

Zur Interaktion chemosensibler und vagaler Afferenzen auf die respiratorische Moto-Aktivität und die Atemarbeit

Interactions of Chemosensitive and Vagal Afferents in Respiratory Motor Activity and Work of Breathing

Autoren

W. Marek¹, K. Rasche², K. Mückenhoff¹

Institute

¹ Institut für Physiologie der Ruhr-Universität Bochum, Bochum (Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Ulf Eysel)
² Kliniken St. Antonius, Zentrum für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Wuppertal

eingereicht 4. 12. 2005
 akzeptiert nach Revision
 8. 7. 2006

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-944269
 Pneumologie 2006; 60: 632–641
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

PD Dr. rer. nat.

Wolfgang Marek

Institut für Physiologie
 Ruhr-Universität Bochum
 Universitätsstr. 150
 44780 Bochum
 Wolfgang.Marek@ruhr-uni-bochum.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Die zentrale Interaktion arterieller und medullärer Chemorezeptoren mit sensorischen Afferenzen aus der Lunge und den Atemwegen spielt die zentrale Rolle für die Atemrhythmogenese und die Aktivität respiratorischer Muskeln. Während die inspirationslimitierende Wirkung von Lungendehnungsrezeptoren weitgehend beschrieben wurde, ist ihr Einfluss auf die Expiration und die Pathomechanismen obstruktiver Atemwegserkrankungen noch immer weitgehend unbekannt.

Methoden: Der Beitrag vagaler Afferenzen (VA) auf die Atmung der narkotisierten Katze wird vor und nach bilateraler Vagotomie unter Ruhebedingungen und erhöhtem chemischen Atemantrieb untersucht. Anschließend werden die zentralen Enden der durchtrennten Nn. vagi in Kombination mit Carotissinusnerven (CSN) mit einem frequenzmodulierten Signal elektrisch gereizt.

Ergebnisse: Bei intakten Nn. vagi führt Reizung der Carotissinusnerven oder Inhalation von 5%CO₂ in O₂ zu einer Aktivitätssteigerung inspiratorischer Muskeln (IM) in der Einatmungsphase und zu einer Aktivierung expiratorisch wirksamer Muskeln (EM) in der Ausatmungsphase. Nach bilateraler Vagotomie führt die CSN-Stimulation ausschließlich zur Aktivitätssteigerung der IM und einer Zunahme der Einatemtiefe. Die Effekte der Vagotomie konnten vollständig durch eine frequenzmodulierte Stimulation eines afferenten Vagusstumpfes mit einer Reizfrequenz von wenigen Pulsen/Sekunde in früher Inspiration bis auf 80–100 Hz in später Inspiration aufgehoben werden. Erhöhung der spätinspiratorischen Frequenz auf mehr als 100 Hz und damit Simulation eines erhöhten Atemzugvolumens führte zu einer Verkürzung der In- und Expiration verbunden mit einer flachen frequenten Atmung. Erhöhung der spätexpiratorischen Reiz-

Abstract

Background: The central interaction of intracranial and arterial chemoreceptors plays an important role for the generation of respiratory motor activity. Whereas the inspiratory inhibitory effect of lung stretch receptors is largely described, relatively little is known about their influence on expiration and on the pathomechanisms of obstructive airway disease.

Material and Methods: In anaesthetised cats, electrical activity of inspiratory and expiratory muscles (IM, EM) has been studied along with tidal volume and the position of breathing in eupnoea and increased respiratory drive before and after bilateral vagotomy. In order to mimic slowly adapting lung stretch receptor activity (SAR), the distal ends of vagal nerves (VN) were stimulated electrically using a frequency modulated signal derived from the respiratory alterations in oesophageal pressure.

Results: With intact VN, electrical stimulation of carotid sinus nerves or inhalation of 5% CO₂ in O₂ resulted in an increased activation of IM in inspiration and activation of EM in expiration. Elimination of lung stretch receptor activity during quiet breathing resulted in prolongation and increase in IM activity without much effecting EM, since expiration is passive in eupnoeic breathing. After bilateral vagotomy, the electrical activity of the expiratory muscles was effectively reduced and the activity of the inspiratory muscles was largely enhanced. The effects of vagotomy could be completely reversed by electrical VN stimulation. Simulating an increased tidal volume by increasing the end inspiratory stimulation frequency to more than 100 Hz resulted in a decrease in IM activity and tidal volume. On mimicking an increased end expiratory lung inflation by end expiratory frequencies up to 50 Hz, expiration was prolonged and expiratory muscles activated. In conse-

frequenz auf bis zu 50 Hz und damit Simulation einer behinderten Expiration, führt hingegen zu einer Verlängerung der Expiration mit EM-Aktivierung.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse der hier durchgeführten Akutversuche zeigen, dass Lungendehnungsrezeptoren bei gesteigertem Atemantrieb und Simulation einer behinderten Ausatmung neben dem Inspiratorischen „off-switch“ auch eine Aktivierung expiratorischer Muskeln und damit eine aktive Expiration vermitteln.

Einleitung

Die zentrale Interaktion arterieller und medullärer Chemorezeptorafferenzen mit den sensorischen Afferenzen aus der Lunge und den Atemwegen spielt eine wesentliche Rolle für die Atemrhythmogenese [1–5]. Beide Informationen bilden zusammen mit weiteren afferenten Eingängen die Grundlage für die alternierende Aktivierung in- und expiratorisch wirksamer Nerven und Muskeln (IM, EM) [6–12]. Unter Ruhebedingungen wird die für die Atmung notwendige Muskelarbeit nahezu ausschließlich von den IM aufgebracht, während die Expiration auf den elastischen Rückstellkräften der Lunge und der Thoraxwände basiert. Bei erhöhtem chemischen Atemantrieb wird nicht nur die Aktivität der IM gesteigert, sondern die Ausatmung durch die EM unterstützt [13]. Stimulation der Carotissinusnerven sowie der medullären chemosensiblen Areale in der Inspiration führen lediglich zur Stimulation der IM, während die Stimulation in der Ausatemphase lediglich zur Aktivierung der EM führt [14,15]. Chemorezeptoren und Lungendehnungsrezeptoren scheinen auch eine bedeutende, aber bisher nur wenig untersuchte Funktion in der Pathophysiologie von Atmungsstörungen zu haben. Insbesondere sind hier Atmungsstörungen mit extra- oder intrathorakaler Atemwegobstruktion, wie das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS), das Asthma bronchiale und die chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) zu nennen [16,17]. Bronchokonstriktion und Lungenüberblähung mit verstärkten negativen transmuralen Drücken sind charakteristisch für die Exazerbation des Asthma oder der COPD. Sie gehen einher mit tonischer inspiratorischer Muskelaktivität über die gesamte Expiration [18].

Die vorliegenden Untersuchungen sollen einen Überblick über das Verhalten der Atmung und ihrer antreibenden Muskulatur unter Ruhebedingungen und unter erhöhtem chemischen Atemantrieb geben. Dabei soll die atemphasenabhängige neuronale Verrechnung der Signale chemo- und mechanosensibler Afferenzen überprüft und vergleichend dargestellt werden.

Methoden

An 8 Chloralose/Urethan-narkotisierten Katzen wurde, wie in früheren Arbeiten ausführlich beschrieben, die Trachea kanüliert und ein Ballonkatheter in das untere Ösophagusdrittel eingeführt [14,15,19]. Die Körpertemperatur der in Rückenlage positionierten Tiere wurde mittels Temperaturregler und einem Heizkissen auf $39,0 \pm 0,5$ °C konstantgehalten. In die linke Arteria und Vena femoralis wurden Katheter zur Messung des arteriellen Blutdruckes bzw. zur Injektion von Lösungen und zur Narkosemittel-Substitution eingeführt. Der rechte Carotissinusnerv wurde vom N. glossopharyngicus freipräpariert, an einem Faden angeschlungen und peripher durchtrennt. Die Nn. Vagi

wurden vom zervikalen Sympathikus und den Aortennerven getrennt und mit einem Faden zur späteren Ausschaltung angeschlungen. Die Durchtrennung erfolgte mit einer Augenschere unter Verwendung von Xylocain-getränkten Wattetupfern zur Vermeidung von Exzitationen. Rechtsseitig wurde eine Wurzel der Nervus phrenicus (C4–C6) freigelegt und peripher durchtrennt. An der rechten Seite wurden die inspiratorischen und expiratorischen Interkostalmuskeln (Th6–Th8) zusammen mit den schrägen Bauchmuskeln (2 cm unter dem Rippenbogen) freigelegt und mit Parafinöl-getränkten Wattetupfern gegen Austrocknung geschützt.

Conclusion: The results of these acute investigations show, that besides terminating inspiration, lung stretch receptors cause a facilitation of expiration during increased respiratory drive and expiratory airflow limitation by activation of expiratory muscles.

wurden vom zervikalen Sympathikus und den Aortennerven getrennt und mit einem Faden zur späteren Ausschaltung angeschlungen. Die Durchtrennung erfolgte mit einer Augenschere unter Verwendung von Xylocain-getränkten Wattetupfern zur Vermeidung von Exzitationen. Rechtsseitig wurde eine Wurzel der Nervus phrenicus (C4–C6) freigelegt und peripher durchtrennt. An der rechten Seite wurden die inspiratorischen und expiratorischen Interkostalmuskeln (Th6–Th8) zusammen mit den schrägen Bauchmuskeln (2 cm unter dem Rippenbogen) freigelegt und mit Parafinöl-getränkten Wattetupfern gegen Austrocknung geschützt.

