

APPARATO RESPIRATORIO

Da un punto di vista anatomico funzionale ci soffermeremo sui polmoni.

La respirazione permette uno scambio di gas fra esterno e interno dell'organismo ed è fondamentale per il metabolismo dei tessuti.

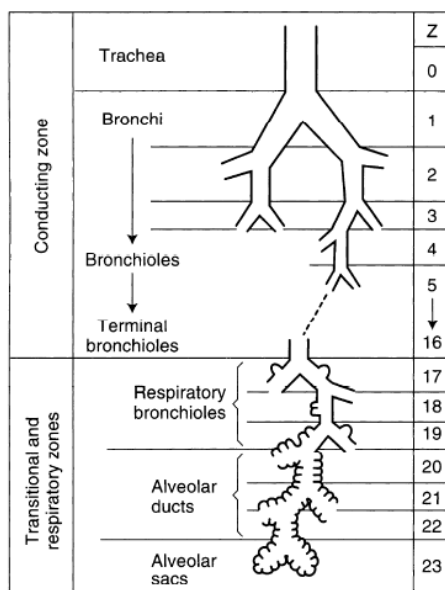
- Respirazione esterna: scambio di gas fra sangue e ambiente, il gas passa attraverso le vie aeree, si tratta sostanzialmente di aria (viene sempre considerata come un gas perfetto).
- Respirazione interna: scambio di gas fra sangue e tessuti, in soluzione il passaggio di gas non è sempre uguale dipende infatti dal tipo di gas (velocità di O_2 e CO_2 nel sangue è diversa).

E' necessario distinguere 2 strutture respiratorie:

Strutture di conduzione: cavità nasali con turbinati, faringe, laringe, trachea, bronchi, bronchioli e bronchioli terminali.

Grazie a queste strutture l'aria viene umidificata, poichè in questo modo si arricchisce di acqua, e riscaldata, cioè ne vengono modificate le proprietà fisiche in termini di pressione. Viene riscaldata a 37° (nei mammiferi) e per l'equazione di stato dei gas perfetti, riscaldandola cambia di volume.

I bronchioli inoltre presentano una muscolatura liscia, la cui contrazione può chiudere completamente il loro lume; una loro stimolazione simpatica delle fibre adrenergiche mi determina una vasodilatazione (la noradrenalina si lega a recettori β_2) mentre la stimolazione parasimpatica delle fibre colinergiche (viene liberata adrenalina) determina la contrazione delle vie aeree.

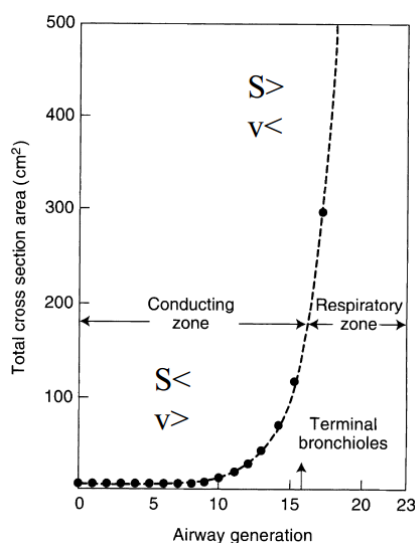


In questa figura da un punto di vista strutturale possiamo osservare una divisione dicotomica; si parte da una trachea, seguono due bronchi principali che si dividono in bronchioli e nei bronchioli terminali fino ad arrivare nelle strutture respiratorie vere e proprie.

Un certo volume di aria inspirato ad ogni atto respiratorio rimane in queste strutture di conduzione, maggiore è il volume di queste strutture di conduzione maggiore è la quantità di aria che rimane a questo livello. Si parla di spazio morto anatomico, cioè la parte di volume occupata da queste strutture di conduzione.

Strutture respiratorie vere e proprie: lo spazio in cui avviene scambio di gas fra esterno; conta la parte terminale dei bronchioli, i bronchioli respiratori, i dotti alveolari e i sacchi alveolari.

Da un punto di vista di sezione di area trasversa, nella figura della pagina precedente, i numeri rappresentano la generazione delle vie aeree: 0 è la trachea, 1° (divisione) sono i bronchi .. e andando avanti in questo modo si vede che a livello della 17° divisione in poi ho la zona respiratoria vera e propria.



Nella zona di conduzione la superficie respiratoria è piccola, si arriva a 100 cm^2 , la divisione successiva, quando si entra nella zona respiratoria, raddoppia perché si ha la formazione dei dotti alveolari/alveoli. Già in corrispondenza della ventesima divisione c'è una superficie disponibile molto grande per lo scambio.

→ La velocità dell'aria sarà maggiore nella zona di conduzione oppure nell'area respiratoria?

Il flusso è dato dal prodotto dell'area della sezione trasversa (nel caso delle arterie) per la velocità, per cui nella zona di conduzione la velocità di scambio è maggiore perché la superficie/volume è minore mentre in quelle respiratorie accade l'inverso.

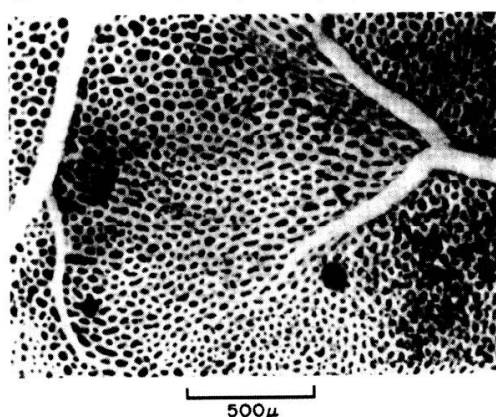
Se si osserva la struttura dei polmoni a livello della zona respiratoria vediamo che ci sono gli alveoli con un singolo strato di cellule che delimitano l'alveolo stesso e la separazione fra lo spazio dove c'è l'aria e lo spazio dei capillari è molto sottile; questa parete/membrana alveolo capillare è solo qualche μm .

Questo, da un punto di vista funzionale, è molto importante perché l'unico modo che i gas hanno di passare attraverso questo spazio è per diffusione, non ci sono trasporti attivi. Avere uno spazio di diffusione ridotto vuol dire che il meccanismo di diffusione è molto efficiente.

Da un punto di vista istologico esistono due tipi di cellule:

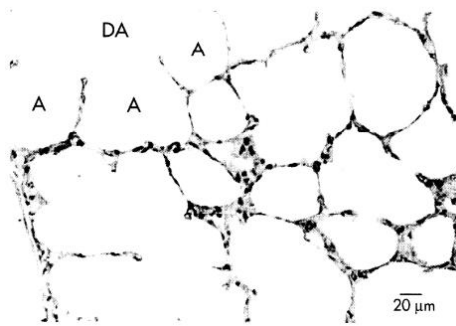
-pneumociti I o piccole cellule alveolari, sono cellule molto appiattite con una parte centrale rilevata contenente il nucleo con esili lamine citoplasmatiche, il sottile citoplasma è ideale per la diffusione dei gas. Inoltre le membrane basali di queste cellule sono fuse con quelle dell'endotelio capillare, questo tipo di struttura riduce notevolmente lo spessore e facilita lo scambio gassoso.

-pneumociti II o grandi cellule alveolari, di forma rotondeggiante e sporgenti. Sono importanti perché producono e secernono per esocitosi un tensioattivo polmonare.



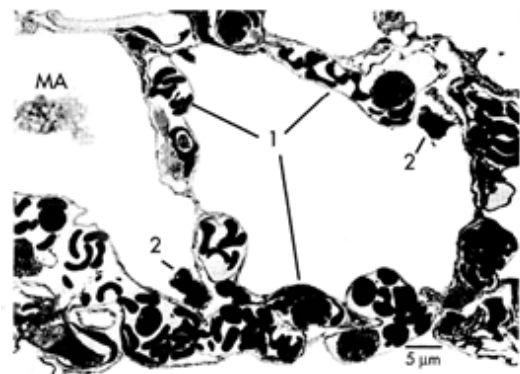
Nella figura a sinistra vediamo la parete alveolare (di rana) riccamente vascolarizzata; tutti questi vasi sono capillari che corrono tra lato arterioso e venoso, sono in stretto contatto con le cellule che costituiscono la parete dell'alveolo. Sono visibili anche una piccola arteria (a sinistra) e una vena (a

destra). I singoli segmenti capillari sono così brevi che il sangue forma una lamina quasi continua.



Nella figura a fianco invece vediamo una microfotografia al MO di polmone umano disteso. Lo spazio occupato dal gas è molto ampio mentre la distanza per la diffusione alveolo-capillare è minima.

L'immagine a destra rappresenta una microfotografia al ME a trasmissione (a piccolo ingrandimento) di un alveolo di polmone umano; i capillari riempiono gran parte della parete alveolare in modo da rendere molto efficiente lo scambio di ossigeno e anidride carbonica. Le cellule epiteliali di tipo I tappezzano quasi tutta la superficie dell'alveolo, quelle di tipo II sono piccole cellule che producono, immagazzinano, secernono e riciclano il materiale tensioattivo alveolare. A sinistra è visibile parte di un macrofago alveolare (MA).



→ Quant'è la superficie per lo scambio di gas? Quanta superficie occupano in totale, gli alveoli, per lo scambio di gas?

In un mammifero gli alveoli hanno un raggio di 100 µm. Nel nostro caso si assume che l'alveolo sia sferico e che il raggio è di 125 µm.

Possiamo calcolare quindi volume e superficie dell'alveolo; dobbiamo però esprimere il raggio in metri (secondo il S.I)

$$\text{Volume alveolo (Va): } \frac{4}{3}\pi R^3 = 8.2 \cdot 10^{-12} \text{ m}^3 ; \quad \text{Superficie alveolo (Sa): } 4\pi R^2 = 0.2 \cdot 10^{-6} \text{ m}^2$$

In un soggetto umano a riposo il volume di aria nei polmoni è di circa 2.5 litri, possiamo quindi calcolare il numero degli alveoli sapendo il volume del singolo alveolo e il volume totale.

Numero di alveoli (n): volume tot/volume singolo alveolo (riporto i L in m³)

$$2.5 \text{ litri} = n \cdot V_a$$

$$n = 2.5 \text{ litri} / 8.2 \cdot 10^{-12} \text{ m}^3 = 2.5 \cdot 10^{-3} / 8.2 \cdot 10^{-12} = \text{circa } 0.3 \cdot 10^9 \quad \text{circa } 300 \cdot 10^6 \text{ (per i due polmoni)}$$

→ possiamo calcolare la superficie necessaria per avere questi scambi?

Superficie polmonare (S): numero alveoli * superficie di un singolo alveolo

$$S = n \cdot S_a = 300 \cdot 10^6 \cdot 0.2 \cdot 10^{-6} = 60 \text{ m}^2 \text{ (superficie di un campo da tennis; circa } 1 \text{ m}^2 \text{ per Kg di peso corporeo)}$$

→ Come avvengono gli scambi respiratori? Da che cosa è composta l'aria nei vari passaggi che portano a questa superficie respiratoria? Qual è la composizione di questa miscela di gas se si considera il lato arterioso e venoso?

In questa tabella sono riportate le pressioni totali e parziali dei gas respiratori nel gas alveolare e nel sangue, in condizioni ideali alla pressione barometrica a livello del mare (760 mmHg) (*referimento libro pag. 530*).

	<i>Aria ambiente (secca)</i>	<i>Aria tracheale (umida)</i>	<i>Gas alveolare (R = 0.80)</i>	<i>Sangue arterioso sistemico</i>	<i>Sangue venoso misto</i>
P_{O_2}	160	150	102	90	40
P_{CO_2}	0	0	40	40	46
$P_{H_2O}, 37^\circ C$	0	47	47	47	47
P_{N_2}	600	563	571*	571	571
P_{TOTALE}	760	760	760	748	704†

* P_{N_2} nel gas alveolare è aumentata dell'1% in quanto normalmente R è < 1.

† P_{TOTALE} nel sangue venoso è minore in quanto la riduzione della P_{O_2} è superiore all'aumento della P_{CO_2} .

NB: l'aria ambiente è una miscela di gas costituita da O_2 e N_2 , con piccole quantità di anidride carbonica, argon e altri gas. La composizione di una miscela di gas può essere descritta sia in termini di frazione di gas sia delle corrispondenti pressioni parziali. Poiché l'aria ambiente è una miscela di gas, obbedisce alle leggi dei gas. Le due leggi più importanti che governano l'aria ambiente e la ventilazione alveolare sono la legge di Boyle e la legge di Dalton. La prima stabilisce che quando la temperatura è costante, la pressione (P) e il volume (V) sono direttamente proporzionali, e cioè:

$$P_1 \cdot V_1 = P_2 \cdot V_2$$

La legge di Dalton stabilisce che la pressione parziale di un gas in una miscela gassosa è la pressione che quel gas eserciterebbe se occupasse il volume totale della miscela in assenza degli altri componenti.

Quando si applica la legge di Boyle, la somma delle pressioni parziali (in mmHg) o delle tensioni (torr) di un gas deve essere uguale alla pressione totale. Pertanto, a livello del mare, dove la pressione totale è 760 mmHg, le pressioni parziali dei gas nell'aria atmosferica (nota anche come pressione barometrica P_b) sono:

$$P_b = P_{N_2} + P_{O_2} + P_{\text{argone altri gas}}$$

$$760 \text{ mmHg} = P_{N_2} + P_{O_2} + P_{\text{argon e altri gas}}$$

Altro principio importante è che la pressione parziale di un gas (P_{gas}) è uguale alla frazione del gas nella miscela gassosa (F_{gas}) moltiplicato per la pressione parziale totale o ambientale (barometrica):

$$P_{gas} = F_{gas} \cdot P_{b_1}$$

L'aria ambiente è composta da circa il 21 % di ossigeno e dal 79 % di azoto. Pertanto la pressione parziale dell'ossigeno nell'aria ambiente P_{O_2} è:

$$P_{O_2} = F_{O_2} \cdot P_b$$

$$P_{O_2} = 0.21 \cdot 760 \text{ mmHg} = 159 \text{ mmHg o } 159 \text{ torr}$$

Questa è la tensione/pressione parziale dell'ossigeno a livello della bocca all'inizio dell'inspirazione. Quando inizia l'inspirazione, i gas ambientali si immettono nelle vie aeree dove vengono umidificati e portati alla temperatura corporea. Diventano saturi di vapor acqueo, che esercita una pressione parziale. Poiché la pressione totale rimane costante al valore di pressione atmosferica, il vapor acqueo diluisce la pressione totale degli altri gas. La pressione di vapor acqueo alla temperatura corporea è di 47 mmHg; per calcolare la pressione parziale di un gas in una miscela umidificata, deve essere sottratta dalla pressione barometrica totale la pressione parziale del vapor acqueo. Pertanto nelle vie aeree la pressione parziale dell'ossigeno è:

$$P_{O_2 \text{ trachea}} = (P_b - P_{H_2O}) * F_{O_2} \quad (2)$$

$$P_{O_2 \text{ trachea}} = (760 \text{ mmHg} - 47 \text{ mmHg}) * 0.21 = 563 \text{ mmHg}$$

Si noti che la pressione totale è rimasta a 760 mmHg (150+563+47 mmHg).

La pressione del vapor acqueo tuttavia ha ridotto la pressione parziale dell'ossigeno e dell'azoto. Le vie aeree di conduzione non partecipano allo scambio gassoso, pertanto le pressioni parziali dell'ossigeno, dell'azoto e del vapor acqueo rimangono costanti nelle vie aeree fino a quando il gas non raggiunge gli alevoli.

Nella tabella possiamo vedere le diverse composizioni dei gas:

Aria secca: difficile che l'aria sia secca, di regola è sempre presente il vapore acqueo. Se l'aria è secca non c'è vapor acqueo quindi la sua pressione parziale è 0; l'aria è composta per il 21% da ossigeno e per la restante parte da azoto (79%). Dei 760 mmHg totali quant'è la pressione parziale dell'ossigeno e dell'azoto?

$$0.21 * 760 = 160 \text{ e } 0.79 * 760 = 600 \quad (1)$$

(considerandoli come gas perfetti che esercitano una propria pressione parziale).

→ Se l'acqua fosse umidificata al 15%?

Prima di calcolare la pressione parziale dei gas devo togliere quella del vapore acqueo, ma non basta sapere la percentuale dell'aria. Questo perché i gas occupano volumi diversi ed esercitano una pressione diversa a seconda della temperatura.

Area tracheale: aria viene riscaldata e umidificata cioè resa satura di vapor acqueo; il riscaldamento avviene a 37 gradi, quindi sapendo che l'aria è a questa temperatura e che è satura di vapor acqueo vuol dire che occupa/da una pressione parziale di 47 mmHg. La pressione parziale dell'ossigeno e dell'azoto:

$$(760 - 47) * 0.21 \quad (2)$$

$$713 * 0.21 = 150 \text{ mmHg}$$

$$713 * 0.79 = 563 \text{ mmHg}$$

La pressione parziale dell'anidride carbonica a questo livello è zero perché non c'è CO_2 e la pressione totale è sempre 760 mmHg.

