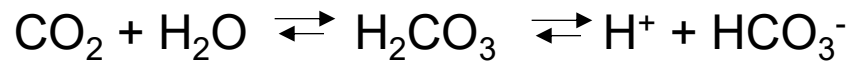
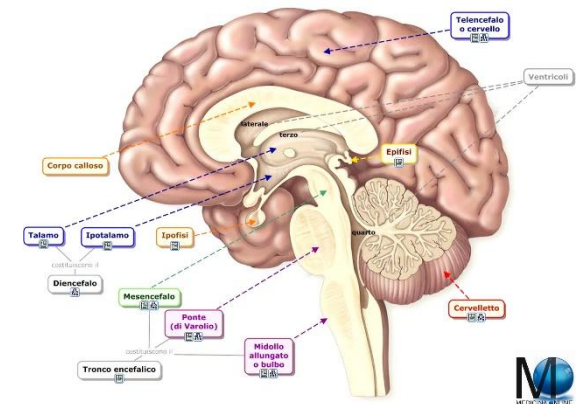


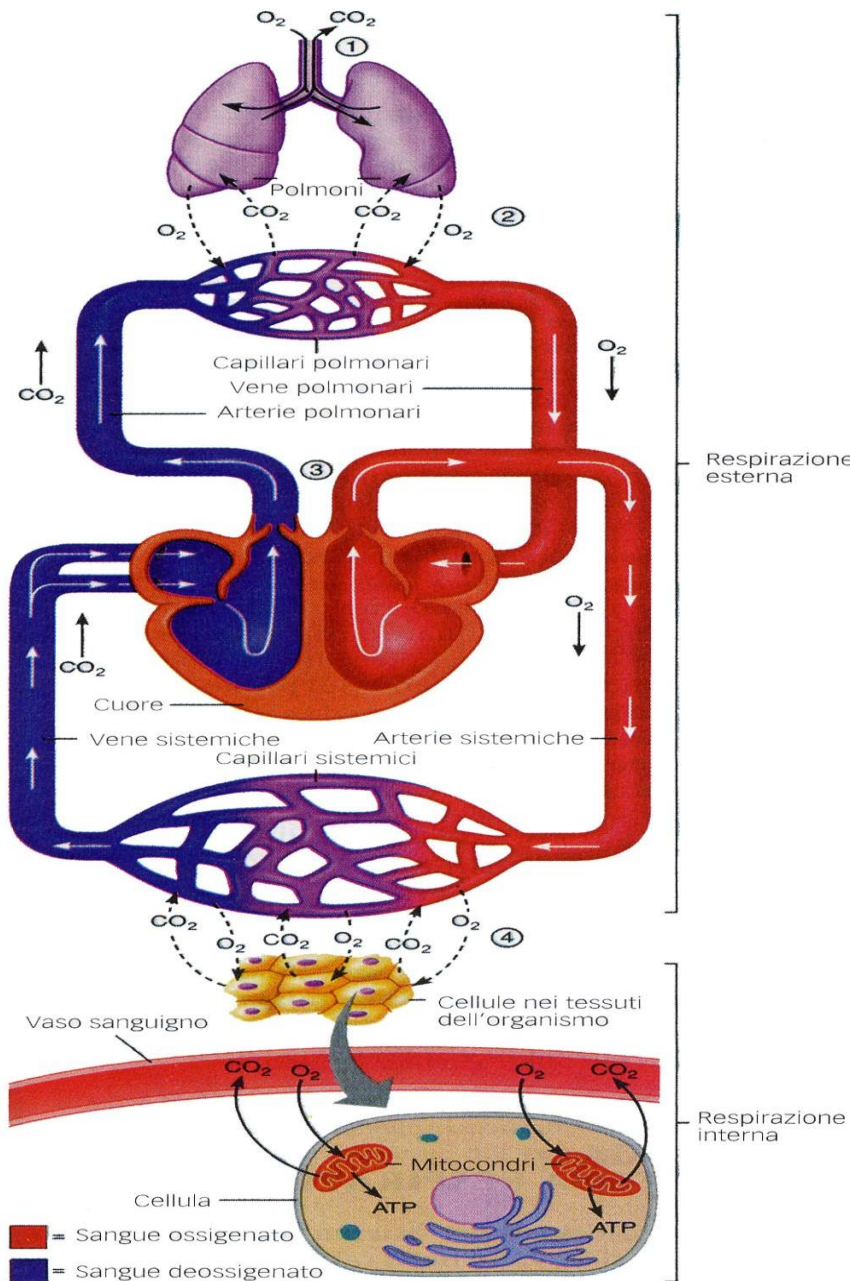
Funzioni principali dell'apparato respiratorio

- Scambio di gas tra atmosfera e sangue
- Regolazione del pH del sangue (insieme ai reni)



- Protezione da patogeni o sostanze irritanti inalate
- Vocalizzazione





La respirazione comprende 4 processi:

- Ventilazione polmonare (inspirazione ed espirazione)
- Diffusione di O_2 e CO_2 tra le cavità polmonari e il sangue
- Trasporto da parte del sangue di O_2 e CO_2 dai polmoni ai tessuti
- Diffusione di O_2 e CO_2 tra sangue e tessuti

L'aria che entra deve essere condizionata
Le vie aeree riscaldano, umidificano e filtrano l'aria inspirata.

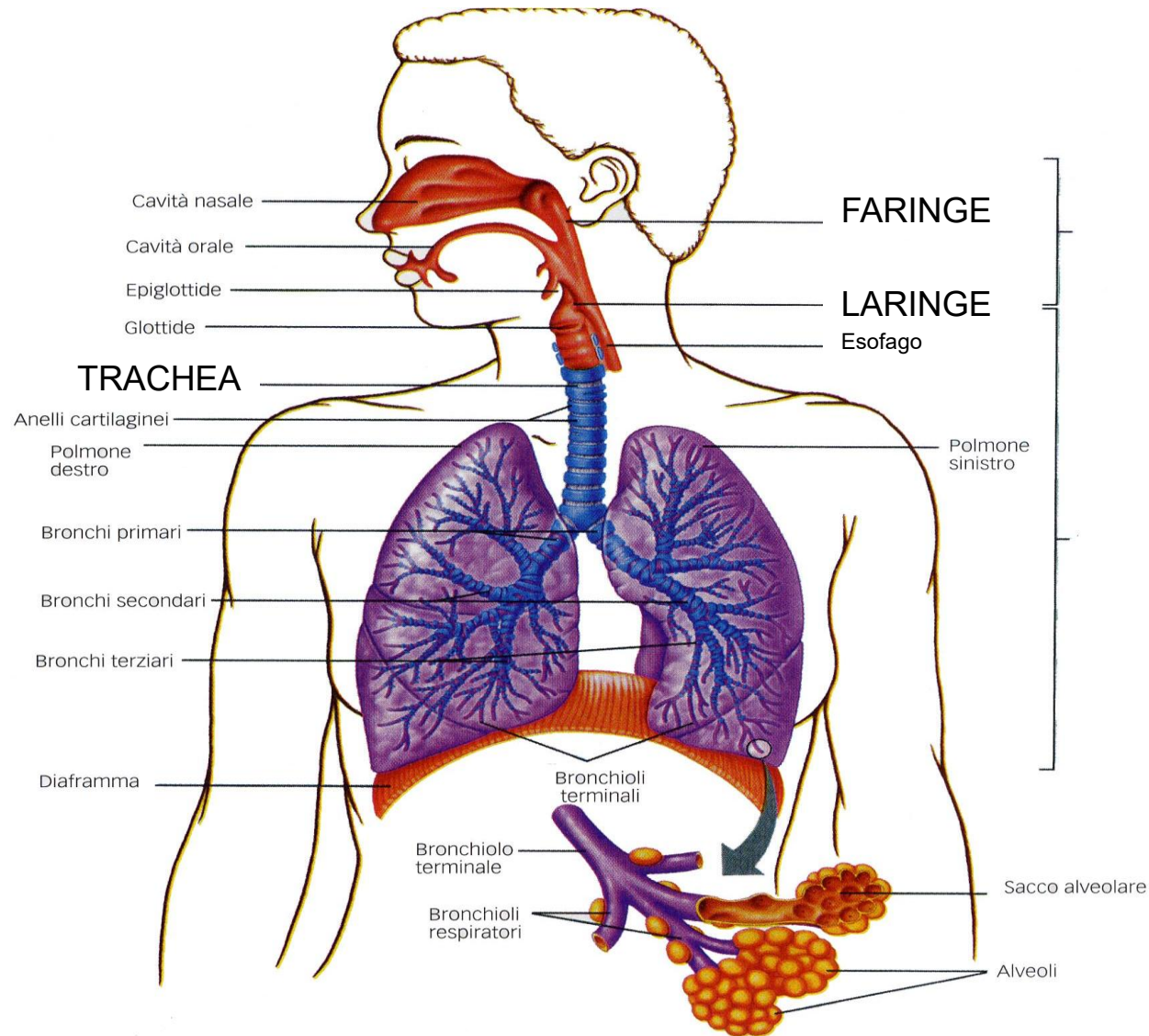
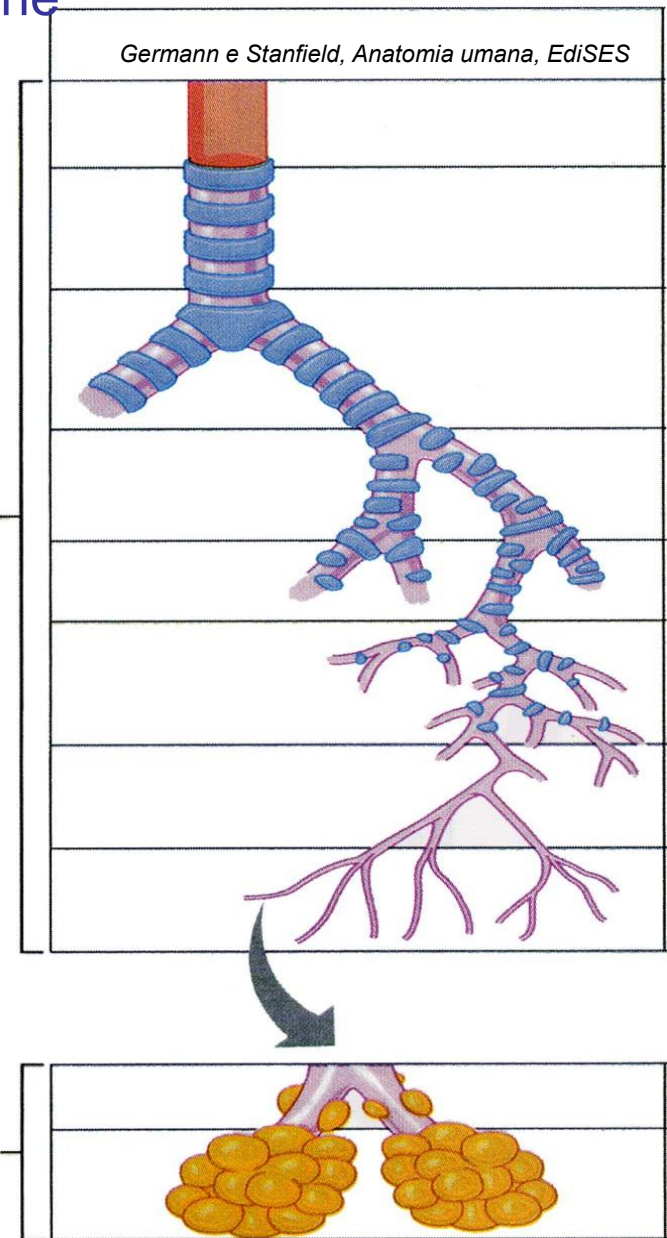


