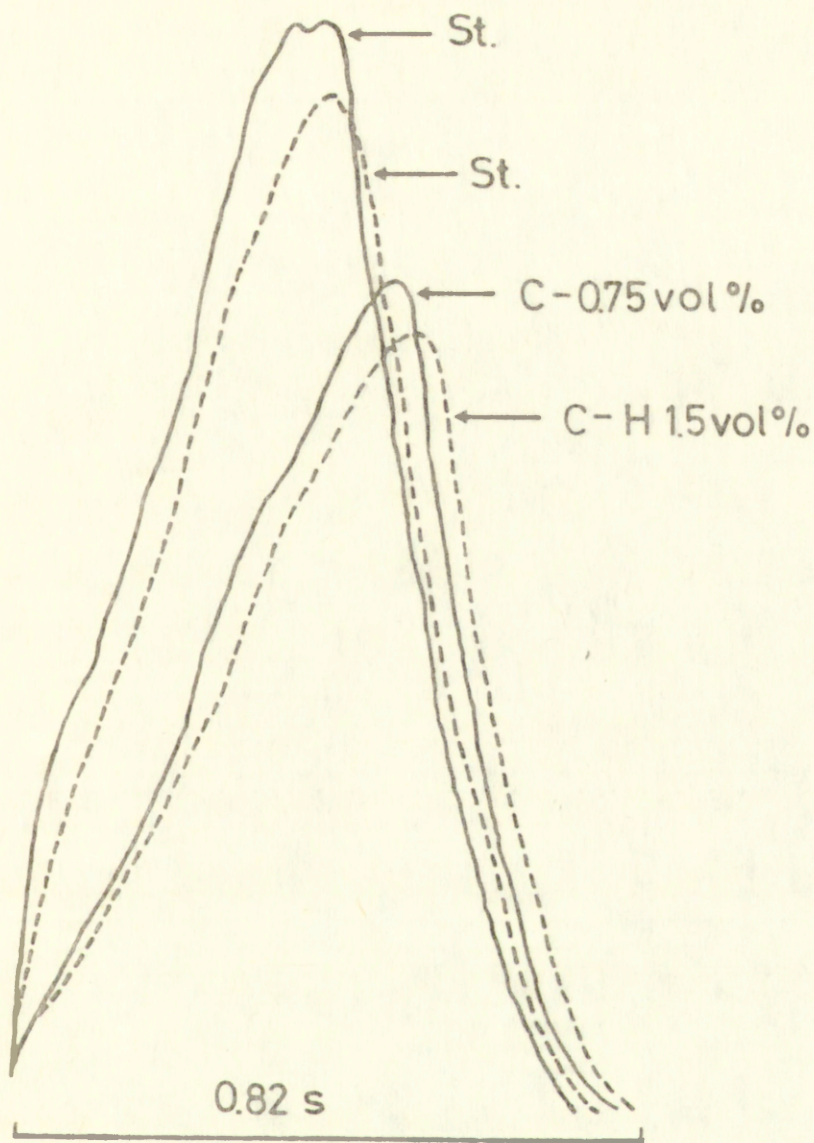


Ryc. 13.

Wpływ ketaminy (K) na zintegrowaną aktywność nerwu przeponowego w czasie 1, 3 i 7 minut po podaniu ketaminy.

C - zintegrowana aktywność nerwu przeponowego w halotanie 0,75 vol% .





Ryc. 14.

Zintegrowana aktywność nerwu przeponowego w uśpieniu halotanem 0,75 vol% i 1,5 vol% oraz efekt stymulacji mostu na tle tych stężeń halotanu.

linia ciągła - halotan 0,75 vol%

linia przerywana - halotan 1,5 vol%

C - kontrola      St. - stymulacja

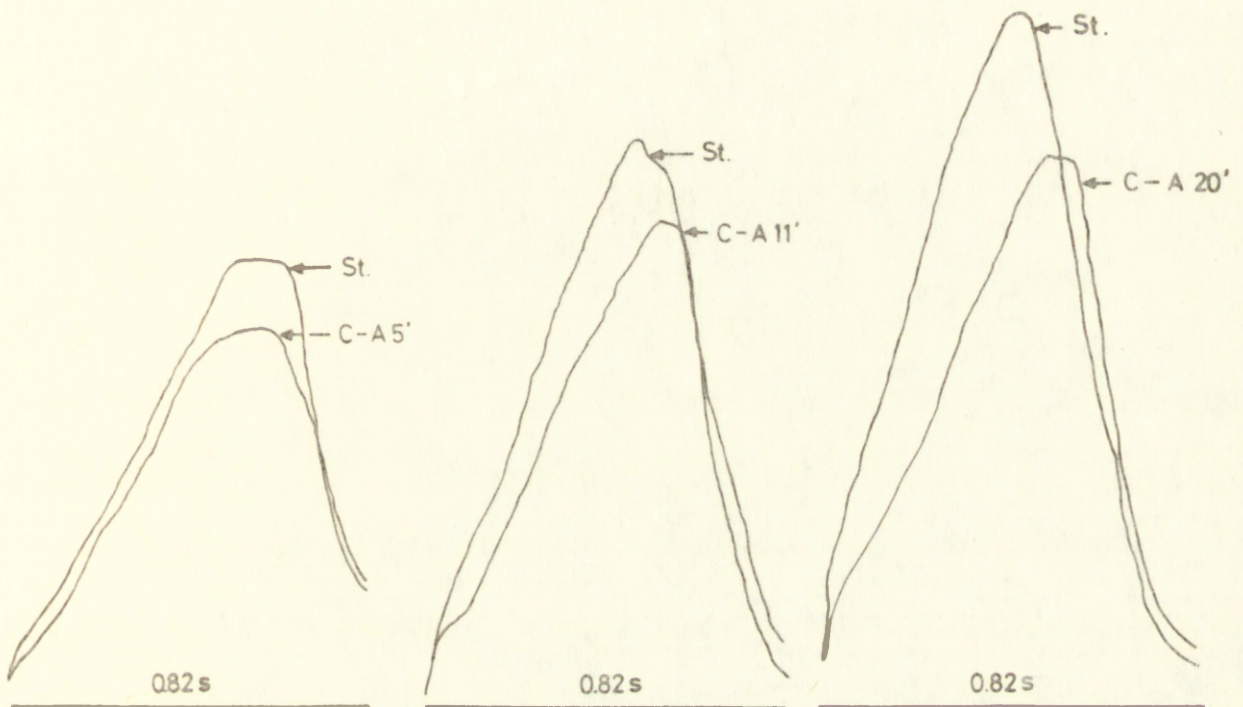


metrów cyklu oddechowego niż przedstawione na Ryc. 14.

Drażnienie mostu na tle znieczulenia altezyną ( Ryc. 15 zapis lewy ) powoduje minimalny wzrost szybkości narastania aktywności wdechowej i pewien wzrost amplitudy wdechu, podczas gdy w warunkach kontrolnych ( tu po 20 min. od podania altezy - zapis prawy, patrz też Ryc. 12 ) stymulacja mostu powoduje zarówno wzrost szybkości narastania wdechu jak i jego amplitudy. W miarę zanikania wpływu altezy ( zapis środkowy ) reakcja tych parametrów rośnie pod wpływem stymulacji mostu.

W większości przypadków na tle działania pentobarbitalu stymulacja mostu powodowała wzrost szybkości narastania aktywności wdechowej i jej amplitudy, jednakże w znacznie mniejszym stopniu niż w kontroli ( Ryc. 16 ). Obserwowano także reakcję odwróconą tzn. obniżenie szybkości narastania wdechu i amplitudy w skutek drażnienia bądź też brak reakcji ( Ryc. 17 ). Zaskakujące wyniki drażnienia mostu uzyskano w czasie działania ketaminy ( ze względu na dużą dynamikę reakcji nie wykonano uśrednień reakcji w kolejnych cyklach oddechowych maszyną cyfrową Anops-2 ). Jak już wspomniano, ketamina wydłuża czas trwania wdechu, a skraca wydech. Stymulacja mostu potęguje ten efekt wydłużając znacznie wdech z nikłym wzrostem amplitudy i bez wpływu na szybkość narastania wdechu i mimo równoczesnego skrócenia wydechu, powoduje wydłużenie czasu trwania cyklu oddechowego ( Ryc. 13 ). Po ok. 15 min. od podania ketaminy wzorzec oddechowy powraca do kontroli, podczas gdy stymulacja mostu w tym czasie powoduje w dalszym ciągu wydłużenie wdechu choć ilościowo mniejsze niż w początkowym



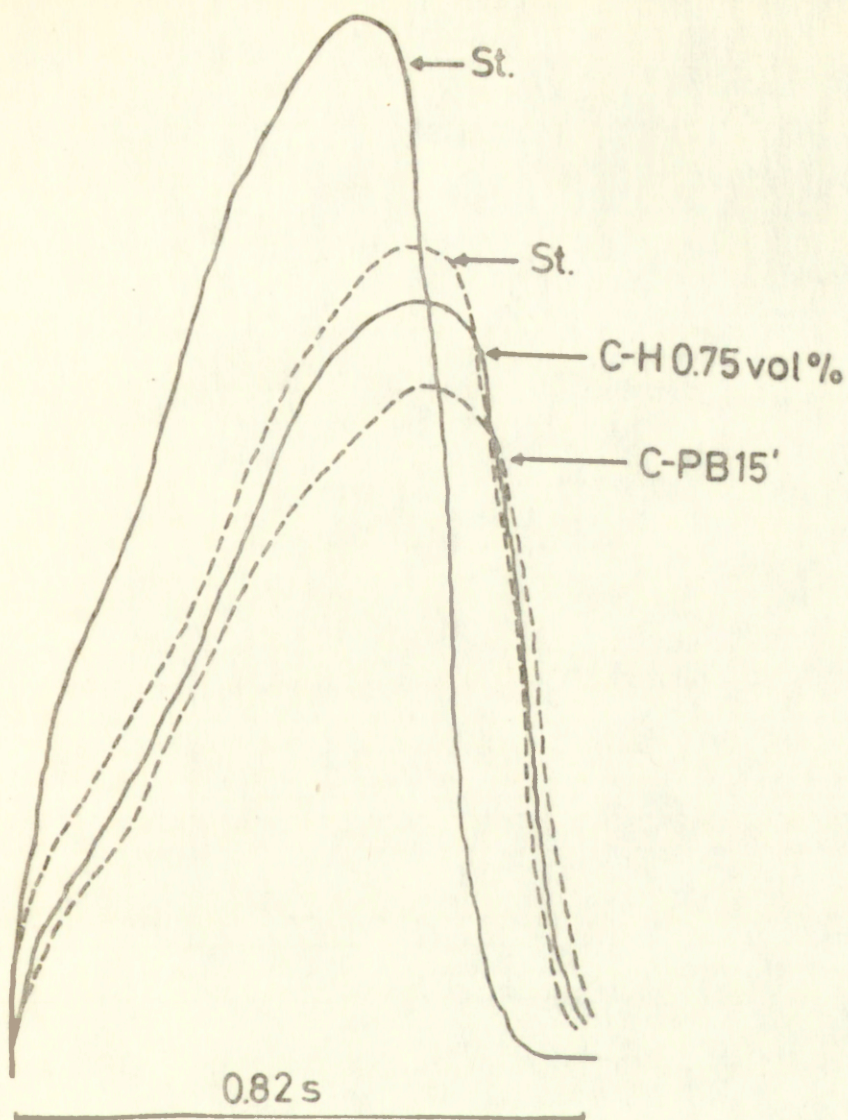


Ryc. 15.

Zintegrowana aktywność nerwu przeponowego w czasie 5, 11 i 20 minut po podaniu altezy (A), i efekt stymulacji mostu.

C - kontrola      St. - stymulacja





Ryc. 16.

Zintegrowana aktywność nerwu przeponowego w uśpieniu halotanem 0,75 vol% i 15 minut po podaniu pentobarbitalu (PB) oraz efekt stymulacji mostu w tych warunkach.

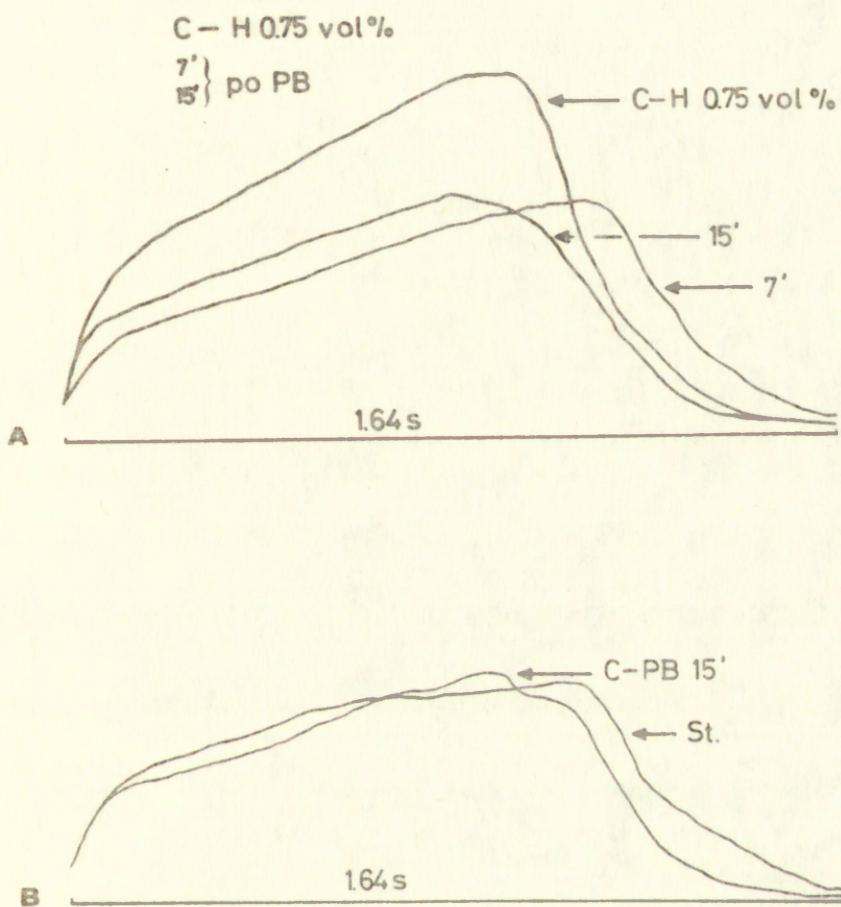
linia ciągła - halotan 0,75 vol%

linia przerywana - pentobarbital

C - kontrola

St. - stymulacja





Ryc. 17.

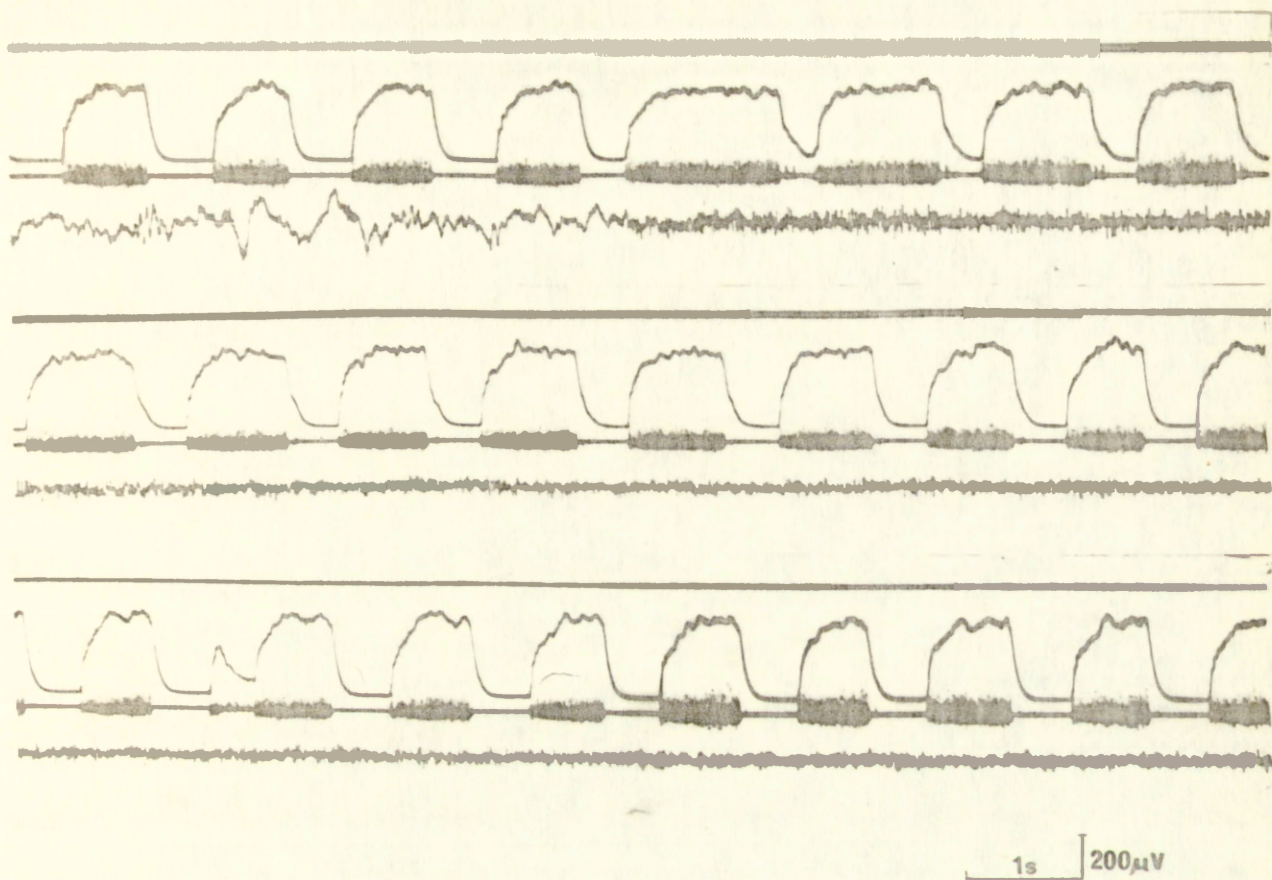
Wpływ pentobarbitalu na zintegrowaną aktywność nerwu przeponowego.