Messungen

Die Versuchstiere atmeten Sauerstoff aus einem halboffenen Spirometersystem mit CO₂-Absorption. Der tracheale CO₂-Partialdruck wurde mit einem Infrarotabsorptionsmessgerät (URAS, Hartmann und Braun) kontinuierlich gemessen. Das verwendete Spirometer erlaubte, ausgehend von der endexpiratorischen Atemlage, akute Änderungen der Ein- und Ausatemtiefe zu registrieren und mit der in- und expiratorischen Moto-Aktivität zu korrelieren. Der arterielle Blutdruck (P_a) wurde über den Femoralis-Katheter kontinuierlich gemessen (Statham). Aus dem Pulssignal wurde die Herzfrequenz (f_c) gewonnen. Mit bipolaren Edlestahlelektroden wurde die elektrische Aktivität des N. phrenicus, der inspiratorischen Interkostalmuskeln und der expiratorisch wirksamen Interkostal- und Abdominalmuskeln abgeleitet, differenziell verstärkt (Filter: 100–10000 Hz) und auf Magnetband gespeichert. Gleichzeitig wurden die Spannungssignale elektrisch (RC-) integriert (Zeitkonstanten für die Integration: $\tau = 100$ oder 200 msec) und zusammen mit dem arteriellen Blutdruck, der Herzfrequenz, dem Spirometersignal, den respiratorischen Ösophagusdruckschwankungen und dem trachealen CO₂-Partialdruck auf einem Mehrkanalschreiber registriert.

Elektrische Vagus- und Carotissinus-Nerven-Stimulationen

Der linke Carotissinusnerv (CSN) wurde unter Verwendung von bipolaren Edlestahlelektroden mit elektrischen Impulsen (100 μ A, 0,1 ms Dauer, 30 Hz) über eine Minute kontinuierlich gereizt.

Der linke afferente Stumpf der beiden durchtrennten Nn. vagi (VN) wurde mit elektrischen Impulsen (50–200 μ A, 0,1 msec Dauer) mit einem frequenzmodulierten Signal gereizt. Impulsamplitude und -dauer waren so gewählt, dass vernehmlich die Fasern im Vagus mit dem größten Durchmesser, also die langsam adaptierenden Lungendehnungsrezeptoren (LAR), überschwellig gereizt wurden. Kühlung der Nn. vagi haben gezeigt, dass die Aktivität der LAR bei Temperaturen von 20 °C weitgehend unterbunden wird, während die dünneren Fasern schnell adaptierender Lungendehnungsrezeptoren (SAR) und die C-Fasern bei diesen Temperaturen noch aktiv sind [18]. Das Stimula-

tionsmuster simulierte damit die Aktivität von vornehmlich langsam adaptierenden Lungendehnungsrezeptoren, die als Messfühler für das aktuelle Lungenvolumen dienen [20,21]. Die Pulsfrequenz des Reizsignals wurde aus dem elektrischen Signal der respiratorischen Ösophagusdruckschwankungen gewonnen. Die Impulsfrequenz des Reizsignals wurde proportional zur Amplitude des elektrischen Signals des Ösophagusdruckes mithilfe eines spannungskontrollierten Oszillators (VCO-Element) eingestellt.

Unter Ruhebedingungen entsprach dies einer endexpiratorischen Reizfrequenz von 1–5 Hz, die bis zum Ende der Inspiration bis auf ca. 100 Hz anstieg und dann im Verlauf der Ausatmung wieder bis auf 1–5 Hz abfiel. Eine gesteigerte Einatemtiefe wurde durch Erhöhung der endinspiratorischen Reizfrequenz auf bis zu 250 Hz simuliert, eine Erhöhung der endexpiratorischen Reizfrequenz auf bis zu 50 Hz bei 100 Hz endinspiratorischer Reizfrequenz simuliert eine behinderte Expiration bzw. ein vergrößertes endexpiratorisches Lungenvolumen (FRC).

Versuchsablauf

Die Untersuchungen begannen ca. 2 Stunden nach Narkoseeinleitung und Durchführung der vorbereitenden Präparationen und Instrumentierungen. Die Messungen erfolgten nach Erreichen konstanter Atmungs- und Kreislaufparameter und erstreckten sich unter i.v. Narkosesubstitution über einen Zeitraum von weiteren 2–3 Stunden.

Nach Registrierung der Atmungs- und Kreislaufparameter unter Ruhebedingungen wurden folgende Versuchsschritte durchgeführt:

- Simulation einer arteriellen Hypoxie durch elektrische Stimulation des rechten Carotissinusnerven über 1 Minute, anschließend wurde eine arterielle Hyperkapnie durch Inhalation von 5% CO₂ in O₂ zur Stimulation intrakranieller Chemorezeptoren über einen Zeitraum von 15 Minuten erzeugt.
- Kombination von Carotissinusnerven-Stimulation und Inhalation von 5% CO₂,
- bilaterale Vagotomie während Inhalation von 5% CO₂, zuerst der linke Vagus, dann nach 5 Minuten der rechte Vagus,
- Ruheatmung und Carotissinusnerven-Stimulation nach Vagotomie,
- Inhalation von 5% CO₂ in O₂ nach Vagotomie,
- Kombination von Carotissinusnerven-Stimulation und Inhalation von 5% CO₂.

Simulation der Aktivität von Lungendehnungsrezeptoren durch afferente elektrische Vagusreizung

Simulation einer „normalen“ Dehnungsrezeptor-Aktivität durch Vagusstimulation im Frequenzbereich von 1–5 Impulsen/sec endexpiratorisch und 100 Impulsen/sec am Ende der Inspiration.

Simulation einer erhöhten inspiratorischen Lungenblähung durch Vagusstimulation im Frequenzbereich von 1–5 Impulsen/sec endexpiratorisch und bis zu 250 Impulsen/sec endinspiratorisch.

Simulation einer behinderten Expiration bzw. einer inspiratorischen Verschiebung der Atemlage durch Vagusstimulation im Frequenzbereich 5–50 Impulse/sec endexpiratorisch und 100 Impulsen/sec endinspiratorisch.

Auswertungen

Aus dem Spirometersignal wurden das Atemzugvolumen (V_T), die Ventilation (V'_E), die Atemzykluslänge (T_C) sowie die Dauer der Inspiration (T_I) und der Expiration (T_E) bestimmt. Aus der Amplitude der respiratorischen Druckschwankungen im Ösophagus (ΔP_{oes}) und V_T wurde die dynamische Elastance (E_{dyn}) als Maß für den Atemwegwiderstand berechnet. Die Atemarbeit (W) wurde nach der Formel $W = 1/2 * \Delta P_{oes} * V_T$ als Schätzwert für die gesamte aus elastischen und nicht-elastischen Anteilen bestehende Atemarbeit ermittelt. Aus den elektrischen Signalen wurde die Amplitude (A) und die Steilheit (slope) der RC-integrierten in- und expiratorischen Nerven- und Muskelaktivität (IM, EM) unter den einzelnen Versuchsbedingungen verglichen. Die maximale Amplitude der IM und EM, die bei den einzelnen Versuchsschritten auftrat, wurde gleich 100 Einheiten (arbitrary Units) gesetzt. Die bei den einzelnen Versuchsschritten gemessenen Amplituden wurden auf den jeweiligen Maximalwert bezogen: für die IM-Aktivität bei Kombination von CSN + VN-Stimulation nach Vagotomie und für die EM-Aktivität unter den genannten Stimulationsbedingungen vor Vagotomie (● Tab. 1).

Unter konstanten Atmungs- und Kreislaufmessgrößen wurden bei den einzelnen Versuchsschritten jeweils die Mittelwerte von 10 aufeinanderfolgenden Atemzügen für jedes Versuchstier ermittelt. Daraus wurden die Mittelwerte (\bar{x}) und Standardabweichungen (s_x) für die Gesamtheit der untersuchten Tiere gebildet und in der Tabelle zusammengestellt. Die Atmungsparameter unter Ruhebedingungen und unter erhöhtem Atemantrieb vor und nach bilateraler Vagotomie wurden mittels Fischer's unpaired T-Test auf signifikante Unterschiede hin untersucht [22].

Bei den Versuchsschritten 1–3 vor Vagotomie wurde keine Drift der aufgezeichneten Atmungs- und Kreislaufparameter registriert. 20 Minuten nach Vagotomie und den weiteren Versuchsschritten 5–7 waren die Messwerte ebenfalls stabil. Die elektrischen Vagusstimulationen erfolgten, wie die CSN-Stimulationen, ebenfalls über einen Zeitraum von 1 Minute. Im Unterschied zu einer konstanten Reizfrequenz, bei der innerhalb von Sekunden eine Adaptation des Reizerfolges entsteht, erfolgt durch die frequenzmodulierte Stimulation keine Adaptation der registrierten Größen.

Die Untersuchungen erfolgten mit Zustimmung der Tierversuchskommission beim Regierungspräsidenten Arnsberg.

