

SISTEMA RESPIRATORIO E SCAMBI GASSOSI

PRINCIPI GENERALI

La maggior parte degli animali soddisfa il proprio fabbisogno energetico mediante il metabolismo aerobico, che fornisce una quantità di adenosin-trifosfato (ATP) circa venti volte superiore rispetto al metabolismo anaerobico lattacido. L'utilizzo di ossigeno da parte delle cellule prende il nome di *respirazione interna* (cfr. Capitolo 24).

Negli individui monocellulari e pluricellulari a struttura molto semplice, l'ossigeno diffonde direttamente dall'ambiente alle cellule permeando il plasmalemma. Tuttavia, l'evolversi di organismi pluricellulari sempre più complessi e di grandi dimensioni ha richiesto lo sviluppo di un sistema respiratorio specializzato, in grado di mettere a disposizione di ogni singola cellula, benché non esposta direttamente all'ambiente esterno, l'adeguato apporto di ossigeno e di garantire la contemporanea eliminazione di anidride carbonica. Nei modelli di sistema respiratorio che si sono evoluti nel regno animale lo scambio di gas respiratori tra ambiente e cellula (*respirazione esterna*) si realizza attraverso tre fasi:

- trasporto convettivo del fluido che costituisce l'ambiente esterno (acqua o aria) fino alla superficie di scambio dei gas respiratori;
- trasporto diffusionale dei gas respiratori al sangue (*diffusione*) attraverso la superficie respiratoria;
- trasporto convettivo dei gas fino ai tessuti mediante l'irrorazione ematica (*perfusione*).

Oltre alla sua funzione principale, il sistema respiratorio è implicato in molteplici processi di grande rilevanza dal punto di vista fisiologico:

- controllo del pH dei liquidi corporei;
- dispersione del calore endogeno;
- controllo del volume dei liquidi corporei;
- negli animali acquatici, escrezione della maggior parte dell'azoto (NH_3 , o ammoniacca) attraverso le branchie;
- nei Vertebrati, emissione di suoni articolati.

Il sistema respiratorio presenta una straordinaria diversificazione di strutture e di scambio gassoso che sfrut-

tano meccanismi basati su principi di diffusione e solubilità dei gas.

COMPOSIZIONE DELL'ARIA

L'atmosfera è costituita da una miscela gassosa di azoto (78,08%), ossigeno (20,93%) e anidride carbonica (0,03%), oltre a una percentuale minore di gas rari (argon, neon, elio, metano, krypton) che rappresentano meno dell'1% del totale. L'azoto e i gas rari non partecipano ai processi respiratori e sono quindi definiti *inerti*.

A livello del mare, lo strato di aria che costituisce l'atmosfera esercita sulla superficie terrestre una pressione pari a circa 101 kPa (equivalente a 1 Atm, 760 mmHg e 1.032 bar) (Tab. 20.1).

Alla pressione di 1 Atm e alla temperatura di 0 °C 1 mole di gas occupa un volume di 22,4 l. La pressione totale esercitata da una miscela gassosa (P_{tot}) è uguale alla somma delle pressioni parziali ($P_{\text{gas}} = P_{\text{tot}} \times F_{\text{gas}}$, dove F_{gas} è la frazione molare del gas) esercitate da ogni singolo gas componente la miscela. Pertanto la pressione barometrica P_b sarà data da:

$$P_b = P_{\text{N}_2} + P_{\text{O}_2} + P_{\text{CO}_2}$$

e potrà essere espressa mediante le frazioni molari, ossia:

$$P_b = P_b (F_{\text{N}_2} + F_{\text{O}_2} + F_{\text{CO}_2}) \quad (20.1)$$

Tabella 20.1 Fattori di conversione tra alcune principali unità di misura della pressione

1 N m ⁻²	1 Pa
1 torr	1 mmHg
1 mmHg	133,3 N m ⁻²
750 mmHg	100 kN m ⁻²
1 mmHg	1,356 cmH ₂ O
1 cmH ₂ O	98,1 N m ⁻²

Le unità appartenenti al Sistema internazionale (SI) sono indicate in grassetto

Nei primi tratti del sistema respiratorio dei Vertebrati terrestri, l'aria ambiente inspirata viene riscaldata e saturata di vapor acqueo, che, come gli altri gas, esercita una pressione parziale (P_{H_2O}). Quindi, per l'aria umidificata:

$$P_b = P_{N_2} + P_{O_2} + P_{CO_2} + P_{H_2O} \quad (20.2)$$

Alla temperatura corporea di 37°C, la pressione parziale del vapor acqueo a saturazione è di 47 mmHg.

GAS DISCIOLTI IN UN FLUIDO

Secondo quanto previsto dalla legge di Henry, mettendo a contatto una fase liquida e una gassosa si raggiunge una condizione di equilibrio in cui la pressione parziale del gas (P_{gas}) è uguale nelle due fasi e la concentrazione molare del gas (c_{gas}) è data da:

$$c_{gas} = \alpha_{gas} P_{gas} \quad (20.3)$$

dove α_{gas} è il coefficiente di solubilità del gas nel fluido.

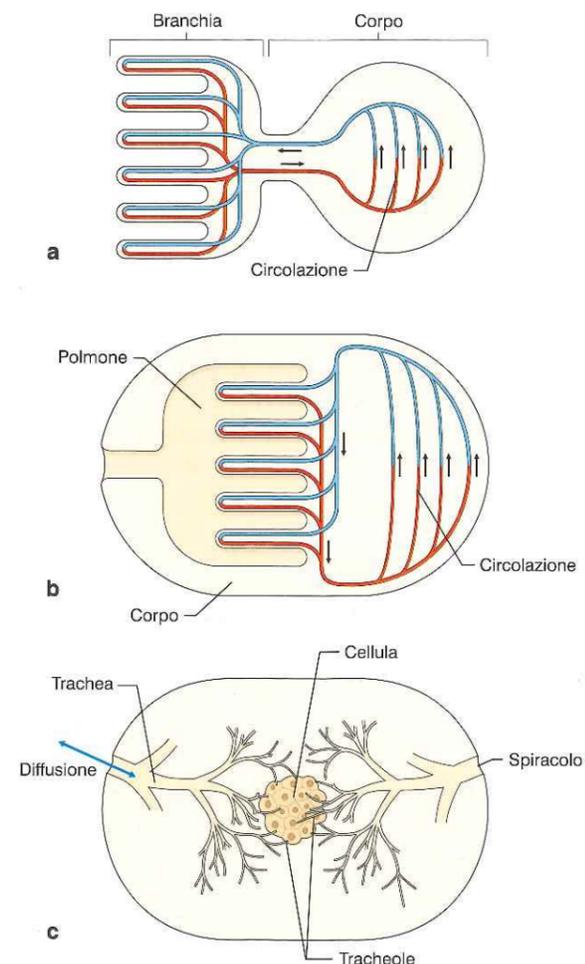


Figura 20.1 - Tipologie di sistema respiratorio e loro localizzazione rispetto alla superficie corporea. **a**, Branchie evaginate. **b**, Polmoni invaginati. **c**, Trachee: si noti, in questo caso, l'assenza di circolazione.

Questo fenomeno ha importanti conseguenze sulla disponibilità di ossigeno nell'*habitat* acquatico. Per esempio, a parità di P_{O_2} , la concentrazione di ossigeno disciolto sarà maggiore quanto minore la temperatura e la salinità dell'acqua. È questo il motivo per cui i mari freddi sono notoriamente anche quelli più pescosi.

QUOZIENTE RESPIRATORIO

Il metabolismo ossidativo cellulare consente la scissione dei substrati energetici con utilizzo di ossigeno e produzione di anidride carbonica (cfr. Capitolo 24).

Il rapporto tra il volume di anidride carbonica prodotta nell'unità di tempo (\dot{V}_{CO_2}) e il corrispondente consumo di ossigeno (\dot{V}_{O_2}) è il *quoziente respiratorio* (QR):

$$QR = \frac{\dot{V}_{CO_2}}{\dot{V}_{O_2}} \quad (20.4)$$

che riflette il substrato utilizzato per sostenere la produzione energetica. Se si scindono carboidrati, per ogni mole di ossigeno utilizzata viene liberata 1 mole di anidride carbonica e quindi $QR = 1$. Se, invece si utilizzano lipidi o proteine, il quoziente respiratorio sarà rispettivamente di circa 0,7 e 0,8.

ORGANIZZAZIONE FUNZIONALE DELLE STRUTTURE RESPIRATORIE

Un meccanismo semplice di trasporto di ossigeno tra ambiente e tessuti è costituito dalla diffusione attraverso la superficie cutanea. L'aumento della massa corporea e della complessità degli organismi ha portato all'evoluzione di tre tipi di sistema respiratorio (Fig. 20.1): quello basato sulle *trachee*, utilizzate dalla maggior parte degli Invertebrati, in particolare modo dagli Insetti (cfr. Fig. 20.1 c), quello basato sulle *branchie* e quello basato sui *polmoni*.

Le branchie e i polmoni costituiscono organi molto complessi, evolutisi per ottimizzare lo scambio di gas respiratori grazie a un grande aumento della superficie di contatto tra ambiente (aria o acqua) e sangue (cfr. Fig. 20.1 a e b). Le branchie, perfezionate per la respirazione acquatica, sono costituite da un'evaginazione e, benché spesso protette da strutture superficiali, sono esterne al corpo animale. I polmoni, ottimizzati per la respirazione aerea, sono invece invaginazioni interne della superficie.

Molte specie, soprattutto di Invertebrati, hanno evoluto contemporaneamente più sistemi respiratori (per esempio, hanno contemporaneamente branchie e trachee) che utilizzano in relazione delle esigenze funzionali e alle modificazioni delle caratteristiche ambientali.

RESPIRAZIONE CUTANEA

Sebbene questo meccanismo sia presente in tutti i Vertebrati, in alcuni di essi, in particolare gli Anfibi, la respirazione cutanea rappresenta addirittura il più im-

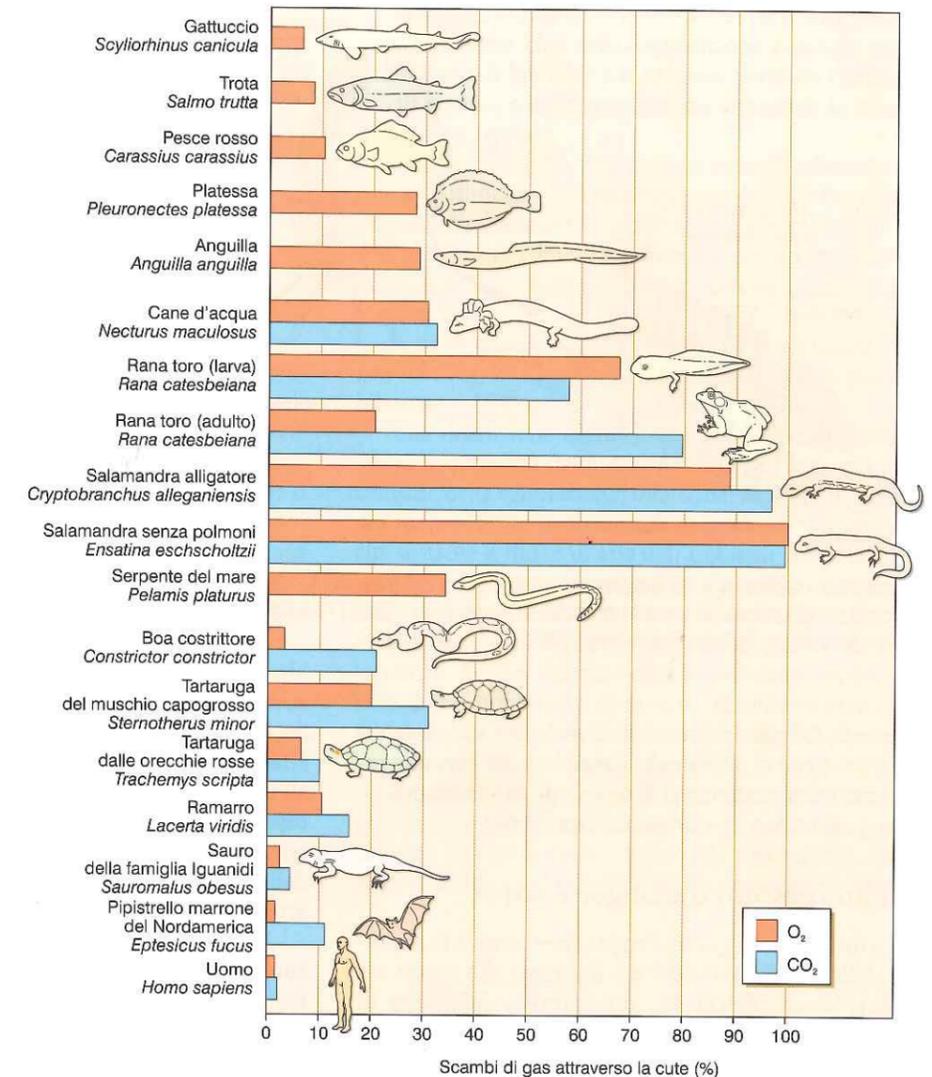


Figura 20.2 - Contributo percentuale della respirazione cutanea agli scambi totali di gas (ossigeno e anidride carbonica) in alcuni Vertebrati (ridisegnata da R.W. Hill et al., *Animal physiology*, Sinauer Associates, 2004).

portante meccanismo di scambio di ossigeno e anidride carbonica tra l'ambiente e un'estesa rete di capillari ematici subepidermici (Fig. 20.2). Lo scambio di ossigeno dipende dalla P_{O_2} nell'ambiente ed è favorito dal movimento dell'animale.

