

**SOLUNUM RİTMİNİN NÖROMODÜLASYONU
NEUROMODULATION OF RESPIRATORY RHYTHM**

Nazan Dolu¹ , Sacide YILDIZ²

¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZ

Solunum, neokorteks, serebellum, pons, medulla, spinal kord ve çeşitli diğer subkortikal bölgeleri içeren kompleks sinir ağları tarafından kontrol edilmektedir. Pre-Bötzinger kompleksi (preBötC), ventrolateral medulla içerisinde olup solunum ritminin oluşturulmasında önemli yer almaktadır. Solunum ritminin kontrolünde başlıca nöromodülatörler rol oynamaktadır. Son yıllarda, solunum üzerine etki gösteren yeni nöromodülatörlerin bulunması ile solunumun kontrolü daha iyi anlaşılmaktadır. Asetilkolin, Noradrenalin, Serotonin, P Maddesi, Dopamin, Kolesistokinin, Tirotropin Salgılatıcı Hormon, Somatostatin, Histamin ve Opioidler solunum ritminin kontrolünde yer alan başlıca nöromodülatörlerdir.

Bu derlemede, preBötzinger kompleksi, inspirasyon nöronlarının aktivasyonu ve inhibisyonunda görev alan temel nöromodülatör yollar ve etkileri ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Solunum kontrolü, solunum ritmi, pre-BötC, nöromodülasyon

GİRİŞ

Solunum doğumla başlar ve ömür boyu sürer. Konuşma, öksürme, hapsirme gibi havayolu refleksleri, yer değiştirme gibi solunum kaslarını ve akciğerleri etkileyen hareketler, hava akımı meydana getiren durumlar, vücut pH'ını, oksijen ve karbondioksit parsiyel basınçlarını değiştirebilen süreçler vb. Bütün bu durumlarda solunumun stabil kalmasına çalışılır. Bu düzenlemelerde, nöronal kontrol çok önemlidir (1).

Solunumun düzenlenmesi 3 aşamada gerçekleşmektedir.

Ritmisite: Solunumun ritmi nasıl ve nerede düzenleniyor? Solunum gibi ritmik hareketler temel ve kompleks davranışlardır. Memelilerde solunum ritminin oluşumunda rol oynayan mekanizmalar özellikle deneysel araştırmalarla anlaşılabilir.

ABSTRACT

Breathing is controlled by a complicated network involving areas in the neocortex, cerebellum, pons, medulla, spinal cord, and various other subcortical regions. The pre-Bötzinger complex that located within the ventrolateral medulla has an important effect in generating of respiratory rhythm. Neuromodulators act a key role in the control of respiratory rhythm. In recent years, with finding new neuromodulators which show effects on breathing, control of breathing is understood well. Acetylcholine, Noradrenaline, Serotonin, Substans P, Dopamine, Cholecystokinin, Thyrotropin-Releasing Hormone, Somatostatin, Histamine and Opioids are mainly neuromodulators which appear in the control of the respiratory rhythm.

In this review, pre-Bötzinger Complex, main neuromodulator pathways which participate activation and inhibition of inspiratory neurons are handled.

Keywords: Respiratory control, respiratory rhythm, pre-BötC, neuromodulation

Plastisite: Solunumda uzun süreli değişimlerin altında yatan mekanizmalar ve karakteristikleri nelerdir? Solunum yollarında enfeksiyon, çevresel koşulların değişimi (deniz seviyesinden yüksek irtifaya çıkmak, göğüs duvarı ve akciğerlerin yaşla beraber gelişimi, kilo değişiklikleri, hamilelik) gibi durumlarda, kan gazlarının dengesini sürdürebilmek için, solunumsal motor çıktılarda uyum sağlanması gerekmektedir.

Kemosensitivite: Solunumun düzenlenmesinde rol alan CO₂ ve pH gibi değişkenler nasıl ve nerede algılanır? Kritik duysal bilgiler, CO₂ ve pH değişikliklerinden beyni korumak için solunumu ve ritmini düzenlemek için sinaptik bağlantıları etkileyen CO₂'e duyarlı santral kemoreseptörlerle sağlanır. Beyindeki nöronlar, CO₂/pH, osmolarite ve sıcaklık gibi lokal çevresel değişikliklere duyarlıdır. Santral kemoreseptörler, SSS çevresel

duysal feedback sistemleri için mükemmel bir modeldir.

SOLUNUMUN MERKEZİ DENETLENMESİ

Solunumun istemli ve otomatik denetimi iki farklı sinirsel mekanizma ile düzenlenmektedir.

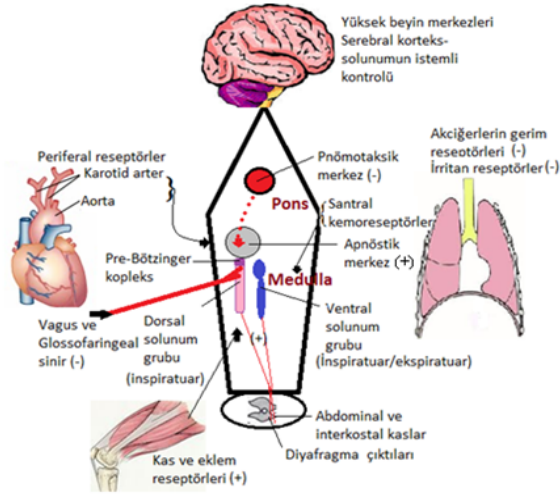
1. İstemli denetim:

Solunumun istemli denetimi serebral korteksten gerçekleşir. Kortikospinal yollar aracılığı ile respiratuar motor nöronlara uyarılar gitmektedir.