Ergebnisse

Atmung unter Ruhebedingungen

Die spontane Atmung der narkotisierten Katzen erfolgt durch die inspiratorische Aktivierung des Zwerchfells und der inspiratorisch wirksamen Muskulatur wie z.B. den externen Interkostalmuskeln (IM). Nur bei einzelnen Tieren wird in der Expiration eine geringe Aktivität der expiratorisch wirksamen Interkostal- und Abdominalmuskulatur (EM) unter Ruheatmungsbedingungen registriert, ohne dass dabei messbare positive Drücke im Ösophagus auftreten. Bei einer mittleren Atemtiefe von $7,18 \pm 0,76$ ml/kg und einer Atemfrequenz von $24,3 \pm 6,5$ Atemzügen/Minute beträgt die Ventilation im Mittel $195 \pm 37,7$ ml/kg/min, bei einem endexpiratorischen CO₂-Partialdruck von 34 mm Hg (● Tab. 1).

Tab. 1 Einfluss der bilateralen Vagotomie auf die Ruheatmung und auf die Atmung unter erhöhtem Antrieb (n = 8)

		Nn. vagi intakt				Nach bilateraler Vagotomie			
		Ruhe- atmung	CSN- Reiz	5% CO ₂ Inhal.	5% CO ₂ +CSN	Ruhe- atmung	CSN- Reiz	5% CO ₂ Inhal.	5% CO ₂ +CSN
V _T (ml/kg)	X	7,18	14,2	17,4	23,4	9,78	22,3	27,8	31,6
	s _x	± 0,76	± 2,87	± 5,22	± 5,50	± 1,09	± 3,84	± 4,63	± 5,00
	p					***	***	***	***
V'E (ml/kg/ min)	x	195	379	488	580	185	420	473	541
	s _x	± 37,7	± 49,8	± 131	± 113	± 50,9	± 71,3	± 107	± 81,0
	p					n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
f _R (1/min)	x	24,3	24,4	25,8	24,5	18,2	19,3	17,9	16,9
	s _x	4,90	5,21	4,95	5,31	6,15	4,55	4,95	5,12
	p					*	*	**	**
T _I (sec)	x	1,18	1,12	1,04	1,07	1,58	1,45	1,33	1,13
	s _x	± 0,35	± 0,42	± 0,33	± 0,38	± 0,42	± 0,23	± 0,34	± 0,31
	p					**	*	*	*
T _E (sec)	x	1,29	1,33	1,29	1,39	1,71	1,66	2,20	2,42
	s _x	± 0,16	± 0,26	± 0,20	± 0,31	± 0,56	± 0,31	± 0,45	± 0,57
	p					*	*	***	***
IM (arbitrary units)	x	16,3	32,6	32,9	49,8	24,9	65,7	71,7	100
	s _x	± 4,0	± 10,8	± 10,1	± 19,7	± 2,94	± 17,4	± 18,0	
	p					**	***	***	**
EM (arbitrary units)	x	3,80	24,1	56,0	100	1,0	1,5	3,2	19,5
	s _x	± 5,00	± 22,0	± 6,9		± 2,4	± 3,6	± 3,8	± 15,6
	p					n. s.	**	***	***
ΔP _{oes} (cm H ₂ O)	x	4,60	15,0	17,3	27,5	5,46	17,2	22,5	31,2
	s _x	± 0,93	± 3,2	± 3,6	± 4,8	± 1,90	± 4,30	± 6,10	± 7,40
	p					*	*	*	**
ΔP _{oes} /T _I (cm H ₂ O/sec)	x	3,89	13,4	16,6	25,7	3,46	11,9	16,9	27,6
	s _x	± 0,93	± 5,77	± 6,31	± 10,2	1,25	3,51	6,30	10,1
	p					n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
E _{dyn} (cm H ₂ O/ ml/kg)	x	0,64	1,01	0,94	1,22	0,56	0,77	0,80	0,99
	s _x	± 0,15	± 0,30	± 0,31	± 0,37	± 0,21	± 0,33	± 0,36	± 0,38
	p					n. s.	*	*	*
W (mWatt* sec/kg)	x	1,6*	10,4*	14,9	31,4	2,6	19,6	30,6	48,2
	s _x	± 0,5	± 3,2	± 4,8	± 9,3	± 0,8	± 6,6	± 9,4	± 10,3
	p					*	**	**	**

Signifikanzniveau der Atmungsparameter vor und nach bilateraler Vagotomie:
p > 0,05 n. s., p < 0,05*, p < 0,005**, p < 0,0005***

Atmung unter erhöhtem chemischen Atemantrieb Simulation von arterieller Hypoxie durch Stimulation eines Carotissinusnerven

CSN-Stimulation führt zu einem mittleren Anstieg von V_T auf 14,2 ± 2,9 ml/kg (+ 97%). Von der normalen Atemlage ausgehend, nehmen sowohl die Einatemtiefe um 5,3 ± 2,5 ml/kg als auch die Ausatemtiefe 1,8 ± 1,0 ml/kg signifikant zu. Die Atemmittellage erhöht sich dabei lediglich um 2,6 ± 1,8 ml/kg). Elektrische Reizung eines Carotissinusnerven führt zur Steigerung der Ventilation um etwa 100% des Ruhewertes bei nur wenig veränderter Atemfrequenz (● **Abb. 2**, ● **Tab. 1**). Die gesteigerte Atemtiefe beruht auf einer Steigerung der Aktivität inspiratorischer Muskeln, die eine erhöhte respiratorische Druckamplitude im Ösophagus (ΔP_{oes}) bewirkt. Bei unveränderter Entladungsdauer steigt sowohl die Steilheit als auch die Amplitude der integrierten elektrischen Signale des N. phenicus und der inspiratorischen Interkostalmuskeln. Darüber hinaus wird die Ausatmung durch Aktivierung der expiratorischen Muskeln unterstützt. Dabei wird der Ösophagusdruck in der zweiten Hälfte der Expiration (Phase II) vorübergehend positiv.

Arterielle Hyperkapnie durch Inhalation von 5% CO₂ in O₂
Inhalation von 5% CO₂ in O₂ führt bei intakten Nn. vagi zu einem Anstieg des Atemzugvolumens von 7,18 ± 0,76 ml/kg auf 17,4 ± 5,22 ml/kg (+ 142%) und der Ventilation um 150% des Ausgangswertes, verbunden mit einer erhöhten Aktivität inspiratorischer Muskeln und einer deutlichen Unterstützung der Ausatmung durch die expiratorische Muskulatur. Wie bei der CSN-Stimulation wird auch bei Inhalation von CO₂ der Ösophagusdruck in der zweiten Hälfte der Expiration positiv.

Kombination von Carotissinusnerven-Stimulation und Inhalation eines Gasgemisches mit 5% CO₂ in O₂

Die Kombination beider Atemantriebe führt zur weiteren Steigerung des Atemzugvolumens und der Ventilation um mehr als 200% des Ausgangswertes verbunden mit einer mehr als 3-fach erhöhten Amplitude der inspiratorischen Muskelaktivität und einer maximal gesteigerten elektrischen Aktivität der expiratorischen Muskulatur ohne signifikante Änderung der Atemfrequenz. Die dynamische Elastance (E_{dyn}) als Maß für den Strömungswiderstand ist gegenüber der Ruheatmung verdoppelt und die Atemarbeit 20-fach erhöht (● **Abb. 3**).

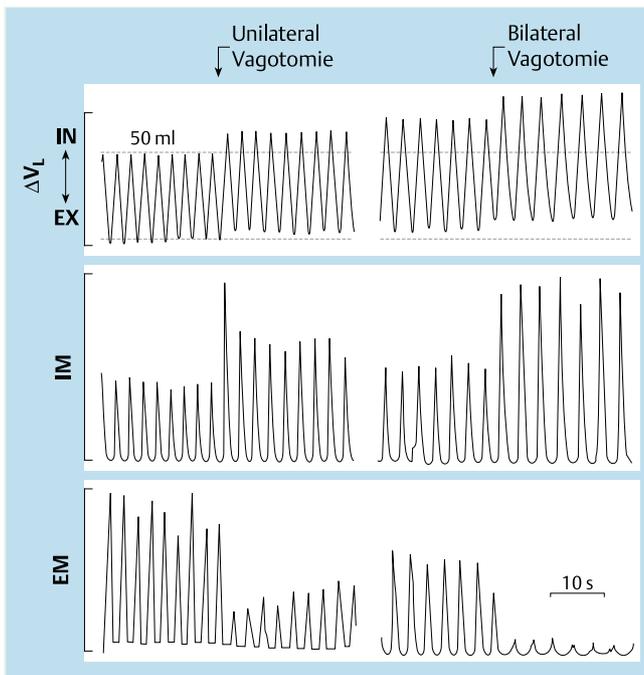


Abb. 1 Einfluss von unilateraler und bilateraler Vagotomie auf den zeitlichen Verlauf der registrierten Atemparameter: spirometrisches Volumen (ΔV_L), und der integrierten elektrischen Aktivität von inspiratorischen Interkostal- (IM) und expiratorischen schrägen Abdominalmuskeln (EM), während Einatmung eines Gasgemisches mit 5% CO_2 in O_2 . An der Markierung auf der linken Bildhälfte wird zunächst der linke N. vagus durchtrennt und in der rechten Bildhälfte der rechte N. vagus. Die Atemlage wird in inspiratorischer Richtung verschoben; die Aktivität der inspiratorischen und Atemmuskeln erhöht und die der expiratorischen Muskeln vermindert. Die Amplituden der IM und EM werden in beliebigen Einheiten (arbitrary units) gegeben.