FIGURA 15.2 Anatomia delle vie respiratorie superiori e del tratto respiratorio.

Muscolatura scheletrica Muscolatura liscia Caratteristiche anatomiche cartilagine

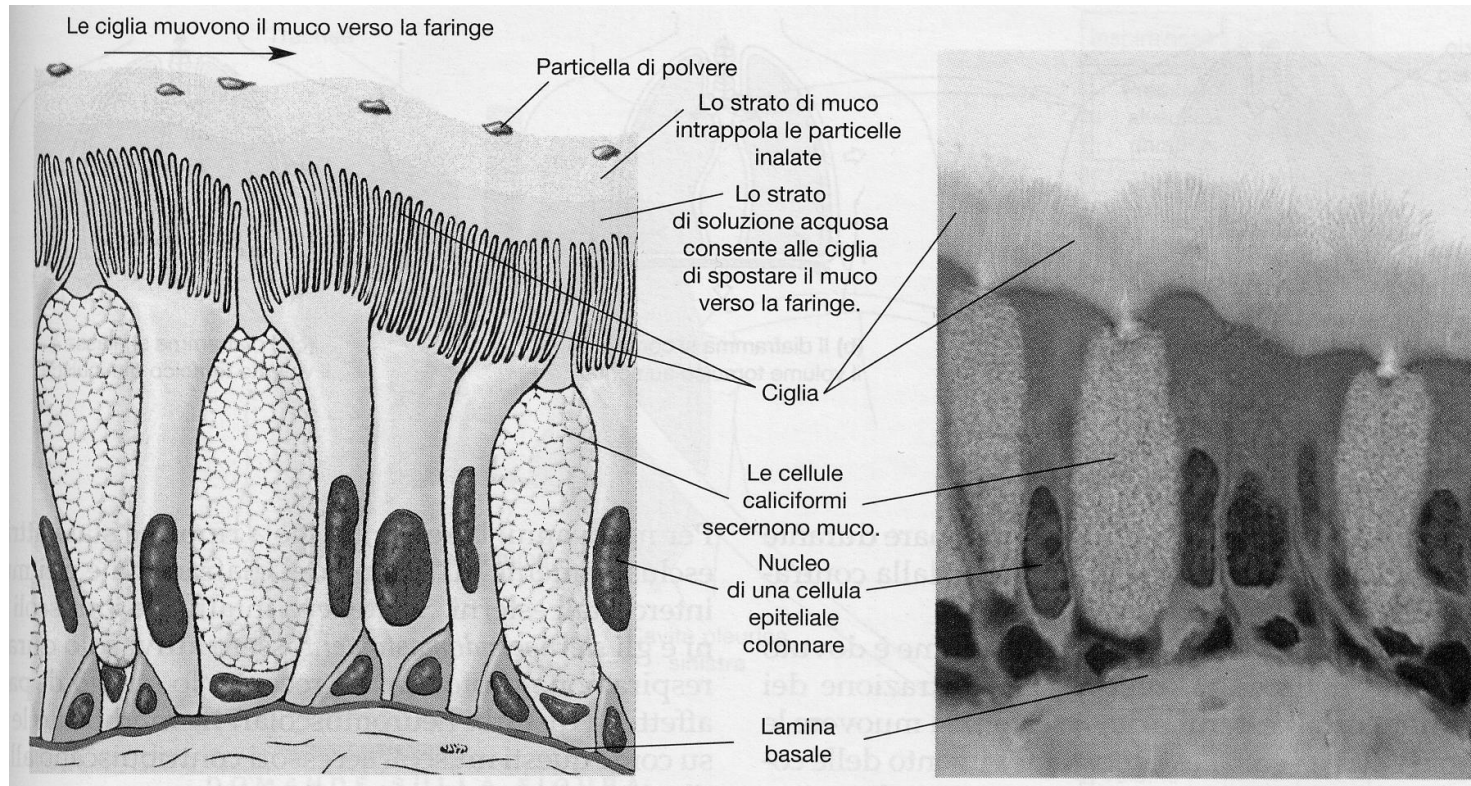
+	0	+++	laringe	ZONA DI CONDIZIONE
	+	+++ a forma di C	trachea	
	++	+++ ad anelli	bronchi	
	++	+++ a placche		
	++	++ a placche		
	++	+ (a placche)		
	+++	0	bronchioli	
	+++	0	bronchioli terminali	
bronchioli respiratori				
sacchi alveolari				ZONA RESPIRATORIA



N.B. L'area totale della sezione è minore nella trachea che a livello terminale.

Il flusso d'aria tot. deve rimanere costante. La velocità del flusso scende con l'aumento dell'Area della sezione trasversale totale, in modo da permettere gli scambi respiratori $Q = v \times A$

