

RESPIRAZIONE

Meccanica della respirazione

Inspirazione ed espirazione

I polmoni e la parete toracica sono strutture elastiche. Normalmente fra i polmoni e la parete toracica (**spazio intrapleurico**) è presente solo un sottile strato di liquido. Per questa ragione, i polmoni scivolano facilmente sulla parete toracica, ma offrono resistenza ad esserne staccati. La pressione in questo spazio (**pressione intrapleurica**) è subatmosferica. I polmoni vengono stirati alla fine di ogni espirazione tranquilla, la loro tendenza a retrarsi esercita sulla parete toracica una trazione che è controbilanciata dalla tendenza elastica della parete stessa ad espandersi.

L'inspirazione è un processo attivo. La contrazione dei muscoli inspiratori aumenta il volume intratoracico. **La pressione intrapleurica** che all'inizio dell'inspirazione è circa **-2,5 mmhg** (rispetto alla pressione atmosferica) , scende fino a circa **-6 mmhg**, obbligando i polmoni ad espandersi. La pressione delle vie aeree diventa di conseguenza leggermente negativa e l'aria entra nei polmoni. Terminata l'inspirazione, la retrazione elastica dei polmoni riporta il torace nella posizione espiratoria. Durante il processo di espirazione , la pressione nei polmoni diventa leggermente positiva, e ciò determina la fuoriuscita d'aria. L'espirazione nel respiro tranquillo è passiva. Mentre con un intenso sforzo inspiratorio, la pressione intrapleurica può scendere a - 30 mmhg, producendo una espansione dei polmoni molto maggiore della norma. Quando la ventilazione aumenta , anche lo svuotamento dei polmoni aumenta, per l'entrata dei muscoli espiratori che riducono il volume intratoracico. La frequenza respiratoria è in media 15 atti al minuto ma può arrivare sino a 120 atti . l'aria passa dall'ambiente esterno a quello interno per differenza di pressione. La **pressione intralveolare** durante l'inspirazione cala di 1-2 mmhg; durante l'espirazione all'interno dell'alveolo la pressione sale a 760-761 mmhg. Abbiamo detto che **l'inspirazione** è un fenomeno attivo che richiede la contrazione di determinati muscoli:

- **diaframma**: fa aumentare il diametro rostro caudale della gabbia toracica
- **intercostali esterni**: spostano le coste in alto e in avanti con aumento di diametri antero posteriori e latero-laterali

Mentre **l'espirazione** è passiva, è data dal rilassamento dei suddetti muscoli e dal ritorno elastico del polmone; intervengono invece nell'espirazione forzata gli intercostali interni ed i muscoli dell'addome in grado di far aumentare la pressione intraddominale.

Le **pleure polmonari** sono fondamentali per i movimenti armonici del polmone all'interno della gabbia, la pleura viscerale segue i movimenti della pleura parietale a cui è giustapposta liquido pleurico. Il liquido pleurico si forma dalla circolazione bronchiale grazie alla pressione idrostatica che è più alta qui rispetto ai capillari polmonari. Lo scarico avviene invece sia attraverso la circolazione bronchiale che quella polmonare che attraverso il linfatici, un accumulo di liquido pleurico è causa di ipertensione polmonare. La **pressione intrapleurica** si abbassa durante l'inspirazione, mentre ritorna ai valori di partenza durante l'espirazione restando comunque negativa rispetto all'ambiente esterno e questa pressione è di circa 2-3 mmhg in meno rispetto all'ambiente esterno.