Atmung nach bilateraler Vagotomie

Bilaterale Vagotomie unter Inhalation von 5% CO_2 führt zur inspiratorischen Verschiebung der Atemlage. Dabei nimmt die endinspiratorische Atemlage im Mittel um $7,1 \pm 2,3$ ml/kg zu und die endexpiratorische Atemlage wird um $1,9 \pm 1,3$ ml/kg in inspiratorischer Richtung verschoben. Ableitungsuntersuchungen an der Atemmuskulatur während Inhalation von 5% CO_2 in O_2 zeigen nach Vagotomie eine drastische Verminderung der elektrischen Aktivität expiratorisch wirksamer Muskeln von $56 \pm 6,9$ auf $3,2 \pm 3,8$ Units ($p < 0,0005$) und um mehr als eine Verdopplung der inspiratorischen Atemmuskulaturaktivität (● **Abb. 1**, ● **Tab. 1**).

Ausschaltung der Nn. vagi führt zur Steigerung der Atemtiefe unter Ruheatmungsbedingungen auf $9,78 \pm 1,09$ ml/kg (+36%, $p < 0,0002$), während die Atemfrequenz um 25% abnimmt ($18,2 \pm 6,15$ Atemzüge/min, $p < 0,02$). Dabei wird die Ventilation ($185 \pm 50,9$ ml/kg/min, $p < 0,2$) nicht signifikant verändert (● **Abb. 2**, ● **Tab. 1**). Auch der endexpiratorische CO_2 -Partialdruck wird nicht signifikant verändert.

Nach Vagotomie vergrößert sich der Anstieg der Atemtiefe durch CSN-Stimulation auf $22,3 \pm 3,84$ ml/kg ($p < 0,0005$). Die vergrößerte Atemtiefe beruht auf einer mehr als verdoppelten Amplitude der IM-Aktivität, während die Expiration ohne effektive Unterstützung der EM erfolgt.

Nach Vagotomie vergrößert sich der Anstieg der Atemtiefe unter Inhalation von 5% CO_2 signifikant auf $27,8 \pm 4,63$ ml/kg (+184%). Die gesteigerte Atemtiefe beruht auf einer mehr als dreifach erhöhten Amplitude der IM-Aktivität und einer verlängerten Aktivitätsdauer. Die gesteigerte Aktivität der inspiratorischen Muskeln führt zu einer vergrößerten respiratorischen Druckamplitude im Ösophagus. Nach bilateraler Vagotomie ist unter Ruheatmung keine effektive Aktivität expiratorischer Muskeln mehr nachweisbar (● **Abb. 2b**). Die dynamische Elastance, Edyn, wird leicht, aber nicht signifikant gegenüber dem Ruhewert vermindert. Die Atemarbeit, W, ist nach Vagotomie gegenüber dem Ausgangswert auf das 1,6fache (+62%) erhöht ($p < 0,05$). CO_2 -Inhalation und gleichzeitige Carotissinusnerven-Reizung führen zu einer Vergrößerung dieses Wertes um das 20fache bei intak-

ten und um das 30fache bei durchtrennten Nn. vagi (● **Tab. 1**, ● **Abb. 3**).

Simulation veränderter Lungenvolumina durch frequenzmodulierte elektrische Stimulation des afferenten linken N. vagus

Wiederherstellung der Ausgangsparameter vor Vagotomie

Durch Simulation der normalen, atemabhängigen Aktivität mittels endinspiratorischer Reizfrequenzen von 80–100 Hz bei wenigen Impulsen (1–5 Hz) in der späten Expiration und frühen Inspiration können die untersuchten Atemparameter auf die Ausgangswerte vor Vagotomie durch Stimulation eines afferenten Vagusstumpfes zurückgeführt werden (● **Abb. 4a** u. **5a**). Die Entladungsdauer der inspiratorischen Moto-Aktivität wird bei unveränderter Steilheit der integrierten elektrischen Aktivität verkürzt, damit wird das Atemzugvolumen vermindert und die Ein- und Ausatmungsdauer verkürzt. Somit können Ausgangswerte vor Vagotomie durch entsprechende Anpassung der Reizfrequenz wieder erreicht werden. Die Effekte werden bereits ausgelöst, wenn die Stimulation auf die Inspiration beschränkt bleibt.

Simulation einer vergrößerten Atemtiefe

Durch endinspiratorische Reizfrequenzen von 120–250 Hz bei wenigen Impulsen in der späten Expiration und frühen Inspiration wird die vagale Aktivität einer vertieften Atmung simuliert. Die frequenzmodulierte Reizung löst reflektorisch eine flache Atmung mit gesteigerter Atemfrequenz aus (Abb. ● **4b** u. **5a**). Dabei hat die Stimulation wenig Einfluss auf die Steilheit der integrierten inspiratorischen Moto-Aktivität, sondern löst vielmehr den inspiratorischen „off-switch“ früher aus und verkürzt damit die Einatmungsdauer (T_I). Bei verminderter Atemtiefe ist auch die Ausatmungsdauer (T_E) verkürzt, so dass ein flaches frequentes Atemmuster entsteht. Dabei bleibt die endexpiratorische Atemlage unverändert. Insgesamt bewirken die Reizparameter eine verminderte Ventilation. Die verkürzte Inspiration mit Abnahme der inspiratorischen Moto-Aktivität wird bereits erreicht, wenn die Stimulation auf die Einatmungsphase be-

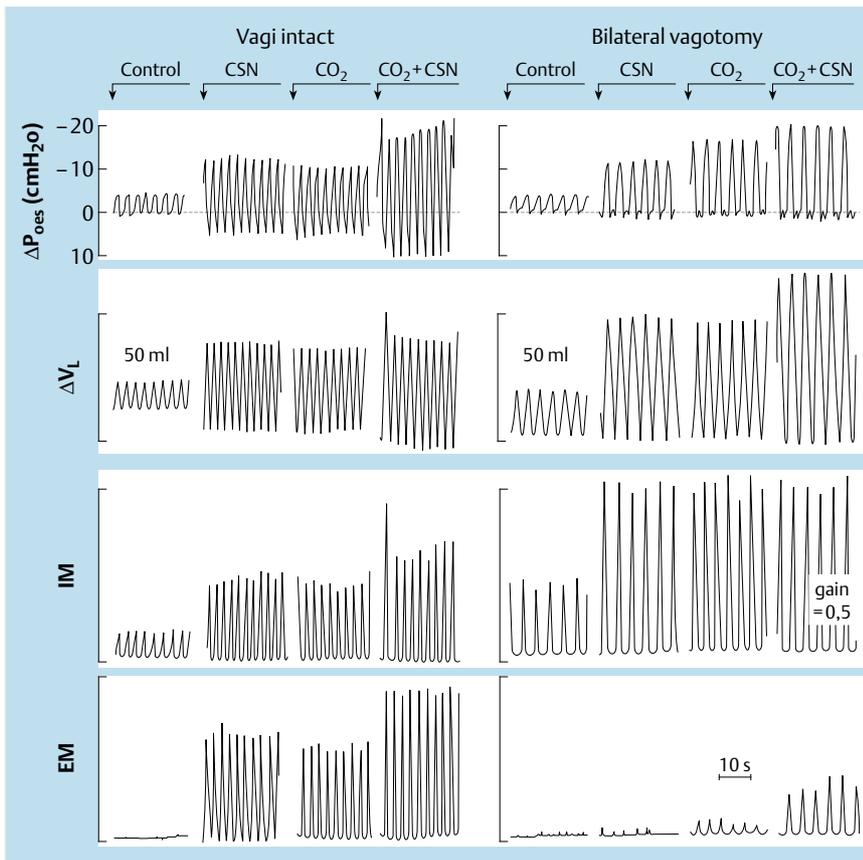


Abb. 2 Ruheatmung (control) und Effekte der Carotissinusnerven-Reizung (CSN), Inhalation eines Gasgemisches mit 5% CO₂ in O₂ (CO₂) und der Kombination aus 5% CO₂-Inhalation und CSN-Stimulation mit intakten Nn. Vagi (linke Bildhälfte). Dargestellt sind von oben nach unten: ΔP_{oes} respiratorische Druckschwankungen im Ösophagus, ΔV_L Spirogramm mit Inspiration nach oben, **IM** RC-integrierte elektrische Aktivität der inspiratorischen Interkostalmuskeln, **EM** RC-integrierte elektrische Aktivität der expiratorisch wirksamen schrägen Bauchmuskulatur. Rechte Bildhälfte: Wiederholung der Registrierung von Ruheatmung und Effekte der Carotissinusnerven-Reizung (CSN), Inhalation eines Gasgemisches mit 5% CO₂ in O₂ (CO₂) und der Kombination aus 5% CO₂-Inhalation und CSN-Stimulation mit durchtrennten Nn. vagi. Gain = 0,5 bedeutet Registrierung der IM mit halber Empfindlichkeit bei Kombination von CO₂ und CSN-Stimulation nach Vagotomie.

