

8. agosto

Riattivazione della contrattilità diaframmatica in pazienti sottoposti a ventilazione meccanica in terapia intensiva

*La vita non si misura dal numero di respiri che fate,
ma dai momenti che vi tolgono il respiro.*

Diverse volte al minuto di ogni giorno, prendiamo fiato, in genere senza sforzo cosciente e, si spera, senza grandi interruzioni, anche mentre dormiamo. In effetti, respirare è essenziale per la vita. Sembra così semplice; eppure, prendere fiato è una funzione motoria complessa che si basa sull'attivazione neurale coordinata e squisita di un certo numero di muscoli scheletrici che generano una pressione intratoracica negativa per aspirare aria nei nostri polmoni: la pompa inspiratoria.



Il diaframma è il principale muscolo della pompa inspiratoria e la sua attivazione neurale genera una pressione transdiaframmatica (P_{di}) che spinge l'aria nei polmoni. Tuttavia, oltre all'inspirazione, l'attivazione del muscolo diaframma è necessaria per i comportamenti espulsivi, tra cui l'espettorazione e la starnutazione, che sono essenziali per liberare le vie aeree e mantenerne la pervietà



Gary Siek della *Mayo Clinic* ha definito i meccanismi di segnalazione cellulare che sono alla base delle prestazioni muscolari.

Siek GC, *Respiratory Muscles: Structure, Function & Regulation*. Williston, VT: Morgan & Claypool, 2012.

Il muscolo diaframma contribuisce anche ad attività non respiratorie, come la deglutizione e la vocalizzazione. Nell'evoluzione, il muscolo diaframma è esclusivo dei mammiferi e la sua importanza fisiologica non può essere messa in discussione. In tutti i muscoli scheletrici, incluso il diaframma, l'output comune finale del controllo neurale è l'unità motoria, costituita da un motoneurone e dal gruppo di fibre muscolari che innerva.

Quando il motoneurone viene attivato, il potenziale d'azione risultante si propaga lungo i rami assonali per attivare tutte le fibre muscolari dell'unità motoria in un modo tutto o niente. È importante notare che tutte le fibre muscolari che comprendono un'unità motoria sono omogenee rispetto alle loro proprietà meccaniche, di fatica e biochimiche, che corrispondono alle proprietà dell'espressione proteica contrattile che definisce i tipi di fibre muscolari

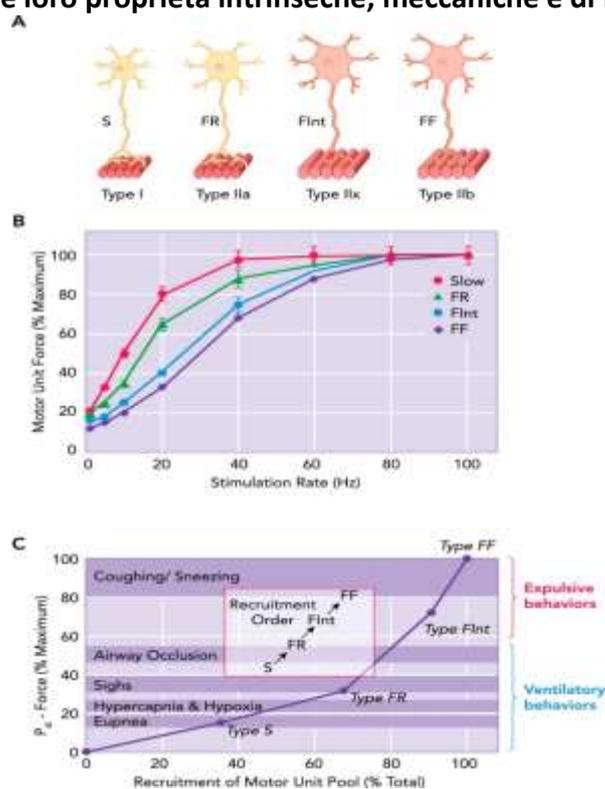
Sieck GC et al. SDH and actomyosin ATPase activities of different fiber types in rat diaphragm muscle. J Appl Physiol (1985). 1995 Nov;79(5):1629-39.