RESPIRAZIONE ACQUATICA

Nei Vertebrati adattati alla vita acquatica il trasporto di ossigeno si attua tramite diffusione semplice attraverso la superficie corporea oppure tramite branchie. Fanno eccezione i Mammiferi marini che, pur essendo adattati alla vita acquatica, utilizzano, come tutti i Mammiferi, i polmoni.

Ventilazione branchiale

Nei Vertebrati, le branchie (Fig. 20.3) sono costituite da un arco branchiale di supporto da cui dipartono i fila-

menti branchiali (o *lamelle primarie*). Ogni filamento è irrorato da un'arteria afferente e da una efferente connesse tra loro nelle *lamelle branchiali* (o *lamelle secondarie*), costituite da un'estesa rete capillare ricoperta da un sottile epitelio attraverso cui si effettuano gli scambi di gas.

L'estrazione di ossigeno dall'ambiente mediante le branchie determina un abbassamento della P_{O_2} nell'acqua circostante, che deve essere quindi continuamente rimossa mediante un costante ricircolo realizzato o con il movimento delle branchie nell'acqua, oppure mantenendo un flusso d'acqua (\dot{V}_{H_2O}) attraverso le branchie stesse.

Nei pesci Teleostei l'acqua viene richiamata nella cavità boccale grazie all'abbassamento del pavimento boccale, che successivamente si contrae forzando l'acqua verso le branchie. L'espansione della camera opercolare causata dall'apertura dell'opercolo richiama acqua verso le branchie. Dopo aver attraversato le lamelle branchiali, l'acqua verrà infine espulsa attraverso l'opercolo.

In alcuni Squali e Pesci la ventilazione branchiale è

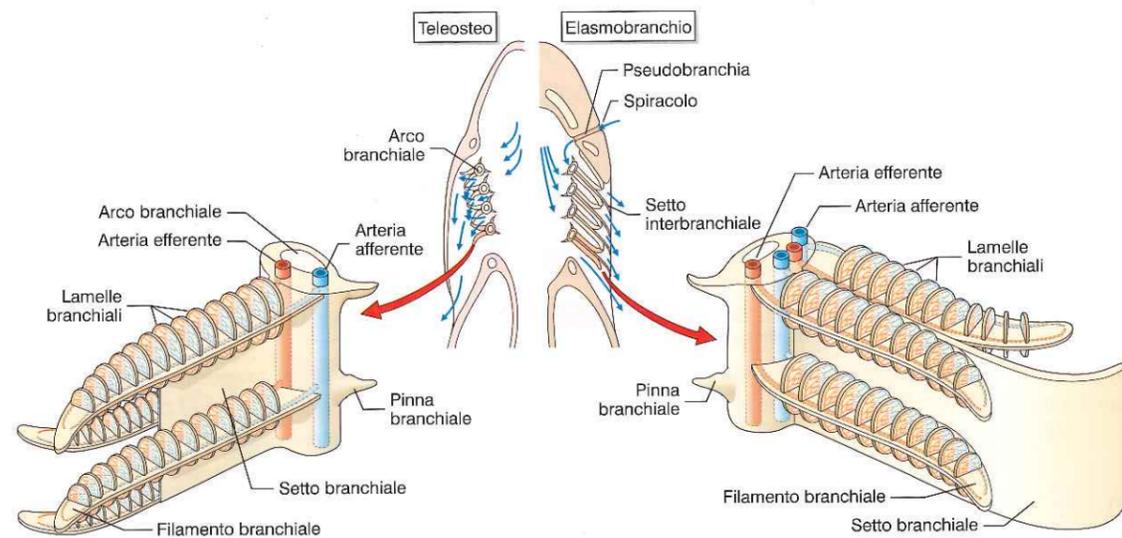


Figura 20.3 - Schema della disposizione funzionale delle branchie: l'acqua introdotta dalla cavità boccale viene sospinta nelle branchie attraversando le lamelle branchiali, sede degli scambi respiratori (modificata da P.C. Withers, Comparative animal physiology, Saunders College Publishing, 1992).

assicurata dal movimento dell'animale che stabilisce un flusso continuo di acqua nella cavità boccale parzialmente aperta (*ram ventilation*). Questo tipo di ventilazione è vantaggioso solo a elevate velocità natatorie.

Scambio gassoso tra sangue e acqua

La diffusione di gas tra l'acqua che scorre sulla superficie delle lamelle secondarie e il sangue che scorre nei capillari lamellari richiede, come previsto dalla legge di Fick, l'esistenza di un gradiente di pressione parziale del gas (ΔP_{gas}) tra i due compartimenti separati da una membrana permeabile.

Nel caso in cui i due fluidi fluiscano nella stessa direzione (Fig. 20.4 a, *scambio in co-corrente*), la differenza

tra la pressione parziale dell'ossigeno nell'acqua (P_{ambO_2}) e nel sangue venoso in entrata alle lamelle è massima all'inizio della lamella e decade progressivamente fino al capo efferente del capillare lamellare. Il sangue venoso si arterializza progressivamente in modo tale che all'uscita dalle branchie la pressione parziale dell'ossigeno nelle arterie (P_{aO_2}) sia uguale o inferiore a quella dell'ambiente.

In realtà, però, in molte specie il flusso di sangue nelle lamelle secondarie ha direzione opposta al flusso di acqua tra le lamelle, dando luogo a un meccanismo che è definito di *scambio in controcorrente*. In questo caso (Fig. 20.4 b), la ΔP_{O_2} tra sangue e acqua rimane quasi inalterata lungo tutta la lamella. P_{aO_2} risulta quindi più elevata rispetto a quanto consentito dal meccanismo in co-corrente, assicurando pertanto una maggiore estrazione di ossigeno dall'acqua.

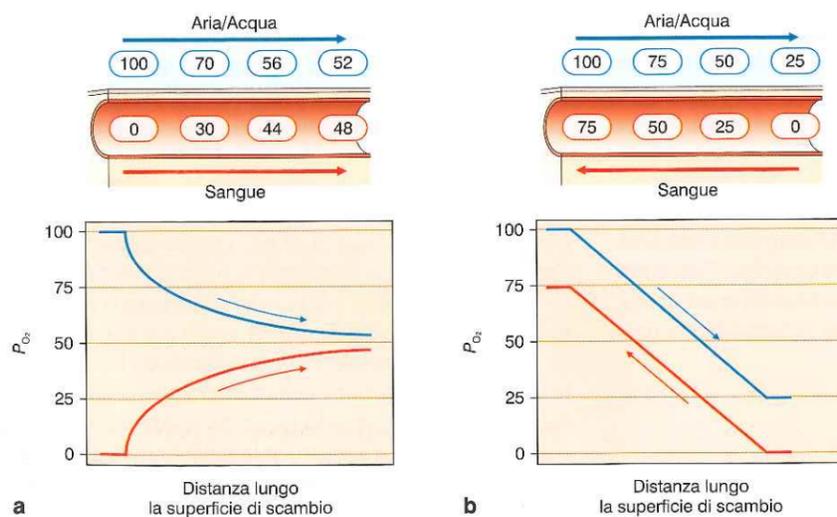


Figura 20.4 - Andamento della pressione parziale di ossigeno (P_{O_2}) nel sangue a contatto con un flusso di aria o acqua nell'ambiente che fluisce nella stessa direzione (a) oppure in controcorrente (b). A parità di P_{O_2} iniziale nell'ambiente, il meccanismo di scambio in controcorrente garantisce il raggiungimento di un valore più elevato di P_{O_2} nel sangue refluo dal sistema (modificata da P. Scheid e J. Piiper, 1997).

RESPIRAZIONE AEREA

La respirazione aerea presenta numerosi vantaggi, tra cui un basso dispendio energetico e la possibilità, particolarmente utile per gli animali omeotermi, di disperdere calore attraverso le superfici respiratorie. Tuttavia, la ventilazione aerea comporta la continua evaporazione di acqua attraverso le superfici respiratorie e quindi l'esigenza di conservare l'adeguato stato di idratazione intra- ed extracellulare.

Sebbene forme primitive di strutture polmonari si siano sviluppate anche negli Invertebrati il modello più complesso e perfezionato di polmone si è evoluto nei Vertebrati, con modificazioni molto evidenti tra le varie classi.

Molti Pesci, per lo più Teleostei, oltre alla respirazione acquatica branchiale, hanno evoluto forme di respirazione aerea, utili alla sopravvivenza in condizioni di siccità o di inadeguata P_{O_2} nell'ambiente. Gli scambi gassosi possono avere luogo attraverso la superficie cutanea, la mucosa gastrica e intestinale, i sacchi aerei faringei, branchie modificate che formano i cosiddetti organi del labirinto, la vescica natatoria e una forma semplice di polmone.

Nei Pesci polmonati, il polmone costituisce la principale superficie respiratoria attraverso cui viene scambiato circa il 96% del \dot{V}_{O_2} , mentre l'anidride carbonica, grazie al suo elevato coefficiente di solubilità, viene escreta principalmente nell'acqua tramite le branchie.

Nei Pesci polmonati la percentuale di utilizzo dei polmoni rispetto alle branchie è variabile e può aumentare fino al 100% in condizioni di bassa P_{O_2} (*ipossia*) ambientale.

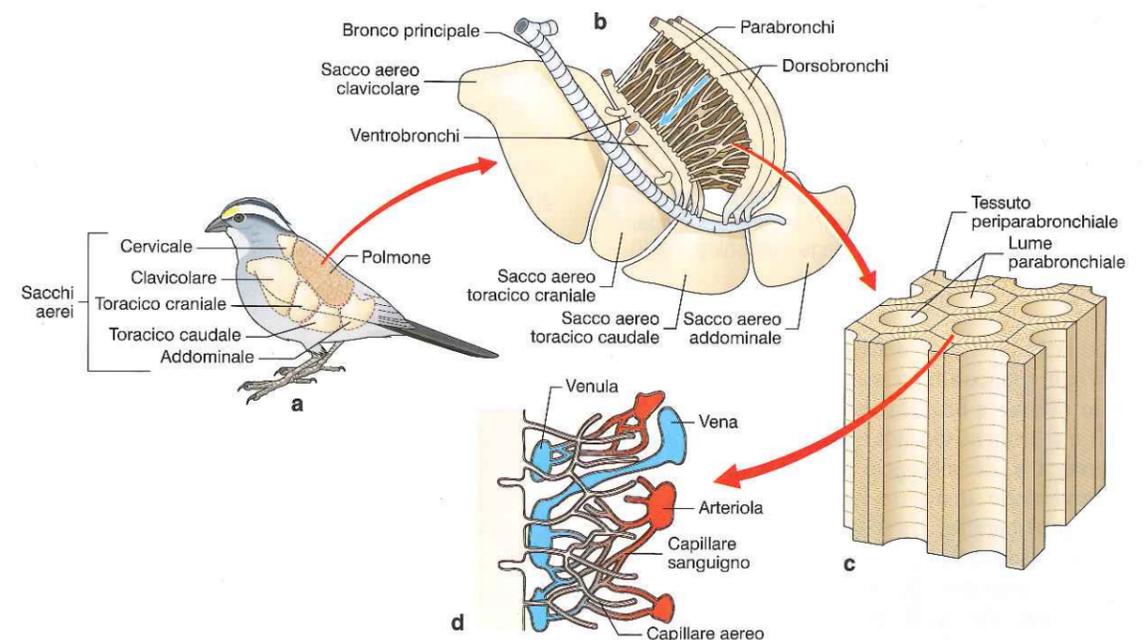


Figura 20.5 - Rappresentazione della struttura del sistema respiratorio degli Uccelli. a, Localizzazione del polmone e degli annessi sacchi aerei. b, Disposizione dei parabronchi nel polmone aviario. La freccia blu indica il flusso unidirezionale di aria nei parabronchi. c, I capillari ematici decorrono nella parete dei parabronchi attorno al lume aereo. d, Schema della disposizione delle strutture capillari vascolari e respiratorie (modificata da P. Scheid e J. Piiper, 1997).