A. po 7 i 15 minutach działania pentobarbitalu

B. efekt stymulacji mostu po 15 minutach działania PB

C - kontrola      St - stymulacja





Ryc. 18.

Wpływ stymulacji ciągłej mostu na tle ketaminy.

Stymulację wykonano po 5 minutach od podania ketaminy.

Przebiegi od góry ku dołowi: znacznik stymulacji, zintegrowana aktywność nerwu przeponowego, zbiorcza aktywność nerwu przeponowego i EEG.

Kolejne zapisy stanowią całość.

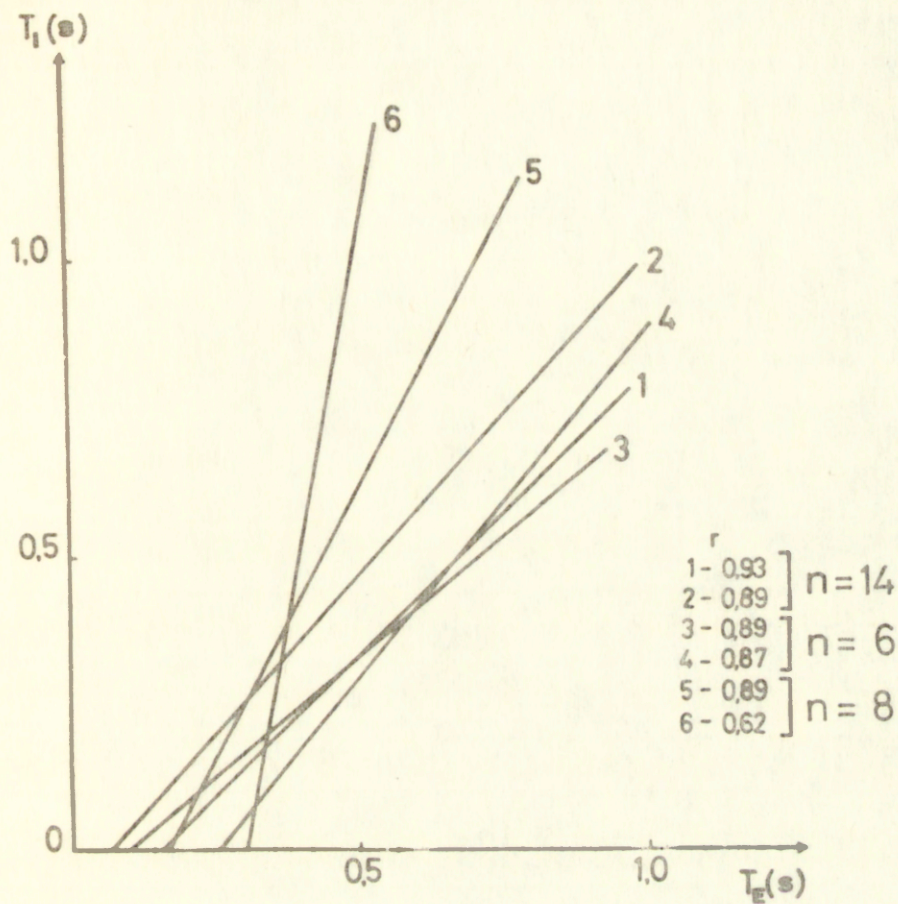


okresie po jej podaniu.

### Zależność czasu trwania wydechu od czasu trwania wdechu

Jak już wielokrotnie wspomniano, zarówno stymulacja MRF i mostu jak i anestetyki powodują zmianę czasu trwania wdechu i wydechu. W danych warunkach tzn: w kontroli, po podaniu anestetyków, podczas stymulacji w kontroli i na tle pogłębionej anestezji występuje zależność  $T_I - T_E$ , przy czym należy podkreślić, że każdy z tych czynników wywołuje inną zmianę ilościową lub jakościową  $T_I$  i  $T_E$ , co powoduje utworzenie różnego typu zależności  $T_I - T_E$ , nie pozwalającej na wyprowadzenie wspólnej prostej  $T_I - T_E$ . Pogłębienie anestezji zmienia kąt nachylenia prostej opisującej zależność  $T_I - T_E$  względem warunków kontrolnych. Wynika to z faktu, że wskutek działania pentobarbitalu nieco bardziej wydłuża się wydech niż wdech, co powoduje zmniejszenie kąta nachylenia prostej  $T_I - T_E$ . Ketamina natomiast znacznie wydłuża czas trwania fazy wydechowej, w związku z czym prosta  $T_I - T_E$  " stawia się ". Z kolei w czasie stymulacji w warunkach kontrolnych i na tle pentobarbitalu czas trwania wydechu skraca się bardziej niż czas trwania wdechu, co zmienia kąt nachylenia prostej  $T_I - T_E$ . Na tle ketaminy stymulacja mostu powoduje dalsze wydłużenie czasu trwania wdechu przy równoczesnym skróceniu czasu trwania wydechu i prosta  $T_I - T_E$  " stawia się " znacznie. Niski współczynnik korelacji dla wartości  $T_I$  i  $T_E$  na tle ketaminy wskazuje na znaczne fluktuacje czasu trwania wdechu i wydechu w tych warunkach ( Ryc. 19 ).





Ryc. 19.

Zależność między czasem trwania wdechu  $T_I$  i wydechu  $T_E$ .

1. halotan 0,75 vol%
2. podczas stymulacji mostu na tle halotanu
3. pentobarbital
4. podczas stymulacji na tle pentobarbitalu
5. ketamina
6. podczas stymulacji na tle ketaminy

r - współczynnik korelacji



Analiza z oddechu na oddech parametrów cyklu oddechowego

Stymulacja IRR i mostu przez szereg cykli oddechowych powoduje wolne narastanie częstości ośrodkowego rytmu oddechowego i wolne zanikanie tych zmian po zakończeniu stymulacji. Efekt narastania reakcji obserwowany jest w obu fazach cyklu oddechowego, przy czym w znacznie większym stopniu zmodyfikowana jest faza wydechowa. Niezależnie od fazy cyklu oddechowego, w której drażnicie stosowano, zawsze czas trwania cyklu oddechowego oraz czas trwania wydechu ulegają skróceniu, ale wielkość i szybkość tych zmian zależy od fazy.

W czasie stymulacji IRR im później względem początku wdechu ( 205, 410, 650 ms ) podana jest salwa drażniąca, tym szybciej i większe zmiany zachodzą w tych parametrach ( Ryc. 20 a,b,c). O ile czas trwania cyklu i fazy wydechowej ulegają jedynie zmianom ilościowym, o tyle czas podania stymulacji względem cyklu oddechowego ma wpływ na kierunek zmian czasu trwania fazy wdechowej. Stymulacja we wdechu ( 205 ms ) powoduje wydłużenie  $T_I$  stopniowo malejące w kolejnych cyklach oddechowych aż do powrotu do wartości kontrolnych lub nawet skrócenie wdechu w ostatnich "stymulowanych" cyklach ( Ryc. 20a ). Stymulacja pod koniec trwania fazy wdechowej, a na początku fazy wydechowej ( Ryc. 20b ) powoduje mniejsze wydłużenie  $T_I$  w pierwszym stymulowanym wdechu i stopniowe jego skrócenie w następnych cyklach, kierunek tej reakcji jest pogłębiony przy stymulowaniu w wydechu ( 650 ms - Ryc. 20c ). Istnieje także zależność między wolnym zanikaniem reakcji a czasem zastosowania stymulacji względem cyklu oddechowego. Tendencja do skracania fazy wdechowej po stymulacji w czasie 250 ms



Ryc. 20.

Dynamika zmian parametrów cyklu oddechowego pod wpływem stymulacji MRF i po jej zakończeniu.

Średnie zmiany procentowe oraz SE obliczono z 7 doświadczeń.

Strzałką oznaczono koniec stymulacji.

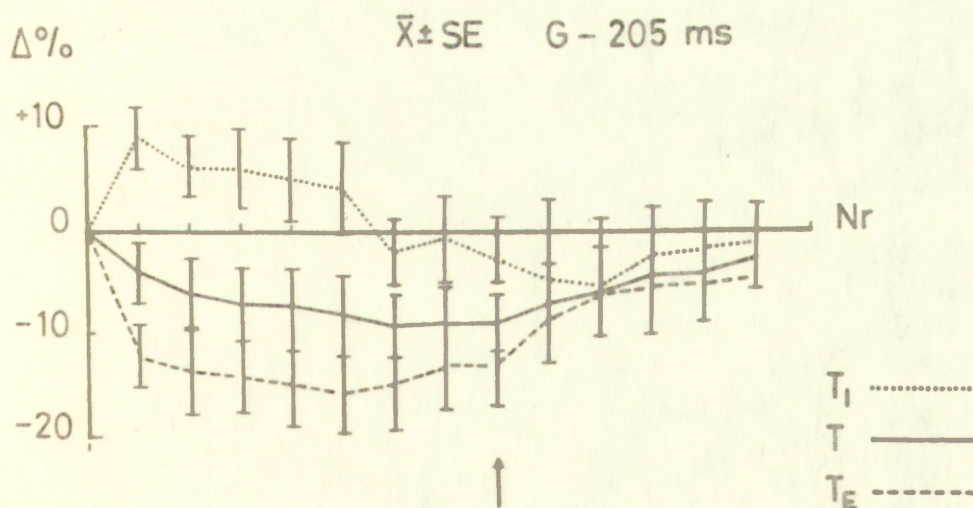
Oś odciętych - kolejny cykl oddechowy, oś rzędnych - przyrost procentowy  $T_I$ ,  $T_E$  i  $T$  w czasie stymulacji MRF.

Stosowano stymulację salwą impulsów trwającą 100 ms.

Na Ryc. 20a - salwę drażniącą podawano z opóźnieniem 205 ms od chwili rozpoczęcia wdechu.

Na Ryc. 20b - salwę drażniącą podawano z opóźnieniem 410 ms od chwili rozpoczęcia wdechu.

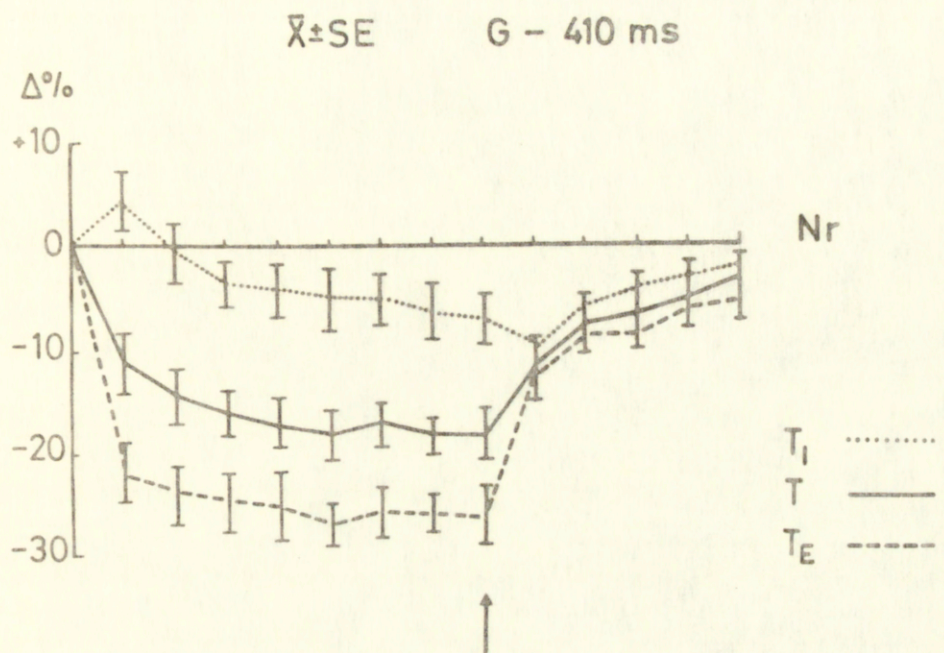
Na Ryc. 20c - salwę drażniącą podawano z opóźnieniem 650 ms od chwili rozpoczęcia wdechu.



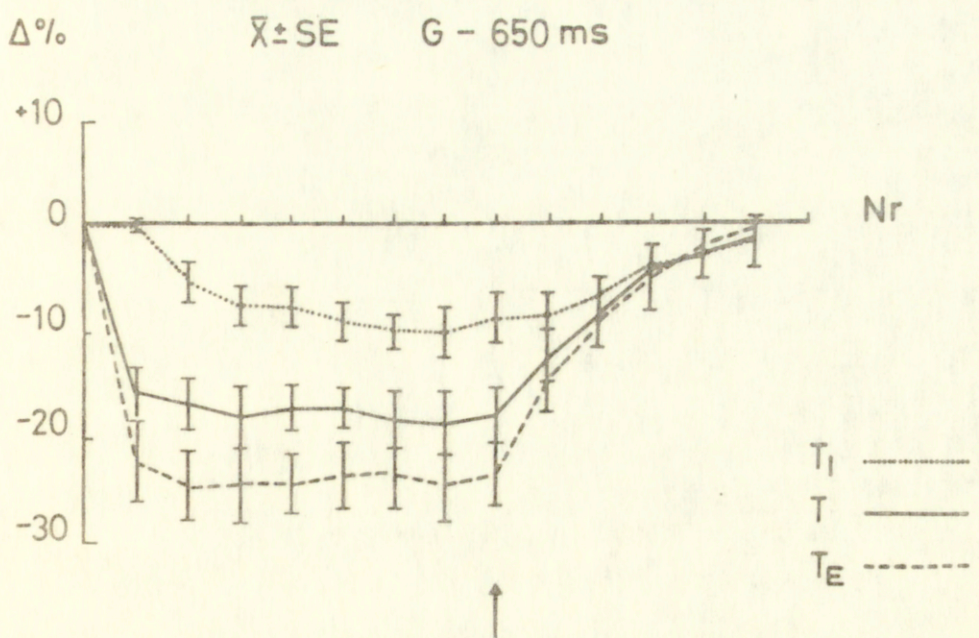
Ryc. 20a.



Ryc.  
20 b.



Ryc.  
20 c.





od początku fazy wdechowej trwa jeszcze dwa cykle nim nastąpi powrót w kierunku kontroli ( Ryc. 20a ). Przy stymulacji w czasie 410 ms tendencja ta trwa tylko jeden cykl oddechowy, przy czym również obserwuje się większe skrócenie  $T_I$  niż podczas stymulacji; efekt ten nie występuje już przy stymulacji w wydechu ( Ryc. 20c ). Podobny efekt obserwowano w czasie drażnienia mostu krótką salwą we wdechu i wydechu ( tu 410 i 650 ms ) przez szereg cykli oddechowych ( Ryc. 21 a, b ). Reakcja oddechowa jest słabsza w porównaniu do drażnienia MRF. Obserwuje się również tendencję do utrzymywania się odpowiedzi po zakończeniu drażnienia we wdechu ( 410 ms ).

Stała czasu narastania i zanikania reakcji jest dłuższa niż jeden cykl oddechowy, co przedstawiono na Ryc. 22. W doświadczeniu tym stosowano krótką salwę impulsów podawaną w wydechu co drugi cykl oddechowy. Jak widać reakcja po pierwszym drażnieniu nie znika całkowicie podczas następnego cyklu oddechowego, a drażnienie w kolejnym cyklu oddechowym powoduje już większą reakcję, co wskazuje na sumowanie się pobudzenia w czasie. Przy stosowaniu drażnienia ciągłego mostu reakcja oddechowa jest większa, a czas zanikania reakcji dłuższy.