Volumi polmonari

La quantità d'aria che entra nei polmoni con ciascuna inspirazione viene definita **volume corrente**. **Il volume di riserva inspiratorio** è la quantità massima d'aria che può essere inspirata oltre al volume corrente, mentre il **volume di riserva espiratoria** è la quantità massima d'aria che può essere espirata forzatamente, dopo un'espirazione passiva; infine, **volume residuo** è l'aria che resta nei polmoni dopo uno sforzo espiratorio massimo. Lo spazio nella zona di conduzione delle vie

aeree occupato da gas che non subisce scambi con il sangue, si chiama **spazio morto respiratorio**. La quantità di aria inspirata per minuto (**ventilazione polmonare o volume respiratorio al minuto**) è circa 6 L (500 ml per atto respiratorio, in genere 12) . La **massima ventilazione volontaria**, è il massimo volume di aria che può essere inspirato ed espirato in un minuto, mediante uno sforzo volontario è di 120-170 L/min. Dei 500 ml del volume corrente, 350 vanno nel pool di scambio mentre i restanti 150 restano nelle vie aeree e negli alveoli non deputati allo scambio, quindi saranno riferiti allo spazio morto fisiologico il quale è dotato di uno spazio morto anatomico che sono gli alveoli non ventilati e profusi.

Volumi respiratori			
	U	D	
VRI	3,3	1,9	
VC	0,5	0,5	
VRE	1,0	0,7	
VR	1,2	1,1	
Capacità totale	6,0	4,2	

Tutti i volumi polmonari ed i flussi possono essere analizzati all'esame **spirometrico**.

Tono bronchiale:

In generale, la muscolatura liscia nelle pareti bronchiali favorisce la respirazione. I bronchi si dilatano durante l'inspirazione e si restringono durante l'espirazione.

Distensibilità (compliance) dei polmoni e della parete toracica.

L' aumento di volume per unità di aumento di pressione nelle vie aeree ($\Delta V/\Delta P$) misura la distensibilità (compliance) dei polmoni e della parete toracica. È un po' maggiore quando è misurata durante la deflazione rispetto all'inflazione.

Tensione superficiale alveolare.

Un importante fattore che influenza la compliance dei polmoni è la tensione superficiale del velo liquido che tappezza gli alveoli. L'elasticità dovuta alla tensione superficiale, è molto minore a volume polmonare piccolo che a volume grande.

Surfattante.

Il basso valore che ha la tensione superficiale quando gli alveoli sono piccoli, è dovuto alla presenza, nel liquido che tappezza gli alveoli, di un agente tensioattivo o surfattante, un agente lipidico che abbassa la tensione superficiale. È composto da dipalmitoilfosfatidilcolina, lipidi e proteine, è secreto dai pneumoniti di II ordine. Se durante il rimpicciolimento degli alveoli che ha luogo nell'espirazione, la tensione superficiale non è mantenuta bassa, gli alveoli stessi collassano. Il surfattante contribuisce anche a prevenire l'edema polmonare. Il surfattante diminuisce di spessore nell'espansione polmonare e questo aumenta la tensione superficiale, viceversa si ha nella costrizione alveolare dove la tensione superficiale diminuisce impedendo il collasso degli alveoli.

Scambi gassosi nei polmoni.

Composizione dell'aria alveolare:

vi è una continua diffusione di O₂ dall'aria alveolare al sangue circolante e di CO₂ dal sangue all'aria alveolare. In condizioni di equilibrio l'aria inspirata si mescola all'aria alveolare, rimpiazzando l'O₂ ceduta al sangue e diluendo la CO₂. Una parte di questa miscela viene espirata. Durante l'espirazione, la percentuale di O₂ nell'aria alveolare diminuisce e quella di CO₂ aumenta, ma in definitiva la composizione dell'aria alveolare si mantiene notevolmente costante.

Pressioni gas respiratori:

Aria inspirata		Gas espirato	P negli alveoli	Arterie	Vene	Tessuti periferici
O ₂	158	116	100	95	40	40
CO ₂	0,3	32	40	40	46	46
H ₂ O	5,7	47	47	47	47	47
N ₂	596	565	573	573	573	573

Diffusione attraverso la membrana alveolo capillare:

I gas diffondono dagli alveoli al sangue dei capillari polmonari o viceversa, attraverso la sottile membrana alveolo-capillare formata dall'epitelio polmonare e dalle loro membrane basali fuse. La capacità di diffusione del polmone per un dato gas è direttamente proporzionale alla superficie della membrana alveolo-capillare. La P_{O2} dell'aria alveolare è di 100 mmHg mentre quella del sangue che entra nei capillari polmonari è di 40 mmHg. La capacità di diffusione per l'O₂, come per il CO₂ a riposo, è circa 25 ml/min/mmHg, e la P_{O2} del sangue sale a 97 mmHg, un valore appena inferiore a quella alveolare. La P_{CO2} del sangue venoso è di 46 mmHg, per cui la CO₂ diffonde dal sangue agli alveoli secondo questo gradiente. La P_{CO2} del sangue che ha attraversato i capillari alveolari è di 40 mmHg. La CO₂ passa facilmente attraverso tutte le membrane biologiche e la capacità di diffusione dei polmoni per la CO₂ è più grande di quella per l'O₂. È importante la solubilità di questi gas in acqua in quanto devono attraversare il citoplasma cellulare, maggiore è la solubilità della CO₂ che è di 20-25 volte maggiore dell'O₂. Quindi le ipossie precedono le ipercapnie in quanto ad un aumento delle membrane ne risente il passaggio di O₂ meno solubile in H₂O.

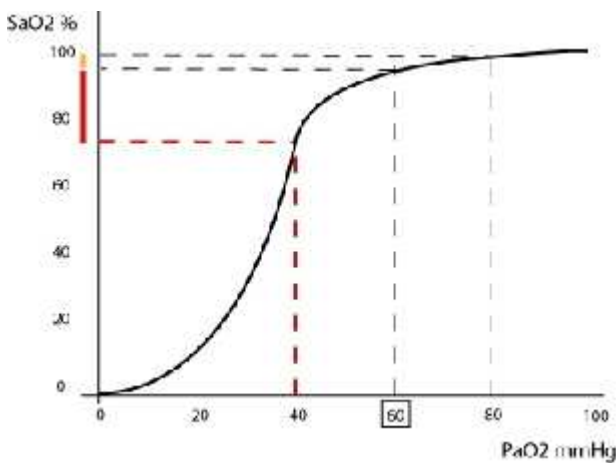
Trasporto di gas fra polmoni e tessuti

Le pressioni parziali di O₂ e CO₂ sono alla base dei movimenti di questi gas, tra aria e tessuti. Circa il 99% dell'O₂ si combina all'emoglobina, mentre circa il 94,5% della CO₂ entra in una serie di reazioni chimiche reversibili che la convertono in altri composti.

Trasporto dell'ossigeno.

La dinamica della reazione dell'Hb con l'O₂, rende l'Hb particolarmente adatta a trasportare questo gas. L'emoglobina è una proteina formata da 4 subunità, ciascuna delle quali contiene un gruppo eme attaccato ad una catena polipeptidica. Negli adulti normali, quasi tutta l'Hb contiene 2 catene alfa e due beta. L'eme è un complesso costituito da una porfirina e da un atomo di ferro ferroso, ciascuno dei 4 atomi di ferro può legare reversibilmente una molecola di O₂. Nella deossiemoglobina, le unità di globina sono strettamente legate in una configurazione tesa che riduce

l'affinità per O₂. Quando invece il gas si inizia a legare alla deossiemoglobina si passa ad una conformazione rilassata che espone un maggior sito per il legame della O₂.



La curva di saturazione dell'ossiemoglobina, che mostra la percentuale di saturazione in O₂ dell'Hb in funzione di Po₂, ha una caratteristica conformazione sigmoidea per il passaggio dalla conformazione tesa a quella rilassata. Il legame della prima molecola di O₂ aumenta l'affinità per la seconda, il legame della seconda aumenta quella della terza e così via. La concentrazione dell'Hb nel sangue è di 14g/100ml nella donna e 16g/100ml nell'uomo. Pertanto quando l'emoglobina è satura al 100%, 100 ml di sangue contengono 20,1 ml di O₂ legati. In vivo, quando il sangue arriva all'estremità terminale dei capillari polmonari, l'emoglobina è satura di O₂ per il 97,5% circa. A causa di una mescolanza con una piccola quantità di sangue venoso e si arriva ad una saturazione di circa 97%. Pertanto il sangue arterioso contiene circa 19,8 ml di O₂/100ml, dei quali 0,29 in soluzione e 19,5 legati ad Hb. A riposo, nel sangue venoso l'Hb è satura per circa il 75% con un contenuto di O₂ di circa 15,2 ml. Quindi a riposo i tessuti rimuovono circa 4,6 ml di O₂ ad ogni 100ml di sangue che li attraversa. In tal modo, a riposo il sangue porta ai tessuti 250 ml di O₂ al minuto.