Nella trachea e nei bronchi/ioli l'epitelio è specializzato per la filtrazione

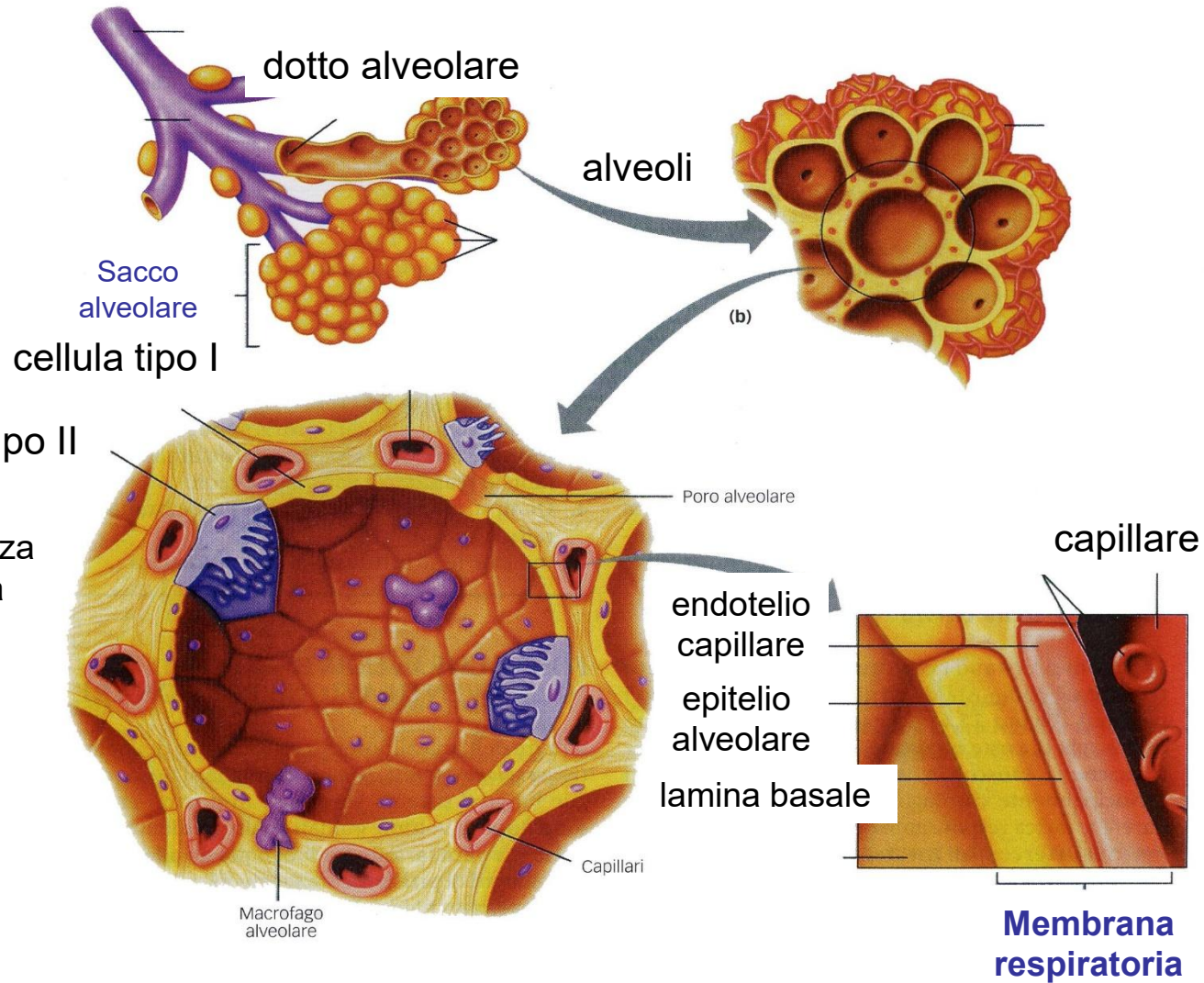


Silverthorn, Fisiologia, Casa Ed. Ambrosiana

Cellule cigliate: 200 ciglia/cellula; rilasciano una soluzione salina in cui sono immerse le ciglia

Cellule caliciformi secernono muco contenente Ig. Il muco galleggia sulla soluzione salina e risale verso la faringe grazie al movimento delle ciglia per espellere particelle inalate.

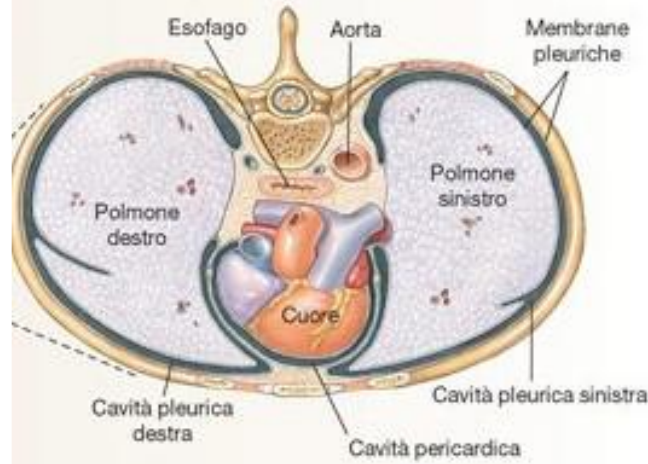
Dal bronchiolo terminale ai bronchioli respiratori



Membrane pleuriche

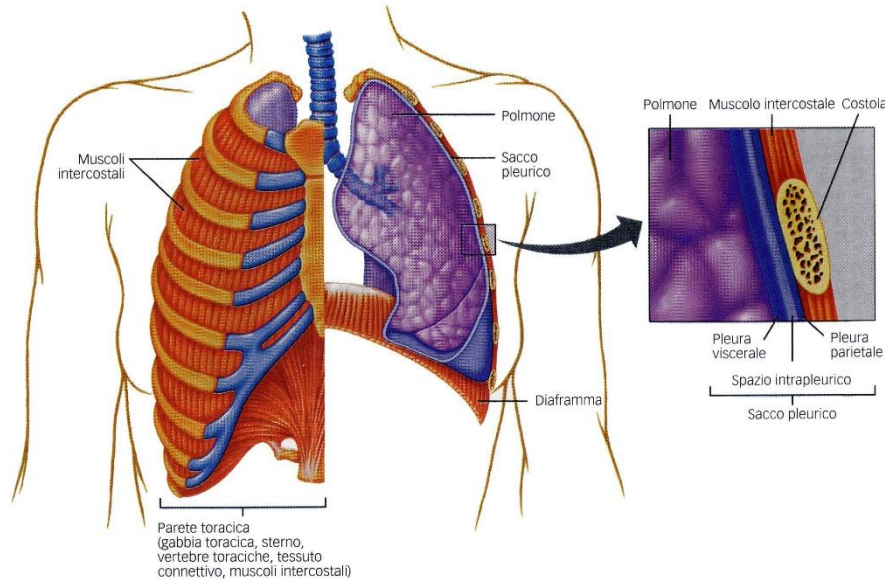
(d) Sezione trasversale del torace

Ciascun polmone è racchiuso da due foglietti pleurici.
L'esofago e l'aorta passano attraverso il torace tra i sacchi pleurici.



Vista dall'alto

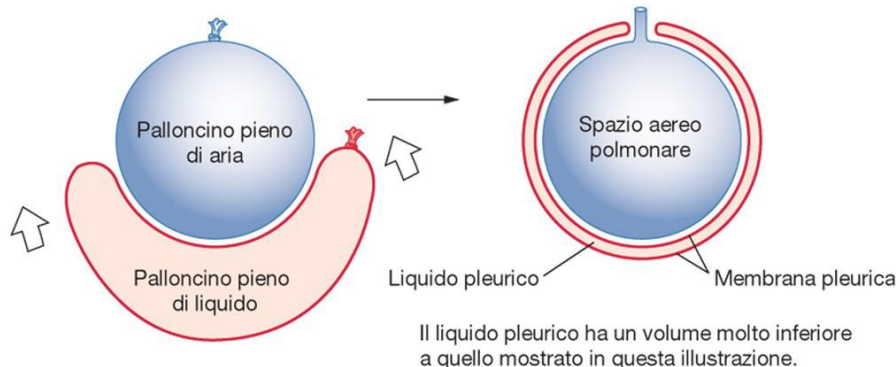
Silverthorn, Fisiologia umana, Ed. Pearson



Germann e Stanfield, Anatomia umana, EdiSES

25 ml di liquido intrapleurico incompressibile

Il sacco pleurico forma una doppia membrana attorno al polmone, un po' come un palloncino pieno di liquido disposto attorno a un palloncino pieno di aria.



Il sottile film di liquido pleurico ha 2 funzioni:

- Creare superficie umida e scivolosa per limitare attrito e far scorrere i due foglietti uno sull'altro
- Tenere polmoni a stretto contatto con parete interna della gabbia toracica così da garantire la respirazione

Meccanica respiratoria

Leggi dei gas

La pressione totale di una miscela di gas è data dalla somma delle pressioni dei singoli gas (**Legge di Dalton**). $P_{\text{tot}} = P_1 + P_2 + P_3 + \dots + P_n$

I gas, singoli o miscele, si spostano da un'area ad alta pressione ad una a bassa pressione.

assumendo umidità = 0

Le pressioni parziali dei gas:

$$P_{N_2} = 0.79 \times 760 \text{ mmHg} = 600 \text{ mmHg}$$

$$P_{O_2} = 0.21 \times 760 \text{ mmHg} = 160 \text{ mmHg}$$

$$P_{CO_2} = 0.0003 \times 760 \text{ mmHg} = 0.23 \text{ mmHg}$$

Quando l'aria viene umidificata, le pressioni parziali dei singoli gas diminuiscono

$$\text{Es. } P_{O_2} = (760 - P_{H_2O}) \times 0.21$$

Component	%
Oxygen	20.95
Carbon dioxide	0.03
Nitrogen	78.09
Argon	0.93
Total	100.00

Table 1.1 Composition of dry atmospheric air. All atmospheric air contains water vapor in highly variable amounts. The less common noble gases (helium, neon, krypton, and xenon) together make up only 0.002% of the total. There are also minute amounts of methane and a variety of pollutant gases.

