3. Cohen J, Postma DS, Vink-Klooster K, et al. *FVC to slow inspiratory vital capacity ratio: a potential marker for small airways obstruction.* Chest 2007; 132:1198-203.
4. *Bickel S, Popler J, Lesnick B. Impulse Oscillometry: Interpretation and Practical Applications.* Chest 2014; 146:841-47.
5. Pisi R, Tzani P, Aiello M, et al. *Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1st second values.* Allergy Asthma Proc 2013;34:e14-20.
6. Alfieri V, Aiello M, Pisi R, et al. *Small airway dysfunction is associated to excessive bronchoconstriction in asthmatic patients.* Respir Res 2014; 15:86.
7. van den Berge M, ten Hacken NH, Cohen J, et al. *Small airway disease in asthma and COPD: clinical implications.* Chest 2011; 139:412-23.
8. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. *Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease.* N Engl J Med 2011; 365:1567-75.

Studi sullo stress meccanico delle vie aeree

Nicola Scichilone
U.O.C. di Pneumologia II
Azienda Ospedaliera
Ospedali Riuniti
"Villa Sofia-Cervello"
Università degli Studi
di Palermo

La respirazione è caratterizzata da una serie di atti inspiratori ed espiratori finalizzati alla mobilizzazione di un volume d'aria sufficiente a garantire una corretta ematosi. Occasionalmente, vengono effettuate, sia in maniera cosciente che inconsapevolmente, delle inspirazioni profonde innescate da meccanismi che con buona probabilità rispondono all'esigenza di mantenere la pervietà delle vie aeree. L'inspirazione profonda esercita sulle pareti dei bronchi una trazione radiale in virtù della trama connettivale che garantisce la solidarietà tra parenchima e vie aeree durante gli atti respiratori (Figura 1). L'importanza dell'inspirazione profonda quale funzione fisiologica respiratoria di fondamentale rilievo deriva da osservazioni sperimentali in cui si è dimostrato che la semplice astensione dai respiri profondi in corso di test di broncoprovocazione esalta la risposta bronchiale allo spasmogeno. In altre parole, in condizioni di assenza di respiri profondi anche l'individuo esente da patologia respiratoria risponde allo stimolo broncocostrittore alla stregua di un paziente asmatico. Appare chiaro quindi come le inspirazioni profonde forniscano una condizione di "protezione" nei confronti dello stimolo broncocostrittore esterno.

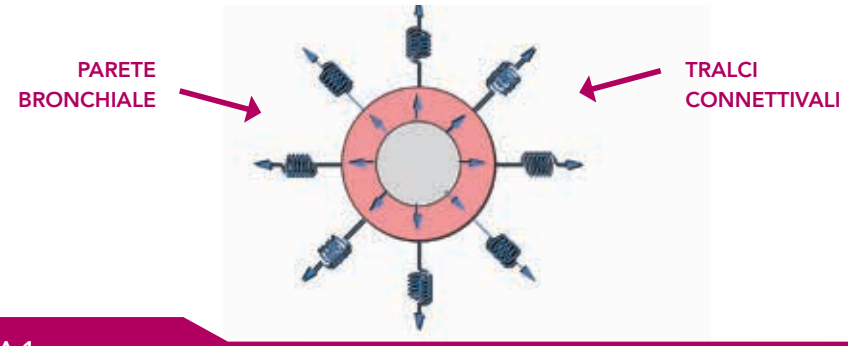

FIGURA 1
Effetto di trazione radiale esercitato dalla componente connettivale sulle pareti delle vie aeree