Gas alveolare: quando il gas inspirato raggiunge gli alveoli, l'ossigeno viene trasportato attraverso la membrana alveolare e l'anidride carbonica passa dal letto capillare agli alveoli. Alla fine dell'inspirazione e con la glottide aperta, la pressione totale dell'alveolo è atmosferica: si applicano quindi le stesse leggi dei gas e cioè le pressioni parziali dei gas negli alveoli devono essere uguali alla pressione totale, che in questo caso è quella atmosferica. La composizione della miscela dei gas tuttavia si è modificata!

L'azoto e l'argon sono gas inerti e quindi la frazione di questi gas negli alveoli non cambia. Anche la frazione del vapor acqueo non cambia, in quanto già a livello della trachea il gas è saturato ed è alla temperatura corporea. Come conseguenza dello scambio gassoso si riduce la frazione di ossigeno negli alveoli mentre aumenta quella dell'anidride carbonica. Si modificano di conseguenza anche le pressioni parziali esercitate da questi gas.

A questo livello la pressione parziale della CO_2 non è 0, infatti c'è il meccanismo della ventilazione alveolare: la frazione di anidride carbonica nell'alveolo è funzione della velocità della sua produzione da parte delle cellule durante il metabolismo e della velocità con cui l'anidride carbonica viene eliminata dall'alveolo. È un fenomeno per cui l'organismo riesce a controllare la pressione parziale della CO_2 mantenendola costante a 40 mmHg.

A questo livello però non solo viene ceduta CO_2 ma viene anche consumato ossigeno: non c'è più 150 mmHg di O_2 perché una parte viene prelevata da questa superficie per permettere gli scambi di gas.

La quantità di ossigeno prelevato dipende dalla CO_2 prodotta e dal substrato che l' O_2 va ad ossidare a livello dell'organismo. Si parla infatti di quoziente respiratorio: rapporto tra anidride carbonica escreta e ossigeno assunto dai polmoni. Questo numero rappresenta il numero delle molecole di anidride carbonica prodotte in rapporto al numero delle molecole di ossigeno consumate dal metabolismo. In condizioni normali si assume che sia 0.8. Per esempio con un quoziente di questo tipo supponiamo che siano prelevati 48 mmHg di O_2 di più rispetto alla CO_2 prodotta, in questo modo rimarrebbero 102 mmHg.

La pressione parziale dell' N_2 è 571 ma varia da 571 a 563 (valore in tabella), questo valore non è sempre uguale infatti varia a seconda del substrato che l' O_2 va ad ossidare; il valore dell'azoto a livello alveolare può essere diverso da quello tracheale ma in valore assoluto dipende da cosa l' O_2 va ad ossidare (o glucosio o proteine o lipidi).

Sangue arterioso sistemico si riduce la quantità di ossigeno (da 120 a 90), la pressione parziale dell'acqua e dell'anidride carbonica restano invariate, l'azoto rimane uguale perché non partecipa agli scambi gassosi, c'è però una piccola riduzione della pressione totale a livello di questa superficie (da 760 a 748).

Sangue venoso misto a questo livello la pressione parziale dell' O_2 cala (da 90 a 40), aumenta quella della CO_2 (da 40 a 46), quella dell'acqua resta invariata, quella dell'azoto resta invariata poiché non partecipa agli

scambi (tanto ne esce tanto ne entra); in totale si ha un'ulteriore riduzione della pressione parziale (da 748 a 704); questa differenza è dovuta al fatto che mentre la pressione parziale della CO₂ aumenta di 4 mmHg, la pressione parziale dell'O₂ si riduce di 50 mmHg fra sangue arterioso e venoso. Questo è dovuto ad una diversa solubilità nei liquidi dell'O₂ e della CO₂. La solubilità nel plasma dell'ossigeno infatti è minore (se fosse stata la stessa sarebbe aumentata e diminuita di 6) e quindi se ne cede di più per questo motivo (legge di Henry).

Correzione del volume di gas per la temperatura, pressione, umidità

Condizioni dei gas:

ATPS, Ambient Temperature and Pressure, Saturation with water vapour at ambient temperature

BTPS, Body Temperature and Pressure, Saturation with water vapour at body temperature

STPD, Standard Temperature (273 K) and Pressure (1atm), Dry (aria secca)

E' importante dare le condizioni dei gas perché sono considerati come gas perfetti e l'equazione dei gas perfetti mi dice che il prodotto fra la pressione e il volume è proporzionale alla temperatura. Pertanto se cambia la temperatura varierà anche il volume.

Considerando questi gas come gas perfetti uso l'equazione di stato dei gas perfetti per spiegare le loro proprietà.

$$PV=nRT$$

Quello che non cambia è n e R, $nR = V_2 \cdot (P_2 - P_{H_2O}) / T_2 = V_1 \cdot (P_1 - P_{H_2O}) / T_1$

Possono cambiare volume, temperatura e acqua contenuta

1=ATPS

2=BTPS

$$V_{ATPS}/V_{BTPS} = (P_{BTPS} - P_{H_2O} / P_{ATPS} - P_{H_2O}) \cdot (T_{ATPS} / T_{BTPS})$$

$$V_{ATPS}/V_{BTPS} = (P_B - 47 / P_A - P_{H_2O}) \cdot (T_{ATPS} / 273 + 37)$$

Questa equazione finale mi dice che il volume di aria che viene inspirata (V_{ATPS}) può essere diverso dal volume di aria degli alveoli (V_{BTPS}) e ciò dipende dalla temperatura esterna e dalla quantità di vapor acqueo che c'è nell'ambiente.

→ Supponiamo di essere in un ambiente saturo di vapor acqueo a 37° (condizione difficile da trovare), qual è il rapporto fra i volumi?

$V_{ATPS}/V_{BTPS} = 37/37 = 1$ volume di aria inspirata è uguale al volume di aria che arriva a livello dei polmoni, questo normalmente è difficile

Facciamo quindi un esempio in cui la pressione barometrica (P_B in mmHg) è di 750 mmHg, la T_{amb} è di 10° satura di vapor acqueo.

Il rapporto vale: $V_{ATPS}/V_{BTPS} = (750-47) \cdot (273+10) / (750-9.2) \cdot (273+37) = 0.87$

N.B: dalla tabella si vede che 9.2 è la pressione parziale a 10°C satura di vapor acqueo

Il fatto che questo rapporto sia 0.87 vuol dire che l'aria inspirata a livello alveolare aumenta di volume, perché se aumenta T, dall'equazione di stato dei gas perfetti nRT/P , c'è proporzionalità diretta con V.

P del gas diminuisce perché una parte è presa dal vapor acqueo, da questa P ci devo togliere i 47 mmHg del vapor acqueo. In definitiva perché l'acqua viene sia riscaldata che umidificata.

N.B fino a quando la temperatura corporea è maggiore di quella dell'ambiente questo rapporto è <1, le condizioni dell'ambiente sono quindi importanti perché possono determinare una variazione del volume

dell'aria inspirata che in condizioni normali aumenta e in certe condizioni diminuisce.

Questo è legato ad un altro problema! Se l'aria inspirata è secca o satura di vapor acqueo, respirando perdiamo acqua.

Se il volume di aria scambiata è di 15000L al dì, e respiro questa aria in un ambiente secco dove la quantità di vapor acqueo è 0, immetto nell'ambiente acqua e non la riprendo, se invece mi trovo in un ambiente con una certa percentuale di vapor acqueo riesco a riprendere aria dall'ambiente esterno.

Si può calcolare quanta acqua si perde con la respirazione.

Si parte dall'equazione di stato dei gas perfetti:

Una mole di gas a 25° occupa un volume $nRT/P = V = 24.5 \text{ L}$

Se prendiamo l'acqua e consideriamo il vapor acqueo come gas perfetto possiamo calcolare quanti grammi di acqua, sotto forma di vapore, ci sono in 1L di vapor acqueo.

L'acqua ha $P_m = 18 \text{ g/mol}$, conoscendo questo valore posso impostare la seguente proporzione:

$18 \text{ g/mol} : 24.5 \text{ L} = X \text{ g} : 1 \text{ L} \rightarrow X = 18/24.5 = 0.73 \text{ g/L}$ in questo modo trovo 1 g di acqua in 1L di vapor acqueo.

Se siamo ad una temperatura di 37°, conosco la pressione parziale occupata dal vapor acqueo se ho saturazione; a 37° ho 47 mmHg di vapor acqueo rispetto alla pressione dell'aria che è 760 mmHg.

→ Se un organismo consuma 15000L al giorno di acqua, quanti grammi di vapor acqueo produce o prende?

Se con la respirazione vengono scambiati questi litri/dì e so che in 1L ci sono 0.73 g di acqua posso trovare quanti grammi di acqua ci sono in 15000L che però non sono tutti di vapor acqueo ma anche di aria.

A 37°C: $(47 \text{ mmHg} / 760 \text{ mmHg}) \cdot (0.73 \text{ g/l} \cdot 15000 \text{ l/giorno}) = 677 \text{ g/giorno}$ di acqua persa con la respirazione.

A 33°C: $(38 \text{ mmHg} / 760 \text{ mmHg}) \cdot (0.73 \text{ g/l} \cdot 15000 \text{ l/giorno}) = 548 \text{ g/giorno}$

Ma l'aria che si respira non è secca, contiene sempre una certa percentuale di vapor acqueo.

Table 5.1. Water vapour pressures in saturated air at various temperatures

Temperature (°C)	mmHg	kPa
0	4.58	0.61
5	6.53	0.87
10	9.20	1.23
15	12.8	1.70
20	17.5	2.33
25	23.7	3.16
30	31.8	4.24
33	37.7	5.03
35	42.1	5.62
37	47.0	6.27
40	55.3	7.37

47 sono i mmHg di vapor acqueo presi e a questi devo togliere quelli ripresi ispirando aria.

Se l'aria esterna è a 10°C satura di vapor acqueo → (47-9.2)mmHg

Ci sono ambienti estremamente aridi in cui è difficile trovare acqua, gli animali per sopravvivere hanno caratteristiche particolari, presentano una cuticola di materiale isolante! A livello respiratorio per risparmiare l'acqua, sapendo che l'aria che si respira è satura di vapor acqueo, si raffredda l'aria, se abbasso la temperatura dell'aria inspirata la quantità di acqua liberata è minore.

→ Quant'è la perdita giornaliera d'acqua se l'aria inspirata ha una tensione di vapore di 13 mmHg e l'aria espirata è satura a 33°C? [360g/giorno]

A 33°C $(37.7-13)/760 = 0.032$

In questo esempio abbiamo considerato aria completamente satura, ma in realtà non così!

Consideriamo quindi che l'aria satura all'80% a 15°C.

13mmHg:100%(acqua satura) = X mmHg:80% $(37.7-0.8*13)/760 \rightarrow$ se ne perde di più

La perdita d'acqua al giorno è tra i 350 e i 550 g (dipendendo dalle condizioni metaboliche e da quelle ambientali).

Velocità con cui i gas vengono scambiati

La diffusione di un gas in un liquido può cambiare perché dipende da un fattore che è la solubilità di un gas in un liquido (nel nostro caso sarà il plasma); la diffusione è misurata tramite la legge di Fick

$$\frac{dm}{dt} = -DA \cdot \left(\frac{dc}{dx} \right)$$

dove dm/dt = variazione del numero di moli nell'unità di tempo, velocità con cui si muove il gas.

Se considero l'esterno rispetto all'interno (cioè l'aria rispetto ad i polmoni) o viceversa, posso cercare di calcolare la velocità con cui i due gas si muovono: la velocità con cui l'ossigeno viene consumato dipende dalla velocità del flusso sanguigno che arriva a livello polmonare e da quanto l'O₂ riesce a passare a livello del sistema circolatorio, così come la velocità di produzione di CO₂ dipenderà dal metabolismo dei tessuti e da quanto facilmente riesce a passare dal circolo verso l'esterno.

Per quanto riguarda un gas in generale, siccome nell'equazione di Fick sono tutte costanti (DA e dx), ciò che fa variare la velocità è $k \cdot dc$, cioè la variazione di concentrazione: maggiore è la variazione di concentrazione più grande sarà la velocità con cui un gas viene scambiato.

La legge di Henry lega la pressione parziale di un gas alla concentrazione, per cui la variazione di concentrazione è direttamente proporzionale alla differenza di pressione parziale che fa muovere il gas.

$$V_{gas} = k_1 \cdot \Delta P$$

Dove k e k₁ sono diversi

Posso così calcolare la velocità con cui O₂ e CO₂ si muovono

$$V_{CO_2} = k_1 \cdot \Delta P_{CO_2} \quad ; \quad V_{O_2} = k_2 \cdot \Delta P_{O_2}$$

Quando si passa dalla superficie verso l'aria (cioè dalla superficie alveolare all'esterno) questo k non è diverso per i due gas, considerati gas perfetti, quindi $k_1 = k_2$; se si parla invece di diffusione del gas in un liquido, i due gas possono non avere la stessa solubilità.

Quindi viene definito il quoziente respiratorio $QR = \frac{V_{CO_2}}{V_{O_2}}$, cioè il rapporto tra la velocità di produzione della CO₂ e la velocità di consumo dell'O₂.

Quando conosco la differenza di pressione tra interno ed esterno (cioè alveoli e aria), sia per quanto riguarda la CO₂ che l'O₂, posso calcolare il quoziente respiratorio dell'organismo.

Se calcolo il rapporto

$$QR = \frac{V'_{CO_2}}{V'_{O_2}} = \frac{(P_{CO_2_{alv}} - P_{CO_2_{insp}})}{(P_{O_2_{insp}} - P_{O_2_{alv}})} = \frac{40 - 0}{150 - 102} = \frac{40 \text{ mmHg}}{48 \text{ mmHg}} = 0,8$$

Dove $P_{CO_2/O_2_{insp}}$ indica la pressione del gas inspirato (cioè la pressione del gas al livello alveolare) e $P_{CO_2/O_2_{alv}}$ indica la pressione del gas a livello alveolare; V' indica la velocità di produzione di CO₂ o quella di consumo di O₂ e il QR dipende da queste velocità, che dipendono a loro volta dal metabolismo.

0.8 è un valore medio, valore che deriva dall'ossidazione di tutti e tre i composti, ma nel caso in cui ci sia l'ossidazione solo del glucosio o del glicogeno, questo valore diventa 1, perché la velocità di consumo di O₂ è uguale alla velocità di produzione di CO₂, quindi dipende dal substrato che l'ossigeno va ad ossidare.

La cosa è diversa se si va a vedere cosa accade a livello dei tessuti: la CO₂ entra per diffusione nel sistema circolatorio e l'O₂ esce e quindi viene scambiato e la pressione parziale sul lato della CO₂ (sul lato arterioso) è 46mmHg, mentre quella a livello alveolare (livello polmonare) è 40 mmHg; guardando la tabella (mostrata dal professore) risulta come se fosse sottratta quantità di O₂ (circa 50 mmHg), mentre risulta aumenta (solo di 6 mmHg) la quantità di CO₂, per cui c'è una differenza molto grossa.

Per spiegare questa grossa differenza si deve considerare un capillare e una cellula (l'O₂ va dal capillare alla cellula e la CO₂ va dalla cellula al capillare); in questo caso occorre considerare la diffusione del gas e la solubilità del gas in acqua, perché se si prende la legge di Henry, la variazione di concentrazione è proporzionale, tramite un coefficiente, alla variazione di pressione.

$$dc = \alpha \cdot \Delta P$$

dove α = *coefficiente di solubilità*, diverso per O₂ e CO₂

$$\alpha_{CO_2} = 0,03 \text{ mmol/l/mmHg} \quad ; \quad \alpha_{O_2} = 0,0014 \text{ mmol/l/mmHg}$$

Nella diffusione abbiamo $\frac{dm}{dt} = k \cdot \alpha \cdot \Delta P$, cioè non abbiamo più un k_1 , ma k moltiplicato per il coefficiente di diffusione (α); quindi ora questo coefficiente deve essere considerato perché in aria è circa uguale, a livello dei tessuti presenta una notevole differenza.

Vado ora a calcolare l'equivalente del QR a questo livello.

$$QR = \frac{V_{CO_2}}{V_{O_2}} = \frac{\alpha_{CO_2} \cdot \Delta P_{CO_2}}{\alpha_{O_2} \cdot \Delta P_{O_2}}$$

Chiaramente k è uguale per entrambi perché dipende dalla superficie attraverso cui il gas passa, dipende dal coefficiente di diffusione che, essendo questi gas perfetti, è uguale.

A questo punto devo vedere la differenza di pressione

QR varia da 0.7 a 1; gli α li conosco e il loro rapporto è $\frac{0,03}{0,0014} \approx 20$

$$QR = 20 \cdot \left(\frac{\Delta P_{CO_2}}{\Delta P_{O_2}} \right)$$

Se $QR \approx 1$ vuol dire che la variazione della pressione dell'ossigeno è circa 20 volte quella della CO_2

$$\Delta P_{O_2} \approx 20 \Delta P_{CO_2}$$

Per avere questo scambio tra ossigeno ed anidride carbonica occorre che la differenza di pressione che spinge l'ossigeno sia circa venti volte la differenza di pressione che spinge l'anidride carbonica, perché la solubilità dei due gas nel liquido è diversa, è una circa 20 volte maggiore rispetto all'altra.

Da un punto di vista qualitativo vuol dire che se i due gas avessero lo stesso coefficiente di solubilità allora la stessa differenza di pressione farebbe sì che ci fosse la stessa differenza di concentrazione, ma con il fatto che la solubilità è più piccola ci vuole una differenza di pressione maggiore per avere la stessa variazione di concentrazione.