2. Otomatik denetim:

Otomatik sistem medulla ve pons'tadır. Bu sistemden respiratuar motor nöronlara giden efferent çıktılar omurilikte lateral ve ventral kortikospinal yollar arasındaki ak cevherde bulunur. Soluk almayı sağlayan (inspirasyon) sinir lifleri, C5 ile C5 arasındaki ön boynuzlarda bulunan frenik motor nöronlar ve torasik omurilik boyunca ön boynuzlardaki dış interkostal motor nöronlar üzerinde birleşirler. Soluk verme ile ilgili olan lifler temel olarak torakal omurilikteki iç interkostal motor nöronlar üzerinde birleşirler.

Beyin sapında medulla oblongata ve pons'taki nöronların ritmik ateşlenmesi, otomatik solunumu meydana getirir. Medulla oblongata bulunan nöronlar iki tiptir. Soluk alma sırasında ateşlenenler (I nöronları) ve soluk verme sırasında ateşlenenler (E nöronları). Sakin solunum sırasında I nöronları aktif, E nöronları ise sessizdir. Medulla oblongatada bulunan solunumla ilgili alana solunum merkezi denir. Otomatik solunumdan sorumlu olan, solunum düzenini denetleyen jeneratörün ana yapıtaşları burada yerleşmiştir (Şekil 1). Beyin sapı ponsun alt sınırından kesildiğinde, solunum kendiliğinden sürmektedir.



Şekil 1. Solunumun kontrolünde görevli mekanizmalar

Medulla oblongatada 2 grup solunum nöronu tanımlanmıştır.

Dorsal grup nöronlar (DSN): Nükleus traktus solitarius (nTS) içinde ve yakınında yer alırlar. Temel olarak I nöronlarından oluşmaktadır ve bazı nöronlar frenik motor nöronlara tek kavşaklı olarak uzanırlar. Afferentlerini, havayolları, karotid ve aortik cisimlerden alırlar.

Ventral grup nöronlar (VTN): Ventrolateral medullada ambiguus ve retroambiguus çekirdekleri boyunca uza-

nan uzun bir nöron sütunudur. Kaudal ucunda E, orta kısımda I ve rostral ucunda E nöronları bulunur (2).

Apnöstik merkez

Alt pons'ta lokalizedir. Normal solunumda DSN'nı devamlı uyarırlar, 2 sn süreyle soluk alma şiddetini arttırmaya yardım ederler. 2 sn sonunda pnömotaksik merkeze gelen uyarılar apnöstik merkezi sustururlar. Eğer pnömotaksik merkez apnöstik merkezi inhibe etmezse inspirasyon sonlanmaz, inspirasyondan ekspirasyona geçiş zorlaşır.

Pnömotaksik merkez

Ponsun üst ön kısmında bulunur. Esas görevi, inspirasyonun erken sonlanmasını sağlamak için apnöstik merkezi susturmaktır. Hem pasif hem de aktif solunumu kolaylaştırır. Yoğun araştırmalara rağmen, ritmik solunum oluşumundan sorumlu mekanizma henüz tam aydınlatılmamıştır.

SOLUNUM RİTMİNDEN SORUMLU BEYİN BÖLGELERİ

Ritmisite ile ilgili iki hipotez öne sürülmüştür (3).

(i) PreBöttinger kompleksi (preBötC) solunum ritminin oluşumunda birinci derecede önemli bölgedir.

(ii) Preinspiratuar deşarj üreten nöronlar (Pre-İ) ve diğerleri. Voltaj bağımlı pace-maker özellikleri ile solunum ritminin oluşumunda rol alırlar.

PreBöttinger kompleksi (preBötC)

PreBötC nöronları, sinaptik inputun yokluğunda dahi periyodik olarak uyarı ürettiklerinden, otonom aksiyon potansiyeli (AP) önder odakları olarak isimlendirilirler. Bu nöronlar, ambiguus çekirdeği ile lateral retiküler çekirdek arasındaki bir alan olan Pre-Böttinger kompleksinde yer almaktadırlar (4,5). Ritmik olarak ateşlenmekte ve frenik motor nöronların ritmik ateşlenmesini sağlamaktadırlar. Pre-Böttinger kompleksi ile frenik motor nöron arasında yapılan kesilerde, bu ritmik ateşleme ortadan kalkmaktadır (6,7). Bu nedenle bu nöronların solunum ritmini oluşturan jeneratörler olduğu bildirilmektedir. Pre-Böttinger kompleksindeki nöronlar, özelleşmiş sinaptik ve iç membran özellikleri ile sürekli olarak nöromodülatörlerin kontrolü altındadırlar. Böylece, solunum aktivitelerinin farklı tipleri arasındaki geçişleri sağladıkları gibi, solunum aktivitesinin genlik ve frekansını farklı şekilde düzenleyebilirler.