Schmidt-Nielsen Animal Physiology, Cambridge, University Press

Data una certa quantità di gas all'interno di un contenitore, la pressione è
inversalmente proporzionale al volume del contenitore
LEGGE DI BOYLE

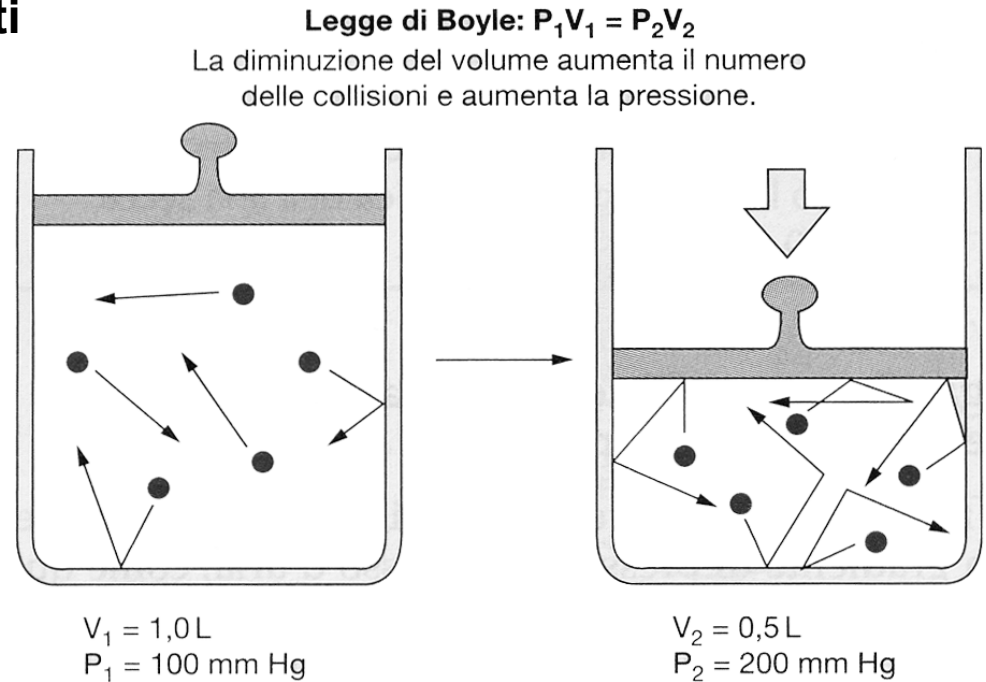
Equazione di stato dei gas perfetti

$$PV = nRT$$

n = n. moli di gas

Se nT non cambia:

$$PV = \text{cost}$$



Silverthorn, Fisiologia, Casa Ed. Ambrosiana

Nel sistema respiratorio i cambiamenti di volume della cavità toracica generano gradienti di pressione che determinano i flussi d'aria

Il sangue arterioso è ricco di O_2 (21%, misto a vapor acqueo **P 100 mmHg**) e povero di CO_2 (0.03% e **P 40 mmHg**) come nell'aria alveolare.

Il sangue venoso, che arriva ai polmoni dai tessuti, è invece ricco di CO_2 (46 mmHg) e povero di O_2 (40 mmHg).

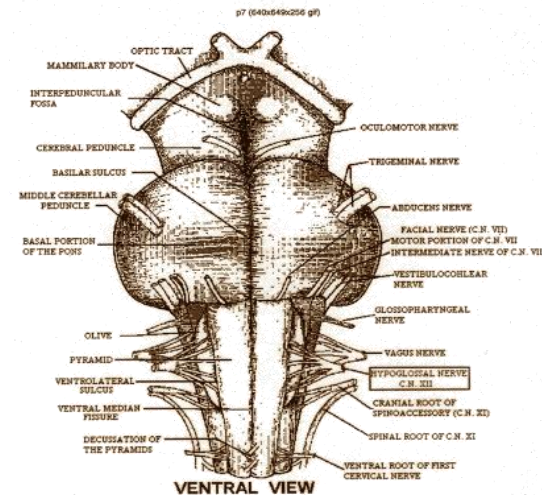
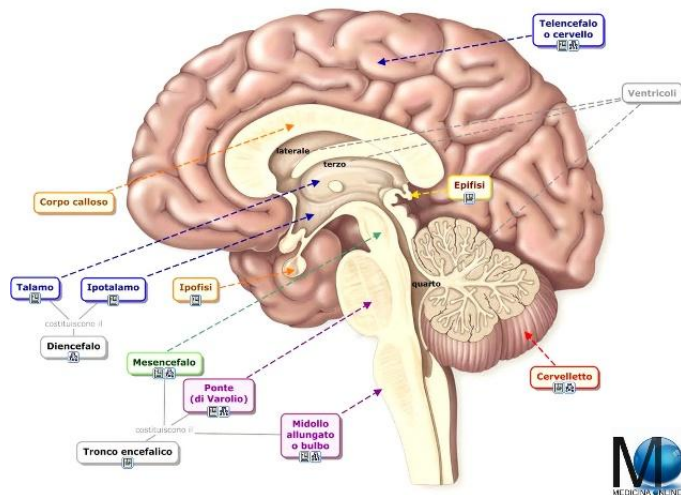
•Per diffusione semplice, quindi, l' O_2 passa dall'aria al sangue, mentre la CO_2 passa dal sangue all'aria.

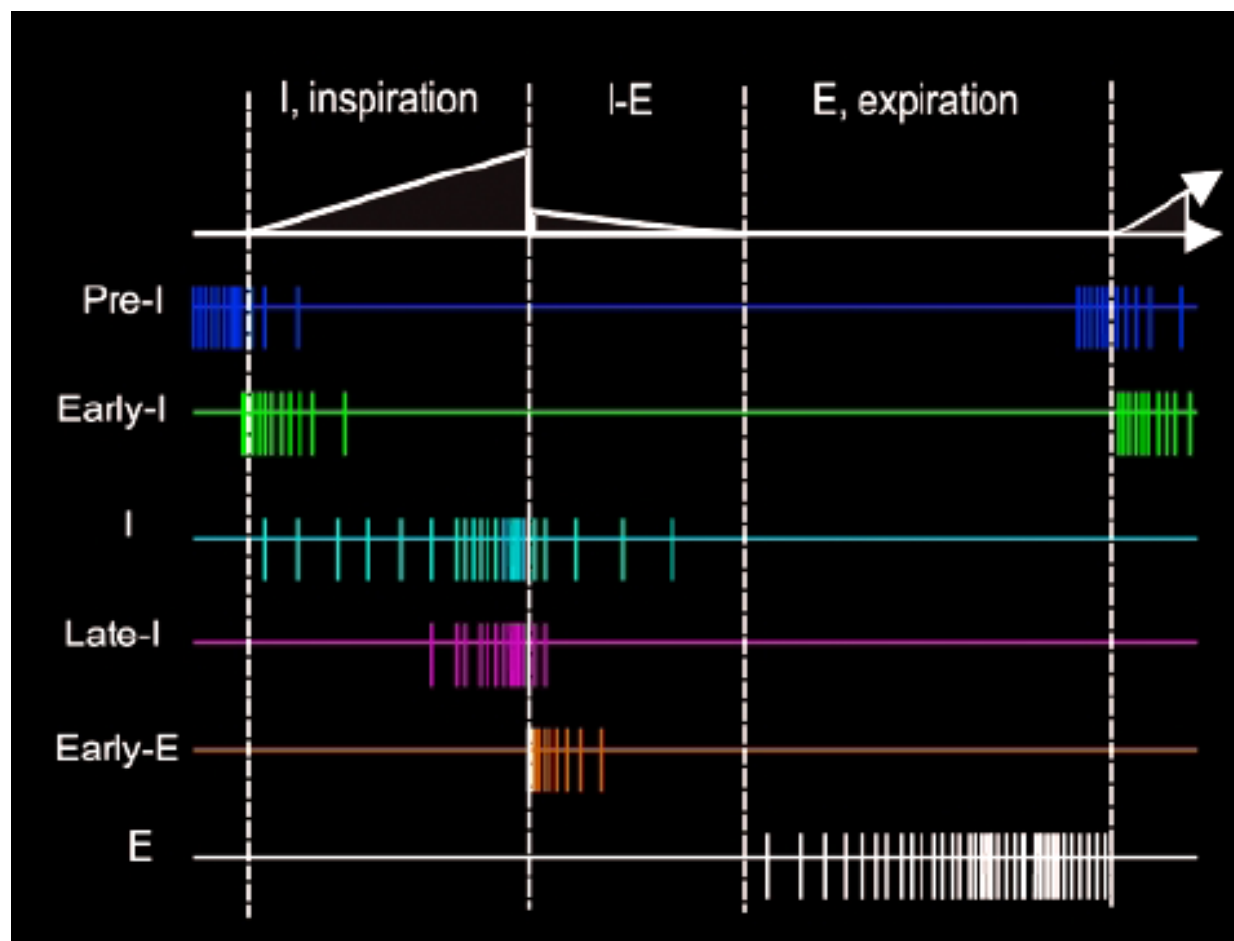
Il ritmo respiratorio è controllato da neuroni del tronco encefalico

Processo ritmico mediato da neuroni del tronco encefalico (complesso di **Bötzinger**) con attività pacemaker o da network sinaptico o più probabilmente da una situazione ibrida.