QR si può anche scrivere RER = Respiratory Exchange Ratio (rapporto di scambio respiratorio)

Esempio per capire come si originano queste differenze di pressioni che sono molto maggiori per l'ossigeno che per la CO_2 .

→ Qual è la pressione parziale di CO_2 a livello cellulare se la pressione parziale di O_2 nella cellula è zero, quella a livello del capillare è 56 mmHg, quella di CO_2 a livello del capillare è 43 mmHg e la cellula ossida glucosio?

$PO_{2c} = 0$ $PO_{2s} = 56 \text{ mmHg}$ $PCO_{2s} = 43 \text{ mmHg}$ $PCO_{2c} = x = ?$

$$QR = 20 \cdot \frac{(x - 43 \text{ mmHg})}{(56 - 0)}$$

$QR = 1$ perché ossida solo glucosio, per cui la velocità con cui i due gas vengono scambiati è la stessa.

$$1 = 20 \cdot \frac{(x-43)}{56}; \quad 56 = 20x - 860; \quad x = \frac{916}{20} = 45,8$$

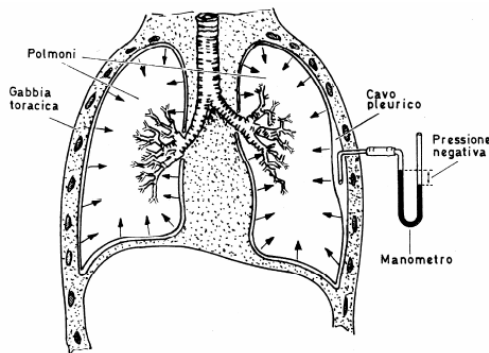


Fig. 5 - Sezione frontale del torace. Misurazione manometrica della pressione intratoracica. Le frecce indicano le forze che tendono a collassare il polmone.

Questo risultato indica che per far uscire ad una certa velocità la CO₂ occorre una differenza di pressione che è $45,8 - 43 = 2,8$ mmHg; per far consumare l'O₂ alla stessa velocità occorre una differenza di pressione che è 56 mmHg, proprio perché la solubilità è circa 20 volte minore per l'O₂. Per avere una velocità di consumo di ossigeno uguale alla velocità di produzione di CO₂ occorre una differenza di pressione che fa muovere la CO₂ circa venti volte maggiore.

All'interno della gabbia toracica ci sono i polmoni legati alla trachea; i polmoni sono collegati meccanicamente alla gabbia toracica per mezzo delle pleure che sono due foglietti pleurici (parietale e viscerale – il primo attacca la pleura alla gabbia, quello viscerale l'attacca ai polmoni); tra i due foglietti c'è il liquido intrapleurico con pressione negativa rispetto all'esterno, per cui i due foglietti sono adesi in maniera stretta, i polmoni tendono a tirare i foglietti verso l'interno della gabbia che tende ad espandersi e ciò fa sì che ci sia una depressione tra i due foglietti; si tratta della pressione intrapleurica che viene confrontata con la pressione intrapolmonare (che si trova all'interno dei polmoni).

Per quanto riguarda la respirazione, questa consiste nel fatto che i polmoni vengono tirati verso l'esterno: non si ha un movimento attivo da parte dei polmoni, ma l'espansione polmonare avviene mediante i foglietti pleurici perché questi funzionalmente attaccano i polmoni alla gabbia toracica e questa espandendosi fa sì che ci sia dilatazione dei polmoni; l'espansione della cassa toracica è data dalla contrazione del muscolo diaframma: ciò provoca l'apertura dal basso della gabbia toracica, che provoca una distensione dei polmoni, che crea una depressione che fa entrare l'aria all'interno dei polmoni.

In condizioni di respirazione normale è solo il diaframma che fa muovere la gabbia toracica; nei casi in cui c'è un'attività intensa entrano in funzione dei muscoli a livello della coste, che sono i *muscoli intercostali interni ed esterni*: gli esterni tendono ad alzare la gabbia e ciò aumenta un po' il volume di aria che può entrare nei polmoni, quelli interni servono per la espirazione forzata, cioè quando la gabbia toracica viene mandata verso il basso, per cui per aumentare il volume di aria liberata.

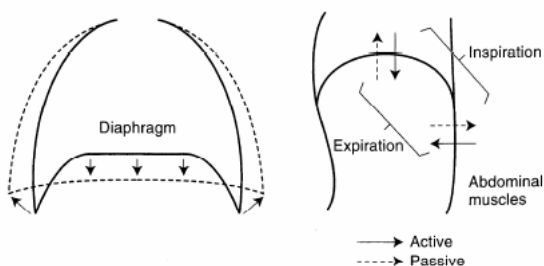


Figure 7-1. On inspiration, the dome-shaped diaphragm contracts, the abdominal contents are forced down and forward, and the rib cage is widened. Both increase the volume of the thorax. On forced expiration, the abdominal muscles contract and push the diaphragm up.

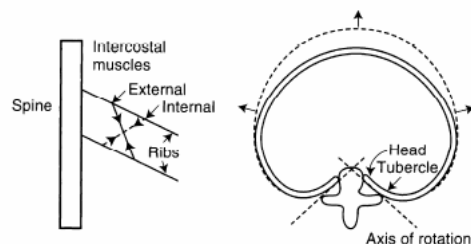


Figure 7-2. When the external intercostal muscles contract, the ribs are pulled up ward and forward, and they rotate on an axis joining the tubercle and head of rib. As a result, both the lateral and anteroposterior diameters of the thorax increase. The internal intercostals have the opposite action.

L'immagine sopra fa vedere come, rispetto alla vertebra, la cassa toracica riesce ad espandersi: c'è un asse di rotazione.

Quindi la respirazione tranquilla è operata dal muscolo diaframma, quella forzata dagli intercostali.

Variazione della pressione durante la respirazione (ci fa vedere anche quanto è il volume di aria che viene scambiato):

[Pressioni relative a quella atmosferica - respirazione tranquilla]

-Pressione intrapolmonare: alla fine dell'espiazione tranquilla è zero; durante l'inspirazione raggiunge -3 mmHg e ritorna a zero alla fine dell'inspirazione. Durante l'espiazione (il polmone si retrae) è +3 mmHg.

-Pressione intrapleurale (pressione intratoracica o di Donders): -6 mmHg durante l'inspirazione e -3 mmHg durante la espiazione.

-La quantità d'aria scambiata è di 500 ml (volume tidale)

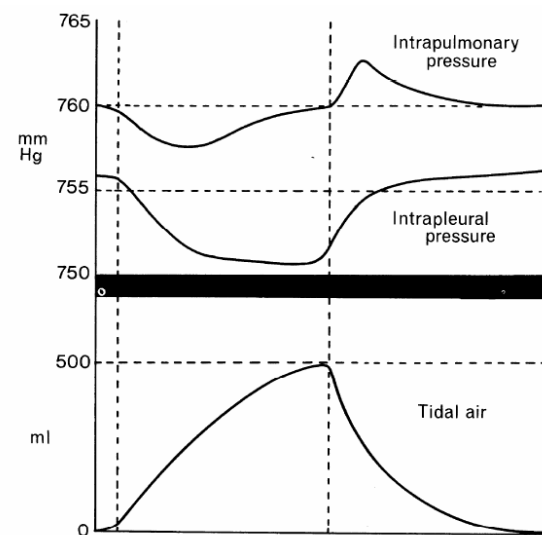


FIG. 135. Changes in intrapulmonary and intrapleural pressures during the respiratory cycle.

Nella cavità pleurica c'è una pressione inferiore rispetto a quella atmosferica in tutte le fasi della respirazione. Questo perché il polmone elasticamente disteso tende a retrarsi.

Ho tre grafici in funzione del tempo che rappresentano la pressione intrapolmonare (quella misurata all'interno dei polmoni), la pressione intrapleurale (quella misurata tra i due foglietti pleurici), il volume tidale, cioè la quantità di aria scambiata per ogni atto respiratorio.

Quando la pressione polmonare è 760 mmHg, il volume tidale è 0 e la pressione intrapleurica è circa 756 mmHg, per cui è inferiore alla pressione intrapolmonare perché i polmoni tenderebbero ad avere un volume minore alla fine dell'espiazione, mentre la gabbia toracica tenderebbe ad avere un volume maggiore; cioè se noi stacciamo i foglietti pleurici, i polmoni tendono a contrarsi, la gabbia toracica tende ad espandersi.

Grazie all'attività del nervo frenico si ha la contrazione del diaframma, per cui la gabbia toracica si allarga e con lei anche i polmoni; ciò crea una depressione che guida l'ingresso di aria all'interno dei polmoni.

Quando la variazione di pressione intrapleurale rimane costante nel tempo, la pressione intrapolmonare diminuisce e ritorna poi al valore della pressione atmosferica, siamo quindi alla fine del periodo di inspirazione in cui i polmoni sono stati tesi dall'espansione della gabbia toracica e il volume di aria non cresce più. A questo punto il muscolo diaframma si rilassa e quindi la gabbia toracica torna nella posizione iniziale con una pressione intrapolmonare che aumenta e che poi torna alla pressione atmosferica; questa è la fase della espirazione, in cui l'aria viene mandata fuori dai polmoni.

Le variazioni di pressione intrapolmonari che permettono la respirazione non sono grandi, sono valori di circa 2-3 mmHg in condizioni di respirazione tranquilla; la pressione intratoracica (pressione di Donders) ha valori che variano un po' di più durante l'inspirazione.

Nell'uomo il volume d'aria scambiato per ogni atto respiratorio, detto volume tidale o corrente, è circa 500ml.

Non tutta l'area che entra arriva agli alveoli, ma una parte di questa si ferma a livello dei bronchi; nel caso di un avvelenamento si aumenta la pressione parziale di ossigeno per facilitare il ricambio di gas respiratorio.

Ventilazione: quantità d'aria che nell'unità di tempo viene scambiata per mantenere costante la composizione del gas alveolare; fondamentalmente la composizione della CO₂.

Ventilazione totale: volume d'aria che entra ed esce nei polmoni in un minuto. Con 500 ml di aria che viene scambiata per ogni atto respiratorio e 15 respiri al minuto, si ha una ventilazione totale di 7500 ml/min perché $Ventilazione = (volume\ per\ atto\ respiratorio) \cdot (numero\ di\ atti\ respiratori\ al\ minuto)$

$$500ml \cdot 15 \left(\frac{respiri}{min} \right) = 7500ml/min$$

Non tutta l'aria che viene inspirata raggiunge gli alveoli: dei 500 ml, 150 ml rimangono nello spazio morto anatomico e quindi la quantità d'aria fresca che arriva agli alveoli al minuto è

$$(500ml - 150ml) \cdot 15 = 350ml \cdot 15(respiri/min) = 5250ml/min \quad (\text{Valore della ventilazione alveolare}).$$

Ventilazione alveolare: volume di aria scambiata nell'unità di tempo.

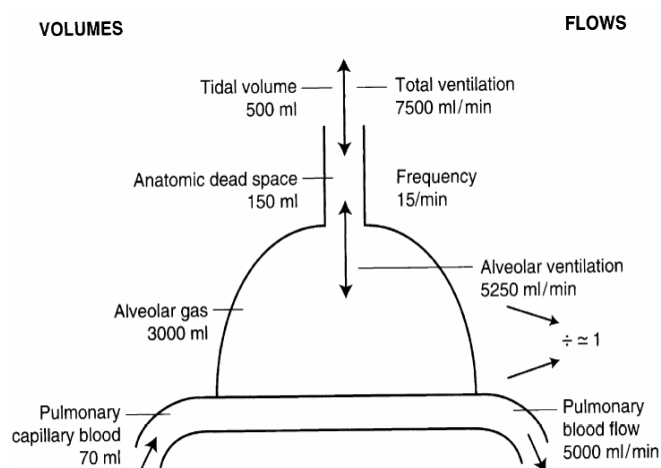


Figure 2-1. Diagram of a lung showing typical volumes and flows. There is considerable variation around these values.

Questa figura accoppia la ventilazione alla circolazione perché in effetti a livello polmonare è importante la parte della respirazione, ma questa è controllata dalla richiesta di ossigeno e dalla velocità con cui viene prodotto; c'è qui un confronto tra il volume ed i flussi sia per la parte del sistema

respiratorio, sia per quella del sistema circolatorio: c'è un accoppiamento tra quello che succede a livello respiratorio (flussi) e quello che avviene a livello circolatorio.

Se aumenta la gittata sistolica o cardiaca cambiano anche i flussi.

→ Quanta aria rimane all'interno dei polmoni?

I polmoni quando c'è la respirazione tranquilla non si svuotano mai di aria, circa 2500-3000ml.

Volumi che si trovano a livello polmonare

In test di spirometria vengono misurati dei volumi; 2.8 L è il volume presente nei polmoni alla fine di una respirazione tranquilla.

Volume corrente o tidale = 0.5 L

Volume di riserva inspiratorio (VRI) = inspirazione forzata per misurare il volume totale che può essere contenuto nei polmoni = 5.5-6 L; questo volume da informazioni sulla funzionalità del sistema respiratorio.

Volume di riserva espiratorio (VRE) = espirazione forzata = 1.7 L; alla fine di una espirazione forzata rimane sempre circa 1L di aria nei polmoni che essendo attaccati alla gabbia toracica non si svuotano mai del tutto.

Volume residuo = 1 L ; Il volume residuo è quello che rimane all'interno dei polmoni; non è misurabile con questo metodo; in questo caso è il nostro zero.

Oltre ai volumi vengono spesso definite le **capacità** che sono la somma di due o più volumi.

Capacità funzionale residua: somma tra il volume residuo e il volume di riserva espiratoria.

Capacità vitale: somma dei tre volumi: corrente, di riserva inspiratorio ed espiratorio.

Capacità inspiratoria: somma tra volume corrente e VRI.

Capacità espiratoria: somma tra volume corrente e VRE.

Capacità polmonare totale: somma di tutti i volumi.

Quindi la ventilazione polmonare che è il volume corrente moltiplicato per la frequenza respiratoria, è diversa dalla ventilazione alveolare perché al volume corrente va sottratto lo spazio morto.

Equazione della ventilazione alveolare

La ventilazione alveolare si può misurare dalla concentrazione di CO_2 nel gas espirato.

Nello spazio morto anatomico non avviene scambio di gas e quindi non c'è CO_2 durante l'inspirazione (tutta la CO_2 viene dall'aria espirata e quindi dal gas alveolare).

Il volume di CO_2 espirato nell'unità di tempo è legato alla ventilazione alveolare dalla relazione

$$\dot{V}_{\text{CO}_2} = \dot{V}_A \times \frac{\% \text{CO}_2}{100}$$

La ventilazione alveolare è

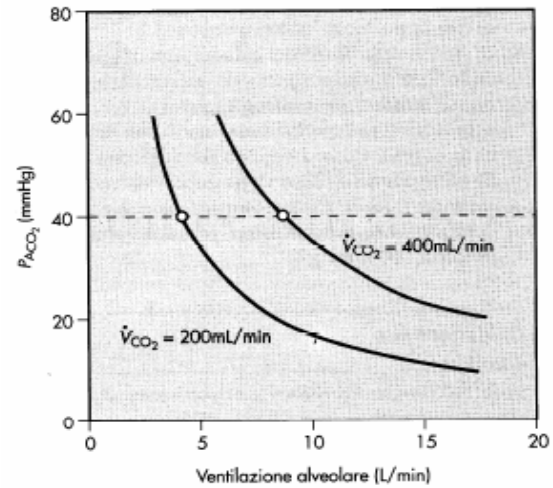
$$\dot{V}_A = \frac{\dot{V}_{\text{CO}_2} \times 100}{\% \text{CO}_2}$$

Il rapporto $\% \text{CO}_2/100$ è la concentrazione frazionale della CO_2 ed è indicata con F_{CO_2} . Questa è proporzionale alla pressione parziale della CO_2 : $P_{\text{CO}_2} = F_{\text{CO}_2} \cdot K$

$$\dot{V}_A = \frac{\dot{V}_{\text{CO}_2}}{P_{\text{CO}_2}} \times K$$

La P_{CO_2} del gas alveolare è uguale alla P_{CO_2} dell'arteria polmonare. Se la ventilazione alveolare si dimezza e la produzione di CO_2 non cambia nel tempo, la P_{CO_2} alveolare e arteriosa raddoppia.

Es. Se la produzione di CO_2 raddoppia da 200 ml/min a 400 ml/min cosa deve fare la ventilazione alveolare per mantenere la P_{CO_2} a 40 mmHg?



■ Figura 32-15 La relazione tra ventilazione alveolare e la P_{CO_2} alveolare è un'iperbole. L'altra variabile richiesta è la produzione di CO_2 . Sono rappresentati due esempi.

A questo punto si deve legare la pressione parziale della CO_2 con la ventilazione alveolare.

La ventilazione alveolare è la quantità di aria scambiata nell'unità di tempo per mantenere costante la composizione dei gas alveolari ed è circa 4.2 – 5.2 L/min.