Nörokinin 1 reseptörlerini (NK1R), substans P reseptörü ifade eden nöronların varlıkları, preBötC'nin yerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. NK1'ler kemirgenlerin ventrolateral solunum bölgelerinde bulunmaktadır ve preBötC NK1R'leri, birlikte meydana gelen nörotansmitterlere göre uyarıcı olarak kabul edilir (8).

Preproenkefalin (PPE), NK1R'lerini rostrokaudal olarak 2 gruba böler. PPE(+) olanlar daha kaudal ve bulbospinaldedir, PPE(-) nöronlar rostral ve proprio bulbarıdadır (9). Bulbospinal solunum nöronlarının ritmojeneze katılmadığı, PreBötC'deki proprio bulbar nöronların içerdiği NK1R'lerin ritmisitesinden sorumlu olduğu genel görüşü hâkimdir (10).

Solunum ritminin oluşumunda rol alan diğer beyin bölgeleri

Preinspiratuar deşarj üreten nöronlar (Pre-İ), Pre BötC bölgesinin solunum düzenlenmesinde tek merkez olmadığını göstermesi açısından önemlidirler (10). Pre-İ nöronlar, pacemaker benzeri özelliklere sahiptirler ve çoğunlukla preBötC'nin rostral ve ventralinde, medulla-

da bulunmaktadır (11-13).

Pre-İ nöronlar, preBötC'deki nöronlardan, opiatlara duyarlı olmaları ile ayrılırlar (14). PreBötC'deki nöronlar ise opiat duyarlıdır (8, 14).

Yapılan *in vivo* çalışmalarda, opiatlar inspiratuar motor aktiviteye sebep olabilirken, ekspiratuar aktiviteye neden olmazlar (15,16). Bu bulgu, preBötC'nin inspiratuar aktiviteyi, pre-İ nöronların da ekspiratuar aktiviteyi gerçekleştirdiğini desteklemektedir (17).

Subtalamik nükleus, nükleus basalis, serebellum, lokus sereleus, ventral tegmentum bölgesi ve substantia nigra da solunum ritminin oluşumunda rol alan nöronlar bulunmaktadır. Düzenleme koşullarına bağlı olarak, bu nöronlarda aynı anda ateşleme oluşabilmektedir.

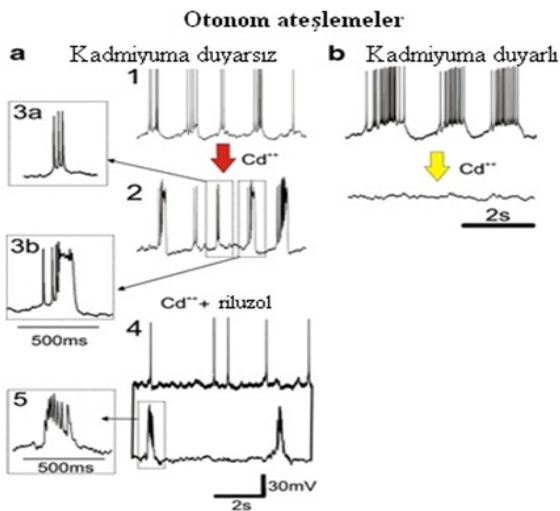
SOLUNUM AĞINDAKİ ATEŞLEMELERDE HÜCRESEL MEKANİZMALAR

Otonom olarak aktive olan nöronlarda, aktivite özelliği; zayıf, düzensiz 'spike'lar ya da düzenli ateşlemeler olarak değişebilmektedir. Aktivite özelliğindeki değişiklik, iyon kanalı çeşitliliği ve içeri-dışarı akımlar arasındaki dengelerle açıklanmaktadır.

Önder odaklar, kadmiyumla bloke olup olmamalarına göre 2'ye ayrılırlar. Kadmiyuma duyarlı önder odak nöronları [cadmium-insensitive pacemaker neurons (Cd-I)], genel kalsiyum kanal antagonisti olan kadmiyum ile bütün voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının bloke edilmesini takiben ateşlemeye devam ederler.

Kadmiyuma duyarlı önder odak nöronları ise [cadmium-sensitive (Cd-S) pacemaker neurons] solunum ağında, kadmiyumla, ateşlemenin durduğu nöronlardır. Kadmiyuma duyarlı ve duyarlı ateşlemeye neden olan iç akımlar, farklı voltaj bağımlı özelliklere sahiptirler. Cd-I nöronlarındaki ateşlemeler, kalıcı sodyum akımları aracılığı ile olurken, Cd-S nöronlarındaki ateşlemelerin kalsiyumla aktive olan non-spesifik katyon akımları (ICAN) ile oluştuğuna dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. Cd-I ve Cd-S farklı nörotransmitterler tarafından düzenlenerek solunum ritmi oluşumunda farklı rol oynarlar (Şekil 2), (18).