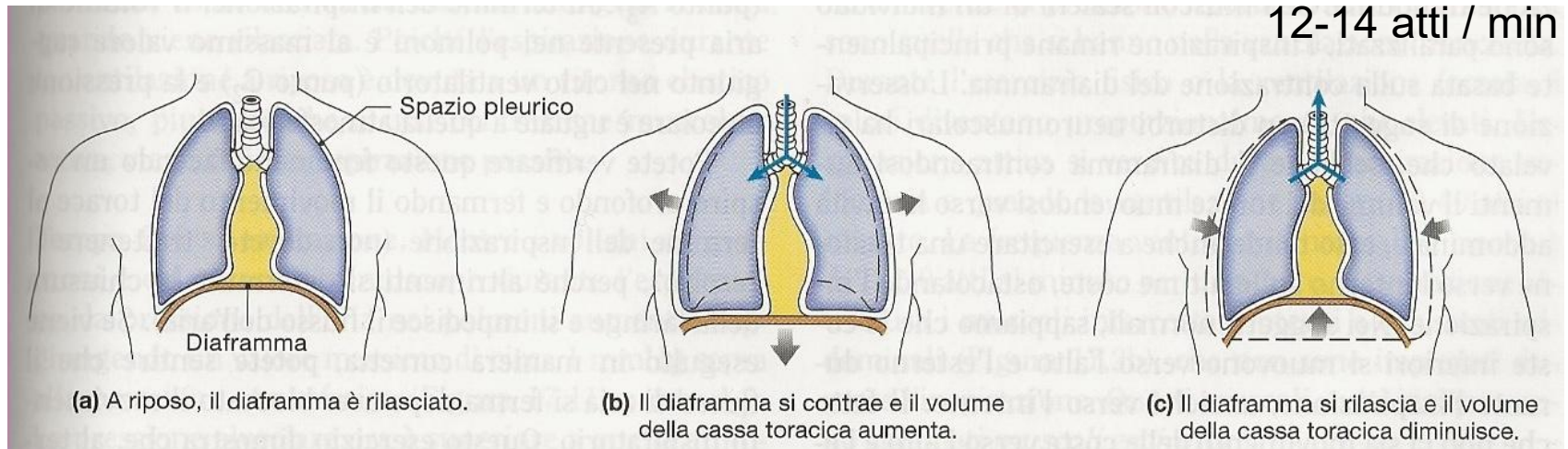
Neuroni premotori stimolano così motoneuroni spinali che innervano la muscolatura scheletrica di diaframma e muscoli respiratori.

L'attività autoritmica è influenzata da input sensoriali provenienti da chemocettori per la CO_2 , H^+ , O_2 ma anche da stati emozionali e controllo volontario.





Movimenti del diaframma durante inspirazione ed espirazione



Silverthorn, Fisiologia umana, Ed. Pearson

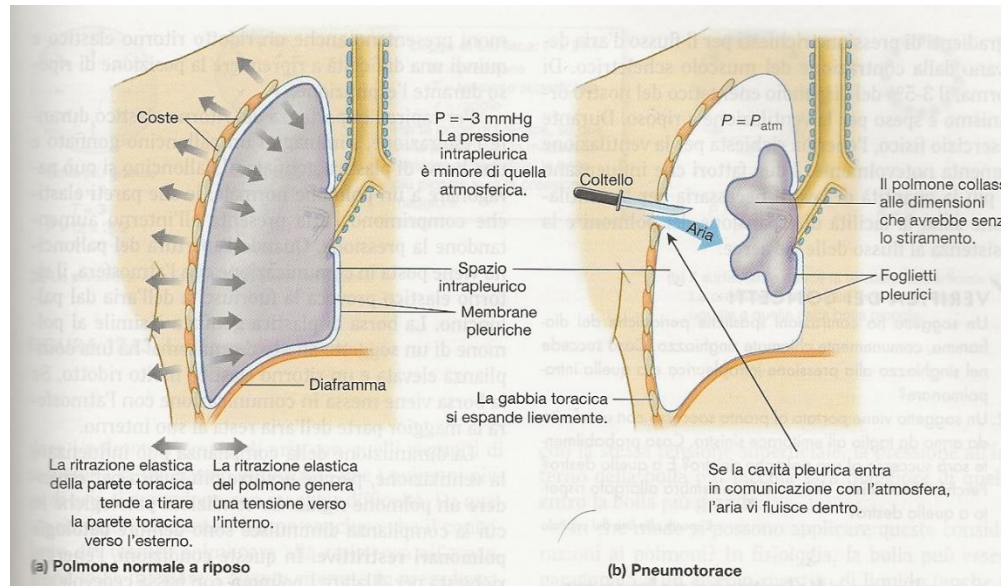
Inspirazione a riposo: contrazione dei muscoli intercostali ext e diaframma, trazione delle coste verso l'alto e l'esterno. Se l'inspirazione è forzata coinvolti anche i muscoli scaleno e sternocleidomastoideo. L'espansione del polmone provoca una diminuzione di pressione intrapolmonare quindi ingresso di aria.

Espirazione: ritorno elastico passivo, se forzata contrazione dei muscoli addominali e intercostali interni. Si riduce il volume della gabbia toracica quindi aumenta la pressione intrapolmonare, uscita di aria.

L'aria entra nei polmoni perché esiste una pompa muscolare che crea un gradiente di pressione

Quando i muscoli inspiratori si contraggono i polmoni che aderiscono all'interno della gabbia toracica grazie al liquido pleurico, (forza di coesione esercitata dal liquido intrapleurico) si espandono.

Un aumento di volume corrisponde ad una riduzione di Pressione (*legge di Boyle*), l'aria fluisce nei polmoni.

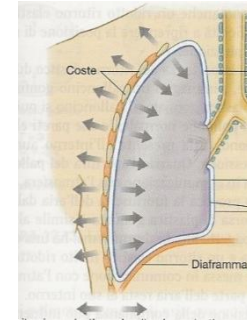


Silverthorn, Fisiologia umana, Ed. Pearson

Se l'aria entra nella cavità pleurica causa un pneumotorace, la pressione si equilibra con quella atmosferica e i polmoni collassano

A riposo

1. la spinta verso l'esterno della cassa toracica che tende ad estendersi per via dell'elasticità dei muscoli intercostali e delle articolazioni toraciche
2. Il ritorno elastico dei polmoni verso l'interno



Generano una pressione intrapleurica P_{IP} di circa -3 mmHg (il piccolo aumento dello spazio pleurico è seguito da una conseguente riduzione di P_{IP}).

Ciò mantiene i polmoni espansi evitandone il collasso.

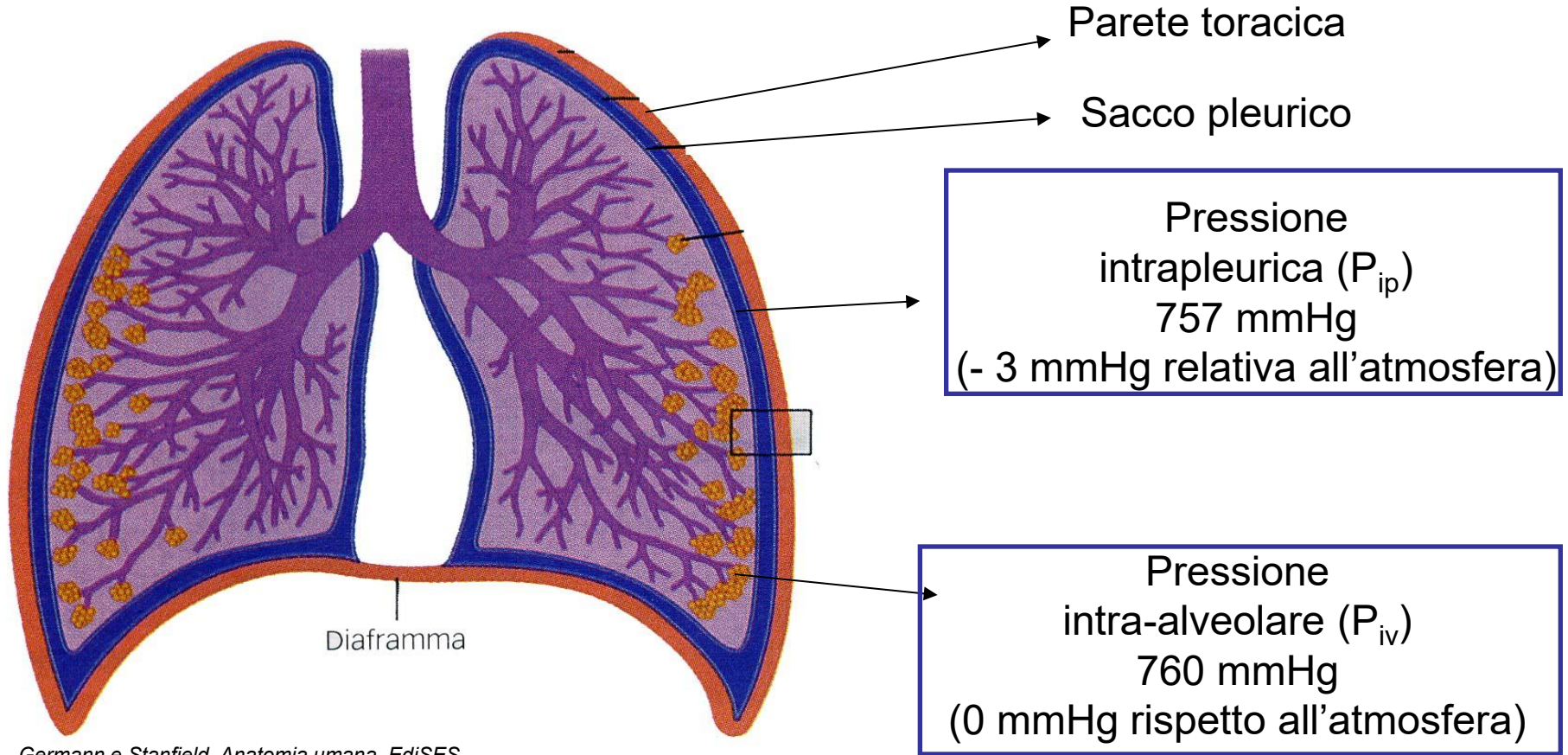
Con l'inspirazione aumenta il volume della parete toracica e la spinta verso l'esterno, la pressione intrapleurica diventa più negativa (-6 mmHg) facilitando l'espansione polmonare e permettendo l'ingresso di aria. **Flusso d'aria $\propto \Delta P/R$**

L'aria fluisce nei polmoni ma soprattutto il tessuto polmonare elastico si oppone all'allungamento creando una pressione intrapleurica P_I a valori più negativi (da -3 a -6 mmHg).