Equazione della ventilazione alveolare

$$v'_a \cdot P_{\text{CO}_2} = k \cdot v'_{\text{CO}_2}$$

La posizione dell'iperbole rispetto agli assi dipende dal valore $k \cdot v'_{\text{CO}_2}$

Se la velocità di produzione di CO_2 rimane costante, si può dire che $v'_a \cdot P_{\text{CO}_2} = A$ con A che è un valore costante.

Ad esempio il valore iniziale di v'_{CO_2} è 200 ml/min; se l'organismo aumenta la velocità di liberazione di CO_2 oppure viene ossidato un altro substrato, può cambiare v'_{CO_2} ad esempio da 200 a 300, la curva si sposta verso destra perché il prodotto $x \cdot y$ è sempre una costante ma maggiore.

Se la $P_{\text{CO}_2} = 40$ mmHg, la ventilazione alveolare è circa 5 L/min; cosa succede alla ventilazione se aumenta la velocità di produzione di CO_2 ?

Nell'organismo c'è un sistema che mantiene costante la pressione parziale di CO_2 , che quindi non cambia; per cui se la velocità di produzione di CO_2 aumenta, aumenta la ventilazione.

Se respiro con una certa frequenza ed aumenta la velocità con cui viene prodotta CO₂, il sistema per mantenere costante la PCO₂ aumenta la ventilazione, quindi aumenta o il volume corrente o la frequenza respiratoria.

L'equazione della ventilazione alveolare lega soltanto la CO₂, esiste invece un'altra equazione che riguarda i gas in generale.

Equazione dei gas alveolari che lega la ventilazione all'ossigeno

$$Pa_{O_2} = Pi_{O_2} - \left(\frac{Pa_{CO_2}}{RER} \right)$$

Dove

PaO₂ = pressione alveolare dell'ossigeno

PiO₂ = pressione di ossigeno nell'aria inspirata, che è quella tracheale

PaCO₂ = pressione parziale a livello alveolare della CO₂ (già legata a ventilazione alveolare)

RER = quoziente respiratorio

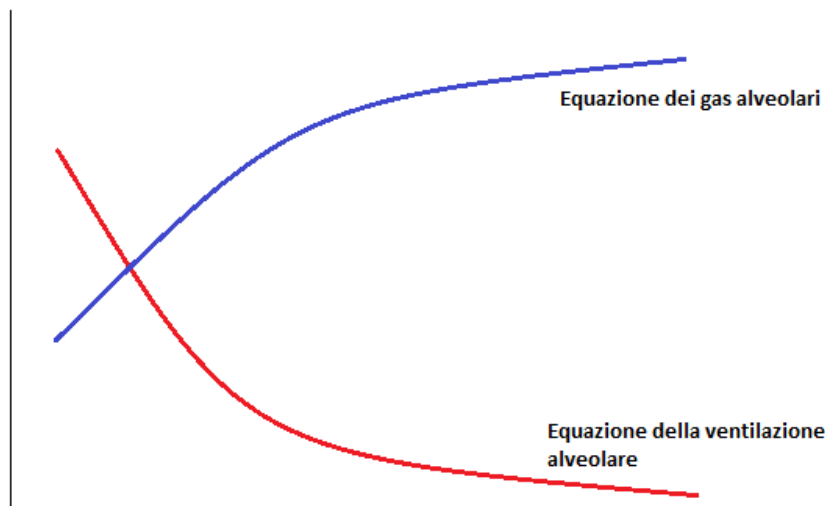
È un'equazione che permette di legare la pressione parziale di O₂ alla pressione parziale di CO₂, che a sua volta è legata alla ventilazione, per cui in modo indiretto lega la PO₂ alla ventilazione.

→ In un soggetto la velocità di produzione della CO₂ è l'80% della velocità di consumo dell'O₂. Se la PCO₂ alveolare è di 40 mmHg e la PO₂ nell'aria tracheale umidificata è di 150 mmHg, qual è la PCO₂ a livello alveolare?

Deve aumentare.

→ Supponiamo che a livello respiratorio ad ogni atto respiratorio arrivino 350 ml di aria fresca, il 12 % di aria è ricambiata all'interno dei polmoni, dopo quanti respiri è stata ricambiata completamente l'aria nei polmoni?

Per legare la pressione parziale in funzione dell'ossigeno compongo un grafico.



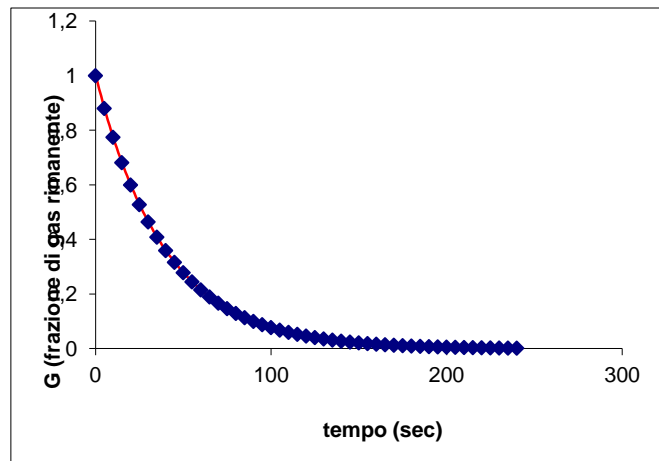
In rosso è riportata l'equazione della ventilazione alveolare che ha una forma iperbolica, la curva blu riporta invece l'equazione dei gas alveolari in funzione della ventilazione; per cui aumentando la ventilazione, mentre diminuisce la pressione parziale di CO₂, aumenta la pressione parziale di ossigeno a livello alveolare.

→ Se noi abbiamo circa 3L di aria a livello polmonare e supponiamo che a livello respiratorio ad ogni atto respiratorio arrivino 350ml di aria fresca, il 12 % di aria è ricambiata all'interno dei polmoni, dopo quanti respiri è ricambiata completamente l'aria nei polmoni?

Numero di respiri	Volume di aria alveolare
1	$1 \cdot 0.88$
2	$1 \cdot 0.88 \cdot 0.88$
3	$1 \cdot 0.88 \cdot 0.88 \cdot 0.88$

$0.88 = 1 - 0.12$ perché è il 12% di aria ricambiata all'interno dei polmoni.

Si tratta di una serie geometrica, cioè si riproduce il volume di aria che rimane a livello alveolare in funzione del numero di respiri; un andamento di questo tipo è ben preciso che inizia da 1 e che alla fine va a 0 quando si va ad un numero di respiri che tende all'infinito; l'andamento è quindi di tipo esponenziale, è una serie geometrica descritta con andamento esponenziale in base al tempo o al numero di respiri.



Questo esponenziale ha una costante di tempo

$$G = G_0 \cdot e^{-\frac{t}{\tau}} \quad \text{dove } \frac{G}{G_0} = 0,88 = e^{-\frac{t}{\tau}} \text{ se } G = 1$$

Si riporta il tempo in funzione del volume d'aria che rimane a livello alveolare.

Si può ora calcolare la costante di tempo dell'esponenziale

$$\ln 0,88 = -\frac{t}{\tau}$$

$$\frac{1}{\tau} = -\frac{\ln 0,88}{t} = r \text{ (costante di tempo)}$$

Siccome 0,88 è il valore dopo il primo respiro, $t = 5s$ circa (in un minuto ci sono 12 respiri).

Per cui il valore della costante di velocità

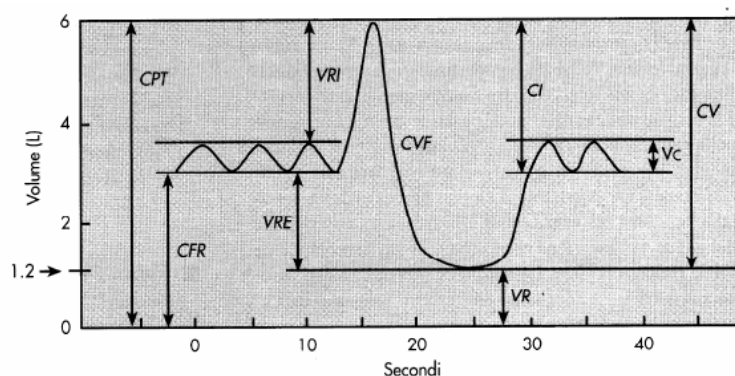
$$r = \frac{1}{\tau} = 0,02 \text{sec}^{-1}$$

In questo caso $\tau = -\frac{5}{\ln 0,88} = 39s \rightarrow$ costante di tempo di questo esponenziale.

Dopo quanto tempo si può considerare l'aria a livello polmonare totalmente scambiata?

Occorre un tempo infinito, un numero infinito di respiri, ma biologicamente si può assumere che quando si raggiunge un tempo pari a 2-3 volte τ (80-120 sec/5) sono i sufficienti atti respiratori per scambiare tutta l'aria, per cui il fenomeno è concluso.

■ **Figura 32-13** I volumi e le capacità polmonari. *CPT*, capacità polmonare totale; *CFR*, capacità funzionale residua; *VRI*, volume di riserva inspiratoria; *VRE*, volume di riserva espiratoria; *VR*, volume residuo; *CI*, capacità inspiratoria; *V_C*, volume corrente; *CV*, capacità vitale; *CVF*, capacità vitale forzata.



Rimane del volume che non può essere misurato con la spirometria; per misurare il volume residuo si ricorre ad una tecnica che è l'uso di un gas che non viene scambiato a livello respiratorio, cioè l'elio. In particolare ciò che viene fuori da questa misurazione è la capacità funzionale residua.

Capacità funzionale residua (CFR) = Volume residuo (VR) + Volume di riserva respiratorio (VRE)

In questo modo conoscendo la CFR e il volume di riserva respiratorio, ci possiamo calcolare il volume residuo.

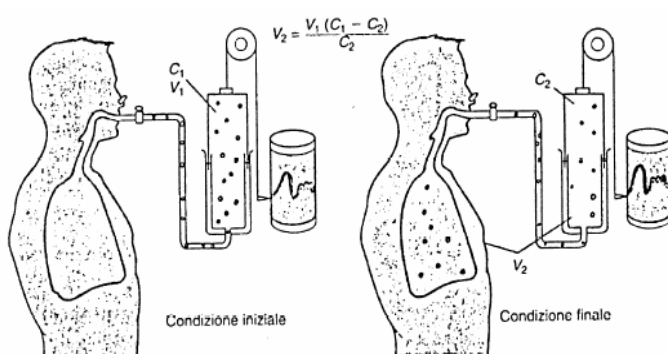


Figura 20-14

Tecnica della diluizione per misurare un volume ignoto. Il metodo della diluizione dell'elio viene impiegato per misurare la capacità funzionale residua. I punti disegnati nel sistema spirometrico-polmoni rappresentano le molecole di elio prima e dopo l'equilibratura.

Per calcolare la capacità funzionale respiratoria si fa respirare ad un soggetto, attraverso una canula collegata ad un serbatoio, dell'aria all'interno della quale c'è una quantità nota di elio.

Prima di fare respirare al soggetto l'aria si misura il numero di moli di elio presenti all'interno dell'aria; si conosce la concentrazione dell'elio e si sa che

$$n1 = C1 \cdot V1.$$

Poi si apre il condotto e si fa respirare al soggetto questa aria, dopo un certo tempo si misura la concentrazione di elio all'interno del serbatoio, per cui l'elio ora rimane anche all'interno dei polmoni; la misurazione viene effettuata alla fine di una respirazione tranquilla, quando il volume corrente è al valore minimo.

A questo punto l'elio arriva anche a livello polmonare

$$n2 = C2 \cdot (V1 + V2)$$

dove V1= volume nel serbatoio e V2= volume nei polmoni (volume ignoto in cui è andato l'elio).

Siccome cambiano le concentrazioni ma il numero di moli di elio rimane costante, per cui $n1=n2$, allora

$$C1 \cdot V1 = C2 \cdot (V1 + V2) ; C1 \cdot V1 = C2 \cdot V1 + C2 \cdot V2 ; V1 \cdot (C1 - C2) = C2 \cdot V2$$

$$V2 = V1 \cdot \frac{(C1 - C2)}{C2}$$

Per cui si ricava $V2 = \text{capacità funzionale residua}$

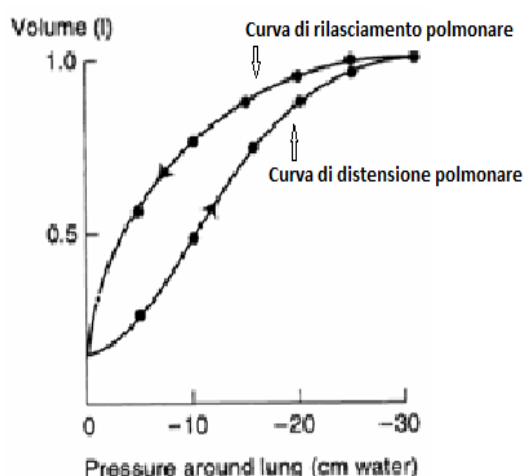
Conoscendo la capacità funzionale residua tolgo il volume di riserva respiratorio e ottengo il volume residuo. Nell'uomo il volume residuo è circa 1.1 litri.

MECCANICA RESPIRATORIA

Studia le caratteristiche meccaniche dei polmoni e della gabbia toracica; si studia il comportamento di gabbia toracica e polmoni come sistemi.

Si inserisce un tubo nei polmoni tramite la trachea e si mettono i polmoni all'interno di un contenitore; si misura la pressione nei polmoni e si fa variare la pressione fuori dei polmoni; in questo modo si può avere espansione o rilasciamento polmonare. Oppure si mette aria all'interno dei polmoni per mezzo di una pompa, ma non facendo variare la pressione all'esterno, ma direttamente all'interno dei polmoni.

Facendo variare la pressione attorno ai polmoni, ciò che si ottiene è una relazione tra volume polmonare e pressione attorno ai polmoni.



Durante la fase di espansione (quando si crea una depressione attorno ai polmoni) la risposta che si ha su questo grafico non è uguale a quando aumento la pressione a attorno dei polmoni; si dice quindi che i polmoni nella fase di distensione hanno un comportamento meccanico rispetto alla fase di rilasciamento, cioè non seguono la stessa curva.

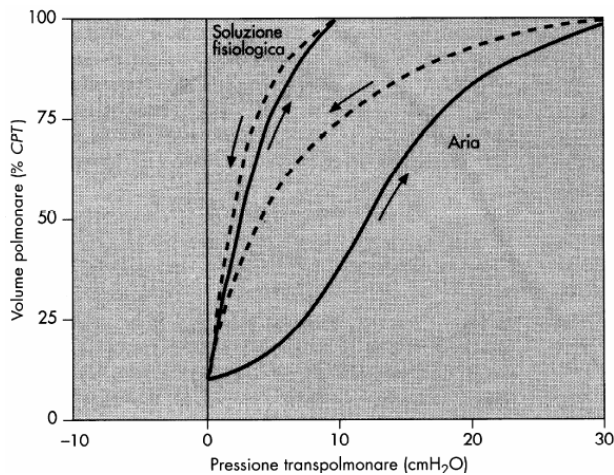
Si parte da un volume diverso da 0, per cui i polmoni una volta isolati, non rimangono mai completamente privi di aria all'interno; creando una depressione intorno ai polmoni si va a calcolare il volume che raggiungono questi polmoni.

Durante la fase di distensione polmonare (aumenta il volume polmonare), siccome il grafico è tra V e P, posso calcolare punto per punto la cedevolezza, che è $C = \Delta V / \Delta P$

All'inizio ha un certo valore, poi aumenta proprio come tangente alla curva per ogni punto, poi di nuovo diminuisce; esempio del palloncino: inizialmente c'è una certa resistenza a gonfiarsi, successivamente richiede meno pressione, poi infine riaumenta la resistenza opposta.

Se si riduce la pressione, la curva con cui i polmoni tornano al volume iniziale non è uguale alla curva della distensione polmonare: la curva di rilasciamento è diversa dalla curva di distensione e questo è dovuto al fenomeno di isteresi.

Nella curva di espirazione la cedevolezza aumenta con il detrarsi dei polmoni.



Uno dei primi esperimenti fatti per vedere a cosa era dovuta l'isteresi è stato quello di introdurre all'interno dei polmoni una soluzione fisiologica, conducendo lo stesso esperimento facendo entrare soluzione fisiologica all'interno dei polmoni anziché aria; si vede che l'isteresi è scomparsa, questa è quindi legata al fatto che all'interno dei polmoni entra aria.

→ Perché scompare la isteresi e cosa rimane?

Se si varia la pressione o se si considera (come nella figura) il volume polmonare e la percentuale della capacità polmonare totale, si parte da un valore attorno al 15%, che è il volume che rimane all'interno dei polmoni quando questi sono staccati dalla gabbia toracica, e si arriva fino alla capacità polmonare totale.

Per raggiungere un certo valore (ad esempio quello che si trova all'interno dei polmoni alla fine di una respirazione tranquilla) prima serviva una pressione di 10-12 cmH₂O, mentre ora serve una pressione di 1/3 della prima; per cui la forza che occorre esercitare dall'esterno per ottenere la stessa variazione di volume è ridotta, cioè diminuisce se all'interno ci metto una soluzione fisiologica.

Occorre comunque una certa forza, circa un terzo della forza da applicare la devo esercitare comunque.