In maniera analoga ai Pesci, anche gli Anfibi possono avvalersi, oltre che della respirazione cutanea, anche dell'utilizzo di branchie e/o polmoni, secondo l'ambiente in cui vivono, e della respirazione attraverso la mucosa della cavità boccale.

A differenza della respirazione cutanea e boccale che non si modificano significativamente durante l'attività, la respirazione polmonata offre un grande vantaggio agli Anfibi terrestri, come le salamandre, consentendo loro di aumentare il \dot{V}_{O_2} per sostenere un'accresciuta attività muscolare.

A parte una piccola percentuale di respirazione cutanea (cfr. Fig. 20.2), i Rettili respirano mediante polmoni bilaterali.

Una distinzione evolutiva significativa rispetto al sistema respiratorio degli Anfibi è rappresentata dal meccanismo della ventilazione. Infatti, nei Rettili, come anche nei Mammiferi e negli Uccelli, il gradiente di pressione che sostiene il flusso di aria dall'ambiente alla zona dove avvengono gli scambi respiratori (*alveoli*) non dipende dalla pressione boccale positiva, come negli Anfibi, ma dall'instaurarsi di una pressione negativa nelle vie aeree terminali. Le fasi alternate della respirazione sono sostenute dalla contrazione di muscoli inspiratori (tra cui il diaframma) ed espiratori specializzati e di gruppi muscolari coinvolti nel movimento degli arti.

Il polmone degli Uccelli è il sistema respiratorio più perfezionato ed efficiente di tutto il regno animale. Il meccanismo di ventilazione è fornito da una serie di sacchi aerei connessi sia al polmone sia alla trachea (Fig. 20.5).

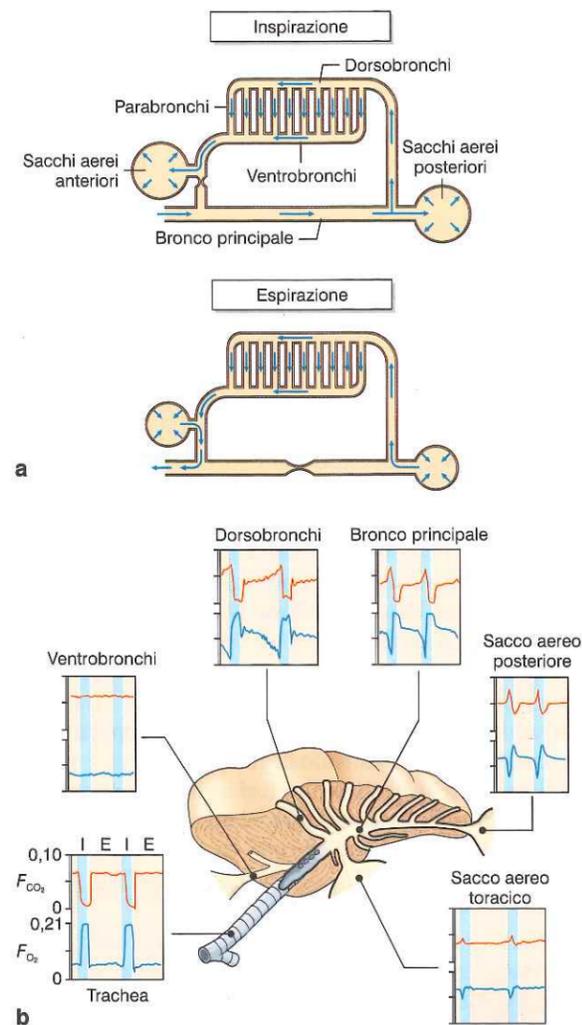


Figura 20.6 - Schemi della direzione di flussi di aria (a) e dell'andamento delle frazioni di ossigeno (F_{O_2} , tracce blu) e anidride carbonica (F_{CO_2} , tracce rosse) (b) nei vari tratti del sistema respiratorio di Uccello durante le fasi di inspirazione (I) ed espirazione (E) (modificata da P.C. Withers, *Comparative animal physiology*, Saunders College Publishing, 1992).

Dopo la suddivisione della trachea nei due bronchi primari, ogni bronco attraversa il polmone corrispondente dando origine a bronchi secondari ventrali (*ventrobronchi*) e a bronchi secondari dorsali (*dorsobronchi*). I ventrobronchi e i dorsobronchi sono collegati tra loro tramite i *parabronchi*, una serie di piccoli tubi (diametro di circa 500 μm) paralleli tra loro sui quali si affacciano i *capillari aerei* (diametro di circa 100 μm) che rappresentano le unità respiratorie funzionali.

L'espansione dei sacchi aerei durante l'inspirazione (Fig. 20.6 a) richiama l'aria inspirata al sacco aereo posteriore e anteriore attraverso il dorsobronco e i parabronchi; il collassamento dei sacchi aerei durante l'espirazione espelle l'aria dal sacco aereo anteriore e, nel contempo, spinge l'aria contenuta nel sacco aereo posteriore attra-

verso i dorsobronchi. In questo modo, i parabronchi sono sempre attraversati da un flusso unidirezionale di aria con elevata P_{O_2} e bassa P_{CO_2} (Fig. 20.6 b).

La diffusione dei gas respiratori si attua nei capillari aerei disposti radialmente lungo la parete dei parabronchi a realizzare il cosiddetto scambio *cross-current*, che consente di ottenere valori di P_{O_2} molto maggiori rispetto a quelli del polmone di Mammifero. L'elevata efficienza del polmone aviario è legata al fatto che, grazie al flusso unidirezionale di gas, la P_{O_2} del sangue arterioso refluo dal polmone è più elevata della P_{O_2} dell'aria espirata.

Sistema respiratorio nei Mammiferi

Il sistema respiratorio dei Mammiferi prende origine dal cavo boccale e nasale e continua nelle cosiddette *vie aeree di conduzione* (Fig. 20.7); queste subiscono sedici suddivisioni dicotomiche fino ad arrivare ai bronchioli terminali che sono le più piccole vie aeree prive di alveoli. Poiché le vie aeree di conduzione non partecipano agli scambi di gas, esse costituiscono lo *spazio morto anatomico*.

I bronchioli terminali si dividono nei *bronchioli respiratori* e, successivamente, nei *dotti alveolari*, la cui parete è composta dagli *alveoli*, cavità aeree del diametro di circa 30-50 μm che costituiscono l'unità funzionale del polmone di Mammifero (Fig. 20.8 a). La parete alveolare è costituita da capillari polmonari circondati da un sottile strato di tessuto interstiziale ricoperti dall'epitelio alveolare (Fig. 20.8 b).

A differenza di quanto osservato per le branchie e per i polmoni degli Uccelli, il polmone dei Mammiferi è paragonabile a un sacco a fondo cieco percorso da un flusso bidirezionale di aria, in entrata durante l'inspirazione e in uscita durante l'espirazione.

L'inspirazione è sostenuta dalla contrazione dei *muscoli inspiratori*, cioè il diaframma, i muscoli intercostali esterni e i muscoli accessori (sceno e sternocleidomastoideo). Durante l'inspirazione, il volume polmonare aumenta grazie a un abbassamento del diaframma verso l'addome e a un incremento della sezione della gabbia toracica dovuto all'innalzamento delle coste.

L'espirazione è normalmente passiva e sostenuta dal collassamento polmonare successivo al rilasciamento della muscolatura inspiratoria. Tuttavia, durante l'iperventilazione l'espirazione è sostenuta anche dai *muscoli espiratori*, cioè i muscoli intercostali interni e, soprattutto, i muscoli della parete addominale anteriore, la cui contrazione determina un incremento della pressione addominale favorendo l'innalzamento del diaframma.

Resistenze viscosse offerte dalle vie aeree

Come rappresentato nella figura 20.7, lungo il percorso dall'ambiente agli alveoli e viceversa, l'aria scorre attraverso un sistema di tubi di varia lunghezza e raggio.

Progredendo lungo l'albero respiratorio, la sezione complessiva delle vie aeree aumenta progressivamente.

Quindi, poiché il flusso \dot{V} è uguale al prodotto tra la velocità v e la sezione A :

$$\dot{V} = v A \quad (20.5)$$

il flusso di aria nei dotti della zona respiratoria ha una bassa velocità. Nelle vie aeree più piccole, come i bronchioli terminali, grazie alla bassa velocità del flusso, l'aria scorre di moto laminare e il gradiente di pressione ΔP necessario per sostenere il moto in base alla legge di Poiseuille è:

$$\Delta P = R_v \dot{V}$$

Le vie aeree terminali, poste tra loro in parallelo, contribuiscono per il circa il 30 % alle resistenze viscosse al flusso di aria.

Nelle vie aeree superiori, dove il raggio dei condotti respiratori è elevato, l'aria scorre ad alta velocità con un regime di flusso turbolento che dal punto di vista energetico è più dispendioso rispetto al flusso laminare. Il gradiente di pressione necessario per sostenere il movimento di aria diventa proporzionale al quadrato del flusso. Poiché nel sistema respiratorio coesistono tratti in cui l'aria scorre di moto laminare e altri in cui scorre di moto turbolento, il flusso di aria nelle vie aeree è quindi descritto dall'equazione di Roher:

$$P_{din} = K_1 \dot{V} + K_2 \dot{V}^2 \quad (20.6)$$

dove P_{din} , o *pressione dinamica*, è il gradiente di pressione che sostiene il flusso e K_1 e K_2 rappresentano le resistenze incontrate dall'aria nel moto laminare (K_1) e turbolento (K_2). La resistenza al flusso fornita dalle vie aeree superiori e dai bronchi di grosso-medio calibro poste in serie tra loro costituisce circa il 70% delle resistenze totali.

Meccanica respiratoria

Il polmone dei Mammiferi può essere paragonato a un palloncino elastico. Se il polmone viene estratto dalla gab-

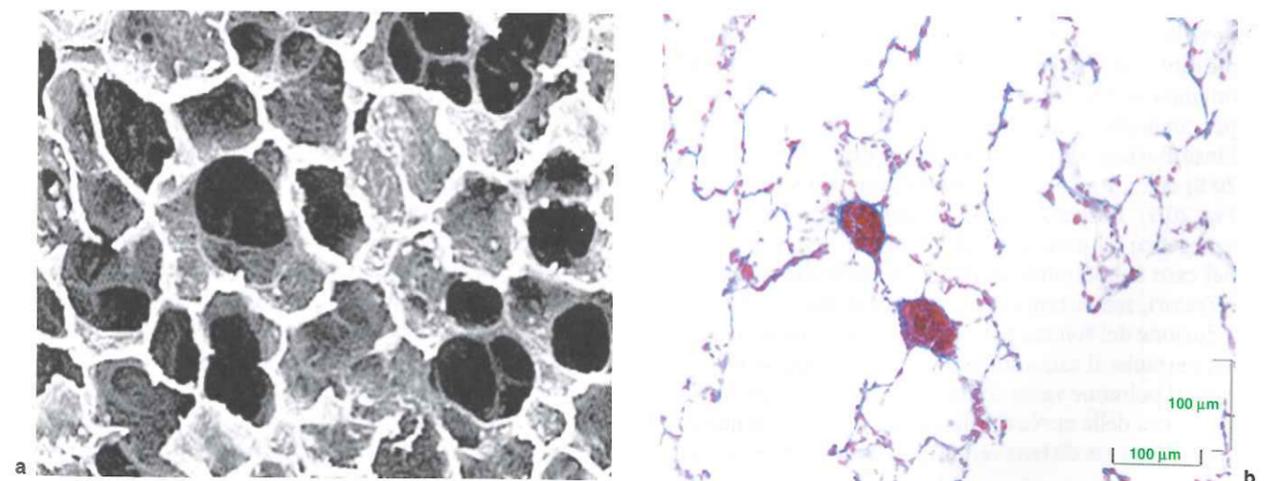


Figura 20.8 - Immagini di microscopia elettronica a scansione (a) e di microscopia ottica (b) della struttura alveolare nel polmone di Mammifero. La parete dell'alveolo è composta praticamente da capillari delimitati da un sottile strato di tessuto interstiziale polmonare e dalle lamine basali dell'endotelio e dell'epitelio polmonare.