Poziom pobudzenia OUN modyfikowany anestezją wywiera wpływ na narastanie i zanikanie reakcji. W przypadku zastosowania halotanu 1,5 vol% w porównaniu do halotanu 0,75 vol% , wielkość narastania reakcji w czasie drażnienia i zanikania jej po drażnieniu różni się nieznacznie ( Ryc. 23 ). Większe zmiany widoczne są na tle pentobarbitalu, w porównaniu do warunków kontrolnych, ponieważ drażnienie mostu powoduje znacznie mniejszą ilościowo reakcję badanych  $T$  ,  $T_I$  ,  $T_E$  i am-



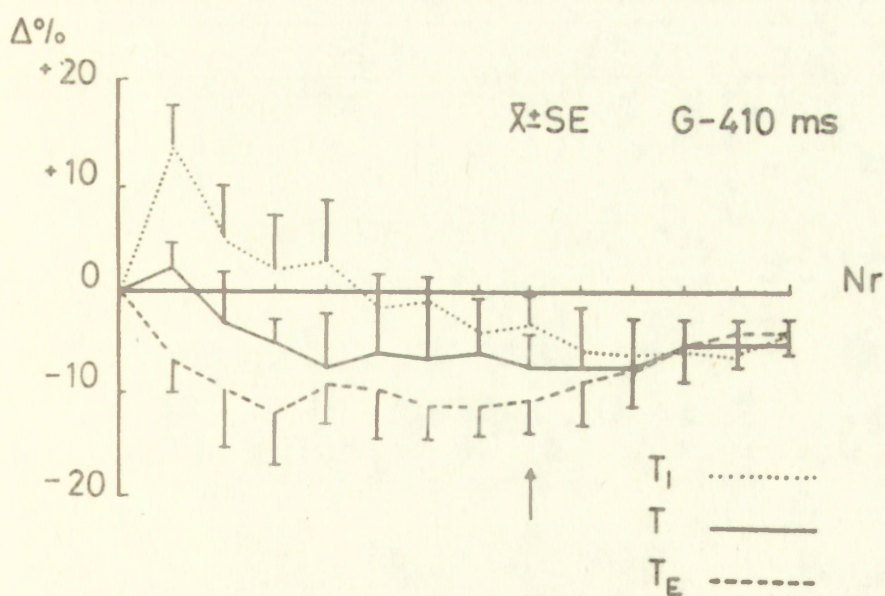
Ryc. 21.

Dynamika zmian czasu trwania parametrów cyklu oddechowego w czasie i po stymulacji mostu salwą impulsów trwającą 100 ms podawaną w kolejnych cyklach oddechowych.

Średnie zmiany procentowe i SE obliczono z 6 doświadczeń. Oznaczenia jak na Ryc. 20.

Ryc. 21a - salwa impulsów podana z opóźnieniem w 410 ms od chwili rozpoczęcia wdechu.

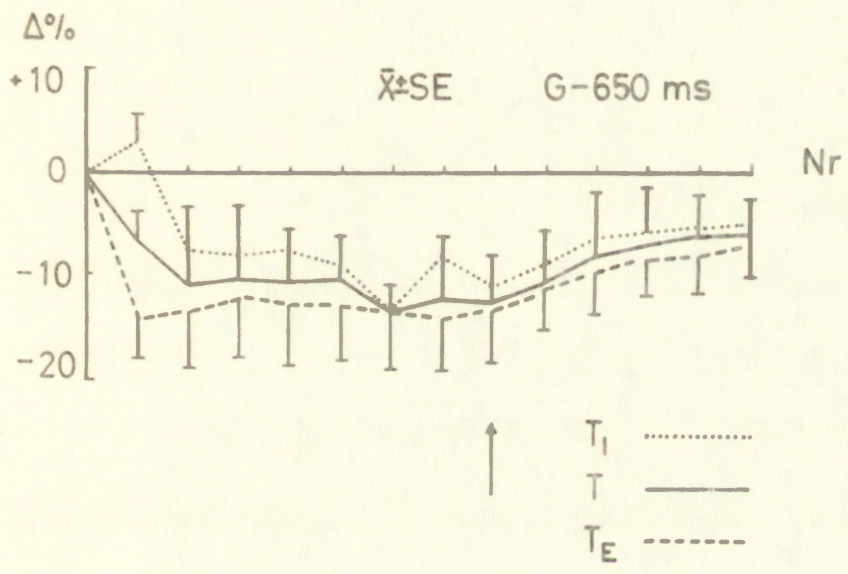
Ryc. 21b - salwa impulsów podana z opóźnieniem w 650 ms od chwili rozpoczęcia wdechu.



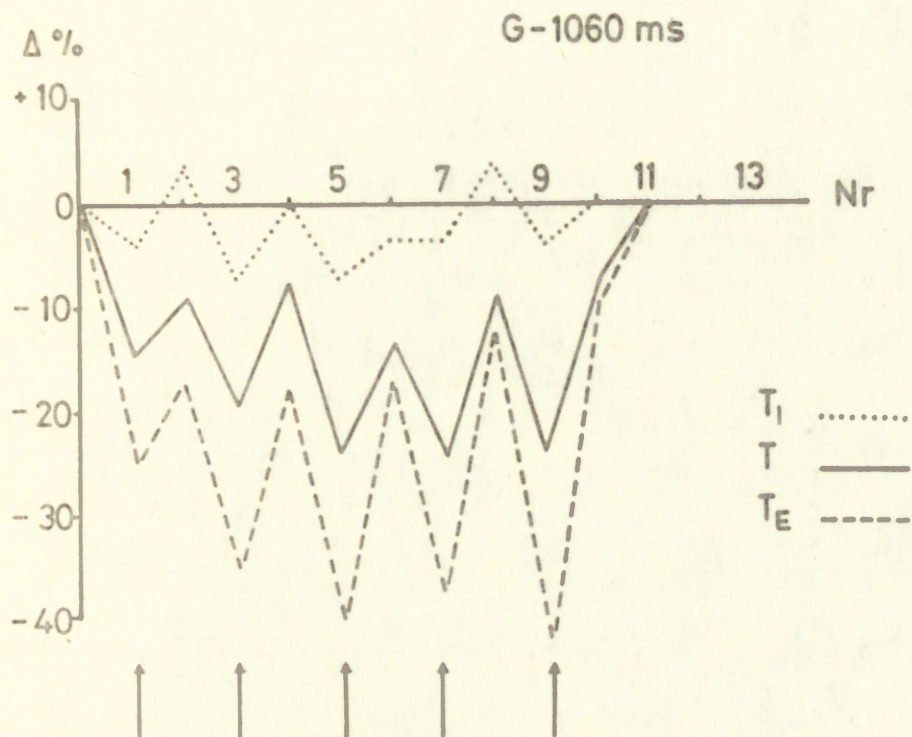
Ryc. 21a.



Ryc.  
21b.







Ryc. 22.

Wpływ stymulacji MRF salwą impulsów trwającą 100 ms podawaną w co drugim cyklu oddechowym na parametry cyklu oddechowego na przykładzie jednego doświadczenia.

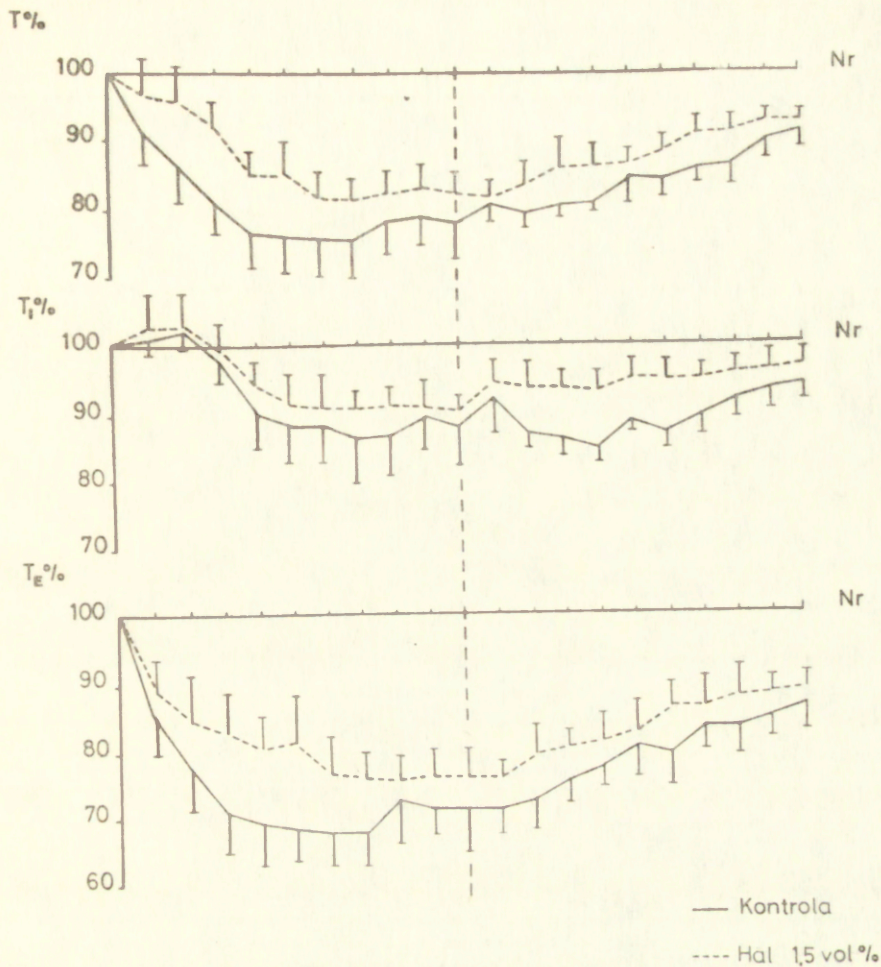
Strzałkami zaznaczono stymulację.

Oś rzędnych - zmiany procentowe parametrów  $T$ ,  $T_I$  i  $T_E$

Oś odciętych - kolejne cykle oddechowe.

G 1060 ms - moment podania stymulacji względem początku wdechu.





Ryc. 23.

Średnie zmiany czasu trwania fazy wdechowej  $T_I$ , wydechowej  $T_E$  oraz cyklu oddechowego  $T$  w odpowiedzi na stymulację mostu przez 8 cykli oddechowych po zakończeniu drażnienia.

oś rzędnych - zmiany procentowe parametrów  $T$ ,  $T_I$ ,  $T_E$ .

oś odciętych - kolejne cykle oddechowe.

Linia ciągła - stymulacja w uśpieniu halotanem 0,75 vol.‰.

Linia przerywana - stymulacja w uśpieniu halotanem 1,5 vol.‰.

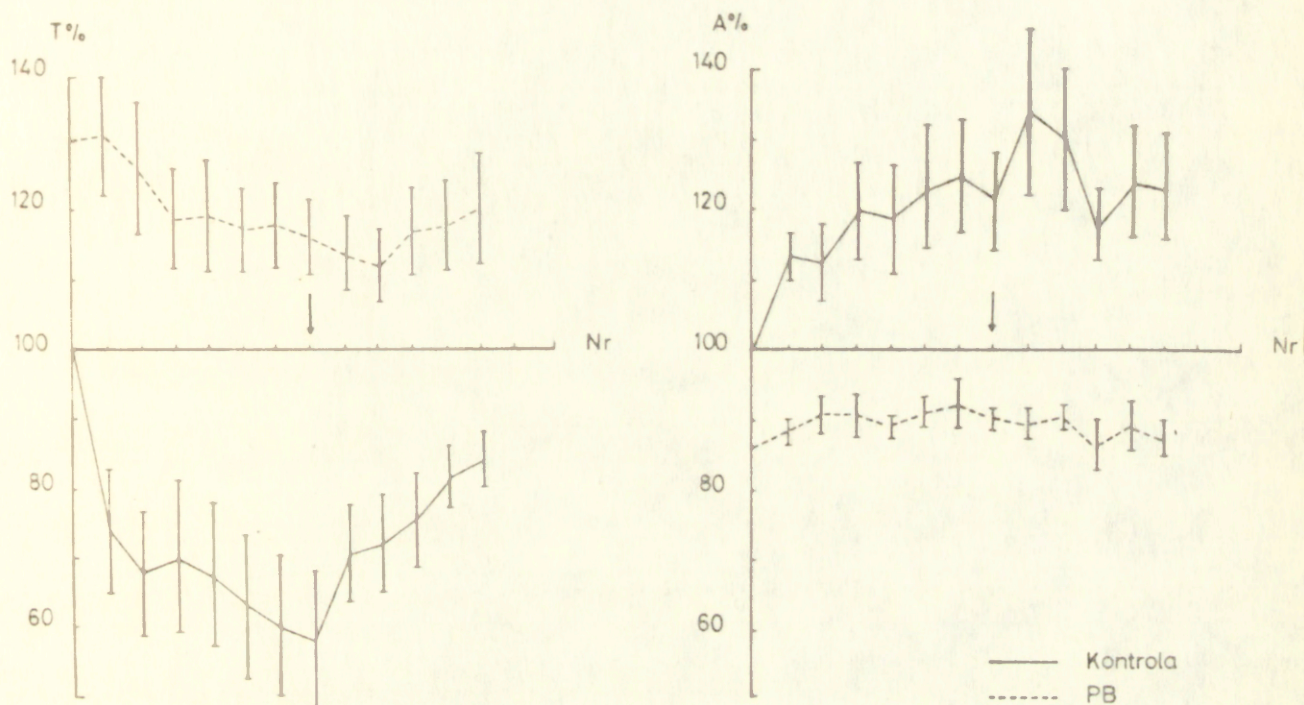
Na lewo od pionowej linii przerywanej okres stymulacji, na prawo - okres postymulacyjny.



plitudy ( Ryc. 24, 25 ), ale także powoduje wydłużenie zarówno okresu narastania reakcji jak i stałej czasu jej zanikania ( Ryc. 24, 25 ). Również po podaniu ketaminy czas rozwijania się i zanikania efektu jest dłuższy ( Ryc. 26 ). Jak już wspomniano, ketamina modyfikuje zasadniczo wzorzec oddechowy i kierunek odpowiedzi na stymulację a także dynamikę reakcji. Na tle działania ketaminy występuje znaczne wydłużenie  $T_I$  w pierwszym stymulowanym cyklu oddechowym, które przez czas trwania drażnienia stopniowo zmniejsza się by w następnych cyklach osiągnąć wartości zbliżone do kontrolnych. Natomiast po zakończeniu stymulacji czas trwania wdechu skraca się i fluktuuje przy wartościach poniżej kontrolnej. Reakcja fazy wydechowej nie jest tak dramatyczna, zmniejsza się czas narastania reakcji  $T_E$  i reakcja maksymalna jest mniejsza a także zanikanie odpowiedzi jest wolniejsze niż w warunkach kontrolnych. Zmiany czasu trwania cyklu są odbiciem zmian czasu trwania fazy wdechowej zarówno w trakcie jak i po zakończeniu stymulacji. Wpływ ketaminy na reakcję na drażnienie mostu trwa dłużej niż wywołana jej działaniem zmiana wzorca oddechowego. Na Ryc. 27 przedstawiono efekt stymulacji mostu po 15 min. od podania ketaminy, gdy wzorzec oddechowy powrócił do kontroli. Faza wydechowa reaguje w większym stopniu niż po 5 minutach od podania ketaminy, utrzymuje się jednak tendencja do wolniejszego zanikania reakcji. W trakcie stymulacji czas trwania wdechu wydłuża się w pierwszym cyklu oddechowym ( w mniejszym stopniu niż po 5 min. od podania ketaminy ) po czym w następnych "drażnionych" cyklach oddechowych skraca się osiągając wartość bliską kon-



$\bar{x} \pm SE$  n=5



Ryc. 24.

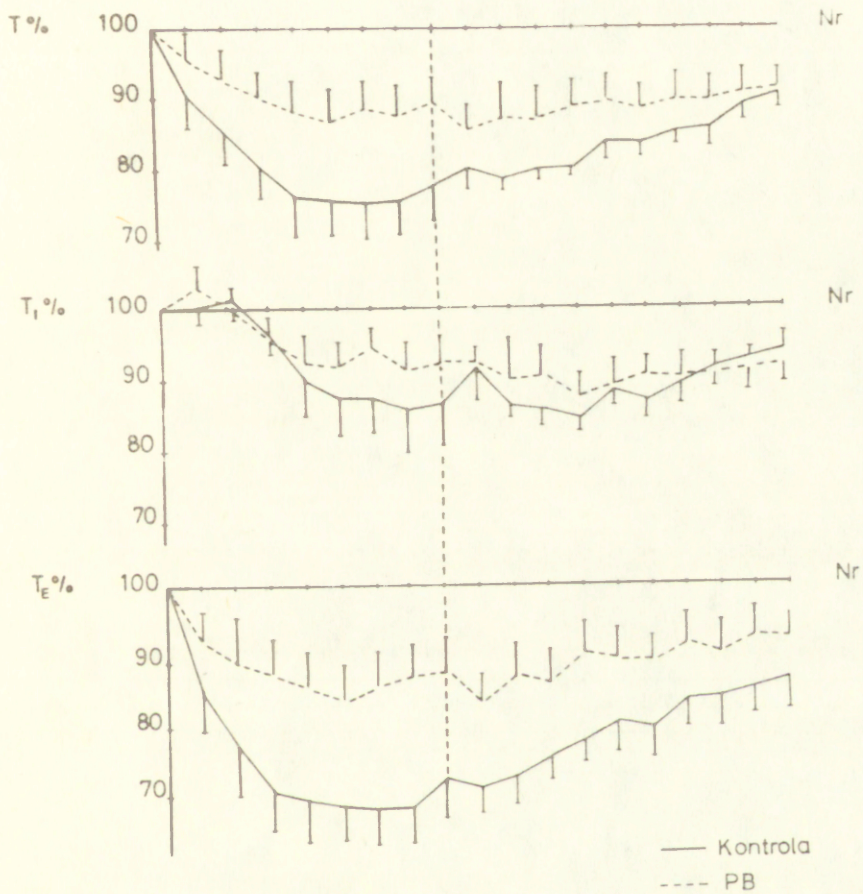
Reakcja częstotliwościowa i amplitudowa w czasie i po stymulacji mostu w warunkach kontrolnych i po pentobarbitalu (PB).  
A - amplituda zintegrowanej aktywności nerwu przeponowego  
T - czas trwania cyklu oddechowego

Strzałką oznaczono moment zakończenia drażnienia.