Siccome a livello alveolare c'è una pellicola d'acqua con sali, quello che determina questo comportamento è l'interfaccia tra aria e liquido, quindi questo fenomeno, non solo di isteresi, ma anche del fatto che devo esercitare una depressione polmonare, è dovuto ad un fenomeno di interfaccia aria/liquido a livello alveolare.

Quindi si hanno degli alveoli, delle strutture sferiche, dove arriva dell'aria, varia il loro volume e ci sono fenomeni di tensione superficiale: fenomeni che fanno sì che le molecole di acqua sotto la superficie esercitano forze su quelle che formano la superficie che sono più grandi delle forze esercitate dalle molecole dell'aria sempre sulle molecole di superficie del liquido; questi fenomeni sono importanti sia per spiegare l'isteresi, che per il fatto che per avere un aumento di volume bisogna vincere queste forze che tendono a chiudere gli alveoli.

Non mi aspetto però che ci sia differenza tra espansione e rilasciamento; in realtà una differenza c'è e potrebbe essere dovuta al fatto che se si ha una serie di molecole che tendono a chiudere la superficie, quando si cerca di espandere la superficie si esercita una certa pressione, ma quando non si esercita più pressione la struttura tende a richiudersi; quindi la cedevolezza di questa struttura può non essere uguale durante la fase di espansione e di rilasciamento, cioè può essere più difficile espandere questa struttura

che non rilasciarla perché le forze di interazione a livello dell'acqua tendono a far tornare gli alveoli nella condizione iniziale (chiusi).

Alveoli

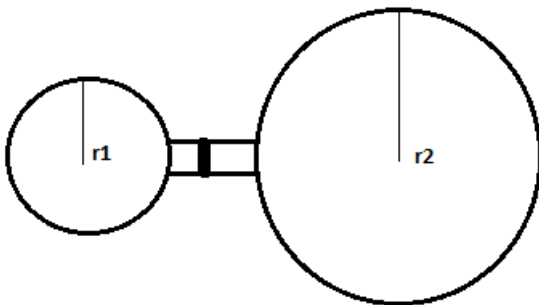
Ogni alveolo ha forma più o meno sferica.

Legge di Laplace $P = \frac{2T}{r}$

dove T = tensione superficiale, forza che tende a far chiudere l'alveolo.

Da un punto di vista rappresentativo, prendendo un alveolo di raggio piccolo e considerando un punto sulla sua superficie, la tensione superficiale è equivalente ad una forza che tende a far chiudere l'alveolo, se però si considera un alveolo con raggio maggiore, cioè con una curvatura minore, le forze di tensione superficiale tendono sempre a far chiudere l'alveolo, ma la forza è minore.

Tanto maggiore è il raggio dell'alveolo quanto minore è la pressione.



Ho due alveoli, uno di raggio r_1 e l'altro di raggio r_2 , se viene interrotta la comunicazione tra i due alveoli, le pressioni dovute al fatto che c'è dell'aria all'interno degli alveoli saranno $P_1 = \frac{2T}{r_1}$ e $P_2 = \frac{2T}{r_2}$

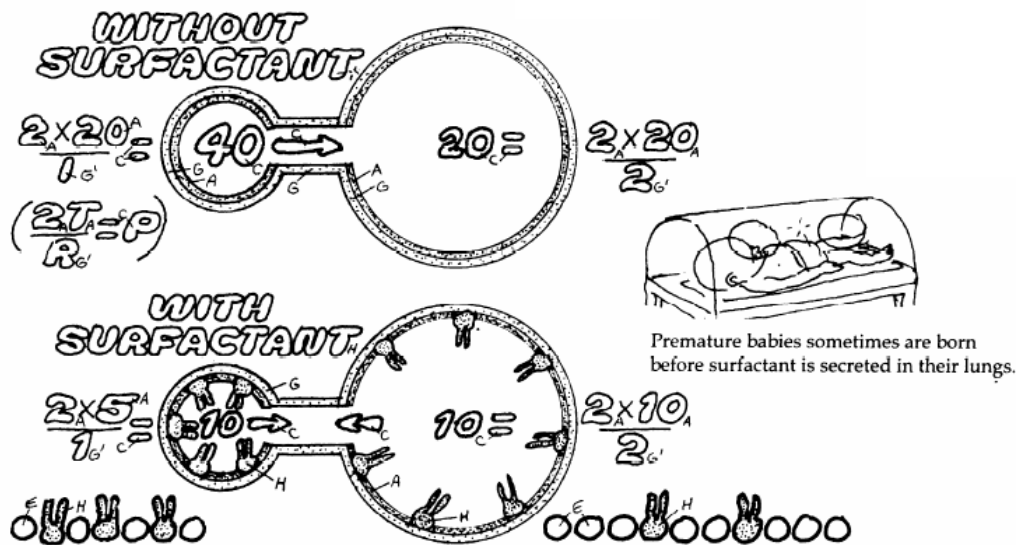
Sarà maggiore la pressione a livello dell'alveolo più piccolo.

A livello polmonare però gli alveoli sono tutti in comunicazione tra loro, per cui se tolgo la chiusura tra i due alveoli, l'alveolo piccolo si svuota in quello grande, cioè alla fine si ha un unico alveolo perché tutti gli alveoli di dimensioni minori mandano aria in quello di dimensione maggiore, perché c'è una pressione che spinge l'aria negli alveoli di dimensioni maggiori.

Siccome nei polmoni ci sono alveoli di raggi diversi che comunicano tra loro, ci deve essere un qualche meccanismo che impedisce questo fenomeno di "svuotamento".

Nei polmoni esistono due tipi di pneumociti: di primo tipo e di secondo tipo; quelli di secondo tipo producono una sostanza chiamata surfactant, che è un tensioattivo che si intercala tra le molecole di acqua a livello alveolare ed interrompe le forze di coesione tra le molecole di acqua; in questo modo si cambia la tensione superficiale, cambiando la forza con cui questi alveoli piccoli tendono a chiudersi.

Siccome il numero di molecole è più o meno uguale, gli alveoli più piccoli avranno quindi più molecole di tensioattivo e quindi l'effetto di questo sugli alveoli di dimensioni minori sarà maggiore, quindi la pressione superficiale negli alveoli più piccoli è maggiormente ridotta rispetto alla tensione degli alveoli di dimensioni maggiori.



Mentre per il raggio la pressione è maggiore nell'alveolo 1 rispetto all'alveolo 2, per la tensione superficiale è l'opposto, cioè la tensione superficiale dell'alveolo piccolo è minore rispetto a quella dell'alveolo 2, perché a parità di numero di molecole, siccome la superficie è più piccola, c'è una densità maggiore e quindi hanno un effetto maggiore, riducendo di più la tensione superficiale.

Quindi la pressione degli alveoli con raggio piccolo è maggiore ma viene bilanciata dalla tensione superficiale che è minore, per cui si può avere un equilibrio tra le pressioni negli alveoli che hanno dimensioni diverse.

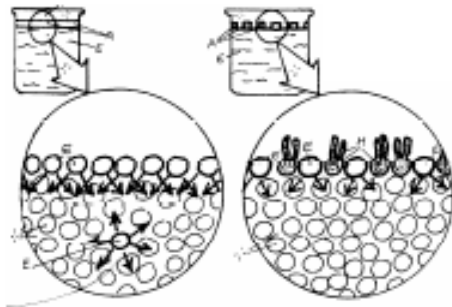
Relazione tra una superficie relativa e la tensione superficiale in diverse condizioni

Ad esempio la tensione superficiale misurata in acqua quando si aumenta o si diminuisce la superficie ha un valore di $75 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-3}$; se si prende una superficie d'acqua e una laminetta esercita una forza di compressione o di estensione su questa superficie si può misurare la tensione di superficie, cioè quale è la forza che si deve applicare per estendere o contrarre questa superficie, per cui estendendo e comprimendo la superficie si ha un valore di circa 75, cioè le molecole d'acqua sono legate tra loro e variando di un certo valore l'estensione della superficie ho bisogno di una certa forza per unità di lunghezza.

Facendo la stessa cosa ma aggiungendo tensioattivo (es. sapone) la forza da esercitare per avere estensione della superficie è minore, si riduce da 75 a circa 30. Con surfactant se si aumenta l'aria, cioè siamo in fase di espansione, la tensione superficiale aumenta, si ha bisogno di più forza, mentre se si comprime la forza necessaria diminuisce.

Le cellule di tipo 2 sono responsabili della produzione e della secrezione del tensioattivo polmonare fosfolipoproteina, dipalmitoil-fosfatidilcolina, che ha due catene di acidi grassi idrofobiche e una testa

idrofilica che è la fosfatidilcolina idrofilica. Il tensioattivo polmonare è detto anche Surface Active Agent (Surfactant).



Si intercala tra le molecole d'acqua e riduce le forze di interazione intermolecolari.

Una ridotta secrezione di surfactant comporta irrigidimento dei polmoni e alveoli riempiti da trasudato (come avviene nella sindrome da insufficienza respiratoria del neonato nella quale per una mancata piena maturazione del polmone il surfactant

viene secreto in forma non funzionante, senza surfactant

il bimbo prematuro non ha sufficiente forza in eccesso necessaria da esercitare dal muscolo diaframma).

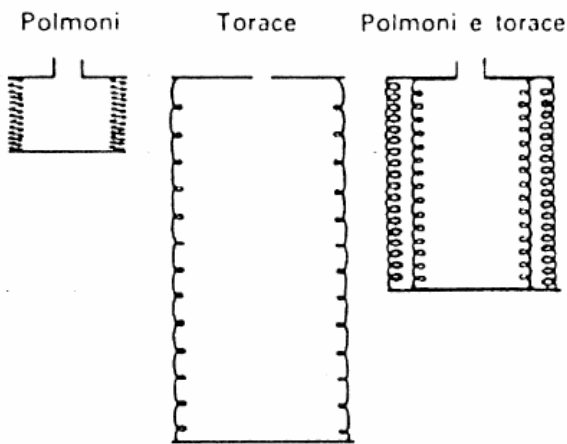
Il tensioattivo polmonare porta a:

1. Aumento della compliance polmonare (quando si parla di compliance polmonare ci si riferisce alla relazione volume-pressione durante la espirazione perché quella durante l'inspirazione è complicata dalla riduzione della compliance che si ha con le alte pressioni di espansione) e riduce il lavoro per l'espansione dei polmoni ad ogni respiro, riduce il lavoro che i muscoli polmonari devono esercitare sui polmoni e riduce anche la cedevolezza polmonare.
2. Aumento della stabilità degli alveoli perché negli alveoli piccoli la densità è maggiore, quindi la tensione superficiale è maggiore, mentre è ridotta negli alveoli più grandi.
3. Tiene gli alveoli asciutti perché le forze di tensione superficiale tendono a richiamare liquido negli spazi alveolari dei capillari; questa è una funzione importante perché dato che lo spessore della membrana alveolo/capillare è piccola (e deve rimanere piccola per facilitare la diffusione), se ci fosse un eccesso di liquidi aumenterebbe la quantità di liquido nello spessore in cui l'ossigeno deve sciogliersi, ma siccome l'ossigeno si scioglie male in acqua, ci potrebbero essere problemi respiratori; si avrebbe così un'insufficienza respiratoria dovuta ad un accumulo di liquido a livello polmonare. La presenza di questa molecola esercita un'azione osmotica perché richiama acqua in modo che il liquido non invada gli alveoli.

Stabilità degli alveoli: se abbiamo due alveoli di dimensioni diverse, quello piccolo si svuoterebbe in quello grande, perché la pressione è doppia negli alveoli piccoli; con il tensioattivo il numero di molecole è la stessa ma la densità è diversa, quindi la tensione superficiale è maggiormente ridotta nell'alveolo piccolo e ciò controbilancia il valore della press esercitata in ciascun alveolo.

Il surfactant è importante perché permette che non si svuotino gli alveoli di piccole dimensioni in quelli grandi e ciò permette anche di mantenere un'elevata superficie respiratoria.

Proprietà elastiche della gabbia toracica e dei polmoni



Se tolgo i polmoni dalla gabbia toracica il volume polmonare è più piccolo, i polmoni tendono a collassare (pur non svuotandosi completamente), e la gabbia toracica tende ad espandersi.

Nell'equivalente modellino meccanico la pressione è la forza e il volume è la lunghezza, quindi quando si parla di variazione di pressione vuol dire che c'è una variazione di forza.

$$F = k \cdot x \text{ legge di Hooke}$$

La lunghezza della gabbia toracica è maggiore rispetto alla lunghezza dei polmoni.

Quando metto insieme le sue strutture, ho una struttura risultante costituita dalla gabbia toracica e dai polmoni: i due sistemi hanno ora uguale lunghezza, dentro ho la struttura 1 e fuori ho la struttura 2; i polmoni hanno aumentato il volume, mentre la gabbia toracica lo ha diminuito.

Dal punto di vista meccanico, considerando la legge di Hooke, siccome $C = \frac{1}{k}$ dove C =cedevolezza e k =rigidità

$$F = \frac{x}{C}$$

Quando si hanno le strutture separate:

$$F1 = \frac{x1}{c1} \text{ per i polmoni ; } F2 = \frac{x2}{c2} \text{ per la gabbia toracica}$$

Quando metto insieme le due strutture queste hanno la stessa lunghezza, per cui $x1 = x2$ e la forza sarà $F = F1 + F2$, perché ciascuna struttura esercita la sua forza indipendentemente dall'altra.

Calcolando la forza totale viene

$$F = F1 + F2 = \frac{x1}{c1} + \frac{x2}{c2} = \frac{x}{c1} + \frac{x}{c2} = x \cdot \left(\frac{1}{c1} + \frac{1}{c2} \right) \text{ che è la forza esercitata dalle due strutture.}$$

Posso scrivere che $F = \frac{x}{C_{tot}}$ che è la legge di Hooke per l'insieme polmoni e gabbia toracica.

Se $\frac{1}{C_{tot}} = \frac{1}{c1} + \frac{1}{c2}$ allora posso scrivere

$$C_{tot} = \frac{1}{\frac{1}{c1} + \frac{1}{c2}} = \frac{1}{\frac{c2+c1}{c1 \cdot c2}} = \frac{c1 \cdot c2}{c2 + c1}$$

Quando ho i polmoni e la gabbia toracica collegati insieme, la cedevolezza complessiva è data da questa relazione.

Se $C_1 = C_2 = C$ (come in effetti è perché le due cedevolezza delle due strutture non sono poi così diverse),

$$\text{allora } C_{tot} = \frac{C \cdot C}{2C} = \frac{C^2}{2C} = \frac{C}{2}$$

La cedevolezza totale è metà delle singole cedevolezza nel caso in cui le cedevolezza siano uguali.

Costruiamo la relazione pressione-volume per il polmone e per la gabbia toracica.

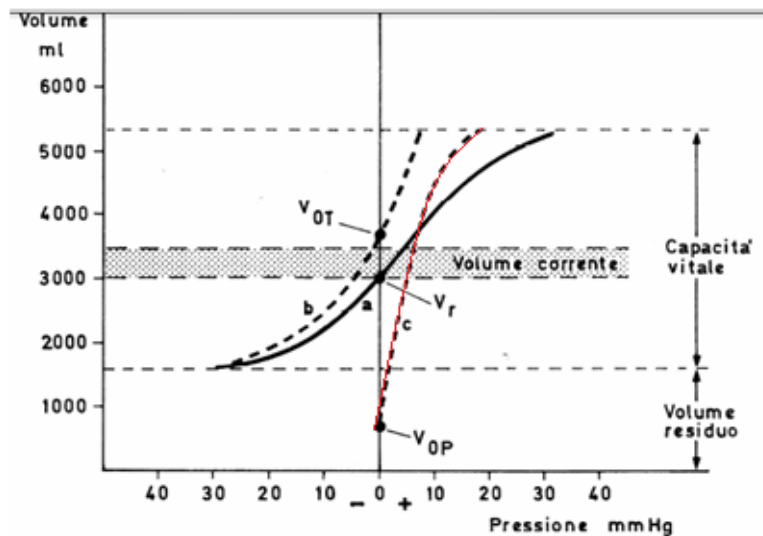


Fig. 10 - Curve di rilascio del sistema polmoni-torace (a), del solo torace (b), e dei soli polmoni (c). V_r = volume di riposo (corrispondente a pressione 0).

Se si considera il polmone, siccome c'è isteresi si deve decidere quale curva prendere, se quella di espansione o quella di rilascio; in questo caso viene presa in considerazione la curva di rilascio. Il polmone fuori dalla gabbia toracica, a pressione zero, ha volume inferiore al volume residuo, V_{0P} (volume del polmone a pressione zero).

Quindi la curva nera indica la relazione tra volume e pressione a livello polmonare.

Viene poi misurata la relazione pressione/volume del sistema gabbia toracica-polmone; la curva risultante è quella tratteggiata rossa.

La relazione pressione/volume della gabbia toracica non si misura considerando solo la gabbia, ma si ricava dalle due curve; il volume polmoni-gabbia toracica varia insieme, ci si muove cioè a volume costante (verso destra) e la pressione è calcolata come somma della pressione esercitata dalla gabbia toracica e quella esercitata dai polmoni. Sapendo la pressione totale, sottraggo quella dei polmoni ed ottengo la pressione esercitata per quel volume sulla o dalla gabbia toracica.