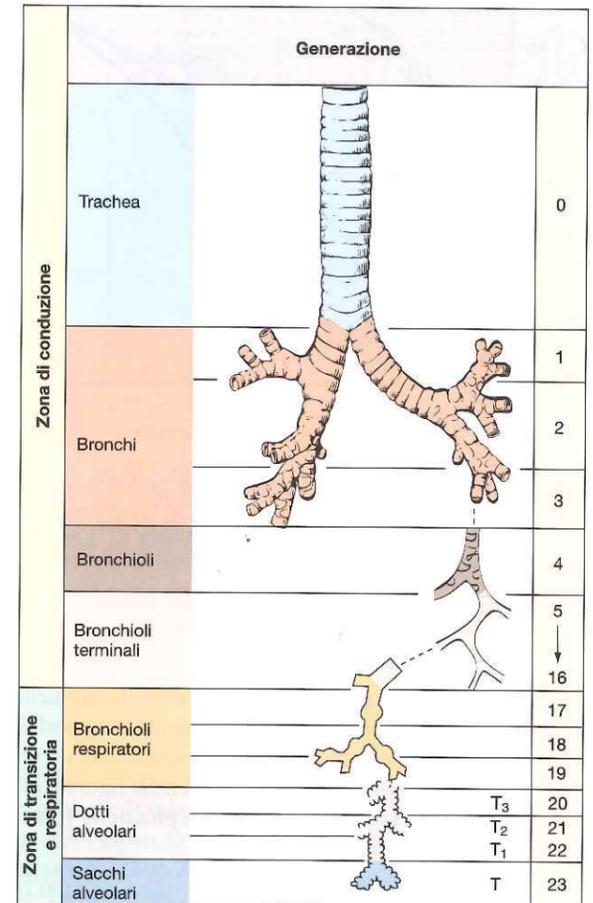


Figura 20.7 - Suddivisione delle vie aeree nel polmone di Mammifero in generazioni di dotti di diametro progressivamente inferiore. Le prime sedici generazioni svolgono il ruolo di conduzione dei gas, mentre i successivi tratti costituiscono la sezione respiratoria vera e propria nella quale si verificano gli scambi di gas.

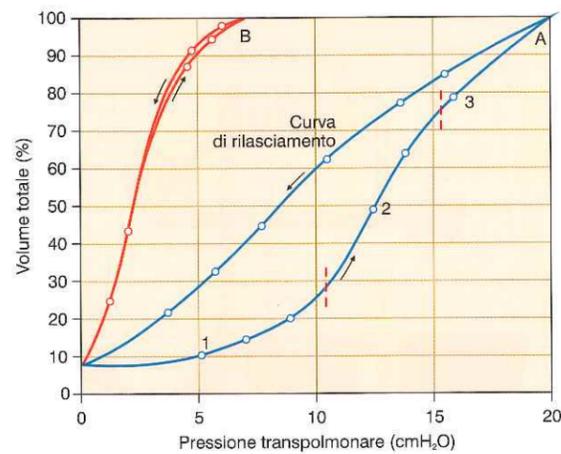


Figura 20.9 - Curve pressione-volume del polmone isolato insufflato con aria (traccia blu denominata A) o espanso con soluzione fisiologica (traccia rossa denominata B). L'area di isteresi delimitata dalla curva A riflette l'esistenza della tensione superficiale all'interfaccia tra aria e liquido alveolare.

bia toracica e viene insufflato con aria esercitando nelle vie aeree pressioni positive progressivamente maggiori, il volume del polmone aumenta, come descritto dalla traccia che unisce i punti 1, 2, 3 della curva A nella figura 20.9.

Sull'asse delle ascisse è riportata la pressione transpolmonare P_p

$$P_p = P_{in} - P_{out} \quad (20.7)$$

dove P_{in} è la pressione interna al polmone, ossia quella esistente nelle vie aeree, e P_{out} è la pressione esterna, che nel caso del polmone isolato è la pressione barometrica, P_b . Le pressioni riferite al sistema respiratorio sono in genere molto basse e vengono normalmente espresse in centimetri di acqua (1 cmH₂O pari a 0,737 mmHg e a 0,098 kPa, cfr. Tab. 20.1).

Se, una volta raggiunto il volume massimo, la pressione nelle vie aeree viene ridotta progressivamente, il volume diminuirà descrivendo una curva differente da quella ottenuta durante l'insufflazione: infatti, la P_p necessaria per mantenere un dato volume V è maggiore durante l'insufflazione del polmone (ramo destro, curva A, Fig. 20.9) che durante la deflazione (ramo sinistro, curva A, Fig. 20.9). L'espansione del polmone richiede dispendio energetico da parte dell'operatore che insuffla con aria, nel caso del polmone isolato, o da parte dei muscoli inspiratori, nel sistema respiratorio intatto. Viceversa, la riduzione del volume polmonare è completamente passiva; pertanto, il ramo sinistro della curva pressione-volume del polmone viene definito *curva di rilasciamento*. La pendenza della curva di rilasciamento prende il nome di *compliance* (o distensibilità) polmonare che è, quindi, data da:

$$compliance = \frac{\Delta V}{\Delta P_p} \quad (20.8)$$

Il polmone è molto distensibile a bassi volumi e diventa progressivamente più rigido a volumi maggiori, in corrispondenza dei quali le fibre elastiche del parenchima polmonare sono messe in tensione e si comportano come strutture rigide inestensibili.

Nel polmone isolato, in corrispondenza del collassamento completo che si ottiene quando P_p uguale a zero, rimane nelle vie aeree il *volume di aria minima* (~500 ml), che rappresenta il *volume di riposo meccanico* del polmone a cui il polmone tende spontaneamente a collassare.

L'area compresa tra i due rami della curva pressione-volume del polmone è definita *area di isteresi* e corrisponde dimensionalmente a un lavoro. L'area di isteresi è causata dalla *tensione superficiale* del velo di liquido che riveste la superficie alveolare. La tensione superficiale (γ_A) è la forza F che agisce per unità di lunghezza l ($\gamma = F/l$) all'interfaccia tra la superficie del liquido alveolare e l'aria contenuta nell'alveolo e dipende dal fatto che le forze di attrazione molecolare tra le molecole di acqua sono superiori di quelle che si sviluppano tra il liquido e il gas. γ_A tende a ridurre al minimo la superficie dell'interfaccia liquido alveolare-aria, contribuendo così alla continua tendenza al collasso del polmone.

■ La P_p necessaria per espandere un alveolo di raggio r (circa 20 μ m) vincendo la tensione superficiale γ_A può essere calcolata mediante la *legge di Laplace* applicata a una sfera:

$$P_p = \frac{2\gamma_A}{r} \quad (20.9)$$

La tensione superficiale all'interfaccia aria-acqua (γ_{H_2O}) è pari a circa 70 dyne cm⁻¹; se la superficie alveolare fosse rivestita di acqua pura, per espandere il polmone la P_p dovrebbe essere superiore a circa 70 cmH₂O, valore molto superiore rispetto alla P_p che i muscoli inspiratori sono in grado di sviluppare. ■

La γ_A è significativamente ridotta, rispetto a γ_{H_2O} , dalla presenza del *surfattante*, un tensioattivo a base di dipalmitoilfosfatidilcolina sintetizzato nei corpi lamellari dei pneumociti di II tipo e secreto nel liquido alveolare. Le molecole di surfattante sono anfotere e riducono γ_A interagendo con il gas mediante il polo idrofobico e con l'acqua mediante il polo idrofilo. A fine espirazione, quando le molecole di surfattante si distribuiscono su una superficie alveolare minore, γ_A è ridotta al minimo (Fig. 20.10) consentendo una più facile espansione del polmone. Alla fine dell'inspirazione, l'incremento della superficie alveolare riduce la concentrazione del surfattante nel liquido alveolare, causando un aumento di γ_A e favorendo il collassamento durante la successiva fase espiratoria.

La γ_A influisce notevolmente sulle caratteristiche meccaniche del polmone. Infatti, se il polmone isolato viene insufflato con soluzione fisiologica invece che con aria (cfr. Fig. 20.9, curva B), la P_p necessaria per mantenere espanso il polmone a un dato volume si riduce di circa due terzi rispetto a quanto osservato con l'espansione in aria. Inoltre, l'area d'isteresi si riduce alla sola isteresi elastica, mentre aumenta la *compliance* polmonare.

Le caratteristiche meccaniche della gabbia toracica sono molto diverse rispetto a quelle del polmone, come indicato dalla curva pressione-volume nella figura 20.11. Il volume di riposo meccanico della gabbia toracica viene raggiunto in corrispondenza dell'80% circa della CPT (ordinata di destra).

Questo significa che, a differenza del polmone che a qualsiasi volume tende sempre a collassare, la gabbia toracica tenderà a collassare a volumi superiori al suo volume di riposo meccanico e a espandersi se si trova a volumi inferiori.

Pressione intrapleurica

Dal punto di vista meccanico, il sistema respiratorio è costituito da due strutture elastiche, il polmone e la gabbia toracica, poste in serie tra loro e caratterizzate da proprietà meccaniche differenti. Nel sistema respiratorio dei Mammiferi, la superficie esterna del polmone e la parete interna della gabbia toracica sono ricoperti rispettivamente dalla pleura viscerale e parietale, membrane sierose che delimitano una sottile cavità dello spessore di circa 10 μ m, lo *spazio pleurico*, contenente il liquido filtrato dalla pleura parietale. Il liquido pleurico è soggetto da una parte alla forza che tende a far collassare il polmone e dall'altra a quella, di direzione opposta, che tende a espandere la gabbia toracica. La risultante di queste forze determina l'esistenza, nello spazio pleurico, di un valore di pressione inferiore alla pressione atmosferica, la *depressione intrapleurica*. Applicando l'equazione 20.7 al polmone espanso fisiologicamente nella gabbia toracica a vie aeree aperte si ricava:

$$P_p = P_A - P_{pl} = P_b - P_{pl} \quad (20.10)$$

dove P_A è la pressione alveolare interna al polmone e P_{pl} è la pressione nello spazio pleurico esterno al polmone. A vie aeree aperte, $P_A = P_b$, con $P_b = 0$:

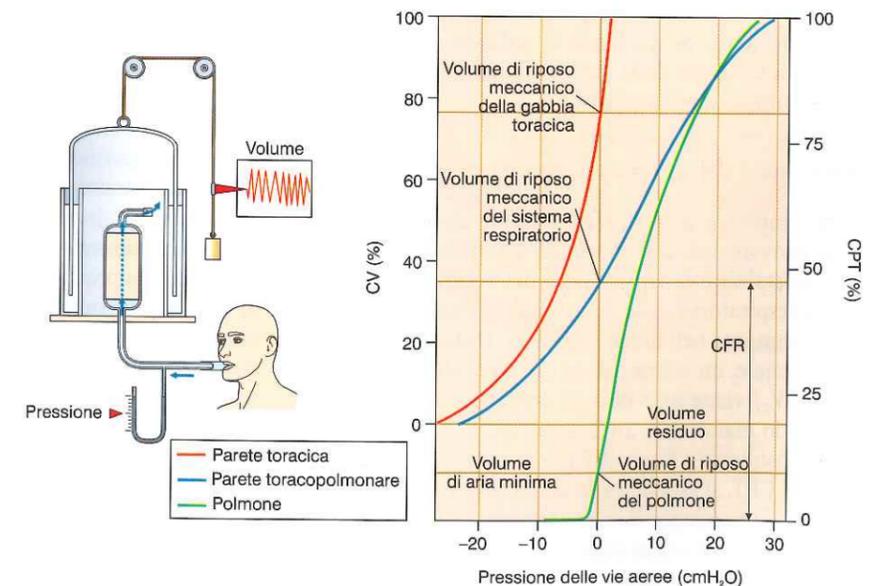


Figura 20.11 - Curva pressione-volume del polmone, della gabbia toracica e del sistema respiratorio *in toto*. Nella figura sono indicati i principali volumi polmonari statici espressi sia come percentuali della capacità vitale (CV, ordinata di sinistra) sia della capacità polmonare totale (CPT; ordinata di destra). CFR, capacità funzionale residua.