La gamma di proprietà meccaniche e di fatica delle fibre muscolari stabilisce i limiti del controllo neurale della generazione di forza e della contrazione del muscolo. Le unità motorie e le loro fibre muscolari possono essere classificate in quattro tipi in base a queste proprietà meccaniche e di fatica:

- 1) unità motorie lente e resistenti alla fatica (tipo S) comprendenti fibre muscolari di tipo I;
- 2) unità motorie veloci e resistenti alla fatica (tipo FR) comprendenti fibre muscolari di tipo IIa
- 3) unità motorie veloci e a fatica intermedia (tipo Flnt) comprendenti fibre muscolari di tipo IIx
- 4) unità motorie veloci e affaticabili (tipo FF) comprendenti fibre muscolari di tipo IIx e/o lib

vedi Figura

I diversi tipi di unità motore DIAM si distinguono per le loro proprietà intrinseche, meccaniche e di fatica

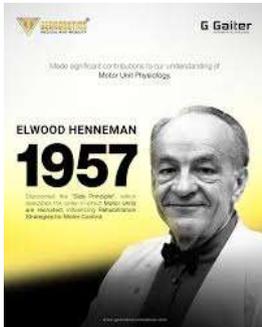


A : i diversi tipi di unità motorie DIAM si distinguono per le loro proprietà intrinseche, meccaniche e di fatica e sono classificati come tipo S, FR, Flnt e FF. All'interno di una particolare unità motoria, tutte le fibre muscolari sono omogenee, come evidenziato dall'espressione della catena pesante della miosina (MyHC).

B : forza (normalizzata alla percentuale di forza tetanica massima) generata dalle unità motorie del diaframma del gatto a diverse frequenze di stimolazione. I risultati sono per singole unità motorie classificate in base alle loro proprietà contrattili e di fatica. La porzione più ripida della curva forza-frequenza si verifica tra 10 e 30 Hz per tutti i tipi di unità motorie nel muscolo del diaframma coerente con

frequenze di inizio e scarica di picco di ~8 e ~25 Hz, rispettivamente, per le unità di tipo S e FR (freccie in alto) e ~15 e ~60 Hz, rispettivamente, per le unità di tipo Flnt e FF (freccie in basso).

C: le unità motorie del diaframma vengono reclutate per realizzare una gamma di comportamenti motori. La ventilazione (eupnea, ipercapnia e ipossia) viene realizzata tramite reclutamento di unità motorie di tipo S e FR, mentre i comportamenti di clearance delle vie aeree a forza più elevata richiedono il reclutamento di unità motorie DIAm più affaticabili.



Nel 1957, **Henneman** dimostrò che le unità motorie reclutate per prime hanno velocità di conduzione assonale più lente che riflettono diametri assonali e dimensioni dei motoneuroni più piccoli

HENNEMAN E, SOMJEN G, CARPENTER DO. FUNCTIONAL SIGNIFICANCE OF CELL SIZE IN SPINAL MOTONEURONS. J Neurophysiol. 1965 May;28:560-80.

Da questi risultati, ipotizzò che il reclutamento delle unità motorie dipendesse dalle proprietà elettrofisiologiche intrinseche dipendenti dalle dimensioni dei motoneuroni. I motoneuroni più piccoli con minore area superficiale hanno una minore capacità di membrana e una maggiore resistenza di ingresso della membrana. Pertanto, per un dato livello di corrente sinaptica, i motoneuroni più piccoli hanno una maggiore variazione del potenziale di membrana rispetto ai motoneuroni più grandi. Successivamente si dimostrò che il "principio delle dimensioni" del reclutamento delle unità motorie prevedeva il reclutamento ordinato delle unità motorie in una varietà di muscoli scheletrici, incluso il diaframma.



Molti pazienti ventilati sviluppano *debolezza del diaframma* che può causare il *fallimento dell'estubazione*; tuttavia, i meccanismi molecolari alla base di questa debolezza del diaframma non sono completamente compresi.

I pazienti sottoposti a ventilazione meccanica in terapia intensiva (ICU) sviluppano frequentemente debolezza contrattile del diaframma. Di conseguenza, possono avere difficoltà a staccarsi dalla ventilazione meccanica, il che aumenta la mortalità e comporta un elevato onere economico.

A causa della mancanza di conoscenze sui cambiamenti molecolari nel diaframma, attualmente non è disponibile alcun trattamento per migliorare la contrattilità del diaframma.

La disfunzione dei muscoli degli arti e del diaframma acquisita in terapia intensiva (ICU) e in ventilazione meccanica (MV) può essere associata a una degenza più lunga e a un esito peggiore. Non è ancora chiaro se si tratti di due aspetti della stessa entità o se abbiano una prevalenza e un impatto prognostico diversi. La disfunzione del diaframma è due volte più frequente della debolezza muscolare degli arti e ha un impatto negativo diretto sull'esito dello svezzamento. I due tipi di debolezza muscolare hanno solo una sovrapposizione limitata.

Dres M et al. Coexistence and Impact of Limb Muscle and Diaphragm Weakness at Time of Liberation from Mechanical Ventilation in Medical Intensive Care Unit Patients. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Jan 1;195(1):57-66.

La debolezza, lesioni e atrofia diaframmatica si verificano rapidamente nei pazienti gravemente malati durante la VM e sono significativamente correlati alla durata del supporto ventilatorio.