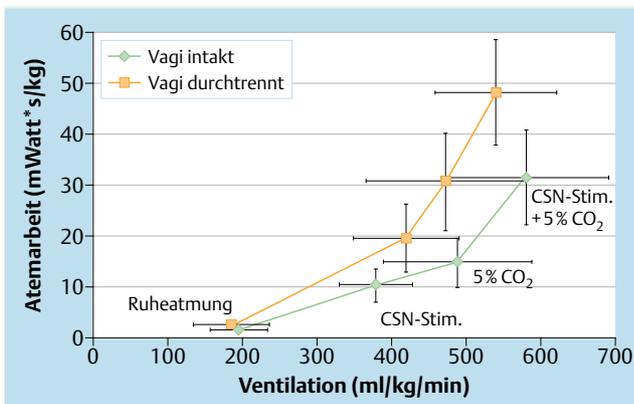


Abb. 3 Die gesamte Atemarbeit (elastische und resistive) als die Hälfte des Produktes aus Atemzugvolumen und der Ösophagusdruckamplitude in Abhängigkeit von der Ventilation bei intakten und vagotomierten Tieren.

schränkt ist, expiratorisch zeigt die frequenzmodulierte Stimulation keine deutliche Wirkung.

Simulation einer behinderten Expiration

Durch endexpiratorische Reizfrequenzen im Bereich von 10–50 Hz und 120 Hz am Ende der Inspiration und frühen Expiration wird eine Behinderung der Expiration simuliert. Dies führt zu einer frequenzabhängigen expiratorischen Verschiebung der Atemlage, mit verlängerter Ausatmungsdauer (T_E) und Aktivierung der expiratorischen Muskulatur (● **Abb. 4c** u. **5b**). Die Aktivierung der expiratorischen Moto-Aktivität führt zu einer deutlich vertieften Expiration unter das funktionelle Residualvolumen. Bei verminderter IM-Aktivität bleiben Atemzugvolumen und Ventilation jedoch nahezu unverändert. Die Akti-

vierung expiratorischer Muskeln und damit eine vertiefte Expiration wird bereits erreicht, wenn die Stimulation nur auf die Ausatmungsphase beschränkt bleibt.

Kombination von elektrischer Stimulation der Nn. vagi und elektrischer Carotissinusnerven-Stimulation

Bilaterale Vagotomie führt zu einem vergrößerten Atemzugvolumen bei verminderter Atemfrequenz (● **Tab. 1**) und nahezu unveränderter Ventilation. Simulation eines erhöhten Atemantriebes durch elektrische Reizung eines Carotissinusnerven führt zu einem gesteigerten inspiratorischen Atemantrieb und damit zur vertieften Inspiration. Durch eine elektrische Stimulation des afferenten N. vagus mit endinspiratorischen Reizfrequenzen von 80–100 Hz bei wenigen Impulsen (1–5 Hz) in der späten Expiration und frühen Inspiration können die untersuchten Atemparameter auf die Ausgangswerte vor Vagotomie durch Stimulation eines afferenten Vagusstumpfes wiederhergestellt werden (● **Abb. 4a** u. **5a**, rechte Bildhälfte).

Weitere Erhöhung der endinspiratorischen/frühexpiratorischen Reizfrequenz auf bis zu 250 Hz führt zur Abnahme der inspiratorischen Moto-Aktivität und einer leichtgradigen Aktivierung der expiratorischen Muskeln in der Ausatmungsphase. Damit nimmt die Atemtiefe bei unveränderter endexpiratorischer Atemlage ab. Zusätzliche Stimulation eines Carotissinusnerven führt unter der Vagusreizung zur verminderten Steigerungen der Aktivität inspiratorischer Muskeln und zu einer verstärkten Aktivierung der expiratorischen Muskulatur (● **Abb. 4b**, **5a**, rechte Bildhälfte). Dabei wird das Atemzugvolumen vergrößert.

Durch endexpiratorische Reizfrequenzen von 20–50 Hz und 120 Hz am Ende der Inspiration und frühen Expiration zur Simulation einer behinderten Expiration wird eine zunehmende

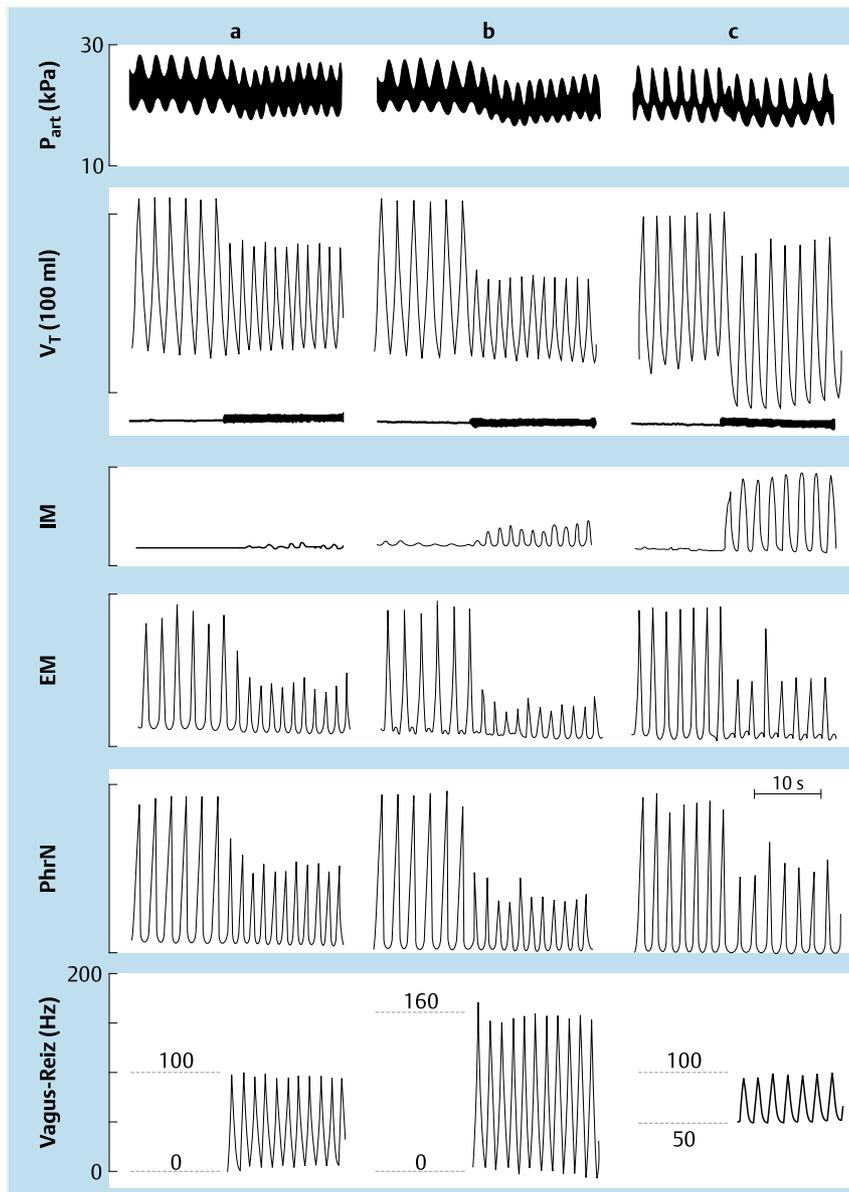


Abb. 4 Zeitverlauf für den Aortendruck (P_{art}), das Spirogramm (V_T) mit Inspiration nach oben, den RC-integrierten elektrischen Aktivitäten der inspiratorischen Interkostalmuskeln (IM), der expiratorischen Abdominalmuskeln (EM), und des N. phrenicus (PhrN) und der frequenzmodulierten Vagusreizung (Vagus-Reiz). Die Vagusreizung in **a** erfolgte mit 1–5 Hz, 0,9 V-Amplitude, 0,1 msec (Impulsdauer) am Beginn der Inspiration und steigerte sich kontinuierlich bis auf 100 Hz am Ende der Inspiration, um im Verlauf der Expiration wieder auf 1–5 Hz abzufallen. Diese Stimulationsparameter führen zur Wiederherstellung der Atemungsparameter, wie sie unter Ruhebedingungen vor Vagotomie registriert werden.

In **b** wird ein Registrierbeispiel für die Simulation einer gesteigerten Einatemtiefe durch frequenzmodulierte afferente elektrische Vagusreizung nach bilateraler Vagotomie dargestellt. Die Vagusreizung erfolgte mit wenigen Impulsen (0,9 V-Amplitude, 0,1 msec Impulsdauer) am Beginn der Inspiration und steigerte sich kontinuierlich bis auf 160 Hz am Ende der Inspiration, um im Verlauf der Expiration wieder auf wenige Hz abzufallen. Beachte die Abnahme der Einatemtiefe, die verminderte Aktivität der IM und die Atemfrequenzsteigerung.

Teil **c** zeigt ein Registrierbeispiel für die Simulation einer behinderten Expiration mit Erhöhung der endexpiratorischen Atemlage durch frequenzmodulierte afferente elektrische Vagusreizung nach bilateraler Vagotomie. Die Vagusreizung erfolgte mit 50 Impulsen (0,9 V-Amplitude, 0,1 msec Impulsdauer) am Beginn der Inspiration und steigerte sich kontinuierlich bis auf 100 Hz am Ende der Inspiration, um im Verlauf der Expiration wieder auf 50 Hz abzufallen. Beachte die Aktivierung der EM und die expiratorische Verschiebung der Atemlage mit vergrößertem Atemzugvolumen.