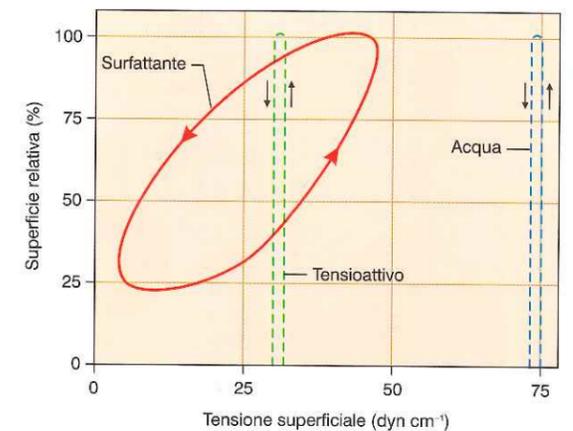


Figura 20.10 - Andamento della tensione superficiale γ al variare dell'estensione dell'interfaccia. Nel caso dell'acqua pura o con l'aggiunta di un tensioattivo sintetico, γ rimane costante al variare della superficie. Viceversa, con l'aggiunta di surfattante, γ è notevolmente ridotta se la superficie è minima e aumenta con il crescere della superficie sulla quale il surfattante si stratifica (ridisegnata da J.B. West, 1995).

$$P_p = -P_{pl}$$

Quindi, mentre nel polmone isolato l'espansione è garantita da P_A superiore a 0 (Fig. 20.12 a), nel polmone intatto l'espansione è mantenuta da P_{pl} inferiore a 0 e P_A uguale a 0 (Fig. 20.12 b).

La negatività della pressione pleurica è un requisito indispensabile per mantenere il polmone espanso nella gabbia toracica e per consentirgli di seguire fedelmente i movimenti del torace durante l'inspirazione. L'apertura della gabbia toracica oppure una lesione della parete esterna del polmone e della pleura parietale consentono l'ingresso di aria tra i due foglietti pleurici, causando una condizione

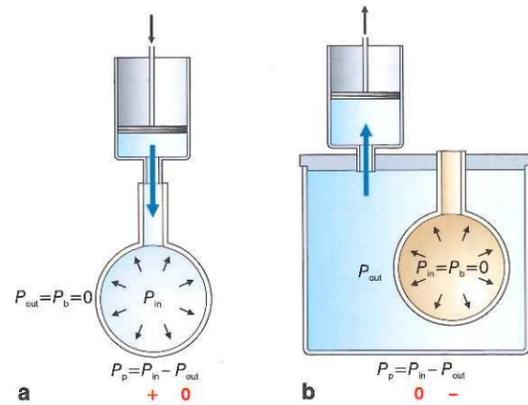


Figura 20.12 - Strategie utilizzabili per espandere una struttura elastica cava. **a**, Insufflazione con pressione positiva all'interno e atmosferica all'esterno (P_b). **b**, Espansione con pressione subatmosferica esterna e pressione atmosferica interna.

patologica che prende il nome di *pneumotorace* e che comporta il parziale o completo collassamento del polmone.

Sistema respiratorio in toto

Essendo il polmone e la gabbia toracica posti in serie, a ogni volume la pressione totale esercitata dal sistema respiratorio (P_{sr}), sarà data dalla somma delle pressioni esercitate dal polmone (P_p) e dalla gabbia toracica (P_{gt}):

$$P_{sr} = P_p + P_{gt}$$

Il volume di riposo meccanico del sistema respiratorio si raggiunge per P_{sr} uguale a zero, cioè (cfr. Fig. 20.11):

$$P_p = -P_{gt}$$

Questo significa che a questo volume, definito *capacità funzionale residua* (CFR) e corrispondente al volume d'aria presente nel sistema respiratorio alla fine di un'espansione normale, la tendenza al collasso del polmone eguaglia la tendenza della gabbia toracica a espandersi e le due strutture sono in equilibrio.

Suddivisione dei volumi polmonari statici

Mediante uno *spirometro a circuito chiuso* (cfr. Fig. 20.11) provvisto di assorbitore di anidride carbonica è possibile stabilire la ripartizione dei volumi di aria nel sistema respiratorio. Alla fine di un'espansione normale la CFR ammonta nell'uomo a circa 3 l. Durante la ventilazione normale, un volume di aria di circa 500 ml (*volume corrente*, V_C) viene inspirato ed espirato. Con uno sforzo inspiratorio massimale, a vie aeree aperte si raggiunge la *capacità polmonare totale* (CPT) pari a circa 5,5-6 l. Se, a partire da CPT, si espelle l'aria con un'espansione forzata massimale si raggiunge il *volume residuo* (VR) pari a circa 1,5 l. Il VR è superiore al volume di aria minima, che può essere raggiunto solo lasciando collassare completamente

il polmone con la gabbia toracica aperta. La differenza tra CPT e VR costituisce la *capacità vitale* (CV), che rappresenta il volume massimo di aria che può essere espirato con una manovra di espirazione forzata partendo da CPT.

Lavoro respiratorio

Durante l'inspirazione i muscoli inspiratori devono sostenere il lavoro meccanico necessario per espandere il polmone e per spostare l'aria inspirata lungo le vie aeree fino agli alveoli. Per fare questo è necessario compiere un *lavoro elastico* per vincere la tendenza al collasso del polmone, dovuta sia alle forze di retrazione elastica sia a γ_A . Viceversa la gabbia toracica si sposta passivamente verso il suo volume di riposo meccanico, restituendo energia elastica e diminuendo quindi il lavoro elastico totale. Oltre al lavoro elastico, durante l'inspirazione i muscoli inspiratori devono sostenere anche il *lavoro viscoso*, w_v , necessario per sostenere il flusso di aria in ingresso.

Nella successiva espirazione, l'energia meccanica immagazzinata nelle fibre elastiche del polmone viene restituita, sostenendo sia la diminuzione di volume della gabbia toracica, sia il w_v espiratorio. Quindi, nella ventilazione tranquilla, l'espirazione è sostenuta interamente dalla restituzione di energia elastica ed è totalmente passiva. Quando la ventilazione aumenta (*iperventilazione*), cresce w_v durante la fase sia inspiratoria sia espiratoria. In queste condizioni, caratterizzate da elevati flussi espiratori, l'espirazione può diventare attiva e richiedere la contrazione dei muscoli espiratori.

■ Durante ventilazione normale a riposo, il dispendio energetico della respirazione è circa l'1% (circa 3 ml min⁻¹) del consumo di ossigeno e può aumentare fino al 30% del consumo di ossigeno durante iperventilazione. ■

Pressioni durante il ciclo respiratorio

L'inspirazione è avviata dalla contrazione di muscoli inspiratori che, espandendo la gabbia toracica, determinano una diminuzione di P_{pl} (Fig. 20.13), l'aumento della P_p (dall'equazione 20.10) e la conseguente espansione polmonare con incremento di V_C .

La diminuzione di P_{pl} fornisce il gradiente di pressione necessario per vincere le forze di retrazione elastica del polmone (linea tratteggiata in figura 20.13) e per sostenere il flusso viscoso di aria (linea continua e lunetta in figura 20.13). L'espansione polmonare si accompagna a una diminuzione della pressione alveolare (P_A) e, a vie aeree aperte, si stabilisce quindi un gradiente di pressione che sostiene un flusso di aria tra aria ambiente e l'alveolo. Viceversa, durante l'espirazione, la restituzione di energia elastica da parte del polmone determina un aumento di P_A e un gradiente di pressione che favorisce un flusso di aria in uscita.

Ventilazione totale e ventilazione alveolare

Durante la respirazione normale, il volume di aria corrente (V_C) viene immesso nelle vie aeree a una fre-

quenza respiratoria (f_r) data dal reciproco del periodo nel quale si sviluppa il ciclo respiratorio ($f_r = 1/\tau_r$). La *ventilazione polmonare* (\dot{V}_p) è data da:

$$\dot{V}_p = V_C f_r \quad (20.11)$$

■ A riposo $V_C f_r$ e \dot{V}_p ammontano rispettivamente a circa 500 ml, 15 litri al minuto e 7,5 l min⁻¹; durante iperventilazione V_C e f_r aumentano entrambi fino a ottenere valori superiori di circa dieci-quindici volte. ■

Dei ~500 ml inspirati, circa 150 ml rimangono nello spazio morto (V_{SM}) delle vie aeree superiori, mentre i rimanenti 350 ml raggiungono la zona respiratoria alveolare (V_A). Quindi:

$$V_C f_r = V_{SM} f_r + V_A f_r$$

La ventilazione alveolare (\dot{V}_A) è, quindi, data da:

$$\dot{V}_A = \dot{V}_p - \dot{V}_{SM} \quad (20.12)$$

Poiché V_{SM} rimane essenzialmente costante al variare della ventilazione, un incremento di \dot{V}_p determina un aumento progressivamente maggiore di \dot{V}_A .

Progredendo nelle vie aeree superiori, l'aria inspirata si rimescola con l'aria contenuta nello spazio morto, arricchendosi di anidride carbonica e impoverendosi di ossigeno. In condizioni normali, le pressioni parziali di ossigeno e anidride carbonica nell'aria alveolare (P_{AO_2} e P_{ACO_2}) si mantengono rispettivamente intorno a 100 mmHg e 40 mmHg e sono correlate tra loro come indicato dall'*equazione dei gas alveolari*:

$$P_{AO_2} = P_{IO_2} - \frac{P_{ACO_2}}{QR} \quad (20.13)$$

dove QR è il quoziente respiratorio e P_{IO_2} la pressione parziale di ossigeno nell'aria inspirata. L'iperventilazione, abbassando P_{ACO_2} , contribuisce quindi, a parità di P_{IO_2} , ad aumentare la pressione parziale di O_2 nell'alveolo.

DIFFUSIONE DEI GAS ATTRAVERSO LE SUPERFICI RESPIRATORIE

Una volta trasportati dai flussi convettivi, i gas permeano la superficie respiratoria di scambio, normalmente costituita da un sottile epitelio monostratificato che separa l'ambiente dal lume vascolare, mediante un processo di diffusione.

Come per i soluti, anche per i gas si applica la legge di Fick, secondo la quale un gradiente di pressione parziale del gas (ΔP_{gas}) promuove un flusso diffusionale dello stesso gas (\dot{V}_{gas}), ossia:

$$\dot{V}_{gas} = D_{gas} \frac{A}{\Delta d} \Delta c_{gas} \quad (20.14)$$

dove D_{gas} è il coefficiente di diffusione del gas attraverso una membrana di superficie A e spessore Δd .

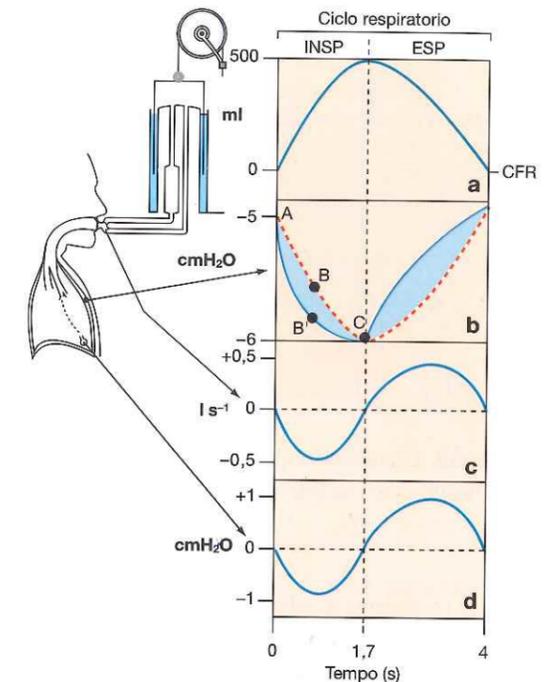


Figura 20.13 - Andamento di volume (**a**), pressione intrapleurica (**b**), flusso (**c**) e pressione alveolare (**d**) durante il ciclo respiratorio.

■ La diffusione di ossigeno e anidride carbonica attraverso la membrana alveolocapillare è ottimizzata grazie a uno spessore totale di soli 0,1 μ m circa e all'ampia superficie di scambio (circa 100 m²). ■

Il passaggio di ossigeno tra aria alveolare e sangue avviene passivamente assecondando il gradiente di P_{O_2} e P_{CO_2} esistente tra l'alveolo e il sangue venoso che irrorla la superficie respiratoria (Fig. 20.14).