Jaber S et al. Rapidly progressive diaphragmatic weakness and injury during mechanical ventilation in humans. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Feb 1;183(3):364-71.



Amsterdam UMC

Il team del **Department of Physiology, Amsterdam** coordinato da **Marloes van den Berg**

Il mese scorso (luglio) ha pubblicato il report:

Marloes van den Berg

**Super-relaxed myosins contribute to respiratory muscle hibernation
in mechanically ventilated patients.**

Sci Transl Med. 2024 Jul 31;16(758):eadg3894.

Ha rilevato la presenza di miosine super rilassate responsabili del “letargo” dei muscoli respiratori nei pazienti sottoposti a ventilazione meccanica

Il team ha studiato attraverso biopsie mirate da pazienti ventilati in terapia intensiva (in un modello di ratto) scoprendo che le miofibre di queste biopsie contenevano una maggiore proporzione di miosine nello stato super rilassato, dove la testa della miosina si trova vicino allo scheletro del filamento spesso e non si lega all'actina, portando a una ridotta contrattilità.

Questi dati sono stati confrontati con analoghe biopsie del diaframma di pazienti in terapia intensiva ventilati ($N = 54$) con quelle di pazienti non in terapia intensiva sottoposti a chirurgia toracica ($N = 27$).

E' noto che le conformazioni della miosina stabiliscono un equilibrio lavoro-energia che è essenziale per l'omeostasi cellulare e la funzione cardiaca per tutta la vita. La destabilizzazione degli stati di conservazione dell'energia della miosina promuove anomalie contrattili, rimodellamento morfologico e metabolico e risultati clinici avversi nei pazienti con HCM. La ristabilizzazione terapeutica corregge i fenotipi contrattili e metabolici cellulari e può limitare questi risultati clinici avversi nei pazienti con HCM.

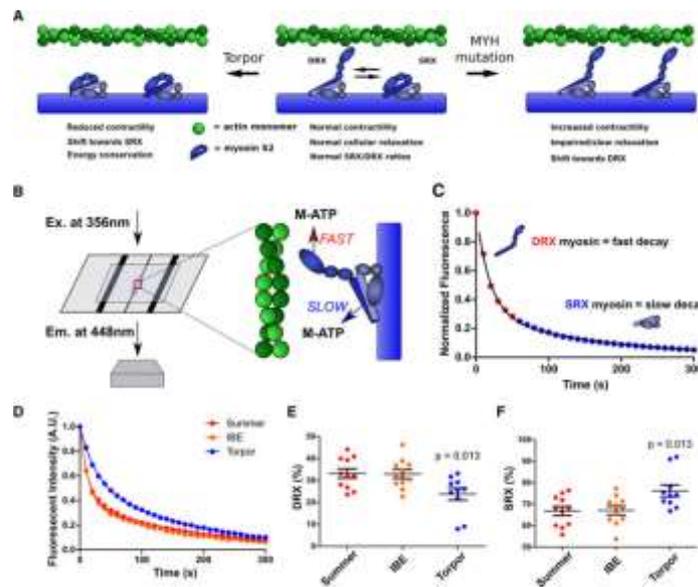
Toepfer CN et al. Myosin Sequestration Regulates Sarcomere Function, Cardiomyocyte Energetics, and Metabolism, Informing the Pathogenesis of Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation. 2020 Mar 10;141(10):828-842.

Integrando i dati delle misurazioni della forza delle miofibre, degli esperimenti di diffrazione dei raggi X e delle analisi biochimiche con i dati clinici, è stato dimostrato che nelle miofibre isolate dal diaframma di pazienti in terapia intensiva ventilati, la miosina è intrappolata in uno stato super

rilassato e a risparmio energetico, che compromette il legame della miosina all'actina durante la contrazione del diaframma.

Studi su biopsie del quadricipite di pazienti in terapia intensiva e sul diaframma di ratti precedentemente sani sottoposti a ventilazione meccanica hanno suggerito che le miosine super rilassate sono specifiche del diaframma e non il risultato di una malattia critica. L'esposizione di miofibre a contrazione lenta e rapida isolate dalle biopsie del diaframma a composti a piccole molecole che attivano la troponina ha ripristinato la forza contrattile in vitro.

I test Mant-ATP valutano i cambiamenti fisiologici e patologici nelle conformazioni della miosina cardiaca.



A Rappresentazione delle conformazioni SRX e DRX della miosina previste, che indicano gli effetti dinamici del motivo delle teste interagenti, nel torpore (**sinistra**), nella normale funzione cardiaca e nella cardiomiopatia ipertrofica (**destra**).