Aktivierung der expiratorischen Atemmuskeln ausgelöst, die bei gleichzeitiger Carotissinusnerven-Stimulation erheblich verstärkt wird (● **Abb. 4c, 5b**, rechte Bildhälfte). Durch die aktive Expiration wird die Atemlage deutlich in Richtung Residualvolumen verschoben und das Atemzugvolumen vergrößert.

Einfluss der Vagusstimulation auf den arteriellen Blutdruck und die Herzfrequenz

Stimulationen des afferenten Vagus mit der gewählten Reizstärke bewirken nur leichte Abnahmen des systolischen und diastolischen arteriellen Blutdruckes (< 10 mm Hg) und der Herzfrequenz (< 15 Schläge/min). Höhere Reizstärken (> 200 mA oder > 0,5 ms) rufen hingegen deutliche Bradykardien, verbunden mit Abnahmen des systolischen und diastolischen Blutdruckes, hervor. Diese stärkeren Herz-Kreislaufreaktionen waren mit einer unregelmäßigen, mit Seufzern durchsetzten Atmung verbunden, die durch Anpassung der Reizparameter vermieden wurde.

Diskussion

Das Zusammenwirken der Aktivität von Chemorezeptorafferenzen mit der Volumen- und Strömungsinformation von tracheopulmonalen Dehnungsrezeptoren stellt den zentralen Einstellmechanismus der Atemrhythmogenese und der respiratorischen Moto-Aktivität dar. Ein erhöhter chemischer Atemantrieb durch Inhalation eines Gasgemisches mit erhöhtem CO_2 -Partialdruck oder erniedrigtem O_2 -Partialdruck sowie die elektrische Stimulation eines Carotissinusnerven oder der chemosensiblen Areale auf der ventralen Medulla oblongata führen zur alveolaren Ventilationssteigerung, die im Wesentlichen auf einem vergrößerten Atemzugvolumen und weniger auf der Atemfrequenzerhöhung beruht. Dabei wird die Aktivität inspiratorischer wirksamer Atemmuskeln in der Inspiration erhöht und die Ausatmung durch die expiratorischen Muskeln unterstützt.

Der Beitrag der langsam adaptierenden (LAR) tracheopulmonalen Dehnungsrezeptoren an diesem Mechanismus wird durch die Durchführung einer bilateralen Vagotomie bei erhöhtem Atemantrieb verdeutlicht: es kommt zu einer drastischen Verminderung der expiratorischen Muskelaktivität bei gleichzeitiger

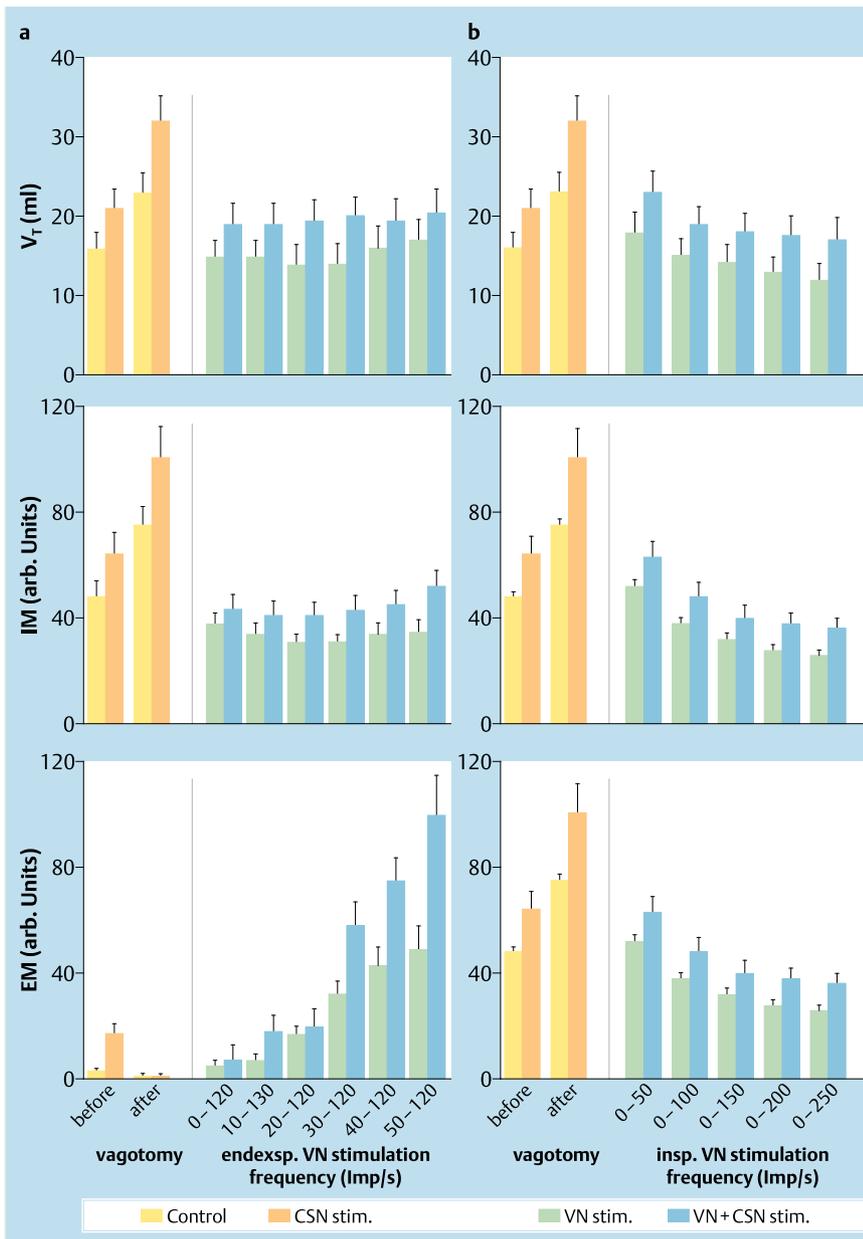


Abb. 5 a Basalwerte (Control) und Effekte der CSN-Stimulation (CSN sim.) auf das Atemzugvolumen (V_T), die Amplitude der N. phrenikus-Aktivität (IM) und der Aktivität der expiratorischen Abdominalmuskulatur (EM) vor (linke Bildhälfte) und nach bilateraler Vagotomie (rechte Bildhälfte). Auf der rechten Bildseite wird das Ergebnis der elektrischen Vagusreizung (VN-stim.) mit verschiedenen endexpiratorischen Reizfrequenzen (0, 10, 20, 30, 40 Hz) bei jeweils 120 Hz endinspiratorischer Reizfrequenz dargestellt, und daneben wird jeweils die Wirkung der Vagusreizung in Kombination mit der CSN-Stimulation (VN+CSN-stim.) zur Simulation einer behinderten Expiration gezeigt. b Basalwerte (Control) und Effekte der CSN-Stimulation (CSN-stim.) auf das Atemzugvolumen (V_T), die Amplitude der N. phrenikus-Aktivität (PN) und der Aktivität der expiratorischen Abdominalmuskulatur (EM) vor und nach bilateraler Vagotomie (linke Bildhälfte). Auf der rechten Bildhälfte wird das Ergebnis der elektrischen Vagusreizung (VN-stim.) mit ansteigenden endinspiratorischen Reizfrequenzen (50, 100, 150, 200 Hz) bei 1–5 Hz endexpiratorischer Reizfrequenz dargestellt und daneben jeweils die Wirkung der Vagusreizung in Kombination mit CSN-Stimulation (VN+CSN-stim.) gezeigt.

Erhöhung der inspiratorischen Muskelaktivität, die eine Vergrößerung des Atemzugvolumens mit einer Verschiebung der Atemlage in inspiratorischer Richtung, also in Richtung der totalen Lungkapazität zur Folge hat. Unter den Bedingungen eines erhöhten chemischen Atemreizes wird eine deutliche und signifikante Erhöhung der Atemarbeit nach Vagotomie gezeigt, die aufgewendet werden muss, um eine vergleichbare Ventilation zu erreichen, wie unter nicht-vagotomierten Bedingungen (● **Abb. 3**). Eine erhöhte Lungenblähung wirkt sich ungünstig auf die Funktion des Zwerchfells und, wenn auch weniger deutlich, auch auf die der Interkostalmuskeln aus. Mit der Methode der frequenzmodulierten elektrischen Stimulation der afferenten Nn. vagi mit Impulsen, die vornehmlich die vagalen Fasern mit dem größten Durchmesser, also die LAR erfassen, konnten die Kontrollgrößen der Atmungsparameter wieder hergestellt werden. Diese Befunde unterstreichen die Bedeutung der im N. vagus verlaufenden Lungendehnungsrezeptor-Informationen für die Atmung Lungengesunder. Wenig bekannt sind die Pathomechanismen für Patienten mit Exazerbation einer COPD, bei

denen die Bronchokonstriktion zur Erhöhung des Lungenvolumens (Volumen pulmonum auctum) führt, oder Patienten mit der obstruktiven Form der Schlafapnoe, bei denen es durch extrathorakale Stenosen zu Behinderungen der Inspiration und/oder der Expiration kommt [10–12,23]. Lediglich Ninane u. Mitarb. konnten bei einem Teil ihrer Patienten mit COPD eine expiratorische Aktivierung der schrägen Bauchmuskulatur zeigen, die mit dem Grad der Atemwegsobstruktion korrelierte [24].