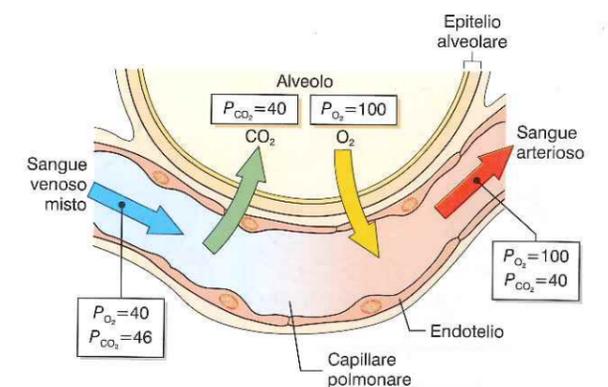


Figura 20.14 - Pressioni parziali di ossigeno (P_{O_2}) e anidride carbonica (P_{CO_2}) nel sangue venoso misto, nell'alveolo e nel sangue arterioso refluo dal polmone. Le frecce identificano la direzione degli scambi di ossigeno e anidride carbonica sostenuti dai gradienti di P_{O_2} e P_{CO_2} instaurati tra sangue venoso misto e alveolo.

Il contenuto di ossigeno e di anidride carbonica nel sangue venoso misto varia in relazione all'attività metabolica tissutale e può cambiare significativamente, rispetto al valore basale, in condizioni di strenuo lavoro muscolare. Nei Mammiferi in condizioni basali la pressione dell'ossigeno nel sangue venoso (P_{VO_2}) è pari a 40 mmHg e quella dell'anidride carbonica (P_{VCO_2}) è di 46 mmHg.

Applicando l'equazione 20.14 agli scambi di ossigeno e anidride carbonica:

$$\dot{V}_{O_2} = D_{O_2} \frac{A}{\Delta d} (P_{AO_2} - P_{VO_2}) = D_{O_2} \frac{A}{\Delta d} (100 - 40)$$

$$\dot{V}_{CO_2} = D_{CO_2} \frac{A}{\Delta d} (P_{VCO_2} - P_{ACO_2}) = D_{CO_2} \frac{A}{\Delta d} (46 - 40)$$

Assumendo il quoziente respiratorio pari all'incirca a 1 (\dot{V}_{O_2} uguale a \dot{V}_{CO_2}):

$$\frac{D_{CO_2}}{D_{O_2}} = \frac{\Delta P_{O_2}}{\Delta P_{CO_2}} \approx 10 \quad (20.15)$$

Grazie al coefficiente di solubilità più elevato, lo scambio di anidride carbonica richiede un minor ΔP_{gas} a parità di flusso, rispetto all'ossigeno.

Una volta passato nel sangue, l'ossigeno entra nel globulo rosso e si lega all'emoglobina in circa 0,2 s. Il tempo di transito del sangue nei capillari polmonari è all'incirca di 0,7-0,8 s a riposo e diminuisce fino a 0,25 s quando la gittata cardiaca aumenta durante l'esercizio muscolare. Quindi, la saturazione dell'emoglobina è garantita anche a fronte di un'elevata velocità di transito dei globuli rossi.

VENTILAZIONE E PERFUSIONE ALVEOLARE

Il contenuto di ossigeno e di anidride carbonica nel sangue arterioso dipende non solo dalle modalità di ven-

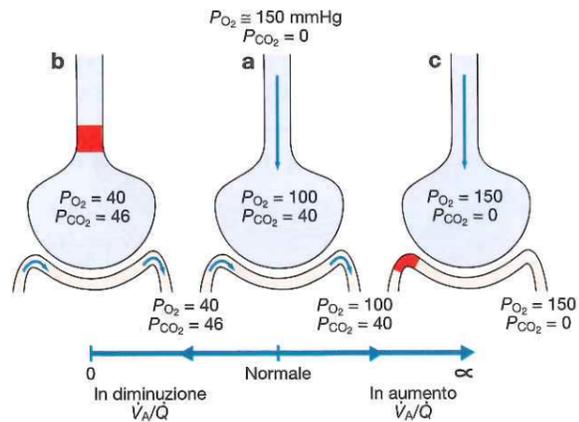


Figura 20.15 - Andamento del rapporto ventilazione-perfusione (\dot{V}_A/\dot{Q}) e delle pressioni parziali di ossigeno e anidride carbonica nell'alveolo e, quindi, nel sangue arterioso, in condizioni normali (a), in un alveolo perfuso ma non ventilato (b) e in un alveolo ventilato ma non perfuso (c).

tilazione alveolare (\dot{V}_A) e dai processi diffusivi, ma anche dalla perfusione polmonare (\dot{Q}), ossia dal flusso di sangue che perfonde i capillari alveolari. In un alveolo ideale, normalmente ventilato e perfuso (Fig. 20.15 a), il sangue venoso si mette in equilibrio con l'aria alveolare, in modo tale che P_{aO_2} (pressione parziale nel sangue arterioso) sia pari a 100 mmHg e P_{aCO_2} a 40 mmHg. Tuttavia, se le vie aeree sono ostruite (Fig. 20.15 b), \dot{V}_A diminuisce e, quindi,

$$\frac{\dot{V}_A}{\dot{Q}} \rightarrow 0$$

In questo caso le pressioni parziali dei gas nel sangue in uscita dal polmone rimarranno uguali a quelle del sangue venoso refluo, cioè 40 mmHg per l'ossigeno e 46 mmHg per l'anidride carbonica.

Viceversa, se l'alveolo è ventilato ma non perfuso (Fig. 20.15 c), l'aria alveolare, non più arricchita di anidride carbonica, diventa uguale all'aria ambiente con la quale il sangue nel capillare si mette in equilibrio. In questo caso,

$$\dot{Q} \rightarrow 0$$

$$\frac{\dot{V}_A}{\dot{Q}} \rightarrow \infty$$

e P_{aO_2} e P_{aCO_2} tenderanno rispettivamente a 150 mmHg e 0 mmHg.

Nel polmone normale, \dot{V}_A è pari a circa 4 l min^{-1} e \dot{Q} è la gittata cardiaca (circa 5 l min^{-1} , cfr. Capitolo 19) per cui il rapporto ventilazione-perfusione medio è all'incirca pari a 0,8.

TRASPORTO DEI GAS RESPIRATORI NEL SANGUE E NEI LIQUIDI CORPOREI

TRASPORTO DELL'OSSIGENO

Nel sangue, l'ossigeno è trasportato sotto forma di gas fisicamente disciolto oppure legato ai pigmenti respiratori.

In base all'equazione 20.3, la concentrazione di ossigeno fisicamente disciolto è proporzionale alla P_{O_2} e ammonta a 0,003 ml O_2 /100 ml di sangue per 1 mmHg di P_{O_2} .

La maggior parte dell'ossigeno (~95%) è trasportato dai pigmenti respiratori, così chiamati a causa della loro colorazione, dovuta all'assorbimento della luce a una specifica lunghezza d'onda.

Il pigmento respiratorio più diffuso nel regno animale è l'emoglobina (Hb), l'unico presente nei globuli rossi dei Vertebrati. La sua colorazione è rosso vivace quando è saturato di ossigeno (sangue arterioso) e blu violaceo quando è desaturato (sangue venoso).

Hb è costituita da quattro subunità, due α e due β , composte ognuna da una catena polipeptidica e da un gruppo eme (Fig. 20.16). Quest'ultimo è formato da una molecola di protoporfirina contenente quattro gruppi pirrolici e, al centro della porfirina, uno ione ferroso

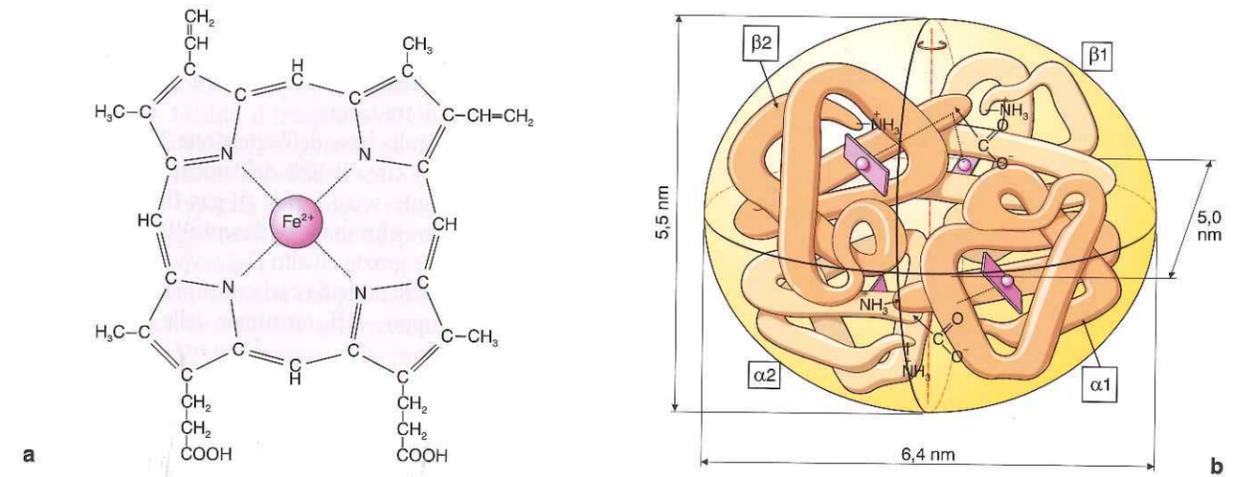
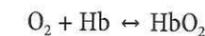


Figura 20.16 - Struttura chimica del gruppo eme (a) e rappresentazione tridimensionale dell'emoglobina (b).

(Fe^{2+}) al quale l'ossigeno può legarsi reversibilmente. La mioglobina, appartenente allo stesso gruppo e abbondante nelle cellule muscolari, è un'emoglobina monomericata.

Curva di dissociazione del sangue per l'ossigeno

L'ossigeno stabilisce un legame reversibile con il gruppo eme dell'emoglobina, formando emoglobina ossigenata HbO_2 :



A ogni valore di P_{O_2} , il contenuto di ossigeno del sangue sarà dato dalla somma dell'ossigeno legato all'Hb, come indicato dalla curva di dissociazione del sangue per l'ossigeno (Fig. 20.17) e di quello disciolto.

Con l'aumentare di P_{O_2} , il contenuto di ossigeno legato all'Hb cresce rapidamente fino a una P_{O_2} di circa 50 mmHg, per poi raggiungere un plateau e la successiva saturazione dell'Hb a valori di P_{O_2} superiori. Il volume massimo di ossigeno che può legarsi a un grammo di Hb a saturazione è chiamato capacità per l'ossigeno e ammonta a 1,34 ml O_2 /g di Hb.

Nel sangue arterioso, ($P_{O_2} \sim 100$ mmHg) l'Hb raggiunge una saturazione di circa il 98%; poiché la concentrazione di Hb è di circa 15 g/100 ml di sangue, il sangue arterioso contiene approssimativamente 20 ml O_2 /100 ml di sangue. A una P_{O_2} pari a quella del sangue venoso (~40 mmHg), la saturazione scende al 70% circa, corrispondente a 15 ml O_2 /100 ml di sangue. La differenza arterovenosa di ossigeno ($\Delta O_{2,v}$) è quindi 5 ml O_2 /100 ml di sangue.

La forma della curva di dissociazione del sangue per l'ossigeno dipende dalla struttura tetramericata dell'Hb e dalla progressiva saturazione dei gruppi eme a P_{O_2} crescenti e ha importanti implicazioni fisiologiche:

- nella parte piatta della curva (P_{O_2} superiore a 60

mmHg), la diminuzione di P_{O_2} non causa una cessione significativa di ossigeno;

- nel tratto a maggior pendenza (P_{O_2} inferiore a 40 mmHg), piccole variazioni di P_{O_2} consentono la liberazione di grandi volumi di ossigeno.

La curva di dissociazione del sangue per l'ossigeno è spostata verso destra (Fig. 20.18) da un aumento di P_{CO_2} (effetto Bohr), della temperatura e della concentrazione di 2,3 difosfoglicerato (2,3-DFG) e dalla diminuzione del pH (acidosi). Viceversa, la diminuzione di P_{CO_2} e della temperatura e l'aumento del pH (alcalosi) spostano la curva verso sinistra.