B, Schemi che raffigurano Mant-ATP (M-ATP) infuso in una camera di flusso contenente tessuto cardiaco permeabilizzato. Una successiva caccia all'ATP scuro determina un decadimento della fluorescenza rapido e lento (rilevato a 448 nm utilizzando un obiettivo 40x) rispettivamente dalle conformazioni DRX e SRX delle miosine.

C, Esperimento rappresentativo di caccia alla fluorescenza Mant-ATP nei tessuti di tipo selvatico, descritto da un decadimento doppio esponenziale.

D, Test Mant-ATP del miocardio dai cuori di scoiattolo di terra, ottenuti durante l'eccitazione estiva, l'eutermia inter-attacco (IBE) e il torpore.

E e F, proporzioni di teste di miosina nella conformazione DRX (**E**) con tassi più elevati di ciclaggio dell'ATP e nella conformazione SRX (**F**) con ciclaggio dell'ATP più lento. I dati sono stati ottenuti da studi su 3 cuori in ogni stato fisiologico, con 3-4 campioni studiati per cuore e sono tracciati come media±SEM, con significatività testata in confronto con l'estate (eccitazione), mediante ANOVA a 1 via con correzione di Bonferroni con un cutoff di significatività a $P < 0,05$. AU indica unità arbitrarie; DRX, conformazione in stato rilassato disordinato della molecola di miosina; Em., emissione; Ex., eccitazione; e SRX, conformazione in stato super rilassato della molecola di miosina.

Questi risultati supportano lo sviluppo continuo di farmaci che prendono di mira le proteine del sarcomero per aumentare la sensibilità al calcio delle miofibre per il trattamento della debolezza del diaframma acquisita in terapia intensiva.



TIME100.Health

Le 100 persone più influenti nel mondo della salute

I giornalisti e gli editori del Time hanno trascorso mesi a consultare esperti in tutto il mondo per selezionare le 100 persone più influenti nel campo della salute in questo momento. L'elenco finale include scienziati, medici, sostenitori, educatori, decisori politici e altro ancora. I partecipanti sono stati suddivisi in categorie di innovatori, titani, pionieri, leader e catalizzatori.

BAEDEKER racconta le "storie essenziali" delle persone e delle idee che plasmano e migliorano il mondo

Pam Cheng

Farmaceutica rispettosa dell'ambiente



L'industria farmaceutica non è esattamente un modello di sostenibilità. È stata una sfida introdurre pratiche ecologicamente responsabili in un settore basato sull'uso di combustibili fossili per soddisfare il proprio fabbisogno energetico, dai costosi laboratori di ricerca e stabilimenti di produzione al rifornimento dei camion che consegnano i prodotti finali. In qualità di vicepresidente esecutivo delle operazioni e dell'IT presso AstraZeneca, **Pam Cheng** sta cambiando le cose. Oltre a supervisionare la produzione e le catene di fornitura in tutte le strutture aziendali in tutto il mondo, è anche responsabile della sostenibilità. È una naturale convergenza di compiti, afferma, poiché il sistema sanitario nel suo complesso, compresi gli ospedali, contribuisce al 5% delle emissioni globali. "Il nostro business è aiutare le persone a diventare sane. Ma senza un pianeta sano, è un punto controverso", afferma Cheng. "Vediamo una connettività tra la salute delle persone e un pianeta sano e credo che dobbiamo fare la nostra parte nel guidare entrambi". Da quando è entrata a far parte dell'azienda nel 2015, Cheng ha avuto un ruolo determinante nel rendere AstraZeneca leader nella sostenibilità nel settore farmaceutico, diventando una delle prime sette aziende globali ad avere i propri obiettivi di emissione di gas serra verificati dalla Science-Based Target Initiative, il cui obiettivo finale è raggiungere emissioni nette pari a zero per le aziende. Come parte di questo sforzo, supervisiona l'ambizioso programma Ambition Zero Carbon da 1 miliardo di dollari lanciato dall'azienda nel 2020. Finora, AstraZeneca ha ridotto le proprie emissioni di gas serra del 68%, con l'obiettivo di raggiungere il 98% e avere una flotta di veicoli completamente elettrici entro il 2026. Cheng ha anche recentemente convertito uno dei principali stabilimenti di produzione dell'azienda, a Newark, Del., al biometano, una fonte di energia rinnovabile ricavata da rifiuti alimentari e agricoli. L'azienda ha investito molto in impianti di digestione anaerobica in cui i batteri che non hanno bisogno di ossigeno per sopravvivere trasformano i rifiuti in energia e prevede di convertire gli altri stabilimenti di produzione nei prossimi anni. **"È un perfetto esempio di economia circolare, in cui tutto viene riutilizzato e riciclato e non si producono sprechi"**,