Schon die inzwischen historischen Untersuchungen von Hering und Breuer [25] und später von Wyss [26] konnten zeigen, dass die Ausschaltung von Lungendehnungsrezeptoren durch bilaterale Vagotomie zur Vergrößerung des Atemzugvolumens mit Abnahme der Atemfrequenz führt. Die Ventilation bleibt dabei nahezu unverändert. Die Inspiration als aktiver Vorgang beruht auf der Kontraktion des Zwerchfells und der inspiratorischen Interkostalmuskulatur. Die Expiration unter Ruhebedingungen ist jedoch ein passiver Vorgang, der auf der Eigenelastizität von Lunge und Thoraxwänden besteht. Erst bei erhöhtem Ateman-

trieb wird die Expiration durch die Aktivierung der expiratorischen Muskeln unterstützt.

Nach bilateraler Vagotomie ist die Aktivität der inspiratorischen Atemmuskeln vergrößert und verlängert. Der Effekt der bilateralen Vagotomie konnte durch Stimulation eines zentralen Vagusstumpfes im Frequenzbereich von 1–5 Hz während endexpiratorischer Reizung und 80–120 Hz in der endinspiratorischen Phase aufgehoben werden. Dieser Frequenzbereich entspricht dem Entladungsverhalten langsam adaptierender Lungendehnungsrezeptoren unter Ruhebedingungen [27,28] und wird auch von anderen Autoren für die elektrische Vagusstimulation angegeben [29–31]. Erhöhung der Reizstromstärke (Impulsamplitude oder -dauer) führt regelmäßig zu inspirationsfördernden Atemantworten (Seufzer), wie sie in typischer Weise bei Stimulation von schnell adaptierenden Lungendehnungsrezeptoren (RAR) mit geringerem Faserdurchmesser durch mechanische Reizung [7], sowie durch inhalierte Noxen oder bronchokonstriktorisch wirksamen Substanzen ausgelöst werden [18,32]. Darüber hinaus wird durch i. v. Gabe von Histamin oder von kontinuierlichem negativen Atemwegsdruck (CNAP) in narkotisierten spontan atmenden Katzen eine tonische Aktivität inspiratorisch wirksamen Nerven- und Muskelaktivität erzeugt, die über die gesamte Expirationsphase andauert (ETIA). Um zwischen den Reflexwirkungen der drei wesentlichen Typen von vagalen Afferenzen zu unterscheiden, wurden beide Nn. vagi auf verschiedenen Temperaturen zwischen 4 °C und 37 °C gekühlt. CNAP stimuliert RARs und hemmt SARs. Histamin wurde zur Stimulation von RARs appliziert und wurde kombiniert mit kontinuierlichem positiven Atemwegsdruck (CPAP) zur Stimulation von SARs. Die tonische expiratorische Aktivität wird im Diaphragma und in der parasternalen IM durch beide Reize, Histamin und CNAP ausgelöst. Kühlung der Nn. vagi auf Temperaturen unter 14 °C unterdrückt die Aktivität der LAR und verstärkt die Wirkung der SAR und damit die tonische inspiratorische Aktivität in der Ausatmungsphase. Nach Vagotomie konnte weder Histamin noch CNAP eine ETIA auslösen.

Auch die Stimulation von marklosen vagalen Afferenzen, wie die der J-Rezeptoren können weitgehend ausgeschlossen werden, da sie typischerweise eine hochfrequente flache Atmung hervorrufen [1]. Durch Anpassung der Reizparameter konnten diese Atemmuster vermieden werden.

Die Untersuchungen von Meessen und Mitarb. an der Katze zeigen, dass die tonische Aktivität inspiratorisch wirksamer Nerven und Muskeln in der Expiration über einen vagalen Reflexkreis zustande kommt. Daran sind C-Fasern nicht beteiligt. Histamin-induzierte ETIA, beruht auf der Stimulation von RARs und wird durch SARs gehemmt. Mechanische Stimulation von RARs ist ein wirkungsvoller Reiz für die Induktion von ETIA. Dies lässt schließen, dass Hyperinflation bei akutem Asthma zumindest teilweise auf ETIA durch eine Imbalance zwischen SAR- und RAR-Aktivität ausgelöst wird. Auch beim Menschen bewirkt Histamin eine ETIA, verbunden mit einer akuten Lungenblähung [33].

Die inhalative Applikation topisch wirksamer Anticholinergika, wie Thiotropiumbromid, senkt den Tonus der glatten Bronchialmuskulatur und kann damit einer Stimulation von RARs wirkungsvoll entgegenwirken und ein Ungleichgewicht von LAR- und RAR-Aktivierung verhindern. Damit wird eine akute Lun-

genüberblähung wirkungsvoll vermindert, indem die tonische Aktivierung der inspiratorischen Muskulatur unterbleibt. Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung haben unter dem Schutz von Anticholinergika weniger Dyspnoe und ein gesteigertes körperliches Leistungsvermögen [34]. Inwieweit RARs in der Bronchialschleimhaut durch Anticholinergika direkt beeinflusst werden, ist weiterhin unklar. Während CO₂-Inhalation oder Carotissinusnerven-Stimulation ist die Aktivität der inspiratorischen Muskeln ohne Volumenrückmeldung durch die Lungendehnungsrezeptoren wesentlich gesteigert. Die Folge ist eine gesteigerte Ventilation nach Wegfall der inspirationshemmenden Wirkung der LAR [35,36]. Die Reizantwort der expiratorischen Muskulatur ist unter diesen Bedingungen drastisch vermindert, und das Atemzugvolumen wird fast ausschließlich in inspiratorischer Richtung gesteigert. Bereits bei der Ruheventilation bewirkt die Vagotomie eine erhöhte Atemarbeit [36]. Bei sehr starkem Atemantrieb ist die Ventilationsantwort nach Vagotomie jedoch vermindert. Die hier vorgestellten Ergebnisse deuten darauf hin, dass dies durch die verminderte Aktivität expiratorischer Muskeln bedingt ist [13]. Aufgabe der LAR ist es, bei erhöhtem Atemantrieb eine Verteilung der Atemmuskulararbeit auf die inspiratorischen und expiratorischen Atemmuskeln zu bewirken. Damit wird die Atemlage auf der Ruhe-Dehnungskurve von Lunge und Thorax weniger in Richtung Totaler Lungkapazität verschoben als nach Vagotomie.

Bei Simulation einer gesteigerten Einatemtiefe durch Erhöhung der endinspiratorischen Reizfrequenz wird die Inspiration vorzeitig abgebrochen, und das Atemzugvolumen wird kleiner als bei intakten Nn. vagi gefunden. Trotz erhöhter Atemfrequenz wird die Ventilation vermindert. Die Steilheit der integrierten inspiratorischen Muskelaktivität wird dabei nicht wesentlich verändert. Ableitungsuntersuchungen an respiratorischen Neuronen von von Euler u. Mitarb. zeigen, dass die LAR die Einatmung volumenabhängig beenden, indem sie die Terminierung der Aktivität inspiratorischer Neurone einleiten [7].

Eine Steigerung der endexpiratorischen Atemlage oder aber eine inspiratorische Verschiebung der Atemlage ist von größter pathophysiologischer Bedeutung im Hinblick auf eine beginnende Atemwegsobstruktion oder für die Entwicklung eines Lungenemphysems. Die Simulation eines gesteigerten intrathorakalen Gasvolumens durch die elektrische Stimulation von Lungendehnungsrezeptoren bewirkt einerseits eine Aktivierung der expiratorischen Atemmuskeln und führt damit zu einer aktiven Expiration bis zum funktionellen Residualvolumen. Die LAR wirken auf diese Weise einer Steigerung des intrathorakalen Gasvolumens entgegen.

In der Literatur wurde bisher lediglich eine Verlängerung der Ausatmung ohne aktive Expiration beschrieben [37,38]. Dabei ging man von einer Hemmung der inspiratorischen Mechanismen aus, die dem Zeitintegral des expirierten Volumens entsprach [39]. Bekannt ist jedoch [40,41], dass die langsam adaptierenden Lungendehnungsrezeptoren expiratorische Neurone des Nucleus retroambiguus hemmen, wenn der Atemwegswiderstand in der Expiration erhöht ist; bei Verschiebung der Atemlage in inspiratorischer Richtung bewirken die LAR eine Aktivierung expiratorischer Neurone. Mit der vorliegenden Untersuchung zeigen wir, dass es bei einer erhöhten expiratorischen Reizfrequenz im Nervus vagus zu einer Aktivierung der expiratorischen Muskeln kommt: dies deutet auf die Aktivierung expiratorischer Neurone, vermittelt durch eine erhöhte LAR-Aktivität in der zweiten Hälfte der Ausatmung oder Phase II der Expiration hin, in der keine Phrenikus-Aktivität besteht.