Na rycinie oznaczono także zmianę T i A po PB w stosunku do kontroli, natomiast procentowe zmiany T i A w czasie stymulacji odnoszą się do wartości przed stymulacją w PB.



$\bar{x} \pm SE \quad n=6$



Ryc. 25.

Średnie procentowe zmiany czasu trwania cyklu oddechowego T oraz fazy wdechowej T<sub>I</sub> i wydechowej T<sub>E</sub> podczas stymulacji mostu w czasie 8 kolejnych cykli oddechowych oraz po zakończeniu stymulacji w warunkach kontrolnych i po podaniu pentobarbitalu (PB).

Oznaczenia jak na Ryc. 23.

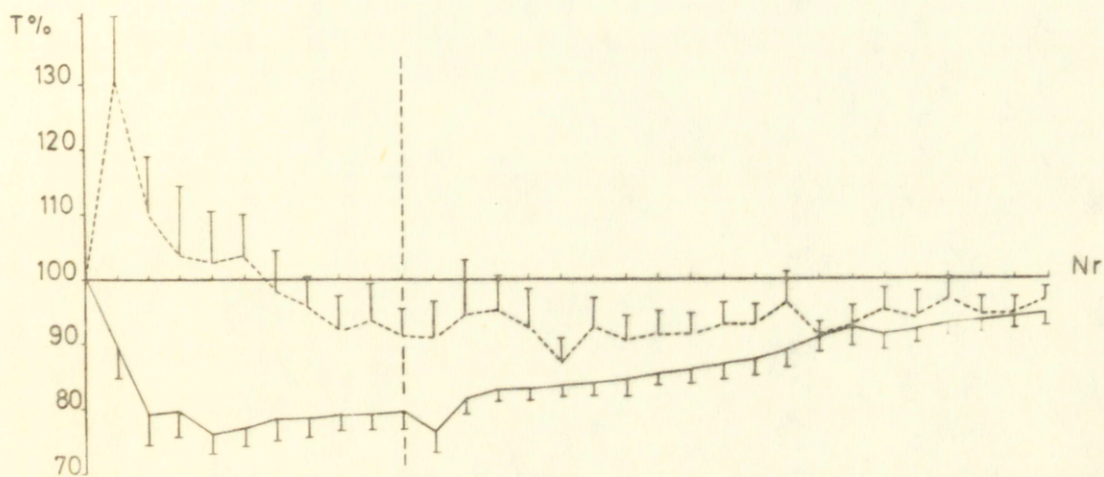
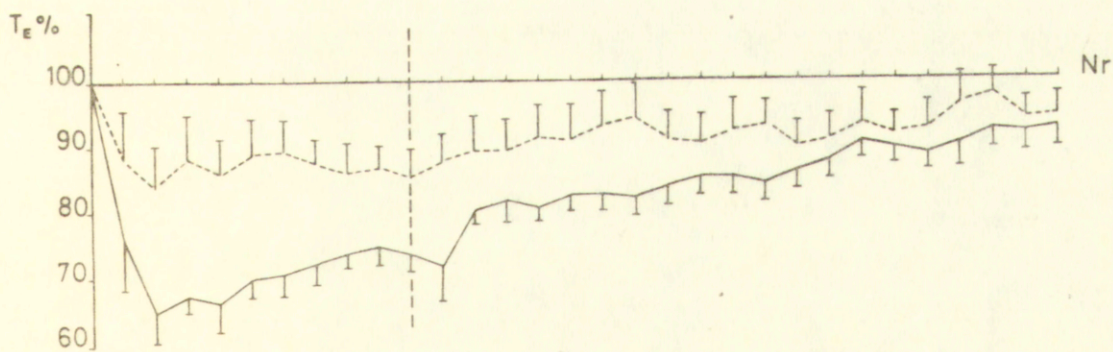
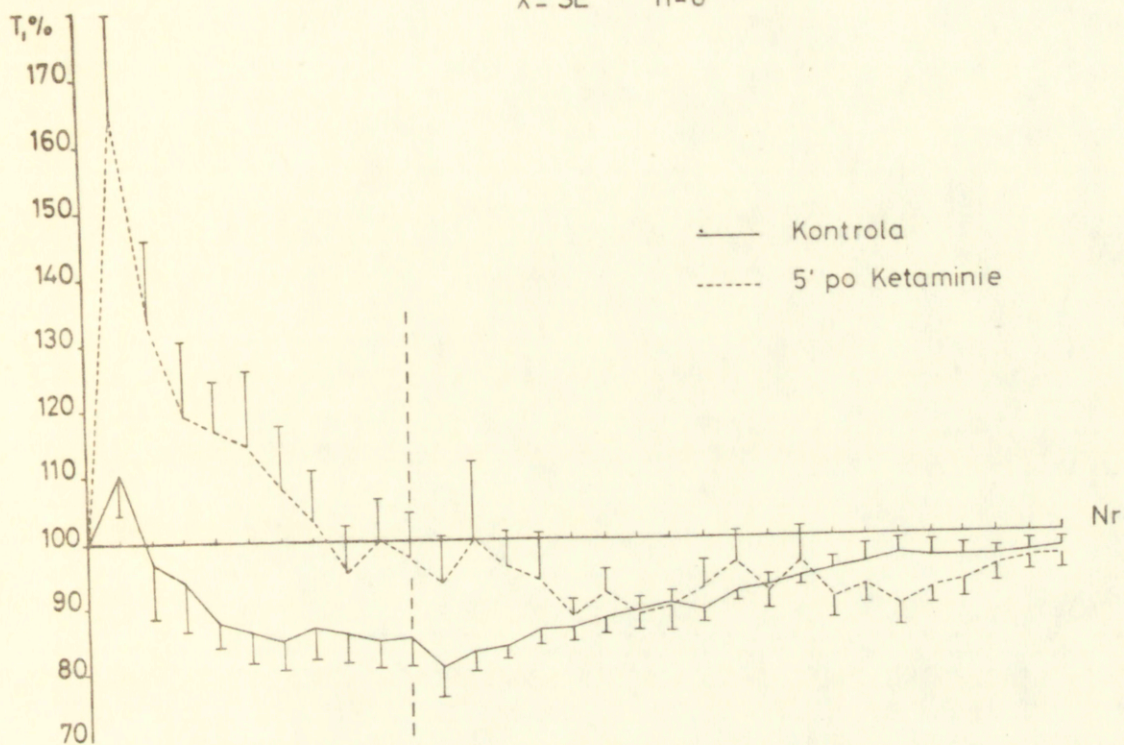


Ryc. 26.

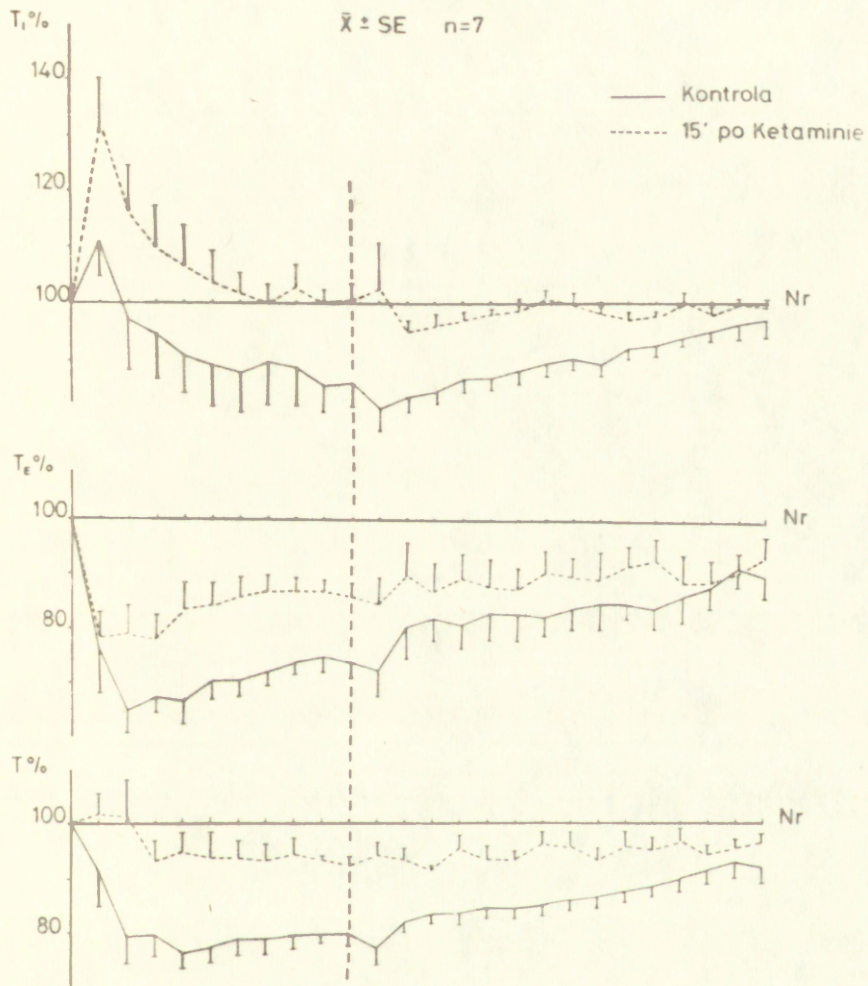
Efekt stymulacji ciągłej mostu przez 10 cykli oddechowych w warunkach kontrolnych i po 5 min. od podania ketaminy. Oznaczenia jak na Ryc. 23.



$\bar{x} \pm SE$  n=8







Ryc. 27.

Efekt stymulacji ciągłej mostu w warunkach kontrolnych oraz po 15 min. od podania ketaminy. Oznaczenia jak na Ryc. 23.

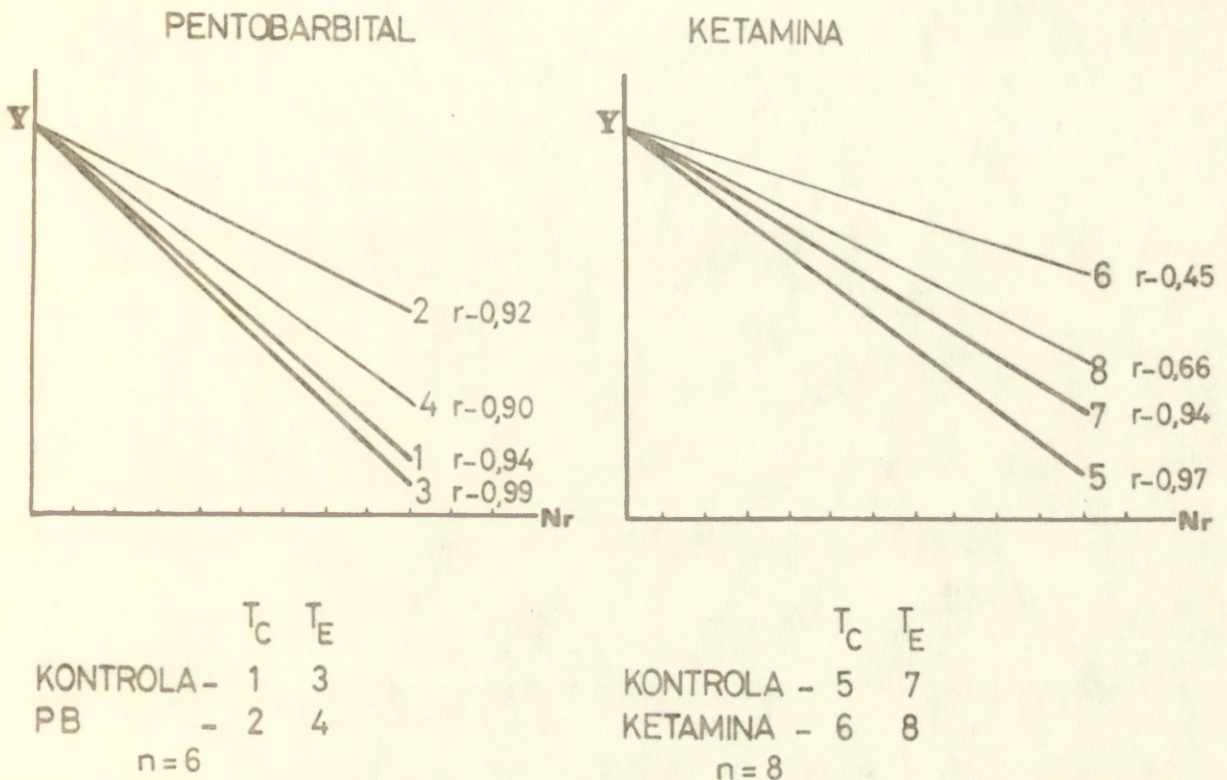


trolnej. Po zakończeniu stymulacji tendencja do następczego skracania  $T_I$  poniżej wartości wyjściowych jest słabsza. Na Ryc. 28 porównano okres powrotu do wartości wyjściowych czasu trwania cyklu oddechowego i fazy wydechowej, w warunkach kontrolnych i po podaniu pentobarbitalu i ketaminy. Zarówno po pentobarbitalu jak i ketaminie stała czasu zanikania reakcji jest dłuższa niż w warunkach kontrolnych.

W części doświadczeń rejestrowano EEG w poszukiwaniu korelacji między pobudzeniem RAS a efektem narastania i zanikania reakcji. Stwierdzono, że stymulacja mostu powoduje po ok. 200 ms reakcję wzbudzenia EEG charakteryzującą się szybkimi falami o niskiej amplitudzie. Efekt ten utrzymuje się przez długi okres po zakończeniu drażnienia ( Ryc. 29 ) i trwa dłużej niż reakcja oddechowa. W uśpieniu pentobarbitem wzór aktywności EEG zmienia się, pojawiają się fale wolne o wysokiej amplitudzie. Podanie drażnienia na tle pentobarbitalu powoduje pewną zmianę wzoru aktywności EEG lecz nie występuje desynchronizacja EEG, choć są cechy wzbudzenia narastające w trakcie stymulacji i również utrzymujące się po jej zakończeniu ( Ryc. 30 ).

Ciśnienie tętnicze wynosiło w doświadczeniach 80-100 mm Hg w warunkach kontrolnych i obniżało się o około 10 mm Hg po podaniu anestetyków. W trakcie stymulacji, zarówno MRF jak i mostu, obserwowano zwyczajnie ciśnienia o ok. 10-15 mm Hg ( częściej lub większa występowała ona podczas stymulacji MRF ). Nie stwierdzono korelacji między zmianami ciśnienia tętniczego, a wolnym narastaniem lub zanikaniem reakcji oddechowej.





Ryc. 28.

Szybkość powrotu do wartości wyjściowych czasu trwania cyklu oddechowego  $T_C$  i czasu trwania wydechu  $T_E$  po zakończeniu stymulacji w warunkach kontrolnych oraz po podaniu ketaminy i pentobarbitalu.