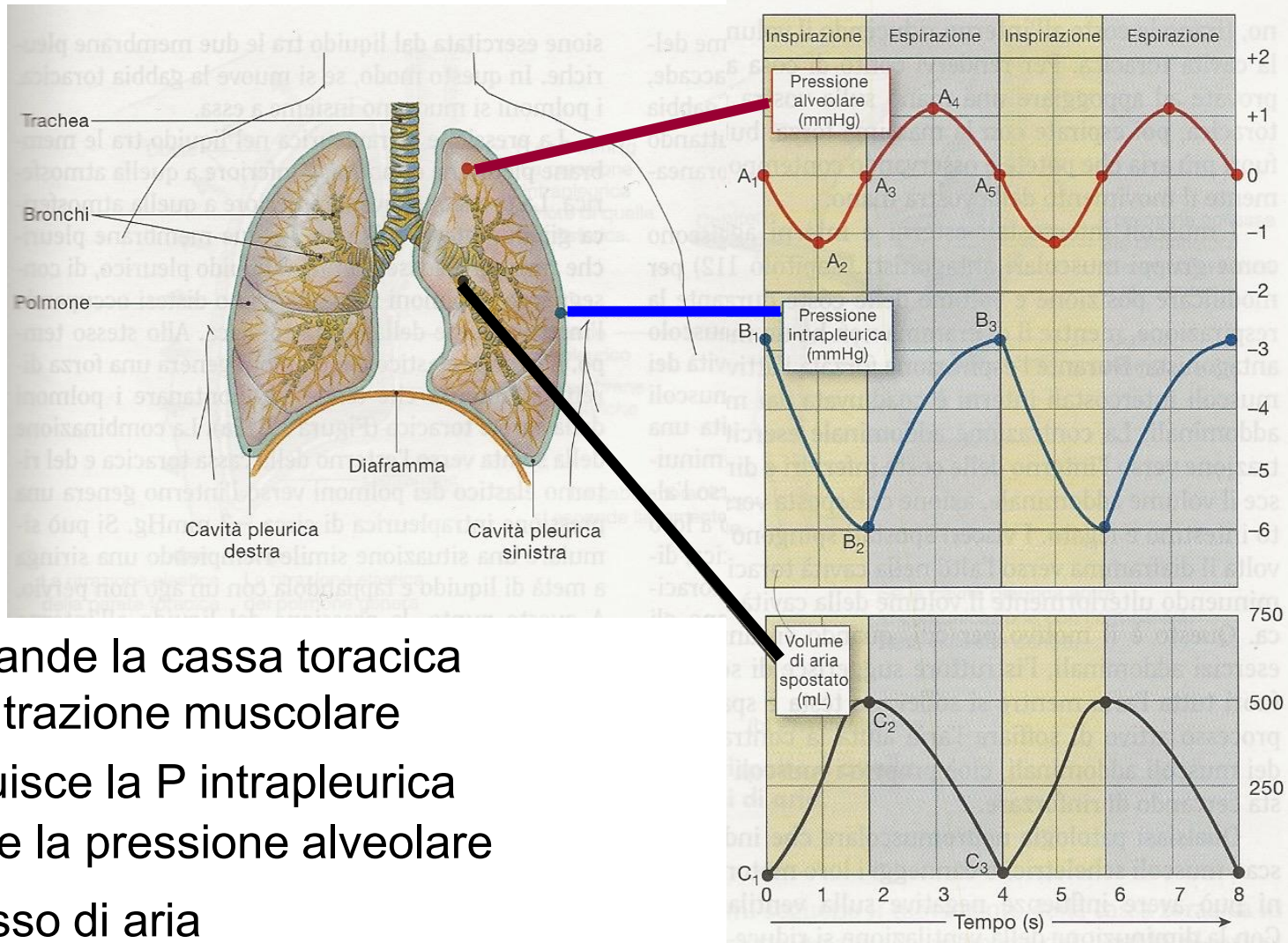
Con l'espirazione i polmoni si rilasciano e la $P_I = -3$ mmHg.

$$\text{Flusso} = \Delta P / R$$

Pressione atmosferica (P_{atm})
760 mmHg (0 mmHg usata come riferimento)



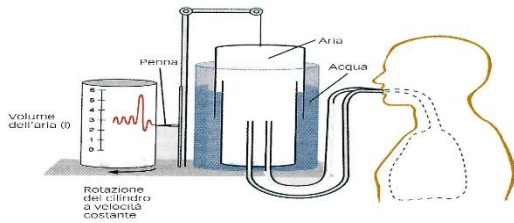
Variazioni della pressione durante la respirazione tranquilla



Silverthorn, Fisiologia umana, Ed. Pearson

- Si espande la cassa toracica per contrazione muscolare
- Diminuisce la P intrapleurica
- Scende la pressione alveolare
- Ingresso di aria

Nell'inspirazione l'aria entra negli alveoli perché la pressione alveolare è inferiore a quella atmosferica, nell'espirazione succede il contrario.



Germann e Stanfield, Anatomia umana, EdiSES

Volume corrente (V_T , volume di aria che entra ed esce dai polmoni durante un singolo atto respiratorio non forzato, 500 ml).

Volume di riserva inspiratoria: (VRI) volume che può essere ancora inspirato al termine di una normale inspirazione (3000 ml).

Volume di riserva espiratoria: (VRE) volume che può essere ancora espirato (1100 ml).

Volume residuo: (VR) volume d'aria che rimane nei polmoni dopo una massima espirazione (1200 ml).