La gabbia toracica non può avere volume inferiore al sistema gabbia toracica-polmone, cioè il volume residuo, metto V_{0T} quando le curve coincidono.

Alla fine si ottiene una relazione che descrive la relazione tra volume e pressione nella gabbia toracica.

La cosa particolare è che in questa relazione, nella zona del volume corrente (dove avviene la respirazione tranquilla) le cedevolezza $C = \Delta V / \Delta P$ del polmone o della gabbia toracica sono più o meno uguali, mentre la cedevolezza del sistema gabbia-polmoni è minore, circa la metà del valore di ciascuna delle due.

La relazione pressione-volume della gabbia toracica si misura facendo la differenza, a parità di volume, tra un valore di pressione e l'altro.

Ad esempio se abbiamo 5300 ml, come si può calcolare questo punto della relazione volume-pressione della gabbia toracica?

Prendo il valore di pressione del sistema gabbia-polmone (35mmHg), prendo il valore di pressione del solo polmone (20mmHg); faccio $35 - 20 = 15$ mmHg.

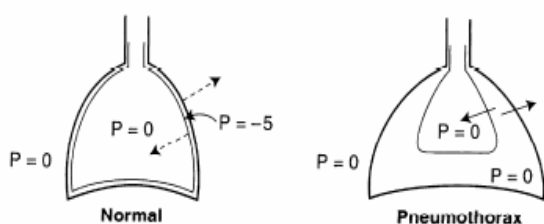


Figure 7-10. The tendency of the lung to recoil to its deflated volume is balanced by the tendency of the chest cage to bow out. As a result, the intrapleural pressure is subatmospheric. Pneumothorax allows the lung to collapse and the thorax to spring out.

Alla fine di una respirazione tranquilla la pressione a livello polmonare è positiva, mentre quella sulla gabbia toracica è negativa, per cui i polmoni sono distesi e la gabbia è compressa; in una condizione di pneumotorace, dove entra aria all'interno delle pleure, cioè i polmoni si staccano

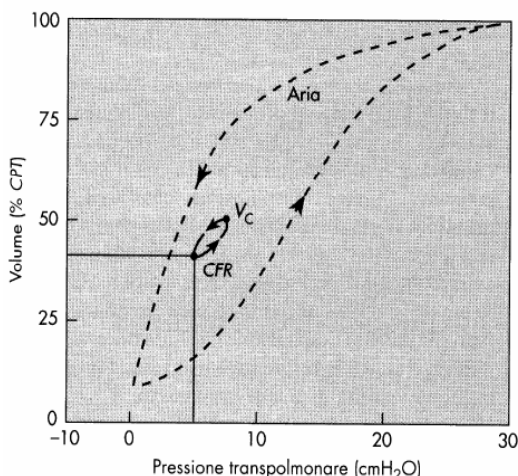
dalla gabbia, succede che a pressione zero il volume a livello dei polmoni si riduce, quello della cassa toracica aumenta.

Come si legge sul grafico la cedevolezza.

La cedevolezza è la tangente in ogni punto (si ha un certo valore iniziale, che poi aumenta per infine diminuire). Nella regione del volume corrente (dove normalmente avviene la respirazione) la cedevolezza è la pendenza della relazione, ed è simile per gabbia toracica e polmoni.

Ci si aspetta che la cedevolezza del sistema polmoni-gabbia toracica sia minore: se le due cedevolezza sono uguali, la cedevolezza totale è la metà delle singole cedevolezza, se sono diverse, la totale è minore della

cedevolezza più piccola.



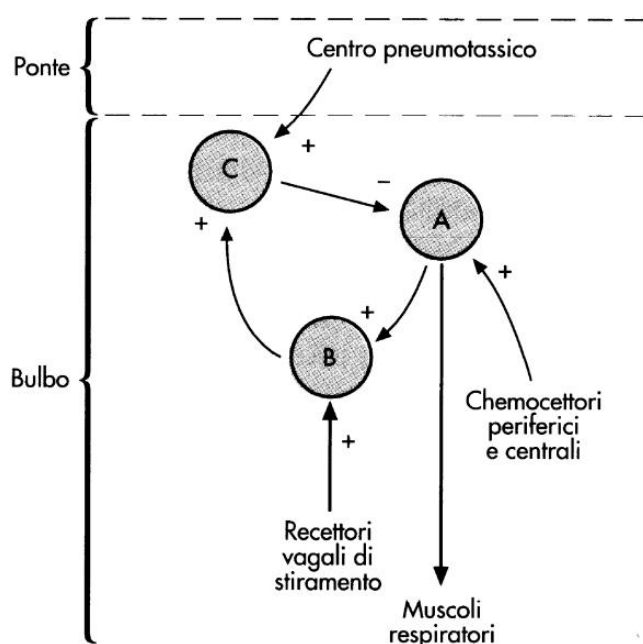
In questo caso la cedevolezza polmonare è 0,26 l/cm(H₂O), quindi essendo simili anche la cedevolezza della gabbia toracica sarà circa 0,26 l/cm(H₂O), per cui la cedevolezza del sistema polmoni+gabbia toracica sarà la metà, cioè 0,13 l/cm(H₂O) che rappresenta la pendenza della relazione nel tratto "volume costante".

A livello funzionale oltre ad una relazione pressione-volume statica, esiste una relazione pressione volume dinamica, che è un loop dove varia la pressione ed il volume ad ogni atto respiratorio.

È comunque all'interno dei limiti statici dovuti ai limiti meccanici.

Prova sperimentale: c'è un controllo superiore del respiro ed il controllo della ventilazione fa sì che subito dopo iperventilazione non ci sia bisogno di respirare.

Controllo nervoso del respiro



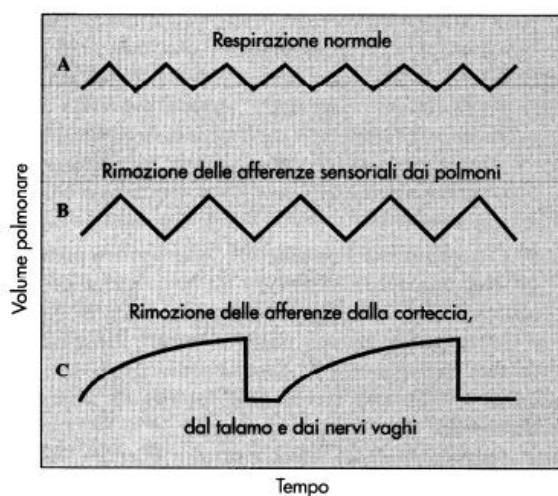
Le aree che controllano il respiro si trovano a livello del tronco encefalico, ovvero si ha una rete di neuroni interconnessi che formano un sistema reticolate attivante:

- Area respiratoria bulbare: formata da due gruppi di neuroni raggruppati in due nuclei.

1. gruppo respiratorio dorsale, gruppo di neuroni che scarica durante l'inspirazione
2. gruppo respiratorio ventrale, gruppo di neuroni che scarica sia durante l'inspirazione che durante l'espirazione.

Il gruppo dei neuroni dorsali ha un'attività prolungata e mantiene il ritmo di base della

respirazione. L'attività di questi neuroni è inibita da afferenze respiratorie del cervello, talamo, nervi cranici e tratti sensoriali ascendenti del midollo spinale (es recettori di stiramento polmonare).



■ **Figura 36-2** Alcuni ritmi respiratori. A, respirazione normale (uomo) alla frequenza di circa 15/min. B, l'abolizione delle afferenze sensoriali dai vari recettori polmonari (specie i recettori di stiramento) provoca rallentamento dei cicli respiratori e incremento del volume corrente; la ventilazione polmonare totale è lievemente modificata. C, quando sono eliminate le afferenze dalla corteccia cerebrale e dal talamo, e il nervo vago è sezionato, l'attività inspiratoria è prolungata ed è interrotta dall'espirazione solo dopo diversi secondi (apneusi).

- Centro pneumotassico del ponte: inibisce il gruppo inspiratorio dorsale. Quando il centro pneumotassico viene inattivato l'inspirazione diventa molto lunga determinando la cosiddetta condizione di apneusi.

Nella respirazione normale (A) si ha una frequenza di 12-15 atti respiratori al minuto, se si rimuovono delle afferenze sensoriali dai polmoni (B) si ha una riduzione della frequenza respiratoria ed un aumento della

profondità del respiro, se si rimuovono le afferenze corticali (C) del talamo e dei nervi vaghi si ha un'inspirazione prolungata lenta, rapida espirazione, blocco del respiro e così via (apneusi).

Poiché non c'è una regione propriamente fatta di neuroni espiratori o inspiratori, viene fatta una suddivisione funzionale in 3 centri a livello del midollo allungato o bulbo, centri A, B e C, ovvero centri bulbari che racchiudono alcuni neuroni. In figura è rappresentato uno schema dei meccanismi tronco encefalici che controllano la ventilazione: i segni sulle principali proiezioni dei gruppi neuronali (freccie) indicano se l'afferenza è eccitatoria (+) o inibitoria (-).

Centro A: A questo gruppo di neuroni inspiratori arrivano i segnali dai chemorecettori centrali e periferici. Questi chemorecettori una volta stimolati aumentano l'attività di questi neuroni, il che determina un aumento della ventilazione.

E' un gruppo tonicamente attivo che arriva al midollo spinale fornendo l'eccitazione ai motoneuroni spinali che innervano i muscoli inspiratori (come il diaframma).

Centro B: questo gruppo neurale è stimolato dal gruppo A e poiché si tratta di neuroni inspiratori bulbari con recettori vagali di stiramento localizzati a livello polmonare (ricevono stimoli attraverso il nervo vago), fornisce un'eccitazione aggiuntiva ai muscoli respiratorio. Il gruppo B inoltre invia impulsi eccitatori anche al gruppo C (vedere libro).

Centro C: questo gruppo di neuroni è chiamato interruttore di chiusura o dell'inspirazione perché le sue efferenze inibiscono il gruppo A; al centro C arrivano anche informazioni dal talamo e della corteccia quindi da centri superiori, queste strutture che eccitano il centro C e che si trovano a livello del ponte prendono il nome di centro pneumotassico.

Quando decido di bloccare volontariamente il respiro, dalla corteccia arrivano afferenze al centro pneumotassico pontino che eccitano i neuroni del gruppo C che riduce l'attività sui neuroni del gruppo A.

Posso anche decidere però di incrementare l'attività respiratoria!

Questi 3 gruppi non hanno una localizzazione precisa nel midollo allungato perché ci sono neuroni che nella stessa zona anatomica svolgono funzioni opposte quindi questa è soltanto una suddivisione funzionale.

Supponiamo che la concentrazione di CO₂ aumenti: i chemocettori aumentano la loro attività (sia periferici che centrali), c'è un' afferenza che va ai neuroni del gruppo A, i quali aumentano la loro attività aumentando la ventilazione, cioè la frequenza respiratoria, e la profondità del respiro; quando la ventilazione aumenta i meccanocettori a livello polmonare inviano un numero di potenziali d'azione maggiore verso il centro che va al gruppo A, che eccita il gruppo B, il gruppo C che inibisce il gruppo A, feedback di controllo.

Controllo chemocettivo della respirazione

Chemocettore: recettore che risponde ad una variazione della composizione chimica del sangue o di altri liquidi del suo ambiente.

Esistono due tipi di chemorecettori: centrali e periferici.

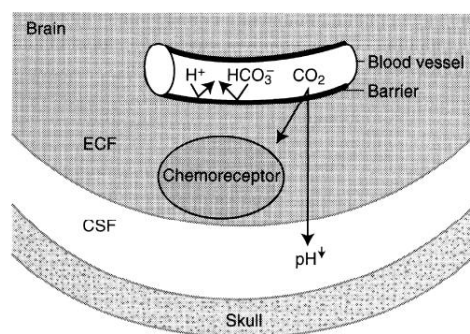


Figure 8-2. Environment of the central chemoreceptors. They are bathed in brain extracellular fluid (ECF), through which CO_2 easily diffuses from blood vessels to cerebrospinal fluid (CSF). The CO_2 reduces the CSF pH, thus stimulating the chemoreceptor. H^+ and HCO_3^- ions cannot easily cross the blood-brain barrier.

Chemorecettori centrali: sono cellule specializzate localizzate nella parte ventro-

laterale del bulbo, che rispondono alle variazioni della concentrazione degli ioni H^+ , cioè sono sensibili al pH del circostante liquido extracellulare.

Poiché il liquido extracellulare è in contatto con il liquido cerebro-spinale (LCS), le variazioni del pH dell'LCS modificano la ventilazione agendo su questi chemocettori.

L'LCS è un ultra filtrato del plasma che si forma continuamente nei plessi corioidei e che viene riassorbito dai villi corioidei. Nonostante la fonte di questo sia il plasma, la sua composizione è diversa, e ciò è dovuto al fatto che esiste tra questi due siti una barriera (al libero flusso di ioni) detta barriera emato-encefalica. Questa è composta da cellule endoteliali, muscolo liscio e dalle membrane pia e aracnoide.

È relativamente impermeabile a H^+ (deriva da H_2CO_3 che a sua volta deriva da $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$) e HCO_3^- , ma la CO_2 molecolare diffonde facilmente; pertanto la PCO_2 dell'LCS è uguale alla PCO_2 arteriosa. Inoltre la CO_2 viene prodotta dalle cellule cerebrali durante il loro metabolismo. Di conseguenza la PCO_2 nell'LCS è sempre più elevata di qualche torr di quella del sangue arterioso e il pH lievemente più acido rispetto al plasma.

La CO_2 diffonde attraverso la barriera emato-encefalica e si forma acido carbonico. Questo grazie all'anidrasi carbonica dissocia in H^+ e HCO_3^- ; il liquido cerebro-spinale è particolarmente sensibile al pH perché non ci sono molto tamponi proteici capaci di neutralizzare l'aumento degli ioni H^+ . Quando PCO_2 aumenta, aumenta la $[\text{H}^+]$ e si ha un aumento della frequenza di scarica dei chemorecettori sul nucleo A del bulbo, provocando così un aumento della ventilazione.

Chemorecettori periferici: sono localizzati nell'arco aortico e nei seni carotidei; rispondono a variazioni della PO_2 (non del contenuto di O_2), della PCO_2 e del pH del sangue arterioso e trasmettono informazioni al centro di controllo respiratorio. Sono i soli che rispondono alle variazioni della PCO_2 e del pH. Entrambi i chemocettori centrali e periferici rispondono alle variazioni della PCO_2 , quelli periferici sono responsabili del 40% circa della risposta ventilatoria alla CO_2 .

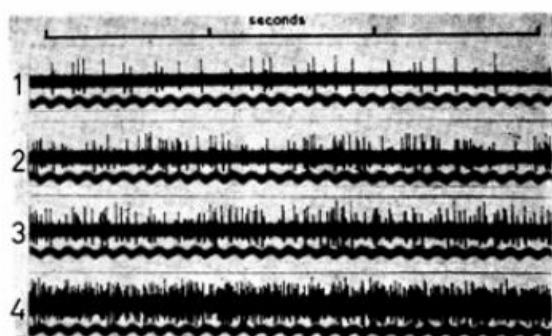


FIG. 184. Perfusion of vascularly isolated carotid body by Krebs-Henseleit solution at a steady pressure of 170 cm H₂O. Impulse activity of chemoreceptor fibre preparation. Time 50 c/sec.

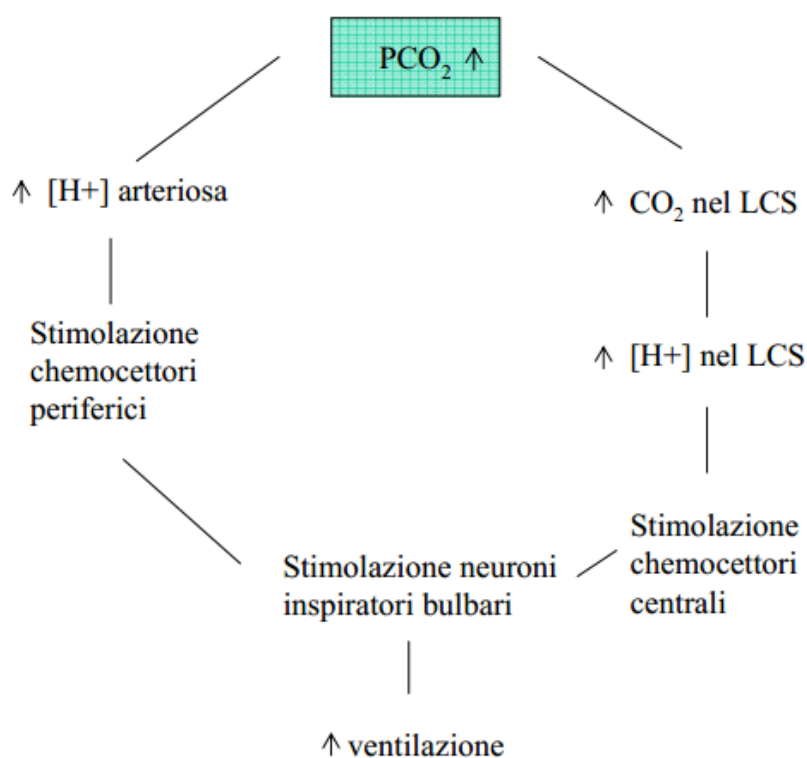
- (1) $PCO_2 = 40$ mm, $PO_2 = 150$ mm
- (2) $PCO_2 = 70$ mm, $PO_2 = 150$ mm
- (3) $PCO_2 = 40$ mm, $PO_2 = 30$ mm
- (4) $PCO_2 = 70$ mm, $PO_2 = 30$ mm

[Neil, E., and Joels, N. (1963) in *Regulation of Human Respiration*, ed. Cunningham, D. J. C., and Lloyd, B. B., Blackwell, Oxford.]