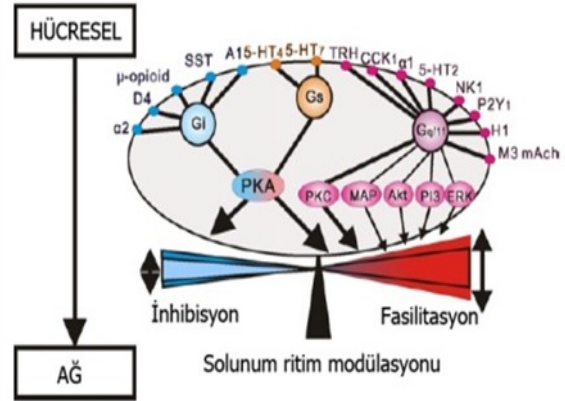
Şekil 2. Kadmiyuma duyarlı ve duyarlı önder odak nöronlarındaki otonom ateşleme değişiklikleri (18).



SOLUNUM ÖNDER ODAK NÖROMODÜLATÖRLERİ

Solunum önder odakları, noradrenalin (NA), serotonin (5-HT), asetilkolin (ACh) ve substans P (SP) gibi biogenik aminler ve peptidler tarafından devamlı olarak düzenlenmektedir. Bu nörotransmitterlerin etkileri reseptörler aracılığıyla. Önder odak özelliklerinin değişimi ile soluk frekansını ve genliğini düzenlerler. Böylece solunum ritminin kontrolünde önemli rol oynarlar. Aşağıda solunum ritminin düzenlenmesinde görev alan nöromodülatörler sunulmuştur (Şekil 3), (19).

Şekil 3. Solunum ritminin modülasyonunda görev yapan



nöromodülatörler (19).

Noradrenalin:

Ek bilgi: Beyindeki solunum ve solunum dışı görevleri olan noradrejik nöronlar, pons (A5-ventrolateral pons, A6-locus ceruleus) ve medullada (A1,A2 bölgeleri) bulunmaktadır (Tablo I). Merkezi sinir sisteminin NA projeksiyonlarının %50'si ön beyin, beyincik, beyin sapı ve spinal cord tarafından yönetilen A6'dan köken aldığı tahmin edilmektedir (20).

Pre-inspiratuar nöronlarda direk olarak alfa-1 noradrejik reseptörler aracılığıyla eksitasyon ve alfa-2 noradrejik reseptörler ile inhibisyon meydana gelir (21). Önder odak nöronlarındaki ateşlemede, noradrenalin Cd-I ve Cd-S nöronlarında ateşleme ve aksiyon potansiyeli oluşumunu sağlar (Tablo II).

Ponsta A5 bölgesinin solunum aktivitesi üzerine inhibitör etkisi varken, ponsda *locus coeruleus* bölgesi (A4) muhtemelen α -1 adrenerjik reseptörleri aracılığıyla aktive olur. Aslında pons bölgesinin enine kesitlerine endojenik olarak uygulanan α -1 agonistler frekans artışına sebep olmuştur (22). Fakat α -1 reseptörlerinin antagonistleri medullar kesitlerde spontan ritmin aktivitesini değiştirmemiştir.

Tablo I. Beyindeki noradrenerjik hücre grupları

Beyindeki noradrenerjik hücre grupları
A1: meduller retiküler formasyonun lateral retiküler nükleusu civarındaki hücre gruplarıdır. C1 adrenerjik hücre grubu ile ventrolateral medullada bağlantı kurarlar.
A2: medullada vagus sinirinin dorsal motor nükleusu çevresindedir.
A4: 4. Ventrikül üzerinde, <i>lokus sereleusla</i> (A6) birleşmiştir.
A5: pontin tegmentumda, superior olivar kompleks civarındadır
A6: lokus sereleusda, Nissl lekesi olarak isimlendirilir.
A6c: nükleus subsereleusda.
A7: Pontin retiküler formasyonda
Acg: Trohlear nükleus seviyesinde, ortabeynin santral gri bölgesinde
Bazı noradrenerjik nöronlar locus ceruleusda yerleşmişlerdir ve asetilkolin içermektedirler

Tablo II. Önder odaktaki kadmiyuma duyarlı ve kadmiyuma duyarlı nöronlardaki NA'nin etkileri

Cd-I nöronlar	Cd-S nöronlar
Non-spesifik katyon akımları (ICAN) ile ateşleme frekansını etkilerler, ateşlemeyi uyarırlar ve CI nöronlarını depolarize ederler. Diğer bir deyişle ICAN aktivasyonu frekans üzerine etkilemektedir.	Depolarizan potansiyelin ateşleme genliğini arttırmırlar. CI önder odaktaki durumlarının tersine, CS pacemakerlerinde ateşleme frekansını etkilemezler.

Cd-I (kadmiyuma duyarlı), Cd-S (kadmiyuma duyarlı)

NA, Cd-S nöronlarında kalsiyum aktiflenen non-selektif katyon akımlarını arttırmaktadır. (23).

Serotonin (5-HT): 5-HT solunum aktivitesinin modülasyonunda temel rol oynamaktadır. Omurgalıların beyin sapında, 5-HT nöronları olarak tarif edilen B1-B3 ve B4-B7 grupları olmak üzere iki grup tanımlanmıştır. Serotonerjik nöronlar kaudalden rostral eksende olan B1'den B9'a kadar numaralandırılan çekirdekleri içerir. Bu çekirdekler aynı zamanda rafe pallidus (B1), rafe obskurus (B') ve rafe magnus olarak da adlandırılabilir (24). Rafe magnus, pallidus ve obskurus içeren medullar rafe'nin solunum kontrolüyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Serotonerjik etkiler ekzojen olarak 5-HT uygulanarak ya da endojen olarak 5-HT seviyeleri değiştirilerek araştırılmıştır (25). 5-HT, 5-HT_{1,2,3,4} ve 5-HT₇ aracılığıyla solunum sistemine etki gösterirler (26-30).