Capacità polmonari: somma di due o più volumi

Capacità vitale CV = $V_T + VRI + VRE = 5800$ ml

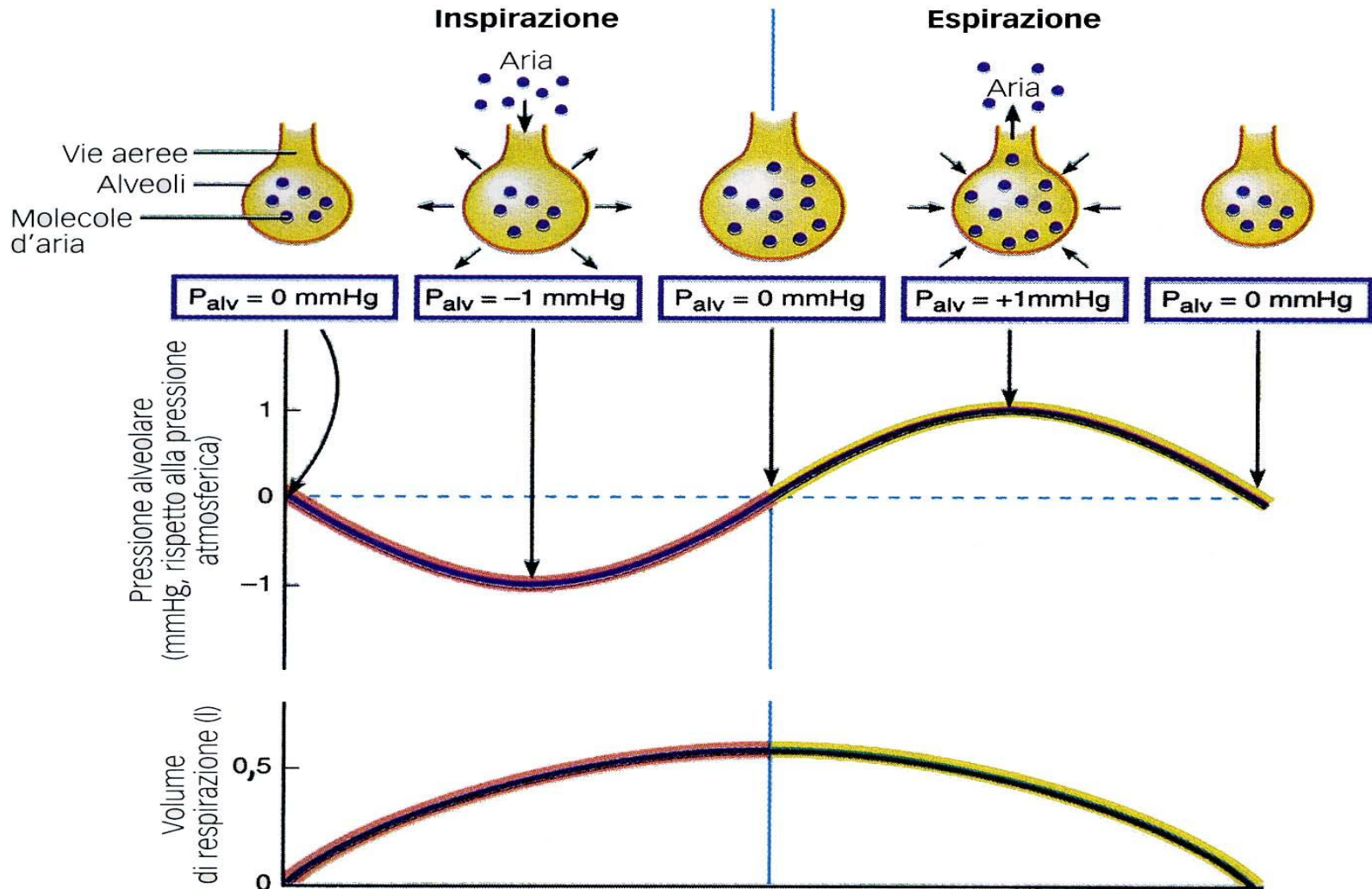
Capacità polmonare totale = CV + VR

Capacità inspiratoria = $V_T + VRI$

Capacità funzionale residua = VRE + VR

I flussi d'aria sono dovuti a cambiamenti della P_{ALV}

$$PV = K$$



La **compliance polmonare C_p** indica la facilità con cui si può distendere un polmone

$$C_p = \Delta V / \Delta (P_{alv} - P_{ip})$$

$\Delta (P_{alv} - P_{ip})$ = variazione di pressione transpolmonare che ha prodotto il cambiamento

Influenzata da:

- Elasticità polmonare
- Tensione superficiale del liquido negli alveoli

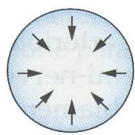
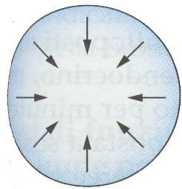
Legge di Laplace

A causa dei legami idrogeno tra le molecole di acqua nel sottile strato di liquido all'interno degli alveoli, si forma una **tensione superficiale diretta verso il centro della bolla** generando una pressione interna all'alveolo

In condizioni di equilibrio la tensione superficiale genera una pressione P che dipende dal raggio della bolla.

$$P = 2T / r$$

(a) La pressione è superiore nell'alveolo più piccolo.



Bolla più grande
 $r = 2$
 $T = 3$
 $P = (2 \times 3)/2$
 $P = 3$

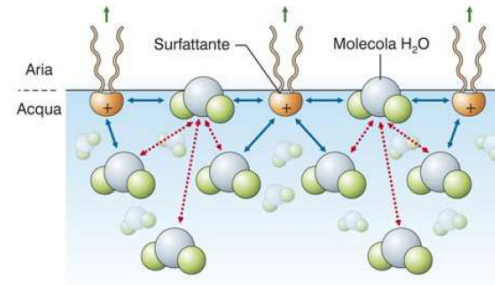
Bolla più piccola
 $r = 1$
 $T = 3$
 $P = (2 \times 3)/1$
 $P = 6$

Legge di Laplace: $P = 2T/r$

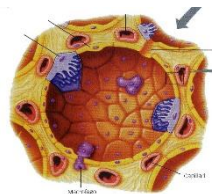
P = pressione
 T = tensione superficiale
 r = raggio

Per la legge di Laplace, se due bolle hanno la medesima tensione superficiale, la bolla più piccola presenta una pressione maggiore.

Pneumociti di tipo II producono SURFATTANTE (fosfolipidi (90 %) e apoproteine) che riduce la tensione superficiale quindi la forza di coesione tra le molecole d'acqua e la resistenza dei polmoni all'espansione



© 2010 edi.ermes milano



I fosfolipidi sono integrati in membrana con le teste idrofile nel liquido e parte polare idrofoba verso l'aria. Le teste idrofile attraggono le molecole di acqua più superficiali. Il surfattante è più concentrato a livello degli alveoli più piccoli

Meccanica respiratoria

Come per il flusso di sangue vale la *legge di Poiseuille*:

$$R \text{ al flusso d'aria} = \frac{8 L \eta}{\pi r^4}$$

Lunghezza(l) e viscosità(η) costanti, unica variabile il raggio dei condotti (r).

90% della R delle vie aeree è dovuta a trachea e bronchi perché la sezione dell'area totale è più piccola.

N.B. Raddoppiando la lunghezza la resistenza raddoppia ma se si dimezza il raggio, la resistenza aumenta 16 volte.

Neurotrasmettitori ed ormoni agiscono sulla muscolatura liscia dei bronchioli inducendo broncocostrizione o dilatazione

Il tono della muscolatura liscia bronchiale influenza il diametro delle vie aeree:

Broncocostrizione:

-ACh (su M1 e M3) rilasciata da parasimpatico per protezione da sostanze irritanti inalate inavvertitamente

-Istamina rilasciata dai mastociti in risposta a danno tissutale o reazione allergica

Broncodilatazione:

-Adrenalina (recettori β_2); non c'è innervazione simpatica, utilizzata come trattamento per asma e reazioni allergiche

-Aumento CO_2 nell'aria inspirata, fattore paracrino che aumenta la ventilazione per migliore eliminazione di CO_2 . In concomitanza una vasocostrizione dei capillari polmonari devia il sangue verso aree polmonari meglio ventilate

Frequenza e ampiezza del respiro determinano l'efficienza della ventilazione

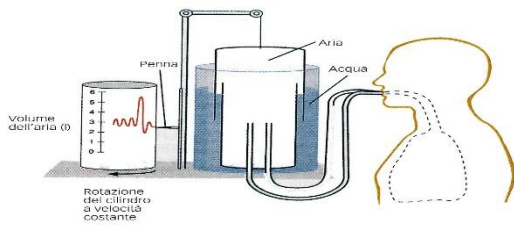
In maniera simile al sistema circolatorio:

$$GC = f \times GS$$

Ventilazione polmonare totale (VPT) = quantità di aria che entra o esce dai polmoni in un minuto = Frequenza ventilatoria * Volume corrente (VC)

$$VPT = 12 \text{ atti / min} * 500 \text{ ml} = 6 \text{ L / min}$$

La ventilazione volontaria massima può portare VPT fino a 170 L / min



Germann e Stanfield, Anatomia umana, EdiSES

Volume corrente (V_T , volume di aria che entra ed esce dai polmoni durante un singolo atto respiratorio non forzato, 500 ml).

Volume di riserva inspiratoria: (VRI) volume che può essere ancora inspirato al termine di una normale inspirazione (3000 ml).

Volume di riserva espiratoria: (VRE) volume che può essere ancora espirato (1100 ml).

Volume residuo: (VR) volume d'aria che rimane nei polmoni dopo una massima espirazione (1200 ml).