Zusammenfassung

Die durchgeführten Akutversuche zeigen unter erhöhtem Atemantrieb eine gesteigerte inspiratorische Moto-Aktivität und eine durch die expiratorischen Atemmuskeln unterstützte Ausatmung. Diese Beobachtung zeigt, dass langsam adaptierende Lungendehnungsrezeptoren dabei als Messfühler eines Servomechanismus für die Erhaltung der Atemlage nahe der funktionellen Residualkapazität wirken. Ihre Wirkung kann bei akuter Bronchokonstriktion durch die schnell adaptierenden Lungendehnungsrezeptoren überdeckt werden. Die elektrische Vagusreizung mit den hier gewählten Parametern verhindern eine inspiratorische Überblähung der Lungen und unterstützen die Expiration durch die Aktivierung der expiratorisch wirksamen Interkostal- und der schrägen Abdominalmuskulatur. Die Lungendehnungsrezeptoren bewirken weiterhin, dass das Atemzugvolumen bei erhöhtem Atemantrieb in in- und expiratorischer Richtung gesteigert wird und dass auf diese Weise die Atemmittellage nur wenig entlang der Ruhe-Dehnungskurve in Richtung der totalen Lungenkapazität verschoben wird. Dies minimiert die elastische Atemarbeit. Im Falle einer behinderten Expiration, durch Erhöhung der endexpiratorischen Vagusreizfrequenz simuliert, führen Lungendehnungsrezeptoren sowohl zur Aktivierung expiratorischer Muskeln als auch zu einer verlängerten Ausatemungszeit und unterstützen damit die Ausatmung. Bei arterieller Hyperkapnie oder Simulation von Hypoxie durch elektrische Carotissinusnerven-Reizung wird die expiratorische Muskelaktivität deutlich verstärkt.

Literatur

- 1 *Paintal AS*: Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiol Rev* 1973; 53: 159–227
- 2 *Sant' Ambrogio G*: Information raising from the tracheo-bronchial tree of mammals. *Physiol Rev* 1982; 62: 531–596
- 3 *Poon CS*: Organization of central pathways mediating the Hering-Breuer reflex and carotid chemo reflex. *Adv Exp Med Biol* 2004; 551: 95–100
- 4 *Rybiak IA, Shersova NA, Paton JF et al*: Modelling the ponto-medullary respiratory network. *Respir Physiol Neurobiol* 2004; 143: 307–319
- 5 *Song G, Poon CS*: Functional and structural models of pontine modulation of mechanoreceptor and chemoreceptor reflexes. *Respir Physiol Neurobiol* 2004; 143: 281–291
- 6 *Cohen MI*: Neurogenesis of the respiratory rhythm in the mammal. *Physiol Rev* 1979; 59: 1105–1173
- 7 *Euler C von*: On the pattern generator for the basic breathing rhythmicity. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1647–1659
- 8 *Rabbette PS, Stocks J*: Influence of volume dependency and timing of airway occlusions on the Hering-Breuer reflex in infants. *J Appl Physiol* 2005; 85 (6): 2033–2039
- 9 *Bonora M, Vizek M*: Role of vagal fibres in the hypoxia-induced increases in end expiratory lung volume and diaphragmatic activity. *J Appl Physiol* 1997; 83 (3): 700–706
- 10 *Duiverman ML, Eykern LA van, Vennik PW et al*: Reproducibility and responsiveness of a non-invasive EMG technique of the respiratory muscles in COPD patients and in healthy subjects. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1723–1729
- 11 *DeTroyer A, Leeper JB, McKenzie DK et al*: Neural drive to the diaphragm in patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1335–1340
- 12 *Maarsingh EJW, Eykern LA van, de Haan RJ et al*: Airflow limitation in asthmatic children assessed with a non-invasive EMG technique. *Respir Physiol Neurobiol* 2002; 133: 89–97
- 13 *Marek W, Holmer BH, Scheid P*: Die Einflüsse langsam adaptierender Lungendehnungsrezeptoren auf Inspiration und Expiration. *Atemw.-Lungenkrkh* 1984; 10: 337–340
- 14 *Marek W, Prabhakar NR, Loeschcke HH*: Electrical stimulation of arterial and central chemosensory afferents at different times in the respiratory cycle of the cat. I: Ventilatory responses. *Pflügers Arch* 1985; 403: 415–4121
- 15 *Marek W, Prabhakar NR, Loeschcke HH*: Electrical stimulation of arterial and central chemosensory afferents at different times in the respiratory cycle of the cat. II. Responses of respiratory muscles and their motor-nerves. *Pflügers Arch* 1985; 403: 422–428
- 16 *Tryfon S, Kontakiotis T, Mavrofridis E et al*: Hering-Breuer reflex in normal adults and in patients with chronic obstructive pulmonary disease and interstitial fibrosis. *Respiration* 2001; 68 (2): 140–144
- 17 *Younes M, Ostrowski M, Thompson W et al*: Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnoea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1181–1190
- 18 *Meessen NE, Grinten CP van der, Folgering H et al*: Histamine-induced end-tidal inspiratory activity and lung receptors in cats. *Eur Respir J* 1995; 8: 2094–2103
- 19 *Marek W, Mensing T, Krampe S et al*: Respiratorische und kardiovaskuläre Auswirkungen der Azetylcholinprovokation nach inhalativer Belastung mit verschiedenen Arbeitsstoffen – Untersuchungen am Kaninchen. *Pneumologie* 1996; 50: 342–349
- 20 *Schelegle ES, Green JF*: An overview of the anatomy and physiology of slowly adapting pulmonary stretch receptors. *Respir Physiol* 2001; 125 (1): 17–31
- 21 *Hollstien SB, Carl ML, Schelegle ES et al*: Role of vagal afferents in the control of abdominal expiratory muscle activity in the dog. *J Appl Physiol* 1991; 71 (5): 1795–1800
- 22 *Sachs L*: Anwendung statistischer Methoden. In: Sachs L (ed). *Ange wandte Statistik*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1992: 1–864
- 23 *DeTroyer A, Estenne M, Ninane V et al*: Transversus abdominis muscle function in humans. *J Appl Physiol* 1990; 68: 1010–1016
- 24 *Ninane V, Rypens F, Yernault JC et al*: Abdominal muscle use during breathing in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146 (1): 16–21
- 25 *Hering E, Breuer J*: Die Selbststeuerung der Atmung durch den Nervus vagus. *Sitzungsbericht Akad Wiss Wien* 1868; 57 (58): 672–909
- 26 *Wyss OAM*: Die nervöse Steuerung der Atmung. *Erg Physiol Biol Chem exp Pharmacol* 1964; 54: 1
- 27 *Adrian ED*: Afferent input in the vagus and their effect on respiration. *J Physiol* 1933; 79: 332–358
- 28 *Tamura G, Sakai K, Taniguchi Y*: Neurokinin A-induced bronchial hyperresponsiveness to methacholine in Japanese monkeys. *Tohoku J Exp Med* 1989; 159: 69–73
- 29 *D'Angelo E*: Mechanisms controlling inspiration studied by electrical vagal stimulations in rabbits. *Respir Physiol* 1985; 38: 185–292
- 30 *D'Angelo E*: Verification of a model for the mechanisms controlling expiratory duration under various conditions. *Respir Physiol* 1985; 59: 239–264
- 31 *Trenchard D*: Role of pulmonary stretch receptors during breathing in rabbits, cats, and dogs. *Respir Physiol* 1977; 29: 231–246
- 32 *Sellik H, Widdicombe JG*: Stimulation of lung irritant receptors by cigarette smoke, carbon dust and histamine aerosol. *J Appl Physiol* 1971; 31: 15–19
- 33 *Muller N, Bryan AC, Zamel N*: Tonic inspiratory muscle activity as a cause of hyperinflation in histamine induced asthma. *J Appl Physiol* 1980; 49: 869–874
- 34 *Verkindre C, Bart F, Aguilaniu B et al*: The effect of Tiotropium on hyperinflation and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2005; 482: 1–8
- 35 *Sheppard D, Thompson JE, Scypinski Duser D et al*: Toluene diisocyanate increases airway responsiveness to Substance P and decreases airway neutral endopeptidase. *J Clin Invest* 1988; 81: 1111–1115
- 36 *Richardson PS, Widdicombe JG*: The role of vagus nerve in the ventilatory response to hypercapnia and hypoxia in anaesthetized and unanaesthetized rabbits. *Respir Physiol* 1969; 7: 122–135
- 37 *Finkler JS, Iscoe S*: Control of breathing at elevated volumes in anesthetized cats. *J Appl Physiol* 1984; 56: 839–844
- 38 *Zuperku EJ, Hopp FA, Kampine JP*: Central integration of pulmonary stretch receptor input in the control of expiration. *J Appl Physiol* 1982; 52: 1296–1315
- 39 *Knox CK*: Characteristics of inflation and deflation reflexes during expiration in the cat. *J Neurophysiol* 1973; 36: 284–295
- 40 *Baker JrJP, Frazier DT, Hanley M et al*: Behaviour of expiratory neurons and chemical loading. *Respir Physiol* 1979; 36: 337–351
- 41 *Bianchi AL, Barillot JC*: Activity of respiratory neurons during reflexes from the lungs in cats. *Respir Physiol* 1975; 25: 335–352