Ne consegue che quando la respirazione si realizza in assenza di inspirazioni profonde viene meno il meccanismo di regolazione del calibro bronchiale, e ciò ha conseguenze deleterie sui flussi e sui volumi polmonari. Un'ipotesi interessante è rappresentata dal fatto che il grado di efficienza della funzione benefica dell'inspirazione profonda sulle vie aeree possa modulare l'espressione dei sintomi respiratori e la comparsa di iperreattività bronchiale. In altre parole, la capacità di un individuo di non sviluppare sintomi di broncoostruzione in seguito all'esposizione a stimoli spasmogeni risiederebbe nel grado di efficienza dell'inspirazione profonda nel ristabilire la pervietà bronchiale, e ripristinare quindi il normale flusso aereo.
Il meccanismo più plausibile è quello per cui lo *stretch* applicato alle vie aeree, e in particolare nel distretto periferico dove gli effetti di interdipendenza e di trazione risultano più efficienti, potrebbe indurre direttamente modificazioni nell'apparato contrattile del muscolo liscio, attraverso la riorganizzazione del citoscheletro. Osservazioni in vitro supportano tale ipotesi.

Come proposto da Fredberg, esisterebbe un "equilibrio dinamico" dei ponti di actina e miosina delle fibre del muscolo liscio bronchiale modulato dagli atti respiratori. Tale equilibrio tra *cross-bridges* formati e disancorati rende conto dello stato di eccitabilità della fibra muscolare: uno *stretch* maggiore, quale quello imposto dall'inspirazione profonda, potrebbe porre le fibre muscolari in uno stato di aumentato "disequilibrio" che renderebbe più difficile la contrazione muscolare. La possibile correlazione tra gli eventi meccanici respiratori e le modificazioni nel contesto della fibra muscolare liscia è rappresentata nella Figura 2. Fredberg e coll. hanno sottoposto strisce di muscolo liscio tracheale di bovino a distensioni che mimano le escursioni del range di volume corrente, ed hanno dimostrato un progressivo decremento della forza di contrazione in funzione della lunghezza.

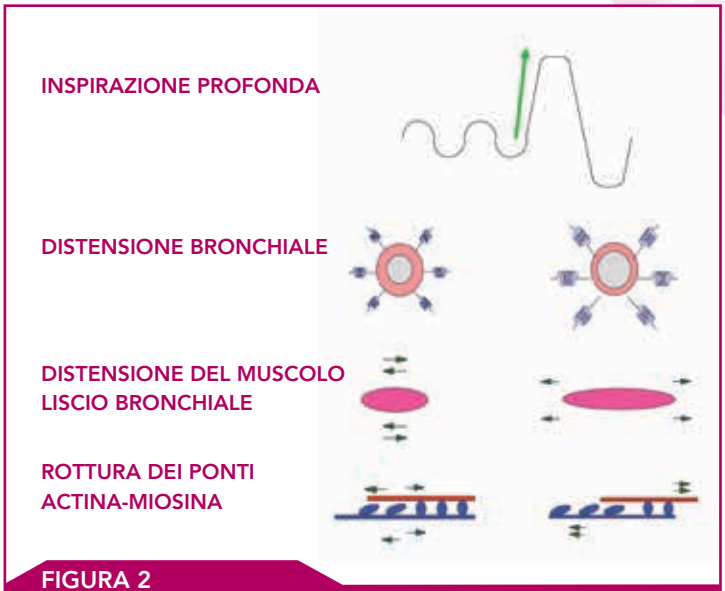

FIGURA 2
Rappresentazione degli effetti della manovra di inspirazione profonda sulla rottura dei ponti di actina e miosina