5-HT_{1A} (inhibitör) reseptörlerine bağlanarak Gi/0 ile bağlantı kurarlar, adenil siklazı inhibe ederler ve K iletimini arttırmırlar. Böylece önder odak aktivitesini ortadan kaldırırlar. Son yıllarda gerçekleştirilen in vivo çalışma

larda, 8-hidroksi-2-(di-n-propilamino) tetralin (8-OH-DPAT, 5-HT_{1A} reseptör agonisti) uygulandıktan sonra solunumu kolaylaştırıcı etkisi göstermiştir (31).

5-HT_{2A} (eksitator) reseptörleri aracılı aktivasyonda, CI pacemaker nöronlarının ateşleme frekansı artarken (28, 32, 33), CS pacemaker nöronlarında depolarizasyon potansiyelinin genliğinde artış meydana gelir (28). 5-HT_{2A} aracılı etkilerin, Gq/11 üzerinden protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ile hücreler arası Ca²⁺ mobilize ederek ve/veya voltaj bağımlı K kanallarını bloklayarak

oluşturduğu bildirilmiştir (34). Diğer taraftan, 5-HT_{2A} reseptörlerinin blokajı (ketanserin ya da piperidine ile) CI pacemaker nöronlarının ateşleme özelliklerini ortadan kaldırmıştır ve ağız düzensizliği artmıştır (28, 31, 33). Bras ve ark, 5-HT'in solunum ağının gelişimi için gerekli olduğunu, MAO-A eksik farelerde 5-HT fazlalığının veya yabancı tiplerde 5-HT_{2A} reseptörlerine bağlanmanın, solunum ağının bağlantılarını değiştirdiğini göstermişlerdir (35). 5-HT_{2C}'de eksitator etki göstermekle birlikte etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

5-HT₃ reseptörleri iyonotropiktir ve katyonları iletirler. 5-HT₄ ve 5-HT₇ reseptörleri Gs ile ilişkilidir, AC'yi arttırmırlar, protein kinaz A'yı (PKA), K kanalını baskılar ya da Ih akımlarını aktive ediyor gibi görünürler(36).

5-HT_{4A} ve 5-HT₇ reseptörlerinin de etkileri tam belirlenmemiştir. 5-HT₄ ve 5-HT₇, uyarılabilirliğin arttığı ve fentanil verilmesini takiben solunum baskılamasını tersine çevirdiği gösterilmiştir (29).

Substans P (SP): Rafe magnusun benzer nöronları 5-HT ve SP maddesi içermektedir. Fakat SP maddesi aynı zamanda NTS nöronlarında, nükleus ambiguusta, vagusun dorsal motor nöronlarında ve hypoglossal nükleusta bulunmaktadır. Tüm bu alanlar pre-BötC ilişkilidir ya da uyarı alır. Pre-BötC içinde, P maddesi özellikle glutamat ile birlikte lokalize olmuştur, fakat daha az seviyede GABA ile de bulunmaktadır.

SP, in vitro ve in vivo solunum ritminin stabilizasyonunda kritik rol oynamaktadır. Solunum frekansını aktive ederler. Hücresel seviyede, AP oluşturan önder odak nöronlarını yavaş olarak depolarize eder ve intrinsik

ateşleme hızlarını artırır. CS önder odaklarında ateşlemeyi aktive ederler ve süreyi uzatırlar. Aynı zamanda CI önder odaklarında da ateşleme genliği, frekans ve süreyi artırır.

SP, üç ana reseptör ile bağlantı kurar: nörokinin 1 (NK1), NK2 ve NK3 reseptörleri (37). NK1 reseptörünün immuno boyaması pre-BötC bölgesinin belirteci olarak kullanılmaktadır ve aktivitesi uyarıcı etki gösterir (8). SP'nin NK1 reseptörleri üzerinden Gq/11 proteini ile birleşerek fosfolipaz C'yi aktive ettiği ve Na, Ca, K kanallarının yanı sıra belki de bilinmeyen katyon kanallarını (38) düzenlediği gösterilmiştir. Son zamanlarda, bu mekanizmanın geçici reseptör protein kanallarının [transient receptor protein canonical channels (TRPCs)] aktivasyonu ile olduğu düşünülmektedir. TRPCs kanallarının 28 farklı tipi tanımlanmıştır. TRPC kanalları monovalent (K⁺, Na⁺, NH₄⁺, Rb⁺, Cs⁺) ve divalent katyonlara (Mg²⁺, Mn²⁺) non-selektif geçirendirler ve fosfolipaz C'yi aktive ederler.

CS nöronlarında ICAN'lar aracılığı ile etkilerler. Çünkü solunum nöronlarında SP aracılıklı etkiler ICAN antagonisti (flufenamik asit) ile geri döndürülürken, INaP antagonistleri (riluzole) etkili olmamaktadır. INaP, inaktive olmayan, düşük voltajla aktive olan kalıcı Na⁺ akımları (the non-inactivating low-voltage activated persistent Na⁺ currents) ile otonom AP ve ateşlemelerin oluşumundan sorumludurlar.