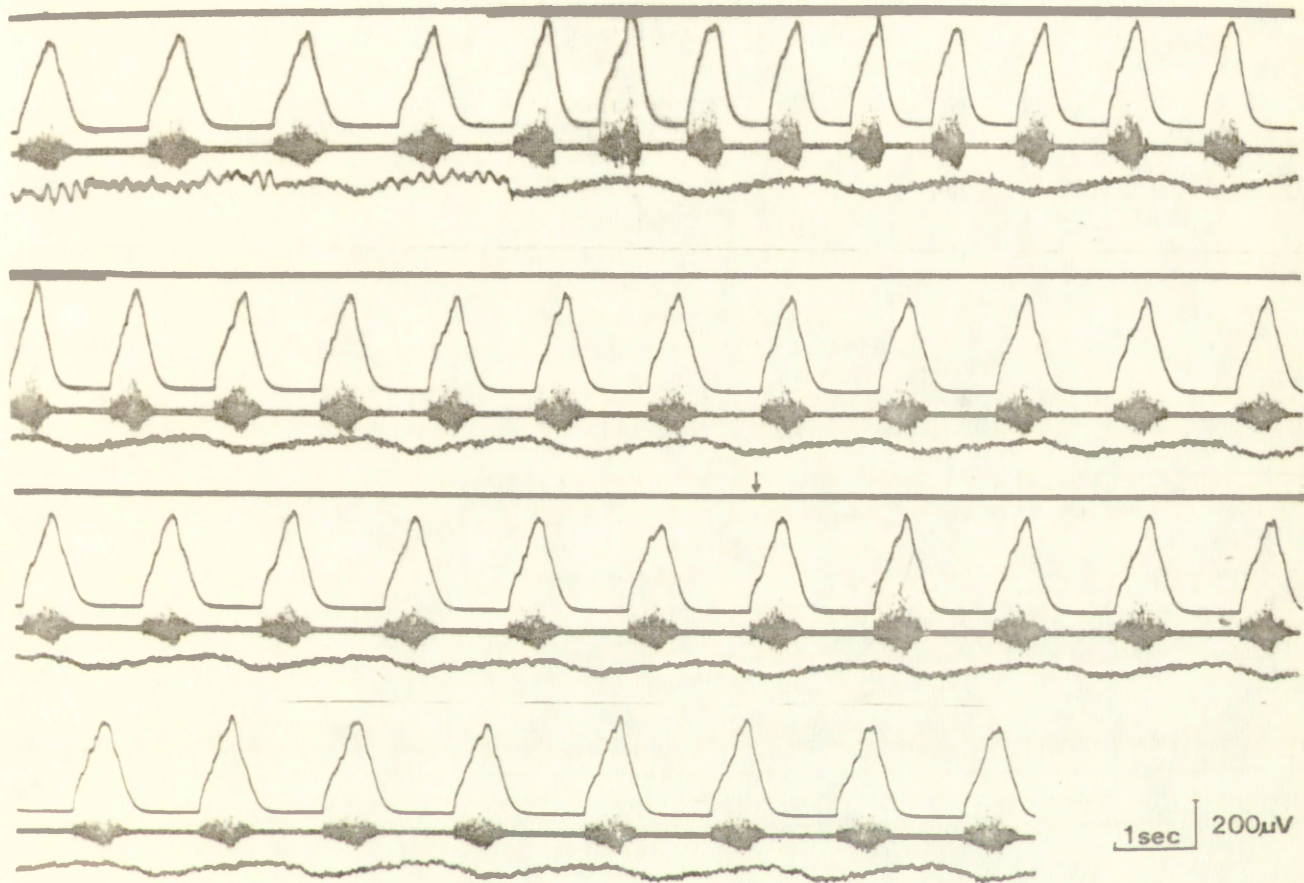
Oś odciętych - kolejne cykle oddechowe po zakończeniu stymulacji.

Oś rzędnych - niemianowana, proste sprowadzone do wspólnego punktu.

r - współczynnik korelacji liniowej.

( Należy zwrócić uwagę, że nachylenie prostych nie jest jednakowe w warunkach kontrolnych dla pentobarbitalu i ketaminy. Wynika to z faktu, że dla pentobarbitalu stymulacja trwała 8 cykli oddechowych, a dla ketaminy 10 cykli oddechowych. Okres zanikania reakcji rośnie z czasem trwania stymulacji - porównaj Ryc. 25 i 26 ).





Ryc. 29.

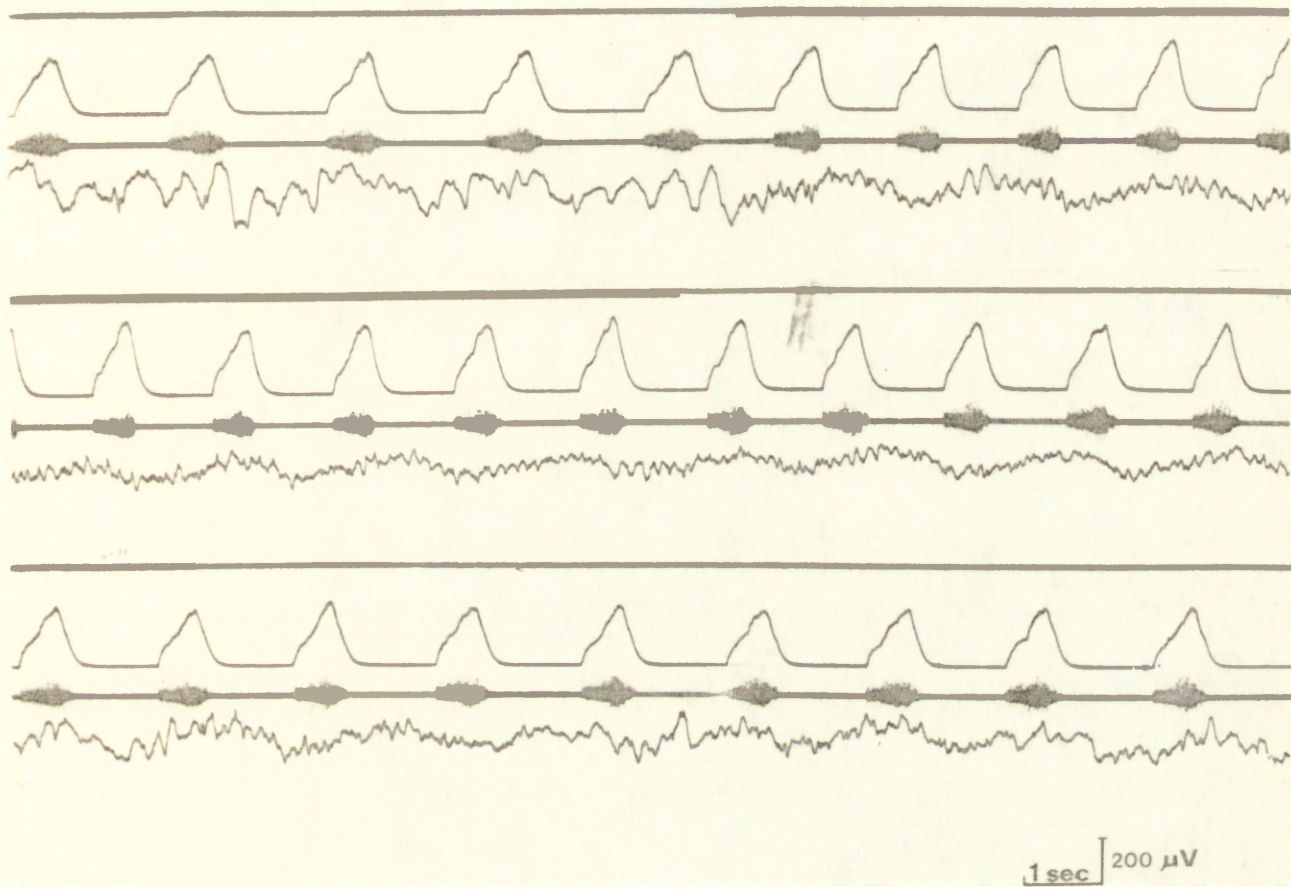
Wpływ stymulacji mostu na aktywność nerwu przeponowego oraz EEG w uśpieniu halotanem 0,75 vol%.

Przebiegi od góry ku dołowi: znacznik stymulacji, zintegrowana aktywność nerwu przeponowego, zbiorcza aktywność nerwu przeponowego i EEG.

Kolejne zapisy stanowią całość.

Strzałką zaznaczono moment powrotu aktywności nerwu przeponowego do stanu przed drażnieniem ( desynchronizacja EEG utrzymuje się nadal ).





Ryc. 30.

Efekt stymulacji mostu po 5 min. od podania pentobarbitalu. Zapis górny i środkowy stanowią całość, zapis dolny po 45 sekundach od momentu zakończenia stymulacji ( po tym czasie aktywność nerwu przeponowego nie powróciła jeszcze do wartości kontrolnych ).

Kolejność przebiegów jak na Ryc. 29.

Zapisy zamieszczone na Ryc. 29 i 30 pochodzą z tego samego doświadczenia.



## Dyskusja

### I. Określenie wpływu aktywności OUN na regulację cyklu oddechowego.

Zmiana aktywności OUN wywołana drażnieniem MRF i mostu, a także działaniem anestetyków powoduje odpowiedź w wyładowaniach nerwu przeponowego, modyfikując parametry cyklu oddechowego.

#### a/ Wpływ drażnienia MRF i mostu

Drażnienie ciągle MRF i mostu powoduje wzrost ośrodkowo generowanej aktywności wdechowej ( CIA - central inspiratory activity - Bradley i wsp. 1975 ) przez zwiększenie zarówno szybkości narastania aktywności wdechowej jak i jej amplitudy.

Na podstawie reakcji oddechowej występującej w wyniku drażnienia MRF można określić wpływ tej struktury anatomicznej w sensie czynnościowym jako torujący wdech. Podobnie można określić wpływ mostu, należy jednak pamiętać, że rejon ten nie jest jednorodny czynnościowo, ponieważ stwierdzono w nim punkty, których pobudzenie toruje wydech, a hamuje wdech ( Bertrand i Hugelin 1971, Cohen 1971 ).

Wzrost szybkości narastania aktywności wdechowej i jej amplitudy wywołuje szereg czynników działających ośrodkowo, jak temperatura w zakresie nie wywołującym dyszienia ( Euler i wsp. 1976, Euler i Trippenbach 1976b ), pobudzenie RAS w różnych jego rejonach ( Hugelin i Cohen 1963, Karczewski i wsp. 1978 ) czy dwutlenek węgla ( Cherniack i wsp. 1970, Clark i Euler 1972, Bradley i wsp. 1974a i b ).



Również czynniki pochodzenia obwodowego takie jak stymulacja nerwu kulszowego ( Cohen i Hugelin 1965 ) lub nerwu zatokowego czy kłębków szyjnych ( Eldridge 1972 a i b, 1978 ) zwiększają generację aktywności wdechowej. Cechą wspólną pobudzenia tych wejść jest wzrost szybkości narastania aktywności wdechowej i jej amplitudy, nie oznacza to jednak identycznego ich wpływu na czas trwania faz cyklu oddechowego.

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy wskazują, że pobudzenie OUN, niezależnie od fazy cyklu, w której występuje, wywołuje szybką odpowiedź oddechową już w ramach danego cyklu oddechowego.

Rozpatrując w tym aspekcie zachowanie fazy wdechowej stwierdzono, że zarówno szybkość narastania aktywności wdechowej jak i amplituda wdechu mogą być korygowane w trakcie trwania fazy wdechowej, co wskazuje, że przebieg fazy wdechowej nie jest zaprogramowany w sposób sztywny.) Krótkotrwały bodziec podany we wdechu powoduje częściowe i odwracalne hamowanie szybkości narastania aktywności wdechowej ( patrz Ryc. 3 ).

Obserwacja ta potwierdza postulowaną od pewnego czasu ( Herczyński i Karczewski 1976, Cross i Guz 1976, Younes i wsp. 1978, Cross i wsp. 1978 ) tezę o istnieniu zmiennego w czasie progu przełączenia wdechu na wydech, nie działającego według zasady " wszystko albo nie " - proponowanej przez Clarka i Eulera (1972). Teza ta dotyczy wprawdzie udziału informacji przewodzonej nerwami błędnymi w procesie hamowania aktywności wdechowej, uzyskanie jednak podobnego



efektu w wyniku działania informacji pochodzącej ze struktury z poza kompleksu oddechowego jaką jest NRF, pozwala na uogólnienie tezy i wskazuje, że struktury ośrodkowe włączają się w mechanizmy kontrolujące na bieżąco szybkość narastania wdechu. Ponadto, szybkość narastania aktywności wdechowej wzrasta, gdy bodziec zostanie przyłożony w wydechu, przy czym efekt ten jest tym wyraźniejszy im bliżej końca fazy wydechowej bodziec zostaje podany. Reakcja ta jest dobrze powtarzalna w różnych doświadczeniach, natomiast zmiany amplitudy wdechu wywołane stymulacją w różnych fazach cyklu różnią się między doświadczeniami, w związku z tym można mówić jedynie o tendencji do wzrostu amplitudy aktywności wdechowej w miarę przesuwania się bodźca ku końcowi wydechu. Szybkość narastania wdechu wydaje się być najlepszym wykładnikiem chwilowej pobudliwości kompleksu oddechowego ( Karczewski i wsp. 1978 ).

Ze zmianą szybkości narastania aktywności wdechowej wiąże się czas trwania fazy wdechowej. W trakcie drażnienia we wdechu czas trwania wdechu wydłuża się, natomiast w czasie drażnienia w wydechu skraca się. Bertrand i Hugelin (1971) uzyskali w czasie stymulacji nucleus parabrachialis medialis w tym samym jego punkcie efekt wydłużenia wdechu lub skrócenia wdechu w zależności od siły bodźca. I tak wydłużenie wdechu występowało przy słabym bodźcu, a skrócenie wdechu przy bodźcu silniejszym ( np: zwiększona liczba impulsów drażniących ). Stymulacja neuronów wdechowych opuszczeni bodźcem mniejszym niż maksymalny powodowała również wydłużenie wdechu ( Burns i Salmoiraghi 1960 ).

Wydłużenie czasu trwania wdechu, w wyniku zastosowania draż-



nienia jednym impulsem lub salwą w trakcie fazy wdechowej, nie jest reakcją niezwykłą i występuje w odpowiedzi na szereg bodźców, które powodują pobudzenie rytmu oddechowego jak np: stymulacja mięśni kończyn ( Agostoni i D'Angelo 1976 ), nerwu błędnego ( Karczewski i wsp. 1976 ) czy podwzgórza w normotermii i normokapnii ( Monteau i Hilaire 1977 ). Wywołanie takiej samej odpowiedzi przez pobudzenie różnych wejść wskazuje raczej na wewnętrzną właściwość mechanizmu regulującego oddychanie niż na charakterystykę bodźca. Należy podkreślić, że czas trwania fazy wdechowej skraca się nieznacznie gdy pobudzenie OUN nastąpi w pierwszej części wydechu; efekt ten jest silniejszy im później w wydechu wywołuje się pobudzenie.

Niezależnie od tego jak zmienia się czas trwania fazy wdechowej, cykl oddechowy skraca się dzięki wyraźnemu skróceniu się czasu trwania fazy wydechowej. Wielkość reakcji wydechowej zależy od czasu podania bodźca względem cyklu oddechowego i rośnie wraz z przesunięciem momentu zadziaływania bodźca w kierunku wydechu. Pobudzenie OUN zmniejsza występujące w wydechu hamowanie generacji wdechu ( Euler i Trippenbach 1976b ) co powoduje obniżenie progu dla mechanizmu przełączającego wydech, w związku z czym wydech ulega skróceniu. Ponieważ możliwość przełączenia wydechu na wdech rośnie wraz z rozwojem fazy wydechowej ( Cohen 1971, Cohen i Feldman 1977 ), wydech skraca się bardziej gdy bodziec wystąpi później w fazie wydechowej.

Powyższe rozważania dotyczyły reakcji parametrów cyklu oddechowego w odpowiedzi na krótkotrwały bodziec, co



ujawniło różną reakcję fazy wdechowej w zależności od momentu podania bodźca w fazie wdechu lub wydechu. W przypadku zastosowania stymulacji ciągłej NRF i mostu, biorąc pod uwagę uśredniony cykl oddechowy, należy podkreślić, że czas trwania cyklu oddechowego ulega skróceniu w wyniku zarówno skrócenia czasu trwania wdechu jak i wydechu, wzrasta również amplituda i szybkość narastania aktywności wdechowej. Efekt ten jest podobny do uzyskanego w czasie krótkotrwałej stymulacji w wydechu. Występujące w początkowym okresie stymulacji wydłużenie czasu trwania fazy wdechowej maleje aż do zmiany kierunku reakcji i skrócenia czasu trwania tej fazy w skutek sumowania informacji w czasie ( patrz: wyniki i dalsza część dyskusji ). Ogólnie, obserwowany efekt oddechowy, wynikający z wzrostu pobudzenia OUN wywołanego stymulacją ciągłą NRF i mostu, można tłumaczyć aktywacją dodatniego sprzężenia zwrotnego ( Cohen i Hugelin 1965 ) w neuronach wdechowych ( może to potwierdzać istnienie wzajemnie pobudzających połączeń między neuronami wdechowymi - Cohen 1973, Euler i wsp. 1973a i b ) co powoduje wzrost aktywności wdechowej. Z kolei wzrost aktywności wdechowej pobudza ( wtórnie ) mechanizm przełączający wdech na wydech ( Euler i Trippenbach 1976b ) co prowadzi do skrócenia wdechu.

#### a/ Wpływ anestezji

Zmiana poziomu pobudzenia OUN w wyniku działania anestetyków, takich jak halotan, altezyna, pentobarbital i ketamina, modyfikuje wzorzec oddechowy. Cechą charakterystyczną większości anestetyków jest depresyjny wpływ na oddychanie,



choć w zależności od rodzaju anestetyku efekt ten jest ilościowo różny. O ile halotan, pentobarbital i altezyna w zastosowanych stężeniach powodują wydłużenie wydechu nieznacznie większe niż wdechu, o tyle ketamina nadaje cyklowi oddechowemu charakter apneustyczny ( podobny efekt daje bliska pochodna ketaminy - tiletamina - Calderwood i wsp. 1971 ) ze względu na znaczne wydłużenie trwania wdechu.