La produzione tissutale di anidride carbonica e l'immissione nel sangue di metaboliti acidi, tipici per esempio dell'attività muscolare, determinano l'aumento della P_{CO_2} e l'acidificazione del sangue venoso. Grazie all'effetto

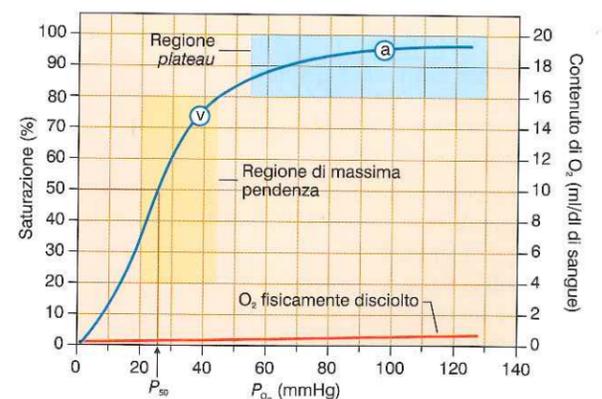


Figura 20.17 - Curva di dissociazione del sangue per l'ossigeno (O_2). Il contenuto di ossigeno in funzione della pressione parziale di ossigeno (P_{O_2}) è espresso sia come percentuale di saturazione dell'emoglobina, sia come concentrazione di ossigeno nel sangue. a, Arterioso; v, venoso; P_{50} , pressione parziale di ossigeno necessaria a saturare al 50% l'emoglobina.

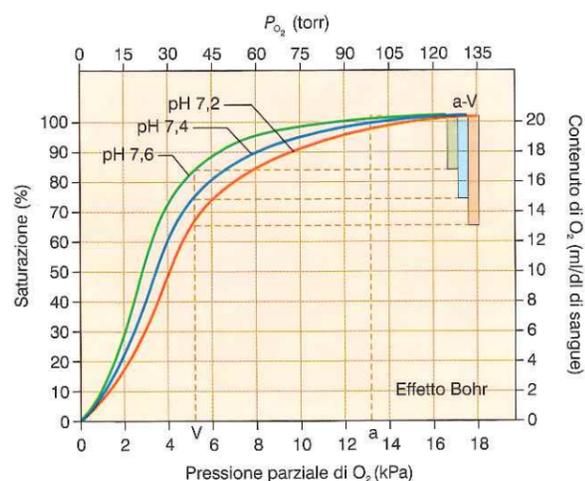


Figura 20.18 - Spostamento della curva di dissociazione del sangue per l'ossigeno in relazione alle modificazioni di pH (effetto Bohr). Lo spostamento della curva verso destra indotto dall'acidificazione plasmatica determina una maggiore cessione di ossigeno ai tessuti.

Bohr, in queste condizioni la curva di dissociazione del sangue per l'ossigeno si sposta verso destra, favorendo la cessione di ossigeno ai tessuti. Viceversa, l'eliminazione di anidride carbonica a livello alveolare si accompagna a un aumento del pH che, spostando la curva verso sinistra, favorisce l'assunzione di ossigeno da parte dell'Hb.

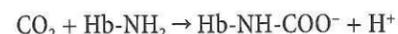
TRASPORTO DELL'ANIDRIDE CARBONICA

Grazie all'elevata α_{CO_2} e alle piccole dimensioni della sua molecola neutra, l'anidride carbonica prodotta dal metabolismo cellulare diffonde facilmente dal tessuto al

plasma e da questo all'interno del globulo rosso. Il meccanismo di trasporto dell'anidride carbonica nel plasma e negli eritrociti è molto diverso rispetto a quello dell'ossigeno e si avvale di tre forme.

Innanzitutto, sulla base dell'equazione 20.3 e dell'elevato valore di α_{CO_2} , circa il 10% dell'anidride carbonica è presente nel sangue sotto forma di gas fisicamente disciolto e può essere eliminata facilmente attraverso le superfici respiratorie grazie all'alto D_{CO_2} .

Circa il 30% dell'anidride carbonica presente nel sangue si lega al gruppo $-NH_2$ terminale delle proteine plasmatiche:



formando i *carbaminocomposti* nel plasma e la *carbami-noemoglobina* all'interno del globulo rosso. La reazione è rapida e non richiede alcun enzima catalizzatore.

La maggior parte dell'anidride carbonica (il 60% circa) è trasportata nel sangue sotto forma di *bicarbonato* (HCO_3^-) che deriva, in tutti i liquidi corporei, dalla reazione:



La reazione è solitamente molto lenta, ma viene accelerata dall'enzima *anidrasi carbonica*, presente nel globulo rosso. Una volta formatosi, l'acido carbonico (H_2CO_3) si dissocia molto velocemente dando luogo a idrogeno e bicarbonato. Nel plasma, dove l'anidrasi carbonica è assente, si forma invece poco bicarbonato (Fig. 20.19). La parete del globulo rosso è relativamente impermeabile ai cationi, quindi l'idrogeno liberato nella formazione del bicarbonato non può diffondere facilmente nel plasma e viene tamponato dall'Hb. Quest'ultima, come le proteine plasmatiche, a un pH di 7,4 si comporta come un acido debole e può legare o cedere idrogeno, in relazione alle variazioni di pH della soluzione, svolgendo un'importante funzione tampone. Nel caso specifico, l'emoglobina

ridotta (deossiemoglobina, HHb) presente nel sangue venoso è meno acida di HbO_2 ed è, quindi, un migliore accettore di protoni. Dunque, la cessione di ossigeno da parte dell'Hb facilita il trasporto di anidride carbonica mentre, al contrario, l'ossigenazione di Hb nei capillari polmonari facilita la cessione di anidride carbonica all'alveolo. La capacità del sangue ridotto di trasportare un volume maggiore di anidride carbonica è nota con il nome di *effetto Haldane*.

Il bicarbonato formato nel globulo rosso viene estromesso nel plasma mediante antiporto con il cloro (*shunt dei cloruri*; Fig. 20.19), operato dalla proteina di membrana Banda 3 (cfr. Capitolo 3). Poiché circa i due terzi dei bicarbonati sono trasportati nel plasma e solo un terzo nei globuli rossi, lo *shunt* dei cloruri, consentendo il trasferimento dei bicarbonati nel plasma, aumenta notevolmente la capacità di trasporto dell'anidride carbonica nel sangue.

A differenza di quanto osservato per l'ossigeno, non esiste un *carrier* specifico per il trasporto dell'anidride carbonica nel sangue. In base all'effetto Haldane, il contenuto totale di anidride carbonica, dato dalla somma di anidride carbonica disciolta, carbaminocomposti e bicarbonato (Tab. 20.2), è maggiore nel sangue ridotto (circa 53 ml/100 ml di sangue) che nel sangue ossigenato (circa 48 ml/100 ml di sangue) con una differenza arterovenosa di circa 5 ml/100 ml di sangue.

CONTROLLO DELLA VENTILAZIONE

Poiché la funzione principale del sistema respiratorio è quella di mantenere un adeguato valore di P_{O_2} e P_{CO_2} nel sangue arterioso, uno degli stimoli più importanti nel controllo della ventilazione è rappresentato, in tutto il regno animale, dalla variazione di questi parametri. In particolare, la risposta ventilatoria viene attivata, con modalità e intensità diverse, da un abbassamento della P_{aO_2} (ipossia) oppure da un aumento di P_{aCO_2} (ipercapnia).

Nelle specie a respirazione acquatica, poco sensibili al gradiente di P_{aCO_2} , la risposta ventilatoria è innescata principalmente da variazioni di P_{aO_2} . Le specie a respirazione aerea, pur rispondendo a stimoli ipossici, sono invece molto più sensibili allo stimolo ipercapnico. Inoltre, poiché il pH plasmatico è strettamente correlato a P_{aCO_2} , il controllo di quest'ultimo consente un preciso monitoraggio sia del contenuto totale di anidride carbonica sia del pH dei fluidi corporei.

CONTROLLO NERVOSO DELLA RESPIRAZIONE

La respirazione è un atto volontario in quanto può essere innescato o interrotto sotto controllo volontario. Tuttavia, esso procede autonomamente grazie a popolazioni di neuroni localizzati a livello bulbare (*centro respiratorio*, Fig. 20.20) e la cui scarica efferente attiva alternativamente i muscoli inspiratori ed espiratori. I *neuroni espiratori* non sono in genere attivi nella respirazione normale, nel-

Tabella 20.2 Contenuto di anidride carbonica nel plasma, nel globulo rosso e nel sangue intero

	Arterioso (ml/100 ml)	Venoso (ml/100 ml)	%
Plasma			
CO ₂ fisicamente disciolta	1,6	1,8	5
HCO ₃ ⁻	34,1	36,3	57
Carbaminocomposti	-	-	-
Totale nel plasma	35,7	38,1	
Globulo rosso			
CO ₂ fisicamente disciolta	0,8	0,9	3
HCO ₃ ⁻	9,6	9,9	8
Carbaminocomposti	2,2	3,2	27
Totale nel globulo rosso	12,6	13,9	
Sangue intero			
CO ₂ fisicamente disciolta	2,4	2,7	8
HCO ₃ ⁻	43,7	46,1	65
Carbaminocomposti	2,2	3,2	27
Totale nel sangue intero	48,2	52,0	100

Il contenuto totale è ripartito variamente nel sangue arterioso e venoso tra anidride carbonica (CO₂) fisicamente disciolta, carbaminocomposti e bicarbonati (HCO₃⁻).

la quale l'espirazione è un fenomeno passivo indotto dall'inibizione dell'attività dei muscoli inspiratori e favorito dalla tendenza del polmone al collassamento; sono, invece, attivati durante l'iperventilazione o l'espirazione forzata. I neuroni inspiratori ed espiratori sottostanno a un rapporto di inibizione reciproca che determina l'alternanza delle fasi del ciclo respiratorio.

Il neuroni bulbari sono modulati dai neuroni pontini del cosiddetto *centro pneumotassico*, che tuttavia non sembra essere indispensabile alla ritmogenesi e il cui ruolo sarebbe quello di stabilizzare la ventilazione rallentando la frequenza respiratoria.

Un altro gruppo di neuroni situato nella parte caudale del ponte, nel *centro apneustico*, esercita attività inibitoria sul meccanismo d'interruzione dell'inspirazione, favorendo quindi la profondità dell'inspirazione. Il centro apneustico riceve segnali inibitori sia dal centro pneumotassico sia dalle afferenze periferiche provenienti direttamente dal polmone tramite le fibre vagali. Durante l'inspirazione, l'eccitazione del centro pneumotassico e la distensione del parenchima polmonare determinano un aumento progressivo del segnale inibitorio sul centro apneustico, portando così al completamento della fase inspiratoria e all'inizio di quella espiratoria.

Il centro respiratorio riceve numerose afferenze (cfr. Fig. 20.20 a) quali:

- afferenze vagali dalle vie aeree e dal polmone provenienti dai meccanocettori delle vie aeree superiori e dal parenchima polmonare. Le afferenze vagali informano il centro respiratorio sullo stato di distensione