NA benzeri olarak, SP'ler solunum nöronlarında ICAN'lar yoluyla etkiler ve otonomik spiking, ateşleme ve sinaptik mekanizmalar arasındaki dengeyi değiştirebilirler (37).

Asetilkolin (Ach): Asetilkolin beyinde yoğun olarak ventral periaqueductal gri cevherde (vPAG), vagusun dorsal motor nöronlarında bulunmaktadır. Reseptör tiplerine göre yerleşimleri ise; asetilkolinerjik nöronların muskarinik özellikte olanları, orta beyin, pons, medullada; nikotinik olanları, substantia nigra, lokus sereleus, septumda, hem muskarinik hem de nikotinik olanları ise korpus striatum, serebral korteks, hipokampus, talamus, hipotalamus ve serebellumda bulunmaktadır (39).

Önemle vurgulanması gereken, asetilkolinin solunum aktivitesini sadece muskarinik reseptörlerle değil, aynı zamanda nikotinik reseptörlerle de düzenlediğidir.

Asetilkolinin CI pacemakerlarında otonom olarak meydana gelen düşük ve yüksek genlikli ateşleme sayılarının oranlarını değiştirdiği gösterilmiştir.

Pre-BötC içinde asetilkolin M2 ve M3 muskarinik (mAch), α 4 β 2 nikotinik (nAch) reseptörler üzerinden rol oynar (40,41).

M2 reseptörleri inhibitördür ve Adenil siklazı (AC) basıklar (19).

M3 Ach reseptörleri ise eksitatördür ve pozitif olarak Gq/11, fosfolipaz C (PLC), inozitol 1,4,5-trifosfat (IP3) reseptörü, protein kinaz C (PKC)'nin üzerinden etkilerini gösterirler. Düşük genlikli ateşlemelerin frekansı inhibe olurken, yüksek genliklilerin frekansı artmaktadır.

Dopamin (D): Hipotalamusun paraventriküler çekirdeği önemli bir dopamin kaynağıdır (42). Dopaminin (D) 5 reseptörü tanımlanmıştır. D1-D5 reseptörleri,

serebral korteks ve limbik sistemde, D3 ve D5 hipotalamusta, D1 ve D2 ise korpus striatumda yer almaktadır. Dopamin uygulandığında solunum frekansının arttığı gözlenirken, D4 reseptörlerinin aktivasyonu ile pre-inspiratuar nöronlarının solunum ritmini baskılandığı bulunmuştur (43).

Kolesistokin (CKK): Solunum sistemi üzerine eksitatör etki göstermektedir. Bir ya da daha fazla medulla ya da pontin solunum grubu içinde CKK1 reseptörleri üzerinden rol oynarlar (44).

Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH): Solunum sistemi üzerine eksitatör etki göstermektedir. TRH, solunum kontrolü için önemli etkilere sahip olan nTS nöronlarında patlama özelliklerini uyarmak için bilinen önemli eksitatör nöromodülatörlerdendir (45).

Somatostatin (SST): Memeli ön beyni ve hipotalamik alanların yanısıra daha düşük beyin sapı siklik polipeptit somatostatin (SST) içerir. Beyin sapında SST, parafasial çekirdek ve nTS içeren merkezi solunum gruplarıyla ilişkili çeşitli çekirdeklerin somasında ve terminallerinde tespit edilebilir. SST immunoreaktif lifleri de lokus ceruleus, nTS ve nukleus ambiguusda görülmüştür (46). Pre-BötC nöronlarında bulunan SST reseptörlerine etkiyerek solunum frekansını inhibe ederler. Etki mekanizması hala bilinmemektedir.

Histamin: Hipotalamusun posterior magnocellular hücrelerin kümesi olan tuberomammillar çekirdeğinden histamin salgılanır (42). Endojen olarak salınan histamin temel olarak eksitatör etkilerini H1 reseptörleri üzerinden uygular (47). Ekzojen olarak H1 ve H3 reseptörleri agonistlerinin uygulanması frenik sinirin frekansını artırır. Fakat sadece H1 reseptör antagonistleri solunum frekansını azaltır.

Opioidler: Opioidler temel inhibitör modülatörlerdir (48). μ -opioid reseptör agonistleri pre-BötC direkte edildiğinde solunum aktivitesini yani inspiratuar pre-BötC nöronlarını inhibe eder (8). Delta reseptör aktivasyonu solunum aktivitesini etkilemesine rağmen, bu reseptörlerin frekans üzerine etkileri yoktur (49).

Birlikte ele alındığında, bu bulgular, solunum ağının, muskarinik M3, nikotinik α 4 β 2 reseptörü, 5-HT_{2A}, SP, TRH vb NT tarafından sürekli ve uyarılarak devam ettirildiğini işaret etmektedir.