Fattori influenzanti l'affinità dell' Hb per l'ossigeno .

Tre importanti condizioni influenzano la curva di dissociazione dell'ossiemoglobina : **il pH**, la **temperatura** e la concentrazione del **2,3-difosfoglicerato**. Un aumento della temperatura o una diminuzione del pH spostano la curva verso dx, il che significa che è necessaria una Po₂ più alta affinché l'Hb leghi l'O₂, inversamente invece vi è una maggiore affinità quindi una Po₂ minore affinché l'Hb leghi l'O₂. Un indice conveniente di questi spostamenti è rappresentata dalla P50 cioè dalla Po₂ alla quale l'emoglobina è satura di O₂ per il 50 %, quanto più alta è, tanto minore è l'affinità per l'O₂. La diminuzione di affinità dell'emoglobina per l'O₂ conseguente alla diminuzione del pH del sangue si chiama **effetto Bohr**. Il pH del sangue scende al crescere del contenuto in CO₂, così che quando la Pco₂ sale, la curva si sposta verso dx e la P50 sale. Il 2,3-DPG abbonda negli eritrociti, prodotta dalla glicolisi. Un aumento della concentrazione di 2,3-DPG favorisce la liberazione di O₂. Il lavoro muscolare produce un aumento di 2,3-DPG, anche la P50 sale, per effetto dell'aumento della temperatura e dell'accumulo nei tessuti attivi di CO₂ e di metabolici che abbassano il pH. L'affinità per l'O₂ dell'emoglobina fetale è maggiore di quella nell'adulto facilitando così il passaggio di O₂ dalla mamma al feto.

Trasporto della CO₂.

Nel plasma viene trasportato in soluzione, o in composti carbaminici con proteine plasmatiche oppure idratata a H₂CO₃, con H⁺ tamponato e HCO₃⁻ che diffonde nel plasma. Nei globuli rossi

viene trasportato in soluzione, in forma di carbamino-Hb, oppure idratato con H^+ tamponato e il 70% di HCO_3^- che diffonde nel plasma, l'eccesso di HCO_3^- lascia gli eritrociti in scambio con Cl^- , con l'osmolalità cellulare che aumenta. Nel plasma un'apiccola parte della CO_2 reagisce con le proteine, formando composti carboaminici, e un'altra piccola parte viene **idratata a H_2CO_3** ; quest'ultima reazione è lenta in assenza di **anidrasi carbonica**. si forma più HCO_3^- negli eritrociti che nel plasma, durante il passaggio nei capillari.

Regolazione del respiro.

Il respiro è regolato da 2 meccanismi nervosi separati, responsabili uno del controllo volontario e l'altro del controllo automatico. Il primo si trova nella corteccia cerebrale e controlla i motoneuroni respiratori tramite i fasci corticospinali. Il secondo è guidato da un gruppo di **cellule pacemaker** che si trovano nel bulbo. Gli impulsi di queste cellule attivano i motoneuroni del midollo cervicale e toracico che innervano i muscoli inspiratori, ma gli impulsi arrivano anche ai muscoli espiratori.