Nella figura a fianco è mostrata l'attività dei chemorecettori periferici a livello dei seni carotidei, si parte da 40 mmHg per la CO₂ e 150 mmHg per l'ossigeno, che sono i valori di riferimento. Si osservano i potenziali d'azione inviati verso il sistema nervoso centrale (traccia 1).

Se aumenta la PCO₂ (traccia 2) aumenta l'attività di questi recettori, se diminuisce (traccia 3) la PO₂ aumenta l'attività, se aumenta l'una e diminuisce l'altra (traccia 4) aumenta ancora di più l'attività di questi recettori. Da un

punto di vista cellulare, si attivano secondi messaggeri che variano le conduttanze di alcuni ioni, come il potassio, e quindi variano il potenziale di membrana determinando questi fenomeni.



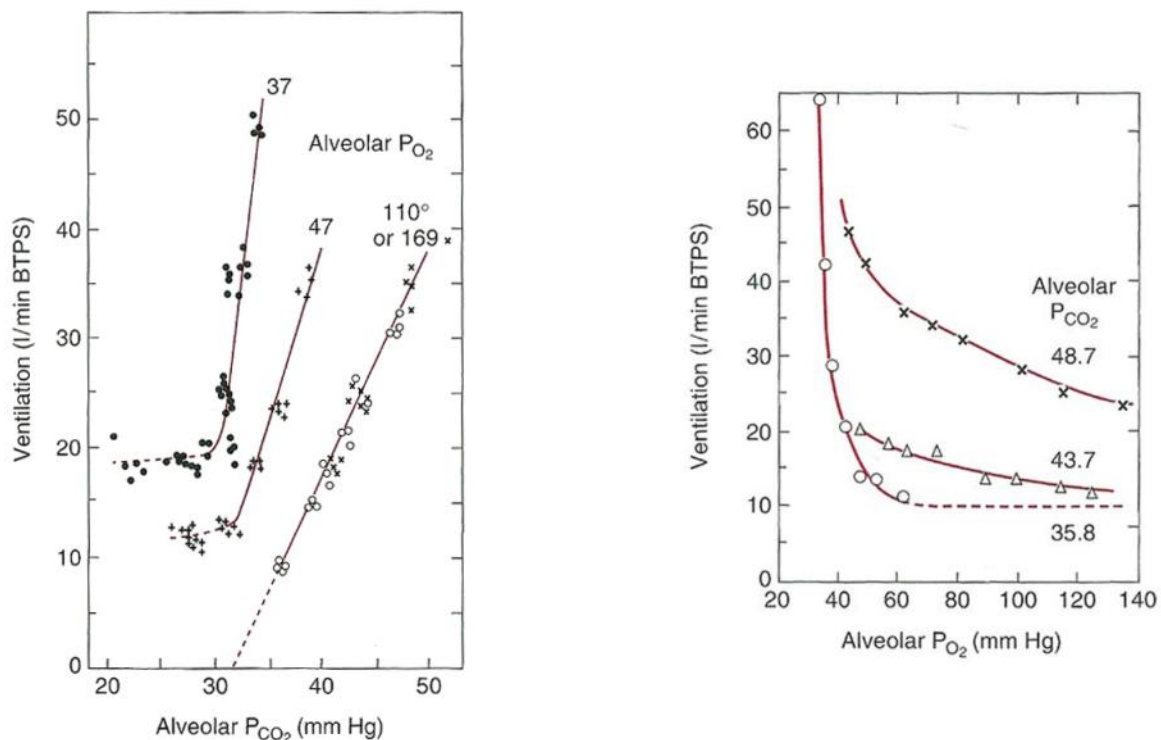
Nella figura a fianco è riportato un esempio in cui si vede come si può avere un perfezionamento del controllo del respiro, per esempio se aumenta la PCO₂, aumenta la concentrazione della CO₂ nel LCS (liquido cerebro spinale), aumenta la concentrazione dello ione idrogeno nell'LCS, questo non passa la barriera emato encocefalica mentre la CO₂ passa per diffusione; dopo di che grazie all'azione dell'anidrasi carbonica si forma ioni idrogeno che poi

vanno a stimolare i chemocettori centrali.

Dal'altra parte l'aumento della PCO₂ a livello del sangue aumenta la concentrazione degli ioni H, stimola i chemorecettori periferici (stimolati anche dalla concentrazione della CO₂) che vanno a stimolare il gruppo A dei neuroni inspiratori bulbari. Se aumenta la PCO₂, aumenta la ventilazione, si ha una riduzione pressione parziale della PCO₂, abbiamo quindi un feedback negativo che controlla la PCO₂.

Il 95% della CO_2 nel sangue è trasportato sotto forma di ione bicarbonato in parte legata alla proteine (carbossi emoglobina) e in parte sotto forma di gas, parlare di concentrazione di ioni idrogeno o di PCO_2 o CO_2 è la stessa cosa.

Queste sono relazioni nella figura in basso legano la ventilazione alla pressione parziale della CO_2 (a sinistra) oppure la ventilazione con la pressione parziale di O_2 (a destra)



Osservo che si ha una famiglia di curve tali per cui si ha una variazione della ventilazione polmonare indotta da variazioni della pressione alveolare di anidride carbonica per diversi valori di pressione parziale di ossigeno (nella prima figura) e di ossigeno per di versi valori di pressione parziale di anidride carbonica (nella seconda figura).

Nella figura a sinistra con 40 mmHg di CO_2 e pressione alveolare di 110 mmHg di O_2 ho una ventilazione di 17L/min (misurato in BTPS)

Se la pressione parziale di CO_2 aumenta da 40 a 45, la ventilazione aumenta per cui si passa da 16-17 L/min a 25-26 L/min. Un aumento della pressione parziale della CO_2 , a parità di pressione parziale di O_2 , fa aumentare la relazione, si tratta di una relazione lineare.

Per pressioni parziali di O_2 attorno a 110 mmHg, se la PCO_2 aumenta, aumenta anche la ventilazione e lo fa con una certa pendenza.

Se riduco la PO_2 ad 47 mmHg, il sistema diventa più sensibile: la ventilazione varia di più per la stessa variazione di pressione parziale di CO_2 . Per avere un variazione significativa della ventilazione, se vario di poco la PCO_2 , devo scendere ad una pressione parziale di O_2 attorno a 37-47 mmHg.

La figura a destra è un esperimento simile dove la famiglia di curve è fatta a parità di pressione parziale di CO_2 .

Con una pressione alveolare di O_2 di 100 mmHg (condizione di riferimento) e con 43 mmHg di CO_2 la pressione di O_2 può variare anche molto (da 100 a 60) ma la ventilazione non aumenta di tanto.

La sensibilità di questo sistema è maggiore alla variazione della pressione parziale di CO_2 ma meno sensibile alle variazioni della pressione di O_2 . Il controllo del respiro è più sensibile alla variazione della PCO_2 .

Per avere una variazione significativa della ventilazione devo avere 48 mmHg di PCO_2 a livello alveolare.

Es: iperventilando non c'è la necessità immediata di respirare perché riduco la pressione parziale della CO_2 e quindi la ventilazione.

Trasporto di ossigeno e anidride carbonica nel sangue

A livello alveolare se considero i seguenti valori:

$\text{PO}_2 = 100 \text{ mmHg}$

$\text{PCO}_2 = 40 \text{ mmHg}$

$\alpha_{\text{O}_2} = 0.014 \text{ mmol/L}$

$\alpha_{\text{CO}_2} = 20 \text{ volte} > \alpha_{\text{O}_2} = 0,03 \text{ mmol/L}$

con α = coefficiente di solubilità

Legge di Henry: stabilisce che la quantità di un gas che si scioglie in un liquido ad una data temperatura è proporzionale alla pressione parziale del gas

$$[g] = \alpha g \cdot P_g$$

mi permette di calcolare quanto O_2 e CO_2 sono disciolti nei capillari

Sapendo quindi che a livello alveolare le pressioni parziali di O_2 e CO_2 sono di 100 mmHg e 40 mmHg,

→ Quant'è la concentrazione di O_2 e di CO_2 ?

Con l'equazione di stato dei gas $PV = nRT$, trovo il V occupato da una mole di gas

$V = 25.5 \text{ L}$ occupati da 1 mol di gas

Per trovare la quantità di ossigeno e anidride carbonica posso:

-impostare la seguente proporzione prendendo i coefficienti solubilità:

25.5L: 1mol = XL: 0.0014 mmol/L/mmHg → calcolo per 1 mmHg qnt ml di O_2 ho disciolti in 1 L di acqua

-sfruttare la relazione di Henry

$$[\text{O}_2] = 0.0014 \text{ mmol/L/mmHg} \cdot 100 \text{ mmHg} = 0.14 \text{ mmol/L} \cdot 25.5 \text{ L} = \mathbf{3.6 \text{ ml O}_2 / \text{L di sangue}}$$

$$[\text{CO}_2] = 0.03 \text{ mmol/L/mmHg} \cdot 40 \text{ mmHg} = 1.2 \text{ mmol/L} \cdot 25.5 \text{ L} = \mathbf{30 \text{ ml di CO}_2 / \text{L di sangue}}$$

C'è la differenza di un ordine di grandezza

→ Da un punto di vista funzionale può andare bene oppure creare dei problemi? Il consumo di O₂ è di 250 ml/min, per mantenerlo quanto dovrebbe essere il flusso della pompa?

250 ml di O₂ al min/ 3.6 ml di O₂ per litro di sangue= circa 69 L di sangue al min

Se l'ossigeno si sciogliesse nel sangue come gas e non si legasse a niente, la portata di una pompa che assicura un consumo di O₂ di 250 ml/min sarebbe 69 L/min.

Noi sappiamo che la gittata cardiaca non raggiunge questo valore ma 10-15 L/min; se ne deduce l'importanza dei pigmenti respiratori poiché grazie alla loro presenza è possibile ridurre la richiesta di flusso da parte della pompa.

La presenza dei pigmenti respiratori aiuta molto il lavoro della pompa, riduce il flusso di 1/6 rispetto a quello che sarebbe se l'ossigeno fosse disciolto nel sangue.

Per quanto riguarda la CO₂, il discorso è analogo:

250 ml CO₂ al min/ 30 ml CO₂ per L di sangue = 8 L/min

Questo valore risulta più compatibile con la gittata cardiaca, se troviamo la CO₂ completamente sciolta nel sangue come gas che non si lega a niente, non richiede una grande gittata cardiaca o meglio una gittata cardiaca più o meno simile a quella che si verifica.

I pigmenti respiratori sono importanti perché riducono la gittata cardiaca che dovrebbero essere in grado di assicurare il giusto apporto di ossigeno (dipende dai pigmenti e dall'affinità con l'ossigeno, nei mammiferi c'è emoglobina).

L'emoglobina ha una capacità per l'ossigeno di 195 ml O₂/L di sangue.

→ Considerando questo valore quant'è ora il flusso che la pompa deve mantenere per assicurare 250 ml/min?

250 ml di O₂ al min/195 ml di O₂ per L di sangue= 1.2 L/min, siccome la gittata cardiaca è attorno a 5 L/min significa che c'è anche troppa emoglobina per trasportare l'ossigeno.

La maggior parte dell'O₂ del plasma diffonde rapidamente nei globuli rossi, dove si lega chimicamente ai gruppi eme della molecola di emoglobina formando ossiemoglobina (HgbO₂). Il legame chimico tra O₂ ed emoglobina avviene nei polmoni e il complesso HgbO₂ è il principale meccanismo di trasporto dell'O₂. A livello dei tessuti questo legame è reversibile l'Hgb cede il suo O₂ ai tessuti.

Il numero di molecole di O₂ legate all'emoglobina dipende dalla pressione parziale dell'O₂ (PO₂) nel sangue. La curva di dissociazione dell'Hgb illustra la relazione fra la pressione parziale dell'O₂ nel sangue e la percentuale dei siti di legame per l'O₂ occupati dalle molecole di O₂. Con l'aumentare della pressione parziale dell'O₂ aumenta la saturazione dell'Hgb.

La curva tuttavia non è lineare, è infatti a forma di S (sigmoide); questa inizia a formare il plateau intorno a valori di PO₂ di 50 mmHg e si appiattisce a 70 mmHg. A valori di 60 mmHg, l'O₂ si lega rapidamente e l'Hgb risulta satura al 90%; valori superiori di pressione parziale influenzano la saturazione dell'Hgb solo

lievemente. In particolare un aumento della pressione parziale dell'O₂ da 60 a 90 mmHg determina un aumento della saturazione del 7%. Il significato clinico della porzione piatta della curva di dissociazione è che una caduta da 100 a 60 mmHg lascia l'Hgb ancora satura al 90% (trasporto adeguato di sangue); mentre un aumento della PO₂ al di sopra di 100 mmHg ha scarsi effetti sul contenuto di O₂ del sangue, in quanto l'Hgb è già pienamente saturata.

Nella porzione ripida della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina, il contenuto di O₂ del sangue, e quindi, la cessione di O₂ ai tessuti, sono già gravemente compromessi a valori inferiori a 60 mmHg; il significato clinico di questa porzione della curva è che una grossa quantità di O₂ viene rilasciata dall'emoglobina per una piccola variazione della PO₂. Questa risposta facilita la cessione dell'O₂ ai tessuti. Il punto per il quale il 50% dell'Hgb è saturata con l'O₂ (due molecole di O₂ per ogni molecola di Hgb) è chiamato P₅₀. Negli adulti a livello del mare questa condizione si verifica per una PO₂ di 27 mmHg.

→ Come avviene il legame con l'emoglobina?

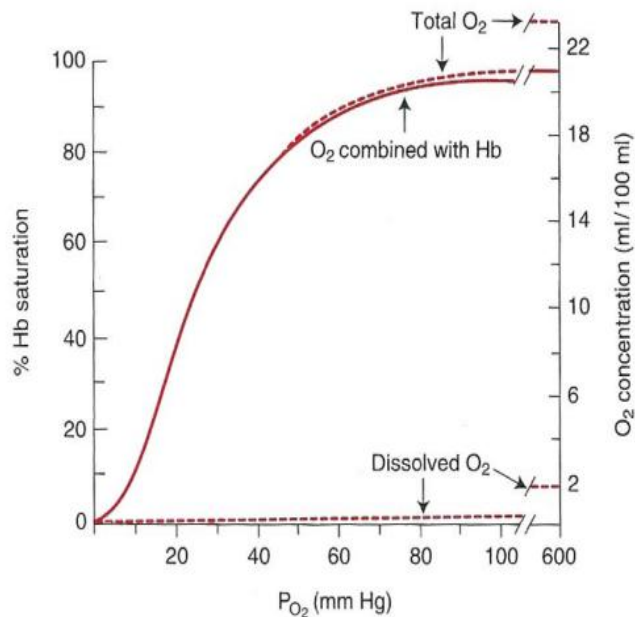
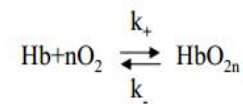


Figure 6-1. O₂ dissociation curve (solid line) for pH 7.4, P_{CO₂} 40 mm Hg, and 37°C. The total blood O₂ concentration is also shown for a hemoglobin concentration of 15 gm · 100 ml⁻¹ of blood.



$$y = K(\alpha P_{\text{O}_2})^n / (1 + K(\alpha P_{\text{O}_2})^n)$$

$$K = k_+ / k_-$$

$$\alpha = [\text{O}_2] / P_{\text{O}_2}$$

P _{O₂} 10	%Hb legata 12
20	30
30	50
40	70
60	87
80	92

N= numero di molecole di O₂

K₊ ; K₋ ; K₊/K₋ = K costante di equilibrio, tanto maggiore è K tanto maggiore è Hb legata

All'equilibrio posso calcolare la velocità con cui l'O₂ si lega all'Hb

$$K + [\text{Hb}][\text{O}_2]^n = K[\text{HbO}_{2n}]$$

$$[\text{Hb}][\text{O}_2]^n = K - K[\text{HbO}_{2n}]$$

$$[\text{Hb}][\text{O}_2]^n = 1/K [\text{HbO}_{2n}]$$

$$[Hb]/[HbO_2n] = 1/K * 1/[O_2]n$$

$$([Hb]/[HbO_2n]) + ([HbO_2n]/[HbO_2n]) = (1/K) * (1/[O_2]n) + (K[O_2]n/K[O_2]n)$$

$$([Hb] + [HbO_2n])/[HbO_2n] = (1 + K[O_2]n)/K[O_2]n$$

$$[HbO_2n]/([Hb]/[HbO_2n]) = (K[O_2]n)/(1 + K[O_2]n)$$

$Y = (K[O_2]n)/(1 + K[O_2]n)$ relazione fra l'Hb legata e quella totale

Sapendo che $[O_2] = \alpha^o PO_2$ dove α^o è l'equivalente di α in presenza dell'emoglobina

posso scrivere:

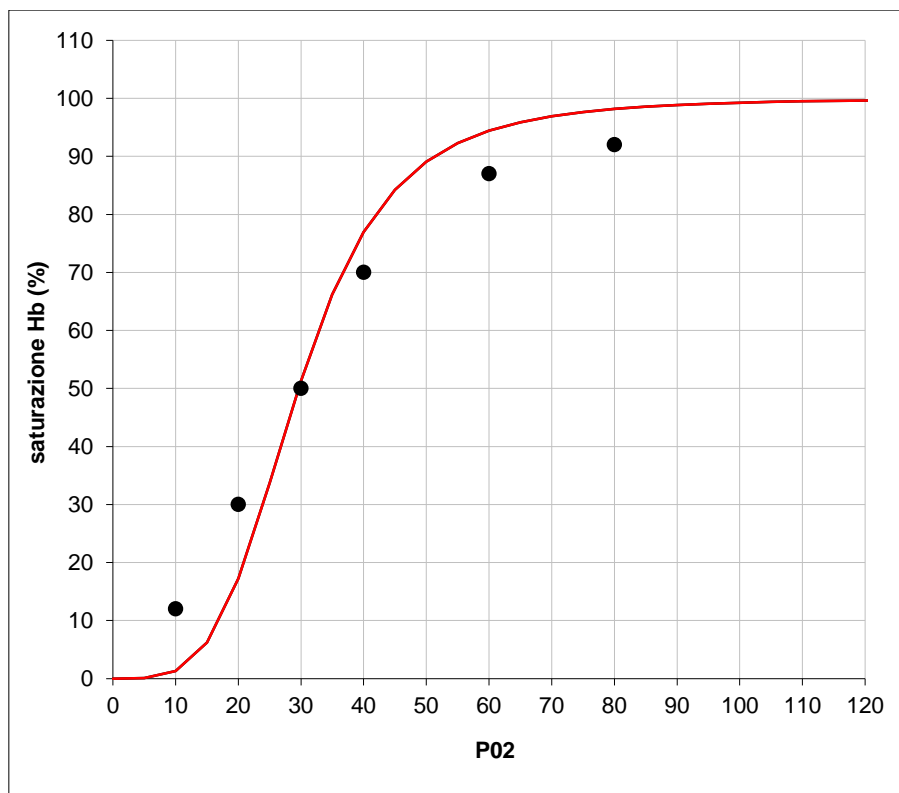
$Y = K(\alpha PO_2)^n / (1 + K(\alpha PO_2)^n) \rightarrow$ questa equazione rappresenta una curva sigmoide ovvero la curva di dissociazione dell'emoglobina

Se PO_2 è 0 $\rightarrow Y = 0$

Se PO_2 tende ad infinito $\rightarrow Y = 1$

È una relazione che va da 0 \rightarrow 1 ed è dipendente da n

Cosa significa dipendente da n??



La relazione è rappresentata nel caso in cui $n = 4$, ci sono diverse proteine che legano l'ossigeno con diversa affinità, l'emoglobina ha 4 siti di legame, quindi n dovrebbe essere uguale 4.

Questi sono i punti sperimentali calcolati come percentuale di saturazione dell'emoglobina in funzione di una certa pressione parziale in soluzione, cioè nel sangue. Se prendiamo $n = 4$ non interpola i dati, perché??

Guardiamo i parametri K e n: in questa relazione la costante di equilibrio $K = 10$ significa che c'è una

prevalenza per l'associazione fra l'Hb e l'ossigeno. Proviamo a provare a mettere $K = 1$; per una certa PO_2 c'è meno O_2 legato all'Hb, la relazione è più spostata a sinistra.

L'effetto di cambiare la costante di equilibrio senza cambiare n , sposta la curva sull'asse delle X (se K è piccolo si sposta a sinistra, se K è grande a destra); aumentando K aumenta l'affinità dell' O_2 per Hb, cioè la K di equilibrio è più grande quindi a parità di pressione parziale c'è una frazione $>$ di O_2 legata all'Hb. Il motivo per cui questa curva non va sui dati sperimentali non è quindi legato alla costante K !!

Vediamo se invece è legato al numero di molecole che si legano all'Hb.

Se n aumenta come ad es nel caso in cui $n=7$, sposta la curva sull'asse delle X ma prevalentemente aumenta la pendenza.

Mi allontanano dai punti sperimentali!

Se $n=3$ riduco la pendenza ma non sono ancora sui punti sperimentali.

Con $n=2.7$ mi avvicino ma devo modificare anche K abbassando il suo valore, $K=4-5$ (per fare questo serve un programma di interpolazione).

→ Come si fanno a legare 2.7 molecole di O_2 all'Hb?

Nelle condizioni fisiologiche in cui si trova l'Hb, l'affinità dell'Hb all' O_2 non raggiunge il valore massimo quindi l'ossigeno non è legato a tutti e 4 siti di legame oppure l'ossigeno è legato a tutti e 4 i siti ma ci sono parametri chimico fisici che rendono l' n in maniera apparente < 4 .

Nella mioglobina $n=1$

Nell'immagine sopra: vediamo la curva di dissociazione dell'emoglobina e in basso a destra i punti sperimentali che si è cercato di interpolare. Questa curva ha un andamento sigmoidale → la maggior parte dell' O_2 è legato all'Hb, poco è sciolto nel sangue, 2ml O_2 /100 ml di sangue è sciolto, 19 ml/100ml è legato all'Hb, questo perché il coefficiente di solubilità dell' O_2 nel plasma è basso.

K mi dice soprattutto la posizione della curva mentre n mi dice soprattutto la pendenza → questo vuol dire che se cambio n cambia la pendenza ma la curva si sposta un po'.

Ci sono effetti importanti che fanno spostare la curva di dissociazione dell'Hb:

- Effetto Bohr (effetto della $[CO_2]$): con l'aumento della $[CO_2]$ si ha un aumento della Hb ridotta che lega ioni H^+ e questo promuove la formazione di composti carboaminici e quindi riduzione dell'affinità dell'Hb per l' O_2 → se aumenta la PCO_2 la curva si sposta verso destra, a parità di pressione parziale dell'ossigeno c'è meno O_2 legato all'Hb e quindi si favorisce la liberazione di O_2 in presenza di CO_2
- Effetto Haldane (effetto della $[O_2]$): con la riduzione della $[O_2]$ si ha una riduzione dell'affinità della Hb per l' O_2 (soprattutto nei pesci), quindi la capacità di trasporto della CO_2 è maggiore nel sangue venoso rispetto a quello arterioso.

- Effetto del 2-3 difosfoglicerato (2,3-DPG): gli eritrociti contengono molto 2,3-DPG perché non avendo mitocondri respirano mediante il metabolismo anaerobico (glicolisi) che produce 2,3-DPG. Questo composto si lega all'Hb ridotta che riduce l'affinità per l'O₂. L'alcalosi aumenta la [2,3-DPG] mentre l'acidosi la riduce. Sangue conservato in soluzione acida, [2,3-DPG] si riduce e aumenta l'affinità del sangue per l'O₂.

Se siamo a livello di tessuto dove la $P_{O_2} = 50$ mmHg e c'è presenza di CO₂, la curva si sposta verso destra, per questo stesso valore di pressione parziale si riduce la % di O₂ che si lega all'Hb, Hb cede O₂.

Da un punto vista funzionale ho due curve di dissociazione dell'Hb, una sul lato venoso e arterioso spostate rispettivamente verso sx e dx. Accanto vedo come le curve si spostano con la temperatura, con la pressione parziale CO₂ e acidità.

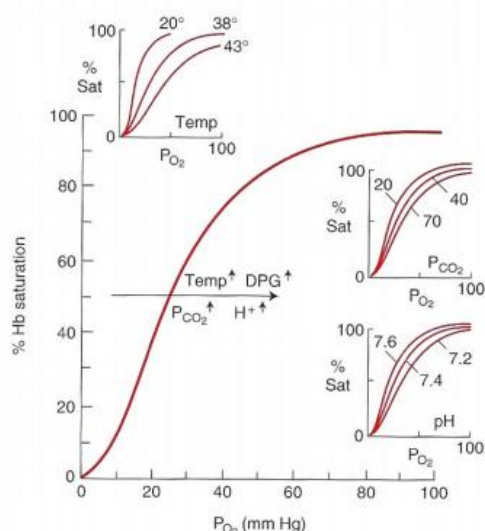
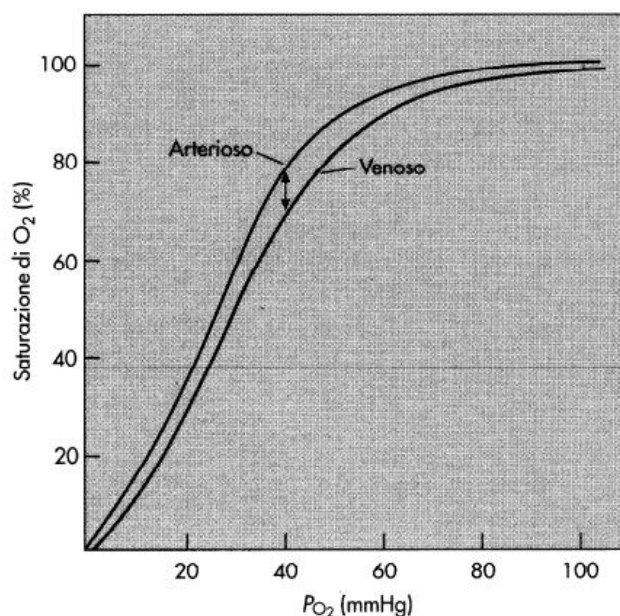


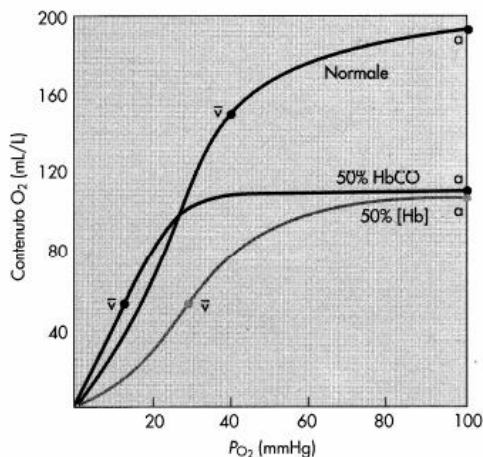
Figure 6-3. Rightward shift of the O₂ dissociation curve by increase of H⁺, P_{CO₂}, temperature, and 2,3-diphosphoglycerate (DPG).



■ **Figura 35-3** Normali curve di equilibrio dell'HbO₂ per il sangue arterioso e venoso. Lo spostamento a sinistra della curva, prodotto prevalentemente dalla riduzione della concentrazione idrogenionica, favorisce nei polmoni l'assunzione di O₂. Nei capillari sistemici la cessione di O₂ da parte del sangue diventa significativa quando la $P_{O_2} = 70$ mmHg, e continua fino a quando gli eritrociti non escono dai capillari ($P_{O_2} = 36$ mmHg). La differenza tra la curva arteriosa e quella venosa è più evidente per bassi valori della P_{O_2} . La P_{50} della curva venosa è di circa 29 mm Hg, quella arteriosa di circa 26 mmHg.

Le deviazioni della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina verso destra o sinistra hanno scarsi effetti quando si verificano a pressioni parziali dell'O₂ nell'ambito della regione del plateau (80-100 mmHg) della curva di dissociazione dell'ossiemoglobina.

Tuttavia a pressioni parziali dell'O₂, inferiori a 60 mmHg (la parte ripida della curva) le deviazioni della curva possono avere effetto altamente significativi sul trasporto di ossigeno. Per esempio, in un paziente con malattia polmonare e con una PO₂ arteriosa uguale a 60 mmHg, la saturazione dell'Hgb è del 90%, una saturazione ancora considerata adeguata. Tuttavia se il paziente va incontro a una riduzione del pH, che provoca deviazione della curva di dissociazione verso destra, la saturazione dell'Hgb potrebbe cadere sotto il 70%, un valore che altera in misura significativa il trasporto di O₂.



■ **Figura 35-5** Curve di equilibrio dell'HbO₂ espresse come contenuto di O₂ (mL di O₂/L di sangue intero) ottenute in condizioni standard (normale), in condizioni di anemia con una concentrazione dell'Hb circolante pari al 50% del normale, e in condizioni di avvelenamento da CO (con 50% della normale quantità di Hb circolante come HbCO). Le curve dell'anemia (50% Hb) e dell'avvelenamento con CO (50% HbCO), mostrano per il sangue arterioso la medesima riduzione del contenuto di O₂. Tuttavia, la curva 50% HbCO mostra che per valori di P_{O₂} corrispondenti al sangue venoso (circa 40 mmHg) l'emoglobina non si dissocia dall'O₂; la dissociazione avviene solo quando la P_{O₂} raggiunge valori molto bassi.

In figura vediamo la curva di dissociazione normale, 100 mmHg sul lato arterioso e 40-50 mmHg sul lato venoso per quanto riguarda la PCO₂; a livello tissutale la PO₂ è 40 mmHg per mantenere in vita le cellule dei tessuti. Ci sono anche altre due curve: in una la concentrazione dell'Hb è ridotta al 50 % rispetto al valore massimo, 195 ml /l di sangue che si riduce del 50%

Questa riduzione è causata da due fattori:

- curva grigia scuro, anemia, si riduce il contenuto di Hb
- curva grigia chiara avvelenamento da monossido di carbonio, questo si lega all'Hb e riduce la quantità tot di Hb.

→ È più pericoloso un avvelenamento da CO oppure un'anemia considerando che comunque ho una riduzione del 50% dell'Hb totale?

Nel caso dell'anemia la curva è spostata verso il basso, nell'avvelenamento non è spostata verso il basso; questa curva non è solo scalata ma anche spostata a sinistra. Questo vuol dire che l'emoglobina arriva a livello dei tessuti e non c'è ossigeno.

Quindi è molto più pericoloso l'avvelenamento perché impedisce all'Hb di rilasciare l'O₂ perché cambia l'affinità, infatti aumenta.

Questo lo fa anche il monossido di azoto il cui effetto risulta maggiore.

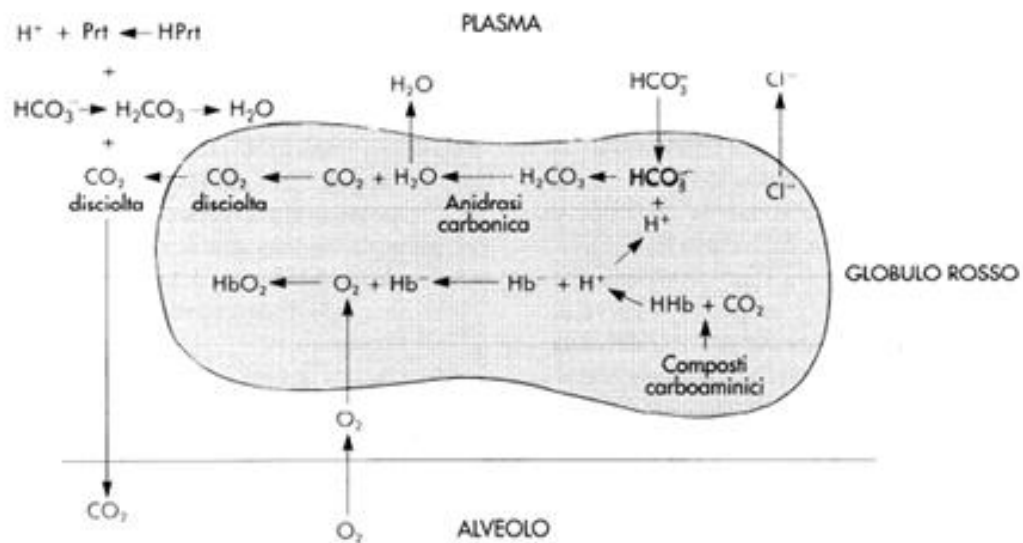
Trasporto CO₂ nel sangue

Può essere trasportata in 3 diversi modi:

- soluzione fisica (5%), 1.2 mmol/L di sangue (30 ml/L di sangue)
- come ione bicarbonato (90%), CO₂ + H₂O = H₂CO₃ = H⁺ + HCO₃⁻ (anidrasi carbonica)
- legata a proteine (5%), legame della CO₂ alle proteine con formazione di composti carboaminici (una di queste è l'Hb)

A livello dei tessuti la CO_2 diffonde nel globulo rosso e di formano H^+ e ione bicarbonato; gli ioni H^+ si legano all'Hb ridotta e favoriscono la liberazione di O_2 ; gli ioni bicarbonato escono dal globulo rosso mediante lo scambiatore $\text{CCO}_3^-/\text{Cl}^-$. A livello alveolare avviene l'opposto.

Gran parte della CO_2 è trasportata sotto forma di ione bicarbonato che grazie allo ione idrogeno costituisce il sistema tampone del sangue.



■ **Figura 35-8** Reazioni chimiche che avvengono nel sangue (plasma e globuli rossi) tra O_2 , CO_2 , Hb, Cl^- e H_2O durante l'assunzione di O_2 e l'eliminazione di CO_2 nei capillari polmonari. Nel sangue dei capillari sistemici le reazioni si invertono.