SONUÇ

Bu derlemede, solunumun nöronal kontrolünde kritik rol oynayan nöromodülatörlerden bahsedilmiştir. Solunumun nöromodülatör kontrolü üzerine yapılan çalışmalarda gelişmeler, solunumun nöronal mekanizmasını, olaya katılan beyin bölgelerinin ve projeksiyonlarının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Hayvan modellerinde invitro preparatlarda hücresele ve moleküler düzeydeki çalışmalardan, insanlarda yapılan araştırmalara çok geniş yelpazede çalışmalar devam etmektedir. Knockout kemirgenlerde yapılan genetik araştırmalar da son yıllarda eklenen metodolojik yenilikler olmuştur. Bununla birlikte, solunumun daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmalara, yeni görüntüleme teknikleri

ne ihtiyaç bulunmaktadır. Böylece “nasıl solunum yaparız” sorusuna tam cevap verebilmek mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Funk GD, Ramirez JM. Special issue: ‘Neural control of breathing’. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2002; 131:1-3.
2. Şahin G. Control of breathing. *Eurasian Journal of Pulmonology* 2004;6: 245-254.
3. Rekling JC, Feldman JL. PreBötzing complex and pacemaker neurons: hypothesized site and kernel for respiratory rhythm generation. *Annu. Rev. Physiol* 1998; 60: 385-405.
4. Alheid GF, Gray PA, Jiang MC, et al. Parvalbumin in respiratory neurons of the ventrolateral medulla of the adult rat. *J Neurocytol* 2002; 31: 693-717.
5. Feldman JL, Del Negro CA. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 232-242.
6. Wenninger JM, Pan LG, Klum L, et al. Large lesions in the pre-Botzinger complex area eliminate eupneic respiratory rhythm in awake goats. *J Appl Physiol* 2004; 97: 1629-1636.
7. McKay LC, Janczewski WA, Feldman JL. Sleep-disordered breathing after targeted ablation of preBotzinger complex neurons. *Nat Neurosci* 2005; 8: 1142-1144.
8. Gray PA, Rekling JC, Bocchiaro CM, Feldman JL. Modulation of respiratory frequency by peptidergic input to rhythmogenic neurons in the preBotzinger complex. *Science* 1999; 286:1566-1568.
9. Makeham JM, Goodchild AK, Pilowsky PM. NK1 receptor and the ventral medulla of the rat: bulbo-spinal and catecholaminergic neurons. *Neuroreport* 2001; 12: 3663-3667.
10. Tan W, Pagliardini S, Yang P, et al. Projections of preBotzinger complex neurons in adult rats. *J. Comp. Neurol.* 2010; 518: 1862-1878.
11. Mellen NM, Janczewski WA, Bocchiaro CM, Feldman JL. Opioid-induced quantal slowing reveals dual networks for respiratory rhythm generation. *Neuron* 2003; 37: 821-826.
12. Onimaru H, Arata A, Homma I. Firing properties of respiratory rhythm generating neurons in the absence of synaptic transmission in rat medulla in vitro. *Exp Brain Res* 1989; 76: 530-536.
13. Onimaru H, Arata A, Homma I. Neuronal mechanisms of respiratory rhythm generation: an approach using in vitro preparation. *Jpn J Physiol* 1997; 47: 385-403.
14. Takeda S, Eriksson LI, Yamamoto Y, et al. Opioid action on respiratory neuron activity of the isolated respiratory network in newborn rats. *Anesthesiology* 2001; 95: 740-749.
15. Janczewski WA, Onimaru H, Homma I, Feldman JL. Opioid-resistant respiratory pathway from the preinspiratory neurones to abdominal muscles: in vivo and in vitro study in the newborn rat. *J Physiol* 2002; 545: 1017-1026.
16. Janczewski WA, Feldman JL. μ -opioid receptor agonist suppresses rhythmic inspiratory but neither preinspiratory nor expiratory activity in the newborn rat. *Soc Neurosci Abstr* 2002;program no: 221.11.
17. Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE. Breathing: Rhythmicity, Plasticity, Chemosensitivity *Annu Rev Neurosci* 2003; 26: 239-266.
18. Ramirez JM, Koch H, Garcia AJ 3rd, et al. The role of spiking and bursting pacemakers in the neuronal control of breathing. *Journal of Biological Physics* 2011; 37: 241-261.
19. Doi A, Ramirez JM. Neuromodulation and the orchestration of the respiratory rhythm. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2008; 164: 96-104.
20. Chen S, Aston-Jones G. Anatomical evidence for inputs to ventrolateral medullary catecholaminergic neurons from the midbrain periaqueductal gray of the rat. *Neurosci Lett* 1995; 195:140-144.
21. Arata A, Onimaru H, Homma I. The adrenergic modulation of firings of respiratory rhythm-generating neurons in medulla-spinal cord preparation from newborn rat. *Exp Brain Res* 1998;119: 399-408.
22. Viemari JC, Garcia AJ 3rd, Doi A, Ramirez JM. Activation of alpha-2 noradrenergic receptors is critical for the generation of fictive eupnea and fictive gasping inspiratory activities in mammals in vitro. *Eur J Neurosci* 2011; 33: 2228-2237.
23. Carette B. Noradrenergic responses of neurones in the mediolateral part of the lateral septum: alpha1-adrenergic depolarization and rhythmic bursting activities, and alpha2-adrenergic hyperpolarization from guinea pig brain slices. *Brain Res Bull* 1999; 48: 263-276.
24. Garcia AJ 3rd, Zanella S, Koch H, et al. Networks within networks: The neuronal control of breathing. *Prog Brain Res* 2011; 188: 31-50.
25. Richerson GB. Serotonergic neurons as carbon dioxide sensors that maintain pH homeostasis. *Nature Reviews Neuroscience* 2004; 5: 449-461.
26. Onimaru H, Shamoto A, Homma I. Modulation of respiratory rhythm by 5-HT in the brainstem-spinal cord preparation from newborn rat. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology* 1998; 435:485-494.
27. Johnson SM, Wilkerson JE, Henderson DR, et al. Serotonin elicits long-lasting enhancement of rhythmic respiratory activity in turtle brain stems in vitro. *J. Appl. Physiol.* 2001; 91: 2703-2712.
28. Pena F, Ramirez JM. Endogenous activation of serotonin-2A receptors is required for respiratory rhythm generation in vitro. *J Neurosci* 2002; 22: 11055-11064.
29. Manzke T, Guenther U, Ponimaskin EG, et al. 5-HT4(a) receptors avert opioid-induced breathing depression without loss of analgesia. *Science* 2003; 301: 226-229.
30. Gunther S, Maroteaux L, Schwarzacher SW. Endogenous 5-HT2B receptor activation regulates neonatal respiratory activity in vitro. *J Neurobiol* 2006; 66: 949-961.