Anestezja ustala nowy poziom generacji aktywności wdechowej, a także zmienia pobudliwość kompleksu oddechowego ( Karczewski 1973, Karczewski i wsp. 1978 ). W tych warunkach stymulacja mostu powoduje mniejsze ilościowo, a czasem nawet różne jakościowo reakcje oddechowe. Depresyjny wpływ anestezji na szybkość narastania wdechu i amplitudy ujawnia się najbardziej w czasie stymulacji mostu na tle pentobarbitalu, ponieważ obserwowano minimalną lub brak reakcji <sup>tych parametrów</sup> ~~wydechu~~ oddechowego ( a niekiedy nawet jej odwrócenie ). Wiąże się to zapewne ze znacznie zmniejszoną na tle barbituranów pobudliwością neuronów tworzącego siatkowatego ( French i wsp. 1953 ), które mogą być odpowiedzialne za reakcję amplitudową; ta z kolei wzrasta silnie w warunkach pobudzenia tworzącego siatkowatego ( Hugelin i Cohen 1963, Cohen i Hugelin 1965 ). W miarę zanikania działania anestetyków wyraźnie rośnie szybkość narastania aktywności wdechowej i jej amplituda, rośnie również reakcja tych parametrów na stymulację.

Obok reakcji amplitudowej anestezja wpływa również na reakcję częstotliwościową. Czas trwania fazy wdechowej skraca się w mniejszym stopniu niż w warunkach kontrolnych, a po podaniu ketaminy stymulacja mostu powoduje nawet odwróce-



nie reakcji i wydłużenie czasu trwania wdechu pogłębiając apneustyczny charakter cyklu oddechowego.

W przeciwieństwie do fazy wdechowej, kierunek zmian czasu trwania fazy wydechowej pod wpływem stymulacji mostu na tle anestezji pozostaje taki sam i faza ta zawsze ulega skróceniu, choć w różnym stopniu. Omówione wyżej efekty stymulacji po podaniu pentobarbitalu pokrywają się z wynikami opisanymi przez Bergmana i wsp. (1966), którzy stwierdzili, że w uśpieniu pentobarbitalem reakcja oddechowa na stymulację struktur mózgowych ( od area preoptica do tylnej opuszki ) maleje, a nawet może ulec odwróceniu. Zmniejszenie wielkości odpowiedzi na stymulację mostu i opuszki po pentobarbitalu opisali także Gen i Valdman (1967). Wyniki własne pozwalają rozszerzyć te spostrzeżenia również na inne anestetyki, przynajmniej w odniesieniu do pobudzających rytm oddechowy efektów stymulacji. Zmniejszenie reakcji oddechowej lub jej odwrócenie na tle anestezji stwierdzono też w odpowiedzi na bodźce pochodzące z obwodu ( Korczyn i wsp. 1965, Gromysz i Karczewski 1973, Bradley 1976 ).

Uzyskane wyniki wskazują raz jeszcze, że anestezja różnie działa na komponenty mechanizmu generującego aktywność oddechową ( Flórez i Borison 1969, Karczewski 1973 ). Sam wzorzec oddechowy nie odzwierciedla dokładnie stanu pobudzenia OUN, ponieważ reaktywność ośrodków może być dalej zmieniona, mimo, że generowany jest podobny wzorzec oddechowy jak przed zmianą pobudzenia. ( Ilustruje to np. reakcja po 15 min. od podania ketaminy, kiedy wzorzec oddechowy nie wykazywał już cech apneustycznych. )



c/ Zależności między czasem trwania wdechu i wydechu

W dotychczasowym omówieniu wyników starano się określić wpływ zmian pobudzenia OUN na fazy cyklu oddechowego nie uwzględniając wzajemnych relacji czasu trwania tych faz.

Clark i Euler (1972) stwierdzili zależność liniową między czasem trwania wdechu  $T_I$  i wydechu  $T_E$ . Autorzy ci postulowali ponadto, że czas trwania wydechu jest wtórny do czasu trwania wdechu, czyli czas trwania fazy wdechowej określa częstotliwość oddychania. Z kolei Knox (1973) stwierdził, że czas trwania wdechu nie zależy od czasu trwania poprzedzającego wydechu. Wyniki te uzyskane drogą badania ( u kota ) odpowiedzi oddechowej na  $CO_2$  lub inflację i deflację płuc uogólnione do regulacji czasu trwania cyklu oddechowego niosły ważką informację, że cykl oddechowy stanowi zamkniętą całość, niezależną od poprzedniego cyklu oddechowego. Wyniki uzyskane w niniejszej pracy nie potwierdziły jednak tych konkluzji ( chociaż stwierdzono pewne punkty zbieżne ).

Rozpatrując zależność czasu trwania wydechu od wdechu stwierdzono, że pod wpływem stymulacji RF i mostu czas trwania fazy wydechowej skraca się w większym stopniu niż czas trwania fazy wdechowej, niezależnie od tego na jakim poziomie pobudzenia znajduje się kompleks oddechowy. Większe zmiany czasu trwania wydechu niż wdechu występują podczas działania różnego rodzaju bodźców jako stymulacja podwzgórza ( Budzińska 1975 ) mostu ( Cohen 1971 ) nerwu błędnego ( Gromysz i Karczewski 1973, Karczewski i wsp. 1976.)



lub mięśni kończyn ( Agostoni i D'Angelo 1976 ), wskazując, że faza wydechowa jest fazą operacyjną tzn. głównie przez regulację czasu jej trwania dokonywana jest regulacja cyklu oddechowego ( Cunningham i Gardner 1972, Gromysz i Karczewski 1973 ). Traktowanie więc czasu trwania fazy wdechowej jako wykładnika trwania cyklu oddechowego jest z pewnością nieuzasadnione.

W obecnych badaniach stwierdzono, że dla danego poziomu pobudzenia można wyprowadzić liniową zależność  $T_I - T_E$ . O ile przy zmianie napędu chemicznego zależność liniowa  $T_I - T_E$  kontynuowana jest zachowując to samo nachylenie ( Clark i Euler 1972 ), o tyle przy zmianie poziomu pobudzenia neuronalnego, nachylenie tej zależności zmienia się dając całą grupę zależności  $T_I - T_E$ . Powyższe wyniki potwierdzając istnienie zależności między czasem trwania wdechu i wydechu przeczą jednak twierdzeniu, że czas trwania wydechu jest wtórny do czasu trwania wdechu ( Clark i Euler 1972 ), tym bardziej, że czas trwania wdechu może się zmieniać gdy stymulacja zostanie podana w wydechu.

Pogląd, że czas trwania wdechu niezależny jest od czasu trwania poprzedniego wydechu opierał się na fakcie braku zmian w fazie wdechowej po inflacji wykonanej w wydechu ( Knox 1973 ). W obecnych badaniach stwierdzono, że tak, jak istnieje zależność między czasem trwania wydechu a wdechu, tak samo istnieje zależność czasu trwania wdechu od wydechu. Ta ostatnia zależność wynika z faktu, że efekt drażnienia w wydechu nie ogranicza się tylko do tej fazy, ale w ogóle kształtuje dynamikę narastania aktywności następującego po nim wdechu, a nie tylko czas jego trwania.



Istnienie wzajemnych zależności między czasem trwania wdechu i wydechu prowadzi więc do wniosku, że czas trwania cyklu oddechowego zależy od czasu trwania poprzedniego cyklu oddechowego. Wzajemne zależności czasowe parametrów cyklu oddechowego przedstawione w niniejszej pracy zgadzają się w pełni z wynikami Benchetrit i Bertrand (1975) uzyskanymi metodami statystycznymi. Uzależnienie czasu trwania cyklu oddechowego ( i jego składowych ) od czasu trwania poprzedniego cyklu oddechowego, implikuje, że rozpatrywanie pojedynczego cyklu oddechowego nie daje pełnego obrazu zachowania się wzorca oddechowego w warunkach zmieniającego się napędu ośrodkowego. Szczególnie zaś wysnuwanie wniosków ogólnych z zachowania się pierwszego cyklu oddechowego, po włączeniu stymulacji, prowadzić może do błędnych wniosków.

## II. Wpływ poziomu pobudzenia OUN na tor oddechowy

Analiza z oddechu na oddech parametrów cyklu oddechowego wskazuje, że stymulacja DRF i mostu powoduje stopniowe skrócenie czasu trwania cyklu oddechowego, a więc przyspieszenie ośrodkowego rytmu oddechowego. Wielkość reakcji uzależniona jest od poziomu pobudliwości ośrodków oddechowych. Po zakończeniu stymulacji następuje powolny powrót do wyjściowego rytmu oddechowego w czasie kilkunastu do kilkudziesięciu sekund. Stopniowe przyspieszenie rytmu oddechowego podczas stymulacji DRF i mostu jest skutkiem narastającego skrócenia fazy wydechowej, natomiast faza wdechowa najpierw nieznacznie wydłuża się a następnie stopniowo się skraca, w mniejszym jednak stopniu niż faza wydechowa. Podobny efekt



stopniowego narastania częstotliwości oddychania występuje w czasie drażnienia nerwu błędnego ( Karczewski i wsp.1976, Romaniuk 1977 ).

Badania Romaniuka (1977) wykazały, że informacja wagalna podlega czasowemu i przestrzennemu sumowaniu z upływnością. Istnienie takiego mechanizmu sugerowało narastanie odpowiedzi oddechowej w czasie stymulacji nerwu błędnego wraz ze wzrostem intensywności i czasu trwania bodźca. Stwierdził on ponadto, że czas, w którym pojawia się reakcja, liczony od momentu włączenia drażnienia nerwu błędnego jest tym krótszy im większa jest intensywność bodźca. Powtarzanie bodźca zwiększa reakcję wskutek sumowania czasowego, a drażnienie obu nerwów błędnych zwiększa wielkość odpowiedzi w porównaniu do efektu drażnienia jednego nerwu błędnego w wyniku sumowania przestrzennego. Na podstawie tych spostrzeżeń autor wysnuł wniosek, że mechanizmy integrujące informację wagalną na poziomie ośrodków oddechowych mogą być zasadniczo podobne do mechanizmów integrujących opisanych przez Sherringtona (1906) dla odruchów rdzeniowych.

W niniejszej pracy, w czasie doświadczeń wstępnych, kiedy dobierano optymalne parametry drażnienia stwierdzono, że czas trwania stymulacji i częstotliwość impulsów drażniących wpływa na wielkość reakcji oddechowej, a także, że równoczesne drażnienie nerwu błędnego i MRF wywołuje większą reakcję oddechową (częstotliwościową) niż drażnienie obu tych wejść osobno ( dane niepublikowane ). W oparciu o powyższe wyniki wnioskować można, że wzrastający napęd dla oddychania w wyniku pobudzenia OUN podlega sumowaniu czaso-



wemu na poziomie ośrodków oddechowych, podobnie jak informacja obwodowa. Metodą podawania drażnienia w co drugim cyklu oddechowym stwierdzono, że efekt drażnienia nie zanika w następnym cyklu oddechowym, a drażnienie w kolejnym cyklu powoduje większą reakcję niż w pierwszym "drażnionym" cyklu oddechowym. Zatem efekt sumowania informacji ośrodkowej nie zamyka się w obrębie jednego cyklu oddechowego, jego stała czasu jest dłuższa niż jeden cykl oddechowy czyli informacja ta pozostawia ślad w formie zmienionej pobudliwości.

Dynamika i kierunek odpowiedzi oddechowej w czasie drażnienia przez szereg cykli oddechowych zmienia się w zależności od fazy cyklu oddechowego, w której zastosowano stymulację. Wynika to z różnej pobudliwości mechanizmów generujących aktywność wdechową i przełączających wydech na wdech w przebiegu cyklu oddechowego.

W przypadku powtarzania bodźca przez szereg cykli oddechowych w fazie wdechowej, występuje wydłużenie tej fazy, malejące stopniowo aż do odwrócenia reakcji i skrócenia czasu trwania wdechu. Powtarzanie w kolejnych cyklach bodźca wydłużającego wdech czyli pobudzającego generację aktywności wdechowej, powoduje prawdopodobnie (w wyniku sumowania i zapamiętania informacji poprzedniej) stopniowy wzrost pobudliwości mechanizmu przełączającego wdech na wydech i wolne przejście z efektu wydłużającego wdech do efektu skrócenia wdechu. Przesunięcie momentu przyłożenia bodźca na wydech, w którym działa on pobudzająco na mechanizm przełączenia wydechu na wdech oraz zwiększa poziom generacji



aktywności wdechowej powoduje mniejsze wydłużenie czasu trwania wdechu i w efekcie wcześniejsze wystąpienie skrócenia wdechu. Niezależnie od momentu zastosowania bodźca względem fazy cyklu, faza wydechowa zawsze skraca się, co wynika z torującego wdech charakteru bodźca.

Poziom pobudzenia OUN modyfikuje wielkość reakcji maksymalnej na drażnienie. Zmiana poziomu pobudzenia OUN wywołana przez dodanie anestetyku powoduje zmniejszenie reakcji oddechowej, przy czym występują różnice w wielkości odpowiedzi oddechowej w zależności od rodzaju anestezji. Ponadto, po podaniu ketaminy zmienia się także kierunek reakcji częstotliwościowej w czasie stymulacji. Ketamina, jak już wspomniano, zmienia wzorzec oddechowy na zbliżony do apneustycznego. Na tym tle stymulacja ciągła mostu powoduje silne wydłużenie czasu trwania fazy wdechowej malejącej w czasie stymulacji w kolejnych cyklach. Efekt ten można tłumaczyć tym, że podobnie jak w oddychaniu apneustycznym w następstwie lezji górnego mostu, znacznie podwyższa się próg dla mechanizmu przełączającego wdech na wydech i ośrodkowa aktywność wdechowa słabo pobudza ten mechanizm ( Euler i wsp. 1976 ). W związku z tym torujące wdech działanie stymulacji, wydłuża fazę wdechową, a kolejno sumowane pobudzenia wolno aktywują mechanizm przełączający wdech na wydech. Efekt znacznego wydłużenia wdechu stwierdził również Cohen (1971) u zwierząt o oddychaniu zbliżonym do apneustycznego, u których drażniono nucleus parabrachialis w punktach torujących wdech. Jest to jeszcze jeden z dowodów, że wyjściowy cykl oddechowy jest istotny w kształtowaniu przyszłej reakcji oddechowej.



Po usunięciu bodźca, fazy cyklu oddechowego i amplituda wdechu wolno powracają do wartości kontrolnych. Proces wolnego powrotu rytmu oddechowego do wartości kontrolnych po bodźcu wywołującym hiperpnoe opisany został po raz pierwszy przez Gesella i wsp. (1972) jako następstwo drażnienia nerwu zatokowego ( efekt ten ponownie badany był przez Eldridge'a 1973, 1974, 1976 ). Wolny powrót rytmu oddechowego występuje po drażnieniu nerwu błędnego ( Karczewski 1963, 1965, Karczewski i wsp. 1976, Romaniuk 1977 ) i stymulacji mięśni kończyn, która wywołuje hiperpnoe ( Agostoni i D'Angelo 1976 ). Zjawisko to obserwowano nie tylko u zwierząt doświadczalnych, ale również u ludzi po okresie hiperventylacji ( Tawadrous i Eldridge 1974, Swanson i wsp. 1976 ). Efekt ten występuje również po stymulacji ośrodkowych struktur chemowrażliwych ( Loeschcke 1973 ), drażnieniu tworów siatkowatego międzymózgowia i śródmózgowia ( Hugelin i Cohen 1963 ) czy nerwu skórniego ( Iscoe i Polosa 1976 ), nie stanowił jednak w tych ostatnich przypadkach głównego przedmiotu badań.

Stopniowy powrót do wyjściowego rytmu oddechowego występujący po pobudzeniu różnych wejść ośrodkowych i obwodowych sugeruje, że zjawisko to wynika z ogólnej właściwości sieci neuronalnej kompleksu oddechowego, jej zdolności do sumowania informacji i jej zapamiętania.

Stała czasu procesu wolnych zmian rytmu oddechowego nie jest jednakowa. Po drażnieniu NRF efekt ten zanika po około 10 sekundach, podczas gdy po drażnieniu mostu i nerwów błędnych po upływie minimum 30 sekund ( Budzińska i



wsp. 1978 - w druku ). Anestezja zmniejszając reakcję oddechową na drażnienie mostu jednocześnie wydłuża stałą czasu zanikania reakcji. Podobne wydłużenie stałej czasu reakcji stwierdzono u zwierząt decerebrowanych ( Eldridge 1976 ) gdzie ma być ona dłuższa niż u zwierząt uśpionych. Z kolei krótszy okres zanikania odpowiedzi oddechowej występuje w hipertermii i hiperkapni ( Eldridge 1974, Romaniuk 1977 ), (aczkolwiek w ostatniej ze swoich prac Eldridge (1977) nie podtrzymał poglądu, że poziom  $CO_2$  wpływa na stałą czasu zanikania reakcji oddechowej). Istnieje zatem wyraźna zależność między procesem wolnych zmian rytmu oddechowego w czasie i po stymulacji a poziomem napędu dla oddychania. Ponadto można wnioskować, że struktury ponadmostowe nie są źródłem procesu wolnych zmian, ponieważ reakcja ta nie zanika po decerebracji, lecz go modyfikują.