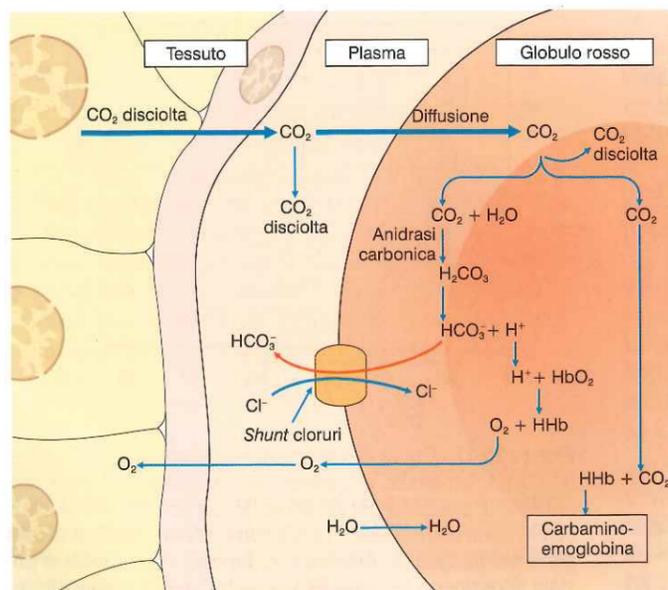
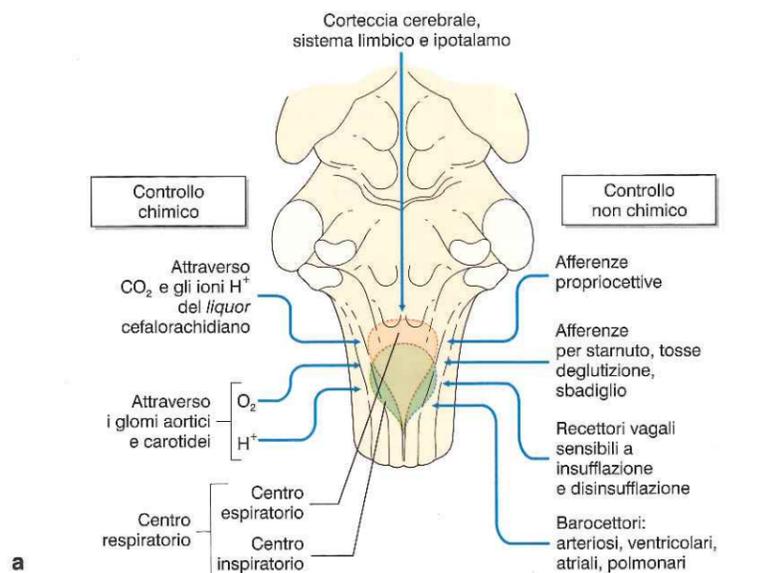
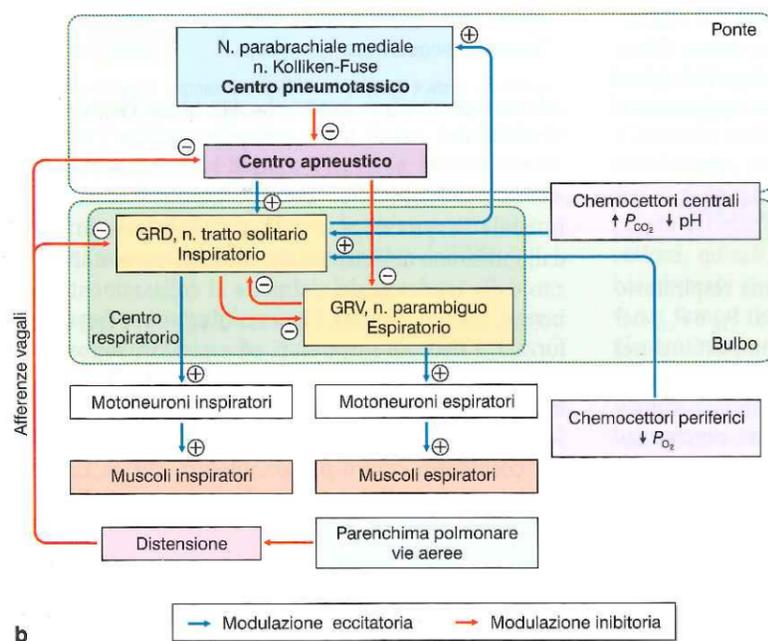


Figura 20.19 - Processi di trasporto dell'anidride carbonica (CO₂) dai tessuti al globulo rosso e formazione di carbaminoemoglobina e di bicarbonati. Cl⁻, cloro; H⁺, idrogeno; H₂O, acqua; H₂CO₃, acido carbonico; HHb, deossiemoglobina; HCO₃⁻, bicarbonato; O₂, ossigeno.



a



b

- del parenchima polmonare, sulla eventuale presenza di agenti esterni nelle vie aeree e sulle condizioni generali (stato di idratazione, infiammazione eccetera) del parenchima polmonare stesso;
- afferenze a significato propriocettivo, che informano il centro respiratorio sullo stato di contrazione dei muscoli respiratori e sull'attività di altri gruppi muscolari sia durante l'attività muscolare sia a seguito del movimento passivo degli arti;
 - afferenze dal sistema digerente e cardiovascolare;
 - afferenze dalla corteccia motoria, per il controllo volontario della respirazione;
 - afferenze dall'ipotalamo, in particolare dai centri del

controllo della temperatura, per il coordinamento dell'attività respiratoria con quella cardiovascolare nei processi di termodispersione o, più in generale, con le funzioni vegetative controllate dal sistema nervoso autonomo (cfr. Capitolo 15).

I neuroni bulbari inspiratori proiettano a motoneuroni spinali cervicali, che innervano il diaframma tramite il nervo frenico, ai muscoli inspiratori accessori e ai motoneuroni spinali toracici per il controllo dell'attività dei muscoli intercostali esterni. I neuroni bulbari espiratori innervano invece i muscoli intercostali interni e i muscoli addominali accessori.

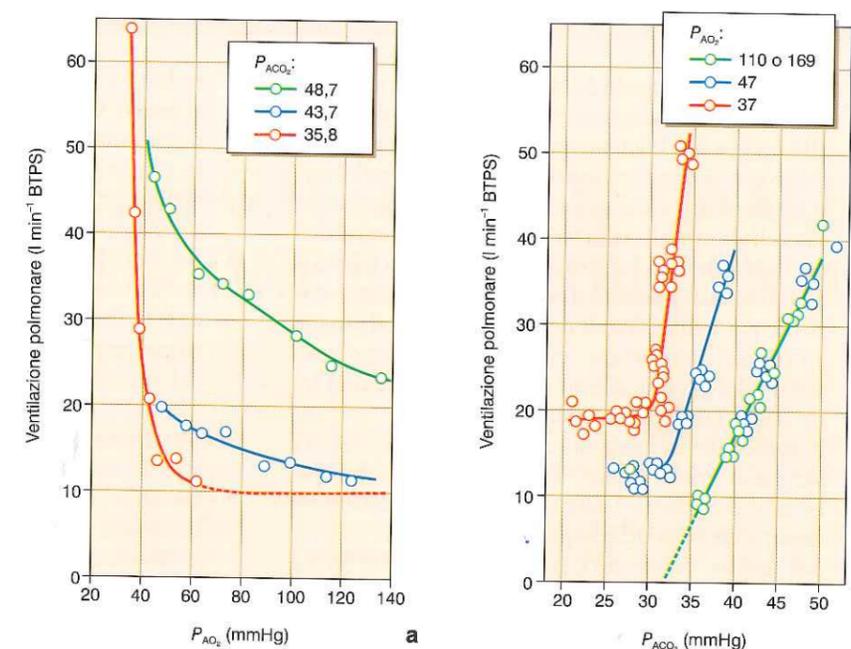


Figura 20.21 - Variazioni della ventilazione polmonare indotte da variazioni della pressione alveolare di ossigeno (P_{AO_2}) a vari valori della pressione parziale di anidride carbonica (P_{ACO_2}) (a) e da variazioni di P_{ACO_2} a vari valori di P_{AO_2} (b). BTPS, *body temperature pressure saturated*, volume di ossigeno a temperatura corporea, 37 °C, pressione ambiente e saturazione di vapor acqueo, 47 mmHg (ridisegnata da J.B. West, 1995).

CONTROLLO CHIMICO DELLA RESPIRAZIONE

Nei Mammiferi e negli Uccelli il segnale più importante nel controllo della ventilazione è rappresentato dalla variazione di P_{O_2} e soprattutto di P_{CO_2} e pH nel sangue arterioso. Questi parametri vengono rilevati grazie alla presenza di:

- *chemocettori periferici* o glomi aortici e carotidi, localizzati nell'arco aortico e alla biforcazione della carotide comune; rispondono principalmente a variazioni di P_{O_2} , ma sono sensibili anche a modificazioni di P_{CO_2} e pH del sangue arterioso;
- *chemocettori centrali*, localizzati dorsalmente al centro respiratorio bulbare a ridosso della parete del IV ventricolo. A differenza dei chemocettori periferici, rispondono solo a variazioni di P_{CO_2} e pH del liquor cefalorachidiano a cui sono esposti.

Chemocettori periferici

I glomi aortici e carotidi sono piccole masse tondeggianti di tessuto caratterizzato da elevato consumo d'ossigeno e flusso sanguigno. Il metabolismo delle cellule dei glomi è interamente dipendente dall'ossigeno: la diminuzione della P_{O_2} arteriosa e cellulare riduce la fisiologica fuoriuscita di potassio dalla cellula, che si depolarizza, favorendo l'ingresso di calcio e la liberazione di neurotrasmettitori. La rilevazione della P_{CO_2} e del pH del sangue arterioso sembra essere determinata, invece, dalla variazione del pH intracellulare. La liberazione di neurotrasmettitori dalle cellule dei glomi determina l'insorgenza del segnale

afferente che transita lungo i nervi vaghi e glossofaringeo fino al nucleo del tratto solitario e quindi ai centri respiratori bulbopontini (cfr. Fig. 20.20). L'aumento della scarica afferente determina un incremento della frequenza inspiratoria e del volume corrente, inducendo, quindi, iperventilazione. In condizioni normali, il ruolo dei glomi nel controllo ventilatorio è modesto, ma la loro risposta diventa importante in condizioni di marcata ipossia. Infatti, la scarica basale afferente dai glomi aumenta significativamente solo quando P_{O_2} raggiunge valori inferiori a circa 50 mmHg (figura 20.21); viceversa, la risposta dei glomi all'aumento di P_{CO_2} e alla variazioni di pH è molto più sensibile e quasi lineare.

Chemocettori centrali

L'anidride carbonica presente nel sangue diffonde liberamente nell'interstizio cerebrale, dove, come negli altri liquidi corporei, si dissocia aumentando la concentrazione di ioni idrogeno. A causa della ridotta permeabilità dell'endotelio dei capillari cerebrale, la concentrazione delle proteine plasmatiche nel liquido interstiziale bulbare e nel liquido cefalorachidiano è molto inferiore che nel plasma. Le proteine svolgono un'importante funzione di tamponamento, legando gli ioni idrogeno in eccesso e impedendo l'acidificazione: quindi, una variazione di P_{aCO_2} determina una più marcata modificazione di pH nel liquido interstiziale bulbare, privo di proteine, che nel plasma. L'aumento della concentrazione degli ioni idrogeno rappresenta lo stimolo che attiva la risposta dei chemocettori centrali i quali eccitano i neuroni dei centri respiratori bulbari attivando la risposta iperventilatoria (cfr. Fig. 20.20).

CONCETTI CHIAVE

- ❖ La funzione principale del sistema respiratorio è quella di garantire l'adeguato **rifornimento di ossigeno alle cellule** e la contemporanea **rimozione dell'anidride carbonica** prodotta dal metabolismo cellulare.
- ❖ Il **trasferimento dei gas respiratori tra l'ambiente e la cellula** si realizza in tre fasi: trasporto convettivo del fluido che costituisce l'ambiente esterno (acqua o aria) fino alla superficie di scambio dei gas respiratori; trasporto diffusionale dei gas respiratori al sangue attraverso la superficie respiratoria; trasporto convettivo dei gas fino alle singole cellule mediante l'irrorazione ematica dei tessuti.
- ❖ Il contenuto di ossigeno e anidride carbonica nel sangue arterioso dipende dalle **modalità di ventilazione** e dai **processi diffusivi**, ma anche dalla **perfusionemica** delle superfici respiratorie.
- ❖ Nel sangue, l'**ossigeno** è trasportato sia sotto forma di gas fisicamente disciolto (meno del 2%) sia chimicamente legato ai pigmenti respiratori (intorno al 98%) contenuti negli eritrociti.
- ❖ L'**anidride carbonica** prodotta dal metabolismo cellulare diffonde facilmente nel sangue dove viene trasportata come gas fisicamente disciolto (circa il 10%), legata al gruppo NH_2 -terminale delle proteine plasmatiche e dell'emoglobina (intorno al 30%) o sotto forma di bicarbonato (circa il 60%).
- ❖ La produzione di anidride carbonica da parte della cellula determina l'**acidificazione del sangue venoso** **refluo dal tessuto** e favorisce la cessione di ossigeno ai tessuti. Questo fenomeno è molto importante per il mantenimento di un'adeguata ossigenazione tissutale in condizioni basali ed è ulteriormente accentuato ogniqualvolta aumenti la richiesta di ossigeno, come si verifica comunemente durante attività muscolare.
- ❖ Nei Vertebrati, il sistema di controllo della ventilazione risiede nell'attività ritmica di una **rete neuronale bulbare**, il centro respiratorio, che impartisce il ritmo respiratorio mediante l'attivazione alternata dei muscoli inspiratori o espiratori. L'attività spontanea del centro respiratorio è modulata da afferenze periferiche di natura propriocettiva e meccanocettiva e da afferenze dai centri nervosi superiori.
- ❖ Lo stimolo più importante alla risposta ventilatoria è la **variazione delle pressioni parziali di ossigeno e anidride carbonica e del pH nel sangue arterioso**. Il controllo chimico si basa sulle informazioni provenienti da chemocettori periferici (glomuli aortici e carotidei) che rispondono a variazioni della pressione parziale di ossigeno e anidride carbonica e del pH del sangue arterioso; i chemocettori centrali, localizzati a ridosso della parete del IV ventricolo, rispondono solo a variazioni della pressione parziale dell'anidride carbonica e del pH del *liquor cefalorachidiano*. Le specie a respirazione aerea, pur rispondendo a stimoli ipossici, sono invece molto più sensibili allo stimolo ipercapnico.