31. Stettner GM, Zanella S, Hilaire G, et al. 8-OH-DPAT suppresses spontaneous central apneas in the C57BL/6J mouse strain. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2008; 161: 10-15.
32. Tryba AK, Peña F, Ramirez JM. Gasping activity in vitro: a rhythm dependent on 5-HT_{2A} receptors. *J Neurosci* 2006; 26: 2623-2634.
33. Chevalier M, Ben MF, Tryba AK. Background sodium current underlying respiratory rhythm regularity. *Eur J Neurosci* 2008; 28: 2423-2433.
34. Fink KB, Gothert M. 5-HT receptor regulation of neurotransmitter release. *Pharmacol Rev* 2007; 59: 360-417.
35. Bras H, Gaytán SP, Portalier P, et al. Prenatal activation of 5-HT_{2A} receptor induces expression of 5-HT_{1B} receptor in phrenic motoneurons and alters the organization of their premotor network in newborn mice. *Eur J Neurosci* 2008; 28: 1097-1107.
36. Millan MJ. Descending control of pain. *Progress in Neurobiology* 2002; 66: 355-474.
37. Quartara L, Maggi CA. The tachykinin NK1 receptor. Part I: ligands and mechanisms of cellular activation. *Neuropeptides* 1997; 31: 537-563.
38. Pena F, Ramirez JM. Substance P-mediated modulation of pacemaker properties in the mammalian respiratory network. *J Neurosci* 2004; 24: 7549-7556.
39. Vanderhorst VG, Ulfhake B. The organization of the brainstem and spinal cord of the mouse: relationships between monoaminergic, cholinergic, and spinal projection systems. *J Chem Neuroanat* 2006; 31: 2-36.
40. Shao XM, Feldman JL. Cholinergic neurotransmission in the preBöttinger complex modulates excitability of inspiratory neurons and regulates respiratory rhythm. *Neuroscience* 2005; 130: 1069-1081.
41. Xuesi MS, Wenbin T, Joanne X, et al. $\alpha 4^*$ Nicotinic Receptors in preBöttinger Complex Mediate Cholinergic/Nicotinic Modulation of Respiratory Rhythm. *J Neurosci* 2008; 28: 519-528.
42. Huston JP, Wagner U, Hasenohrl RU. The tuberomammillary nucleus projections in the control of learning, memory and reinforcement processes: evidence for an inhibitory role. *Behav Brain Res* 1997; 83: 97-105.
43. Fujii M, Umezawa K, Arata A. Dopaminergic modulation on respiratory rhythm in rat brainstem-spinal cord preparation. *Neurosci Res* 2004; 50: 355-359.
44. Ellenberger HH, Smith FM. Sulfated cholecystokinin octapeptide in the rat: pontomedullary distribution and modulation of the respiratory pattern. *Can J Physiol Pharmacol* 1999; 77: 490-504.
45. Dekin MS, Richerson GB. Getting, PA. Thyrotropin-releasing hormone induces rhythmic bursting in neurons of the nucleus tractus solitarius. *Science* 1985; 229: 67-69.
46. Chigr F, Najimi M, Jordan D, et al. Immunohistochemical absence of adrenergic neurons in the dorsal part of the solitary tract nucleus in sudden infant death. *C R Acad Sci III* 1989; 309: 543-549.
47. Dutschmann M, Bischoff AM, Busselberg D, Richter DW. Histaminergic modulation of the intact respiratory network of adult mice. *Pflügers Archiv: European Journal of Physiology* 2003; 445: 570-576.
48. Liona I, Eugenin J. Central actions of somatostatin in the generation and control of breathing. *Biol Res* 2005; 38: 347-352.
49. Lonergan T, Goodchild AK, Christie MJ, Pilowsky PM. Presynaptic delta opioid receptors differentially modulate rhythm and pattern generation in the ventral respiratory group of the rat. *Neuroscience* 2003; 121: 959-973.