A tal proposito, è stato riscontrato in vitro che un incremento della lunghezza della muscolatura liscia del 3% determina una riduzione di forza del 50%, sovrapponibile all'effetto di un agente beta-adrenergico.
Queste osservazioni supportano la teoria che prevede fenomeni di rimodellamento del cito-scheletro dell'actina, in seguito all'incremento delle escursioni respiratorie, con distruzione dei siti di ancoraggio. Altri ricercatori hanno mostrato che nella muscolatura liscia tracheale decontratta, dopo un breve periodo di trazione che distende il muscolo di oltre il 30% della sua lunghezza in situ, si verifica una riduzione della densità dei filamenti spessi di miosina (per depolimerizzazione e frammentazione); l'entità della riduzione della densità della forza e la densità dei filamenti spessi di miosina sono strettamente correlate. Altri autori hanno dimostrato una stretta correlazione tra la densità dei filamenti spessi e le proprietà meccaniche ed energetiche (forza isometrica, velocità di accorciamento, produzione di energia e consumo di ATP) a differenti lunghezze del muscolo.
Gli effetti appena decritti rientrano nel concetto di "plasticità del muscolo liscio", o adattamento, secondo il quale inizialmente si realizza una riduzione della capacità di generare forza da parte della muscolatura immediatamente dopo una variazione della lunghezza; la riduzione della capacità contrattile è seguita da un periodo di recupero della forza durante il quale la muscolatura si adatta alla sua nuova lunghezza in assenza di ulteriori alterazioni. Il recupero totale della forza avviene in 30 minuti, ma la maggior parte del recupero si ha nei primi 5 minuti.
Sulla base di quanto esposto, le escursioni respiratorie profonde potrebbero agire promuovendo, per fenomeni strettamente meccanici che conseguono alla periodica distensione della fibra muscolare liscia, una riorganizzazione dell'apparato contrattile, a cui conseguirebbe una riduzione della forza prodotta in seguito agli stimoli spasmogeni. Se l'inspirazione profonda si caratterizza quale funzione fisiologica fondamentale del sistema respiratorio, capace di assicurare il mantenimento del normale flusso aereo, la compromissione di tale meccanismo potrebbe rendere conto della comparsa di iperreattività bronchiale e di sintomi di broncoostruzione. Perché l'inspirazione profonda non operi sulle vie aeree, è necessario che lo *stretch* applicato sulle pareti bronchiali non abbia luogo o, in alternativa, che i suoi effetti vengano controbilanciati o resi inefficaci, come nel caso di estesa flogosi bronchiale e dei fenomeni di rimodellamento in corso di asma e di BPCO.

Bibliografia di riferimento

- Billington CK, Penn RB. *Signaling and regulation of G protein coupled receptors in airway smooth muscle.* Respir Res 2003; 4:2.
- Fredberg J, Jones K, Nathan M, et al. *Friction in airway smooth muscle: mechanism, latch and implications in asthma.* J Appl Physiol 1996; 81:2703-12.
- Fredberg J, Inouye D, Miller B, et al. *Airway smooth muscle, tidal stretches, and dynamically determined contractile states.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1752-9.
- Gunst S, Warner D, Wilson T, Hyatt R. *Parenchymal interdependence and airway response to methacholine in excised dog lobes.* J Appl Physiol 1988; 65:2490-7.
- Gunst S, Tang D. *The contractile apparatus and mechanical properties of airway smooth muscle.* Eur Respir J 2000; 15:600-16.
- Kapsali T, Permutt S, Laube B, et al. *Potent bronchoprotective effect of deep inspiration and its absence in asthma.* J Appl Physiol 2000; 89:711-20.
- Scichilone N, Permutt S, Togias A. *The lack of the bronchoprotective and not the bronchodilatory ability of deep inspiration is associated with airway hyperresponsiveness.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:413-9.
- Solway J, Fredberg JJ. *Perhaps airway smooth muscle dysfunction contributes to asthmatic bronchial hyperresponsiveness after all.* Am J Respir Cell Mol Biol 1997;17:144-6.
- Tao FC, Tolloczko B, Eidelman DH, Martin JG. *Enhanced Ca(2+) mobilization in airway smooth muscle contributes to airway hyperresponsiveness in an inbred strain of rat.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:446-53.
- Wang L, Parè P, Seow C. *Effects of length oscillation on the subsequent force development in swine tracheal smooth muscle.* J Appl Physiol 2000; 88:2246-50.