W przedstawionych badaniach starano się odpowiedzieć na pytanie czy za powolny powrót rytmu i amplitudy oddychania do wartości kontrolnych odpowiada neuronalny kompleks oddechowy, czy też proces ten jest wynikiem niespecyficznego pobudzenia aktywującego tworu siatkowego (RAS).

Hugelin i Cohen (1963) wykazali, że drażnienie tworu siatkowego między- i śródmózgowia powoduje równoczesną aktywację korową, pobudzenie odruchów somatycznych i oddychania. Autorzy ci wykazali ponadto, że twór siatkowaty zostaje pobudzony w czasie stymulacji nerwów obwodowych, takich jak nerw kulszowy czy promieniowy. Reakcja na pobudzenie RAS-u bezpośrednio lub pośrednio przez stymulację



nerwów obwodowych jest taka sama, co wskazuje, że odpowiedź oddechowa jest częścią ogólnej reakcji wzbudzenia OUN (Cohen i Hugelin 1965). Z przedstawionej przez powyższych autorów dokumentacji wynika, że po zakończeniu stymulacji występuje wolny powrót rytmu oddechowego do wartości kontrolnych. Ponadto Eldridge (1974) za sugestią Gesella i wsp. (1942) uważa, że proces wolnego powrotu wynika z istnienia wyładowań następczych (afterdischarge) podobnie jak to sugerował dla odruchów rdzeniowych Sherrington (1906). Według Eldridge'a najlepszym wytłumaczeniem wyładowań następczych jest rewerberacja, w której aktywność w obwodach neuronalnych trwa z powodu torującego sprzężenia zwrotnego komórek wewnątrz obwodu. Jest bardzo prawdopodobne, że te rewerbujące obwody neuronalne są aktywowane razem z aktywnością oddechową i dodatnie sprzężenie zwrotne takich pętli neuronalnych ma tendencję do utrzymywania aktywności w neuronach oddechowych. Po usunięciu bodźca pętle sprzężenia zwrotnego, mające długą stałą czasu, będą utrzymywać zwiększoną aktywność wdechową i powodować wolny powrót do stanu wyjściowego (Eldridge 1974). Zjawisko rewerberacji występuje w aktywującym tworze siatkowatym, co wskazuje, że może on być pierwotnym źródłem procesu wolnych zmian rytmu oddechowego po odjęciu bodźca (Eldridge 1974). Natomiast w oparciu o uzyskane wyniki, wydaje się, że za proces wolnych zmian wzorca oddechowego odpowiada neuronalny kompleks oddechowy, przynajmniej w aspekcie częstotliwościowej reakcji, a udział RAS jest czynnikiem dodatkowym. Pogląd ten opiera się na następujących przesłankach :



1. Stała czasu wolnego powrotu jest krótsza gdy drażniony jest MRF, a dłuższa gdy drażniony jest most, a także nerw błędny ( Dudzińska i wsp. 1978 - w druku ).
2. Reakcja amplitudowa w czasie drażnienia mostu w anestezji jest silnie zahamowana i jak stwierdzono wcześniej, wskazuje na udział RAS w regulacji amplitudy. Mimo dużej redukcji reakcji amplitudowej w trakcie drażnienia mostu można zaobserwować tendencję do wolnego narastania i zanikania reakcji amplitudowej.
3. Anestezja a szczególnie pentobarbital działa depresyjnie na RAS ( Arduini i Arduini 1954, Winters i wsp. 1967, Dafny 1973 ). W efekcie działania anestezji wielkość reakcji cyklu oddechowego podczas drażnienia jest mniejsza niż przed podaniem anestetyku, ale proces wolnych zmian rytmu oddechowego po drażnieniu nie tylko nie zanika szybciej, lecz jego stała czasu wydłuża się. Po decerebracji, która usuwa nie tylko wpływ górnej części RAS-u ale i struktur korowych i podkorowych stała czasu zanikania reakcji oddechowej jest dłuższa niż u zwierząt uśpionych ( Eldridge 1976 ). Sugeruje to, że twór siatkowaty czy struktury ponadmostowe w ogóle, wywierają wpływ na proces wolnych zmian oddychania powstający w dolnej części pnia mózgu.
3. Drażnieniu tworu siatkowatego towarzyszy wzrost ciśnienia tętniczego krwi ( mniejszy wzrost występował w czasie drażnienia mostu ). Nie stwierdzono korelacji między czasem zanikania reakcji oddechowej i reakcji ciśnienia krwi. Przy drażnieniu nerwu błędnego nie obserwowano



wzrostu ciśnienia tętniczego ( Budzińska i wsp. 1978 - w druku ).

4. Nie stwierdzono także korelacji między czasem trwania aktywacji EEG w wyniku drażnienia mostu, a czasem trwania reakcji oddechowej. Wzbudzenie EEG trwa dłużej niż reakcja oddechowa ( Budzińska 1977 ). Na tle anestezji pentobarbitalowej podczas stymulacji mostu aktywność korowa wykazuje pewne cechy wzbudzenia, ale nie występuje pełna desynchronizacja EEG. Reakcja oddechowa mimo to trwa dłużej.

5. W hipokapnii w wyniku hiperwentylacji występuje synchronizacja EEG ( Sherwin 1967 ) a więc zmniejszenie aktywności RAS, a jednak w tych warunkach stała czasu zanikania reakcji oddechowej jest dłuższa ( Romaniuk 1977 ).

Powyższe fakty wskazują, że proces wolnych zmian oddychania w aspekcie częstotliwościowym jest specyficzny dla neuronalnego kompleksu opuszkowo-mostowego i modyfikowany jest poziomem pobudzenia OUN, natomiast w reakcji amplitudowej można przyjąć udział RAS-u.

W stanach nieustalonych wynikających ze zmian pobudzenia OUN proces wolnego narastania i zanikania reakcji oddechowej oparty na zjawisku sumowania z upływnością posiada znaczenie fizjologiczne i prowadzi do płynnej zmiany jednego wzorca oddechowego w drugi.

#### Podsumowanie

W pracy wykazano, że poziom pobudzenia OUN określa wszystkie parametry cyklu oddechowego. W związku z tym



szczegółowa analiza wzorca oddechowego a przede wszystkim takich jego parametrów jak szybkość narastania, amplituda i czas trwania wyładowania wdechowego, długość przerwy wydechowej i dynamika przejść między dwoma kolejnymi stanami ustalonymi, może być precyzyjnym wskaźnikiem aktualnej pobudliwości OUN.



### Streszczenie

Podstawowy cykl oddechowy generowany jest przez opuszkowo-mostowy kompleks neuronalny. Parametry cyklu oddechowego modyfikowane są m.in. przez czynniki takie jak aktywność nerwów błędnych czy gazy krwi poprzez chemoreceptory tętnicze i strefy chemowrażliwe. Szereg danych literatury wskazuje, że obok czynników uważanych za specyficzne dla oddychania, pobudzenie różnych struktur ośrodkowego układu nerwowego wywiera wpływ na rytm i amplitudę oddychania. Z drugiej strony anestetyki o znanym działaniu depresyjnym na OUN również modyfikują wzorzec oddechowy. Zatem poziom aktywności OUN jest istotnym elementem w tworzeniu wzorca oddechowego.

Celem pracy było zbadanie w jakiej mierze tworzony cykl oddechowy jest odzwierciedleniem aktualnej aktywności OUN:

1. określenie wpływu pobudzenia OUN na parametry opisujące pojedynczy cykl oddechowy
2. określenie dynamiki odpowiedzi oddechowej ( na podstawie analizy z oddechu na oddech ) na zmianę poziomu pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego

Doświadczenia wykonano na królikach uśpionych halotanem, obustronnie wagoatomizowanych, porażonych i sztucznie wentylowanych. Rejestrowano aktywność nerwu przeponowego jako "wyjście" z ośrodków oddechowych. Badano ośrodkową aktywność wdechową i rytm oddechowy w dwóch podstawowych stanach pobudzenia OUN; w czasie depresji OUN wywołanej aneste-



tykami oraz w czasie pobudzenia OUN wywołanego drażnieniem elektrycznym tworzą siatkowatego śródmózgowia oraz mostu w rejonie nucleus parabrachialis. Ponadto badano parametry cyklu oddechowego podczas drażnienia MRF i mostu przez szereg cykli oddechowych oraz po jego zakończeniu. Drażnienie elektryczne MRF i mostu powodowało pobudzenie rytmu i amplitudy oddychania. Wielkość reakcji zależała od parametrów stymulacji. W wyniku stymulacji MRF i mostu wzrastała szybkość narastania aktywności wdechowej, amplituda wdechu i skracala się faza wydechowa. Faza wdechowa skracala się gdy stymulacja byla podana w wydechu i wydłużala się gdy drażniono struktury OUN we wdechu. Reakcja ilościowa pozostałych parametrów cyklu oddechowego zależała również od fazy cyklu, w której drażnienie stosowano. Różne efekty stymulacji w zależności od fazy cyklu oddechowego wskazują na stale zmieniającą się aktywność w sieci neuronalnej kompleksu oddechowego a także, że chwilowa zmiana pobudliwości OUN jest zdolna modyfikować cykl oddechowy. Stwierdzono, że faza wydechowa jest bardziej reaktywna niż wdechowa i wzrost częstotliwości oddychania jest głównie wynikiem skrócenia fazy wydechowej. Pobudzenie OUN ułatwia generację ośrodkowej aktywności wdechowej i szybsze osiągnięcie progu dla przełączenia faz cyklu oddechowego.

Anestetyki o znanym działaniu depresyjnym na OUN powodują zmniejszenie szybkości narastania ośrodkowej aktywności wdechowej i jej amplitudy oraz wydłużenie czasu trwania faz cyklu oddechowego. Efekty te różniły się ilościowo w zależności od zastosowanego anestetyku. W przypad-



ku ketaminy aktywność wdechowa przejawiała cechy apneustyczne. Na tle obniżonej pobudliwości OUN stymulacja mostu powodowała również reakcję pobudzeniową, jednakże modyfikacja wzorca oddechowego była znacznie słabsza lub o kierunku odwrotnym w porównaniu do warunków kontrolnych. Na tle ketaminy stymulacja powodowała dalsze wydłużenie czasu trwania aktywności wdechowej.

W tworzeniu wzorca oddechowego istotną rolę odgrywa sumacja czasoprzestrzenna informacji docierającej do kompleksu oddechowego. Analiza parametrów cyklu oddechowego z oddechu na oddech w trakcie drażnienia tworzącego siatkowatego śródmózgowia i mostu przez szereg cykli oddechowych wskazuje, że kompleks oddechowy jest zdolny do "zapamiętywania" poprzednich zdarzeń w zakresie kilkudziesięciu sekund. Zjawisko to jest specyficzne dla kompleksu oddechowego, a nie jest wynikiem ogólnego stanu wzbudzenia jaki dany bodziec wywołuje, co stwierdzono m.in. na podstawie porównania czasu trwania zmian aktywności nerwu przeponowego i aktywności korowej po zakończeniu stymulacji, a także porównania stałej czasu zanikania reakcji oddechowej w różnych stanach pobudzenia OUN. Proces ten występuje niezależnie od stanu pobudzenia OUN, aczkolwiek jego rozmiar określa poziom pobudzenia kompleksu oddechowego.

Podsumowując:

1. Ogólny poziom pobudzenia OUN wpływa istotnie na działanie kompleksu oddechowego.



2. Poziom pobudzenia OUN określa wszystkie parametry cyklu oddechowego. Przedstawiono zakres zmian poszczególnych parametrów cyklu oddechowego w zależności od zmiany poziomu pobudzenia OUN wywołanej stymulacją elektryczną MRF i mostu oraz anestetykami pochodzącymi z różnych grup chemicznych.
3. Stwierdzono, że informacja ośrodkowa, podobnie jak obwodowa, podlega sumowaniu z upływnością, co przejawia się w wolnym narastaniu i zanikaniu wywołanej odpowiedzi oddechowej.
4. Zjawisko wolnego narastania i zanikania odpowiedzi oddechowej w wyniku stymulacji MRF i mostu jest specyficzne dla kompleksu oddechowego i jest również modyfikowane przez poziom pobudzenia OUN.



Piśmiennictwo

1. Agostoni E. i D'Angelo E. (1976). The effect of limb movements on the regulation of depth and rate of breathing. *Resp. Physiol.* 27, 33-52.
2. Aminoff M.J. i Sears T.A. (1971). Spinal interaction of segmental, cortical and breathing inputs to thoracic respiratory motoneurons. *J. Physiol.* 215, 557-575.
3. Arduini A. i Arduini M.G. (1954). Effects of drug and metabolic alterations on brain stem arousal mechanism. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 110, 74-85.
4. Aubert M. i Legros J. (1963). Projections du nerf vague sur le neocortex du chat. *J. Physiol. (Paris)* 55, 109-110.
5. Benchetrit G. i Bertrand F. (1975). A short-term memory in the respiratory centres: statistical analysis. *Resp. Physiol.* 23, 147-158.
6. Bergman F., Leibowitz U. i Korczyn A.D. (1966). Effect of pentobarbitone on respiratory responses to nerve stimulation. *J. Neurol. Sci.* 3, 217-228.
7. Bertrand F. i Hugelin A. (1971). Respiratory synchronizing function of nucleus parabrachialis medialis: pneumotoxic mechanisms. *J. Neurophysiol.* 34, 189-207.
8. Bligh J. (1966). The thermosensitivity of the hypothalamus and thermoregulation in mammals. *Biol. Rev.* 41, 317-367.
9. Bonvallet M., Hugelin A. i Dell P. (1955). Sensibilité comparée du système réticulé activateur ascendant et du centre respiratoire aux gas du sang et l'adrenalin. *J. Physiol. (Paris)* 47, 651-654.



10. Bouverot P., Crane J.P. i Dejours P. (1970). Factors influencing the intensity of the Breuer-Hering inspiration-inhibiting reflex. *Resp. Physiol.* 8, 376-384.
11. Bradley G.W., Euler von C., Marttila I. i Roos B. (1974a). Transient and steady state effects of CO<sub>2</sub> on mechanisms determining rate and depth of breathing. *Acta physiol. scand.* 92, 341-350.
12. Bradley G.W., Euler von C., Marttila I. i Roos B. (1974b). Steady state effects of CO<sub>2</sub> and temperature on the relationship between lung volume and inspiratory duration ( Hering-Breuer threshold curve ). *Acta physiol. scand.* 92, 351-363.
13. Bradley G.W., Euler von C., Marttila I. Roos B. (1975). A model of the central and reflex inhibition of inspiration in the cat. *Biol. Cybernetics* 19, 105-116.
14. Bradley G.W. (1976). The effects of CO<sub>2</sub>, body temperature and anaesthesia on the response to vagal stimulation. *W: Respiratory Centres and Afferent Systems.* ed.B.Duron. INSERM, vol. 59, 139-154.
15. Brandstater E., Eger E.J. i Edelist G. (1965). Effects of halothane, ether and cyclopropane on respiration. *Brit. J. Anaesth.* 37, 890-897.
16. Budzińska K. (1975). Effects of hyperthermia and stimulation of the hypothalamus on the activity of the phrenic nerve in hypo- normo- and hypercapnic rabbits. *Acta Neurobiol. Exp.* 35, 227-240.
17. Budzińska K. (1977). Wpływ elektrycznego drażnienia mostu



- na aktywność nerwu przeponowego i EEG. Materiały I Zjazdu Polskiego Towarzystwa Elektroencefalografii i Neurofizjologii Klinicznej. Warszawa 26-27 III.1977.
18. Budzińska K., Marczewski W.A., Nasłowska E. i Romaniuk J.R. (1978). Post-stimulus effects and their possible role for stabilizing respiratory output. Przyjęte do druku ( Pergamon Press ).
  19. Burns B.D. i Salmoiraghi G.C. (1960). Repetitive firing of respiratory neurones during their burst activity. *J. Neurophysiol.* 23, 27-46.
  20. Bystrzycka E., Gromysz H. i Huszczuk A. (1971). Organizacja czynnościowa neuronów oddechowych pnia mózgu. *Acta Physiol. Pol.* 3, suppl. 2, 11-26.
  21. Bystrzycka E., Gromysz H., Huszczuk A. i Grotek A. (1972). Studies on the Hering-Breuer inflation and deflation reflexes in rabbit. *Acta Physiol. Pol.* 23, 539-555.
  22. Calderwood H.W., Klide A.M., Cohen B.B. i Soma L.R. (1971). Cardiorespiratory effects of tiletamine in cats. *Am. J. vet. Res.* 32, 1511-1515.
  23. Chapot G. (1967). Action de la temperature et de F<sub>A</sub>CO<sub>2</sub> sur la descharges nerf phrenique: Polypnoe thermique. *Arch. Ges. Physiol.* 296, 196-201.
  24. Chase M.H., Sterman M.B. i Clemente C.D. (1966). Cortical and subcortical pattern of response to afferent vagal stimulation. *Exptl. Neurol.* 16, 39-49.
  25. Chase M.H., Nakanura Y., Clemente C.D. i Sterman M.B. (1967). Afferent vagal stimulation: neurographic correla-