Centri bulbari

Le principali componenti del centro generatore del controllo respiratorio, responsabile della respirazione automatica sono situate **nel bulbo**. La **respirazione ritmica** è iniziata da un piccolo gruppo di neuroni **pacemaker** sinapticamente connessi tra loro situati nel complesso **pre-botzinger**, tra il **nucleo ambiguo ed il nucleo reticolare laterale**. Questi neuroni scaricano ritmicamente e producono scariche ritmiche nei **motoneuroni frenici**, sebbene la scarica ritmica dei neuroni del centro respiratorio sia spontanea, essa è modificata da centri **pontini** e, tramite i vaghi, da afferenze provenienti dai **recettori polmonari e dalle vie aeree**. Un'area nota come **centro pneumotassico** contiene neuroni attivi durante l'inspirazione e neuroni attivi durante l'espirazione, quando questa area è danneggiata, la respirazione diventa più lenta ed il volume corrente è maggiore. Lo stiramento dei polmoni durante l'inspirazione fa insorgere segnali nelle fibre afferenti vagali polmonari che inibiscono la scarica inspiratoria. Nell'animale intatto, la profondità del respiro e la frequenza aumentano se aumenta l'attività dei **neuroni inspiratori**. La profondità aumenta perché è necessaria una maggiore distensione dei polmoni prima che gli impulsi afferenti vagali, assieme al **centro pneumotassico**, possano inibire la maggior scarica di questi neuroni.

Se nel sangue arterioso **aumenta la P_{CO_2} o la concentrazione di H^+** , oppure **diminuisce la P_{O_2}** , l'attività dei neuroni respiratori nel bulbo aumenta. Gli effetti delle variazioni chimiche nel sangue sono mediati dai chemocettori respiratori, cioè i **glomi carotidei e i glomi aortici** e gruppi di cellule nel bulbo e in altre parti del SNC. Danno origine ad impulsi che stimolano il centro respiratorio.

Controllo chimico della respirazione

I meccanismi regolatori chimici modificano la ventilazione in modo che la **P_{CO_2} alveolare** si mantenga costante, che gli effetti di un **eccesso di H^+** nel sangue vengano attenuati e che la **P_{O_2}** risalga, qualora sia scesa. Il volume respiratorio per volume è proporzionale all'entità del metabolismo, ma il legame fra metabolismo e ventilazione non è l' O_2 ma la **CO_2** . I **chemocettori** stimolati dall'aumento della P_{CO_2} o dalla concentrazione di H^+ e dalla diminuzione di P_{O_2} nel **sangue arterioso**. Fuori dalla capsula di ciascun glomo, le fibre nervose acquistano una guaina mielinica. Dal glomo le fibre salgono al bulbo, se si registra l'attività di queste fibre si trova che al **decrescere della P_{O_2} o al crescere della P_{CO_2}** , la frequenza di scarica progressivamente aumenta. Le cellule dei glomi hanno canali per il K^+ sensibili all' O_2 , la cui conduttanza è ridotta in proporzione al grado di ipossia a cui sono esposte. Ciò riduce **l'efflusso di K^+** , depolarizzando la cellula e provocando un **ingresso di Ca^{2+}** , principalmente attraverso **canali L** . ciò genera

potenziali d'azione e provoca la liberazione del trasmettitore , con eccitazione delle fibre afferenti. La muscolatura liscia delle arterie polmonari contiene simili **canali K⁺ sensibili all'O₂** , che mediano la vasocostrizione provocata dall'ipossia. Ciò è in contrasto con quello che succede nelle arterie sistemiche , che contengono **canali per il K⁺ ATP dipendenti** che permettono un efflusso maggiore di K⁺ con **l'ipossia** e di conseguenza generano vasodilatazione anziché vasocostrizione. I chemocettori che mediano l'iperventilazione prodotta da un aumento della **CO₂** sono situati nel bulbo. Sono sensibili alla concentrazione **di H⁺ nel LCS e liquido interstiziale cerebrale**. La CO₂ che entra nel cervello e nell'LCS viene idratata a **H₂CO₃** e subito dissociata con aumento della concentrazione locale di H⁺. questo aumento stimola **iperventilazione**. Se **l'O₂** nell'aria inspirata diminuisce, il volume respiratorio per minuto aumenta. Questo aumento è modesto sin tanto che la Po₂ alveolare è superiore a **60**, ma diventa marcato se scende sotto questo livello.