- tes of induced EEG synchronization and desynchronization. Brain Res. 5, 236-249.
26. Cherniack N.S., Edelman N.S. i Lahiri S. (1970/1971). Hypoxia and hypercapnia as respiratory stimulants and depressants. Resp. Physiol. 11, 113-126.
27. Clark F.J. i Euler von C. (1972). On the regulation of depth and rate of breathing. J. Physiol. 222, 267-295.
28. Cohen M.I. (1964). Respiratory periodicity in the paralysed, vagotomized cat: hypocapnic polypnea. Am.J. Physiol. 206, 845-854.
29. Cohen M.I. i Hugelin A. (1965). Suprapontine reticular control of intrinsic respiratory mechanisms. Arch. ital. Biol. 103, 317-334.
30. Cohen M.I. (1971). Switching of the respiratory phases and evoked phrenic responses produced by rostral pontine electrical stimulation. J.Physiol. 217, 133-158.
31. Cohen M.I. (1973). Synchronization of discharge, spontaneous and evoked between inspiratory neurons. Acta Neurobiol. Exp. 33, 189-213.
32. Cohen M.I. i Feldman J.L. (1977). Models of respiratory phase-switching. Federation Proc. 36, 2367-2374.
33. Colle J. i Massion J. (1958). Effects de la stimulation du cortex moteur sur l'activite des nerfs phreniques et medians. Arch.int.Physiol. Biochim 66, 496 - 514.
34. Cross B.A. i Guz A. (1976). The effect of changing the rate of inflation of the lung on the associated phrenic motoneurone output. W: Colloque, Respiratory Centres and



- Afferent Systems. ed. B.Duron, INSERM, vol. 59, 155-161.
35. Cross B.A., Jones P.W. i Guz A. (1978). The role of vagal afferent information during inspiration in determining phrenic motoneurone output. *Resp. Physiol.* w druku.
36. Cunningham D.J.C. i Gardner W.N. (1972). The relation between tidal volume and inspiratory and expiratory times during stedy-state CO<sub>2</sub> inhalation in man. *J. Physiol.* 227, 50-51P.
37. Dafny N. (1978). Neurophysiological approach as a tool to study the effects of drugs on the central nervous system: dose effect of pentobarbital. *Exp. Neurol.* 59, 263-274.
38. Eldridge F.L. (1972a). The importance of timing on the respiratory effects of intermittent carotid sinus nerve stimulation. *J. Physiol.* 222, 297-318.
39. Eldridge F.L. (1972b). The importance of timing on the respiratory effects of intermittent carotid body chemoreceptor stimulation. *J. Physiol.* 222, 319-333.
40. Eldridge F.L. (1973). Posthyperventilation breathing: different effects of active and passive hyperventilation. *J. Appl. Physiol.* 34, 4, 422-430.
41. Eldridge F.L. (1974). Central neural respiratory stimulatory effects of active respiration. *J. Appl. Physiol.* 37, 5, 723-735.
42. Eldridge F.L. (1976). Central neural stimulation of respiration in anaesthetized decerebrate cats. *J. Appl. Physiol.* 40,1, 23-28.



43. Eldridge F.L. (1977). Maintenance of respiration by central neural feedback mechanisms. *Federation Proc.* 36, 2400-2404.
44. Eldridge F.L. (1978). The different respiratory effects of inspiratory and expiratory stimulations of the carotid sinus nerve and carotid body. W: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. ed. R.S. Fitzgerald, H. Gautier and S. Lahiri. Plenum Press, New York, vol. 99, 325-333.
45. Euler von C., Herrero F. i Wexler I. (1970). Control mechanisms determining rate and depth of respiratory movements. *Resp. Physiol.* 10, 93-108.
46. Euler von C., Hayward J.N., Marttila I. i Wyman R.J. (1973a). Respiratory neurones of the ventrolateral nucleus of the solitary tract of cat: Vagal input, spinal connections and morphological identification. *Brain Res.* 61, 1-22.
47. Euler von C., Hayward J.N., Marttila I. i Wyman R.J. (1973b). The spinal connections of the inspiratory neurones of the ventrolateral nucleus of the cat's tractus solitarius. *Brain Res.* 61, 23-33.
48. Euler von C. i Trippenbach T. (1975). Cyclic excitability changes of the inspiratory "off-switch" mechanism. *Acta physiol. scand.* 93, 560-562.
49. Euler von C., Marttila I., Remmers J.E. i Trippenbach T. (1976). Effects of lesions in the parabrachial nucleus on the mechanisms for central and reflex termination of



- inspiration in the cat. *Acta physiol. scand.* 96, 324-337.
50. Euler von C. i Trippenbach T. (1976a). Temperature effects of the inflation reflex during expiratory time in the cat. *Acta physiol. scand.* 96, 338-350.
51. Euler von C. i Trippenbach T. (1976b). Excitability changes of the inspiratory " off-switch " mechanisms tested by electrical stimulation in nucleus parabrachialis in the cat. *Acta physiol. scand.* 97, 175-188.
52. Evans M.H. i Pepler P.A. (1974). Respiratory effects mapped by focal stimulation in the rostral brain stem of the anaesthetized rabbits. *Brain Res.* 75, 41-57.
53. Evans M.H. (1976). Stimulation of the rabbit hypothalamus: caudal projections to respiratory and cardiovascular centres. *J. Physiol.* 260, 205-222.
54. Fifkova E. i Marsala J. (1960). Stereotaxic atlases for the cat, rabbit and rats brain. State Medical Publishers. Praha.
55. Flórez J. i Borison H.L. (1969). Effects of central depressant drugs on respiratory regulation in the decerebrate cat. *Resp. Physiol.* 6, 318-329.
56. French J.D., Verzeano M. i Magoun H.W. (1953). A neural basis of the anesthetic state. *A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat.* 69, 519-529.
57. Gen Ma Chuang i Valdman A.V. (1967). Experimental observations on the pharmacology of the pontine respiration center. W: *Progress of Brain Research* vol.20. Pharmacology and physiology of the reticular formation. ed. A.V.



- Valdman, Elsevier Publ. Comp. Amsterdam, 148-170.
58. Gesell R., Brassfield C.R. i Hamilton M.A. (1942).  
An acid-neurohumoral mechanism of nerve cell activation. *Am.J.Physiol.* 126, 604-608.
59. Gill P.K. (1963). The effects of end-tidal CO<sub>2</sub> on the discharge of individual phrenic motoneurons. *J.Physiol.* 168, 239-257.
60. Głogowska M. (1975). The frequency response to CO<sub>2</sub> in chronically vagotomized conscious rabbits. *Bull. Physiol. Path. Resp.* 11, 91-92P.
61. Grieb P., Karczewski W.A. i Sroczyńska K. (1973). Respiratory responses to hyperthermia in normocapnic rabbits. *I.R.C.S. Med. Sci.* (78-3) 12-1-11.
62. Gromysz H. (1971). Badania nad bioelektryczną aktywnością neuronów oddechowych u królika. Praca doktorska. Warszawa.
63. Gromysz H. i Karczewski W.A. (1973). Responses of respiratory neurons of the rabbit to some excitatory and inhibitory stimuli. *Acta Neurobiol. Exp.* 33, 245-261.
64. Herczyński R. i Karczewski W.A. (1976). Neural control of breathing: a system analysis. *Acta Physiol.Pol.* 27, 109-130.
65. Hoff H.E. i Breckenridge C.G. (1949). The medullary origin of respiratory periodicity in the dog. *Am.J. Physiol.* 158, 157-172.
66. Hugelin A. i Cohen M.I. (1963). The reticular activating system and respiratory regulation in the cat. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 109, 586-603.



67. Hukuhara T., Saji Y., Kumadaki N., Hojima H., Tamaki H., Takeda R. i Sasaki F. (1969). Die Lokalisation von atemsynchron entladenden Neuronen in der retikulären Formation der Hirnstammes der Katze unter verschiedenen experimentellen Bedingungen. Arch. Pharmak. exp. Path. 263, 462-484.
68. Hukuhara T. Jr. (1973). Neuronal organisation of the central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat. Acta Neurobiol. Exp. 33, 219-244.
69. Iscoe S. i Polosa C. (1976). Synchronization of respiratory frequency by somatic afferent stimulation. J. Appl. Physiol. 40, 2, 138-147.
70. Kaada B.R. (1960). Cingulate, posterior orbital, anterior insular and temporal pole cortex. W: Handbook of Physiology. Sec.I : Neurophysiology vol. II Am.J.Physiol. Soc. Washington, 1345-1372.
71. Karczewski W. (1963). A model of proprioceptive information from the lungs. Proc. V th Int. Conf. on medical Electronics. Liege, 78-79.
72. Karczewski W. (1965). Udział nerwu błędnego w regulacji oddychania. Post. Hig. i Med. Dośw. 19, 507-569.
73. Karczewski W.A., Karczewska E. i Rycembel Z. (1972). Respiratory responses to CO<sub>2</sub> in normo- and hyperthermic rabbits. Arch. Fisiol. vol.69, supl., 479-487.
74. Karczewski W.A. (1973). Some effects of anaesthetics on the functional organisation of the bulbopontine respiratory complex. Bull. Phys. Resp. 9, 731-738.



75. Karczewski W.A., Karczewska E. i Rycembel Z. (1973).  
Thermal polypnoe: responses of phrenic nerve activity to  
hyperthermia and hyperventilation. *I.R.C.S. Med. Sci.*  
(78-3) 12-1-10.
76. Karczewski W.A., Budzińska K., Gromysz H., Herczyński R.  
i Romaniuk J.R. (1976). Some responses of the respiratory  
complex to stimulation of its vagal and mesencephalic  
inputs. W: *Colloque, Respiratory Centres and Afferent  
Systems.* ed. B.Duron, INSERM, vol. 59, 107-115.
77. Karczewski W.A., Budzińska K., Nasiońska E., Jazowiecka  
E., Romaniuk J.R. i Ryba M. (1978). Rate of rise of  
inspiration at various levels of CNS excitability. W: *Ad-  
vances in Experimental Medicine and Biology.* ed. R.S.  
Fitzgerald, H. Gautier i S. Lahiri. Plenum Press, New York.  
vol. 99, 23-33.
78. Millan E.K. (1962). Drug action on the brain stem reticular  
formation. *Pharmacol. Rev.* 14, 175-182.
79. Knox C.K. (1973). Characteristics of inflation and defla-  
tion reflexes during expiration in the cat. *J. Neurophysiol.*  
36, 284-295.
80. Korczyn A.D., Leibowitz U. i Bergman F. (1965). Effect  
of pentobarbitone on respiratory responses to nerve sti-  
mulation. *Confin. neurol.* 25, 183-195.
81. Kubin J. i Lipski J. (1978). Właściwości odwracalnego,  
stopniowego hamowania aktywności nerwu przeponowego przez  
mechanoreceptory płucne. *Ann. Acad. Lodz.* 19, 231.  
( XIV Zjazd PTF - Łódź ).



82. Larsen E.R., Dyke von R.A. i Chenoweth M. (1968). Mechanisms of narcosis. W : Drugs affecting the central nervous system. ed. A.Burger i H.Arnold, Publ. LTD, London, tom II, 1-24.
83. Loeschcke H.H. (1973). Respiratory chemosensitivity in the medulla oblongata. Acta Neurobiol. Exp. 33, 1, 97-112.
84. Magoun H.W., Harrison F., Brobeck J.R. i Ranson S.W. (1938). Activation of heat loss mechanisms by local heating of the brain. J. Neurophysiol. 1, 101-114.
85. Margnelli M., Grantyn A., Grantyn R.M. i Mancina M. (1972). Postsynaptic effects on brain stem neurons induced by stimulation of limbic structures in the cat. Arch. Fisiol. 68, 333-339.
86. Monteau R. i Hilarie G. (1977). Recyclage de l'inspiration et polypnée obtenus par stimulation électrique de l'hypothalamus. J. Physiol. (Paris) 73, 1057-1081.
87. Ngai S.H. i Wang S.C. (1957). Organisation of central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat: localisation by stimulation and destruction. Am.J.Physiol. 190, 343-349.
88. Pitts R.F. (1946). Organisation of the respiratory center. Physiol.Rev. 26, 609-630.
89. Pitts R.F. (1949). Organisation of the neural mechanisms responsible for rhythmic respiration. W: Textbook of Physiology. ed. J.F. Fulton Sanders Philadelphia, 819.
90. Planche D. (1972). Effect de la stimulation du cortex cé-



- rébral sur l'activité du nerf phrénique. *J. Physiol.* (Paris) 64, 31-68.
91. Flanche D. i Bianchi A.L. (1972). Modification de l'activité des neurones respiratoires bulbaires provoquée par stimulation corticale. *J. Physiol.* (Paris) 64, 69-76.
92. Pleschka K. (1969). Der Einfluss der Temperatur auf die elektrische Aktivität des Nervus Phrenicus. *Pflüg. Arch.* 308, 357-381.
93. Plum F. (1970). Neurological integration of behavioral and metabolic control of breathing. W: *Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium*, R. Porter. London: Churchill, 162-166.
94. Priban I.P. (1963). An analysis of some short-term patterns of breathing in man at rest. *J. Physiol.* 166, 425-434.
95. Redgate E.S. i Gellhorn E. (1958). Respiratory activity and the hypothalamus. *Am. J. Physiol.* 193, 189-194.
96. Redgate E.S. (1960). Hypothalamus and respiratory minute volume. *Am. J. Physiol.* 198, 1304-1306.
97. Redgate E.S. (1963). Hypothalamic influence on respiration. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 109, 606-618.
98. Richards S.M. (1970). The biology and comparative physiology of thermal panting. *Biol. Rev.* 45, 223-264.
99. Robson J.G., Housely M.A. i Solis-Quiroga O.H. (1963). The mechanism of respiratory arrest with sodium pentobarbital and sodium thiopental. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 109, 494-504.



100. Romaniuk J.R. (1976). On the control of respiratory rate at various levels of ventilation. Bull.europ. Physiopath. resp. 12, 251P.
101. Romaniuk J.R., Ryba M. i Kulesza J. (1976). The effect of volume and duration of lung inflation on the parameters of respiratory rhythm. Acta physiol. pol. 27, 505-515.
102. Romaniuk J.R. (1977). Ośrodkowe sumowanie informacji oddechowej z płuc. Praca doktorska. Warszawa CMDiK PAN.
103. Salmoiraghi G.C. i Burns B.D. (1960). Notes on mechanism of rhythmic respiration. J. Neurophysiol. 23, 14-26.
104. Schlag S. (1956). A study of the action of nembutal on diencephalic and mesencephalic unit activity. Arch. int. Physiol. Biochim. 64, 470-488.
105. Shannon R. (1976). Respiratory frequency control during hypercapnia in vagotomized, anesthetized cats. Resp. Physiol. 27, 357-367.
106. Sherrington Ch. (1906). The integrative action of the nervous system. New Haven Yale University Press - 1961r.
107. Sherwin I. (1967). Alternations in the non-specific cortical afference during hyperventilation. EEG clin. Neurophysiol. 23, 532-538.
108. St. John W.M., Glasser R.L. i King R.A. (1972). Rhythmic respiration in awake vagotomized cats with chronic pneumo-taxic area lesions. Resp. Physiol. 15, 233-244.
109. Swanson G.D., Ward D.S. i Belleville J.W. (1976). Post-



- hyperventilation isocapnic hyperpnea. *J. Appl. Physiol.* 40, 417-438.
110. Tawadrous F.D. i Eldridge F.L.(1974).Posthyperventilation breathing patterns after active hyperventilation in man. *J. Appl. Physiol.* 37, 353-356.
111. Wang S.C., Ngai S.H. i Trumin M.J. (1957). Organisation of central respiratory mechanisms in the brain stem of the cat. Genesis of neuronal respiratory rhythmicity. *Am.J. Physiol.* 190, 333-342.
112. Whalen W.J. (1955). Some effects of hyperventilation on respiratory patterns. *Am.J.Physiol.* 183, 349-366.
113. Winters W.D., Mori K., Spooner Ch.E. i Bauer R.O. (1967). The neurophysiology of anesthesia. *Anesthesiology* 28, 65-80.
114. Younes M.; Baker J.P., Polacheck J. i Remmers J.E. (1978). Termination of inspiration through graded inhibition of inspiratory activity. W: *Advances in Experimental Medicine and Biology.* ed. R.S. Fitzgerald, H.Gautier and S. Lahiri, Plenum Press, New York. vol. 99, 383 - 396.