Capacità polmonari: somma di due o più volumi

Capacità vitale $CV = V_T + VRI + VRE$

Capacità polmonare totale = $CV + VR$

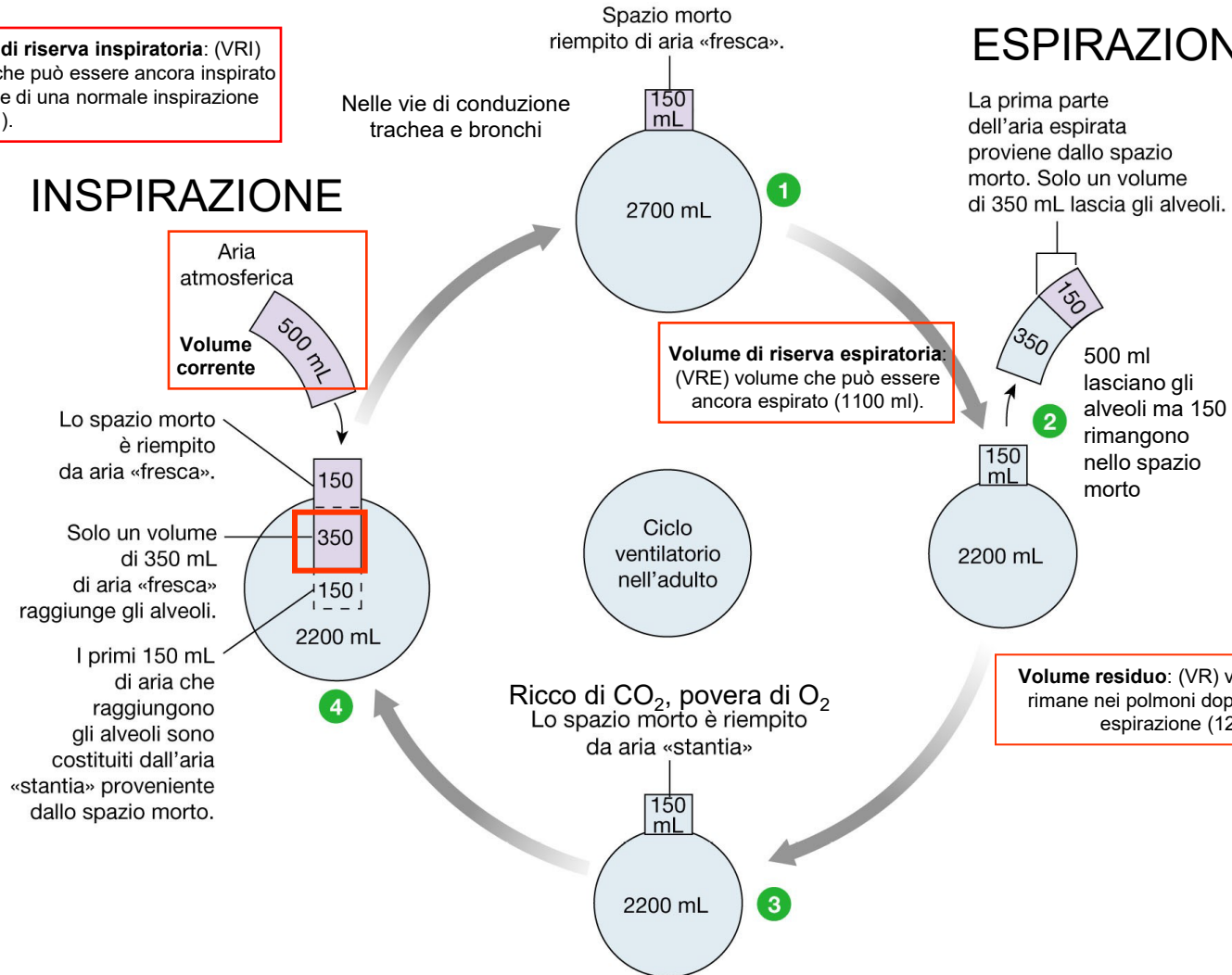
Capacità inspiratoria = $V_T + VRI$

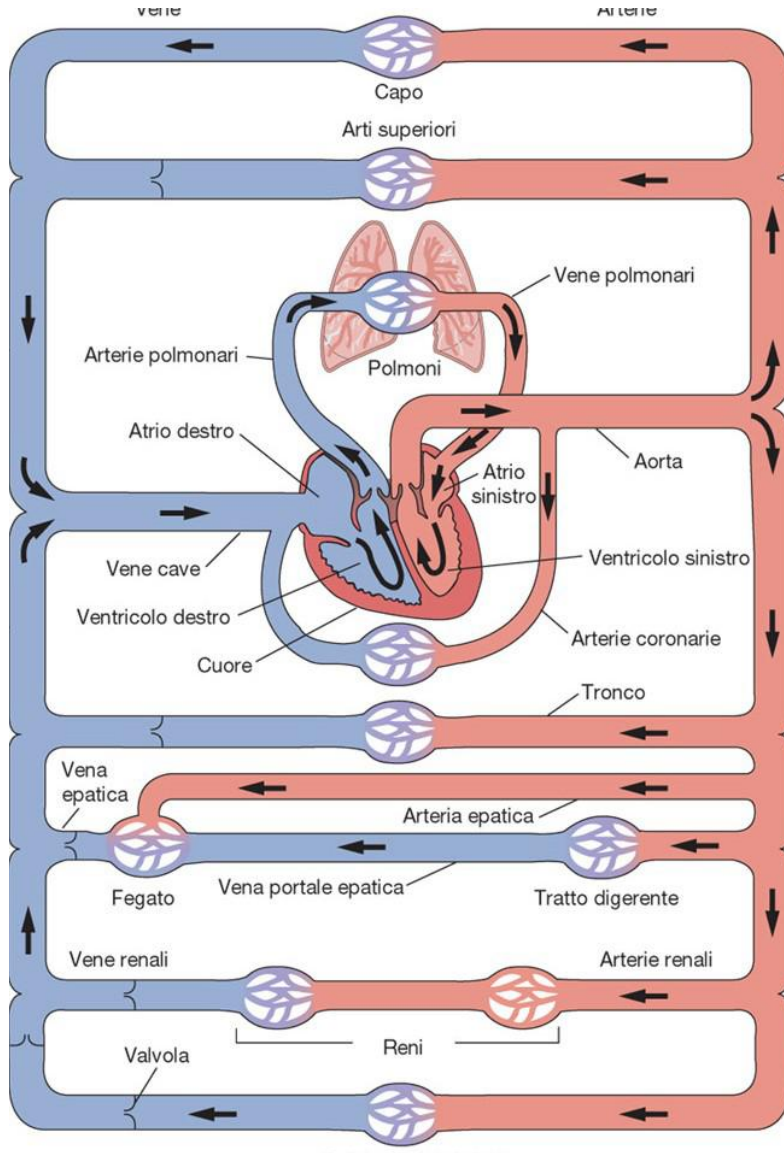
Capacità funzionale residua = $VRE + VR$

Nei polmoni non tutta l'aria che entra partecipa agli scambi gassosi, una parte (150 ml, spazio morto) rimane nelle vie di conduzione

Volume di riserva inspiratoria: (VRI)
volume che può essere ancora inspirato al termine di una normale inspirazione (3000 ml).

INSPIRAZIONE





PICCOLO CIRCOLO POLMONARE

1. Irrora solo gli alveoli.
2. **La portata è alta**, pari all'intera gittata cardiaca (5L / min).
3. **La pressione è bassa** (25 / 8 mmHg).

$$\Delta P = Q \times R$$

Questo perché la **resistenza al flusso è bassa** (minore lunghezza, elevata area di sezione totale delle arteriole polmonari, facilità di distensione, vedi *legge di Poiseuille*).

$$R = \frac{8 L \eta}{\pi r^4}$$

Se la R diminuisce mantenendo costante Q, la differenza di pressione necessaria per far muovere il fluido diminuisce.

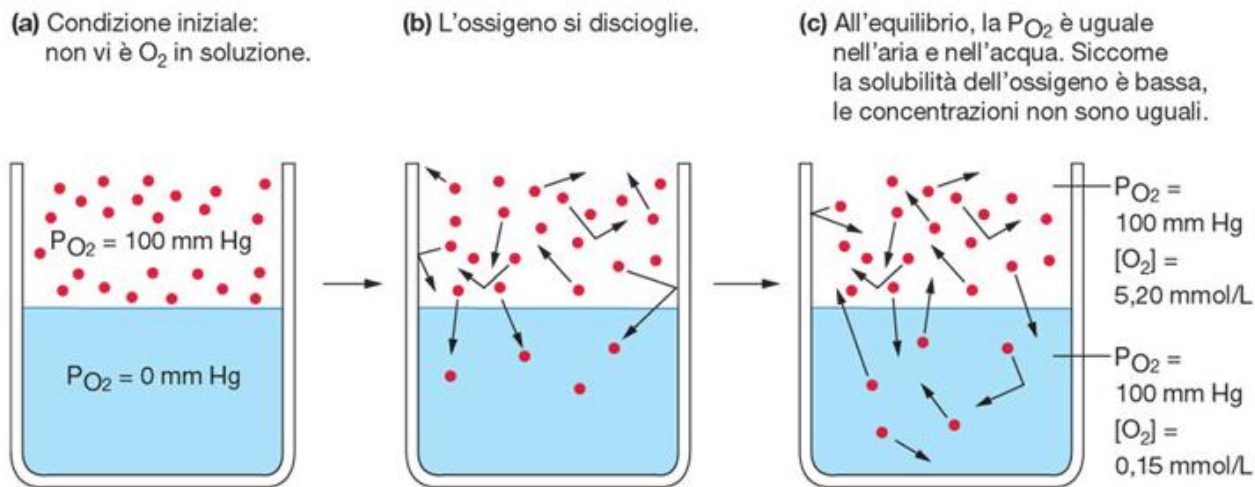
Trasporto da parte del sangue di O₂ e CO₂ dai polmoni ai tessuti

La diffusione semplice di O₂ e CO₂ tra gli alveoli e i capillari polmonari e tra i capillari sistemici e i tessuti segue la *legge della diffusione di Fick*:

$$\frac{dQ_s}{dt} = D_s A \frac{dC_s}{dx}$$

All'equilibrio le pressioni parziali del gas nell'aria e del gas disciolto nel liquido hanno lo stesso valore ma la concentrazione è differente, dovuto alla diversa solubilità dei vari gas nei liquidi.

Più un gas è solubile in un liquido, più le concentrazioni all'equilibrio nel gas e nel liquido si avvicineranno.



All'equilibrio la P_{O_2} nel liquido = P_{O_2} nell'aria ma le concentrazioni non sono uguali

*La solubilità del O_2 nel plasma è molto bassa, uno dei motivi dell'evoluzione di proteine trasportatrici dell' O_2 come l'**emoglobina**.*

Nel sangue la CO_2 è 20 volte più solubile dell' O_2

La solubilità dei gas influisce sulla loro capacità di essere trasportati nel sangue

Il passaggio di gas dall'aria al liquido è regolato da:

1. Legge di Fick

$$\frac{dQ_s}{dt} = D_s A \frac{dC_s}{dx}$$

2. Solubilità del gas nel plasma (**legge di Henry** **$C = k P$**)

C = conc. molare = moli di gas / L

P = press. Parziale del gas (in atm)

k = coeff. di solubilità, varia con il tipo di gas e la temperatura

3. Temperatura (costante)

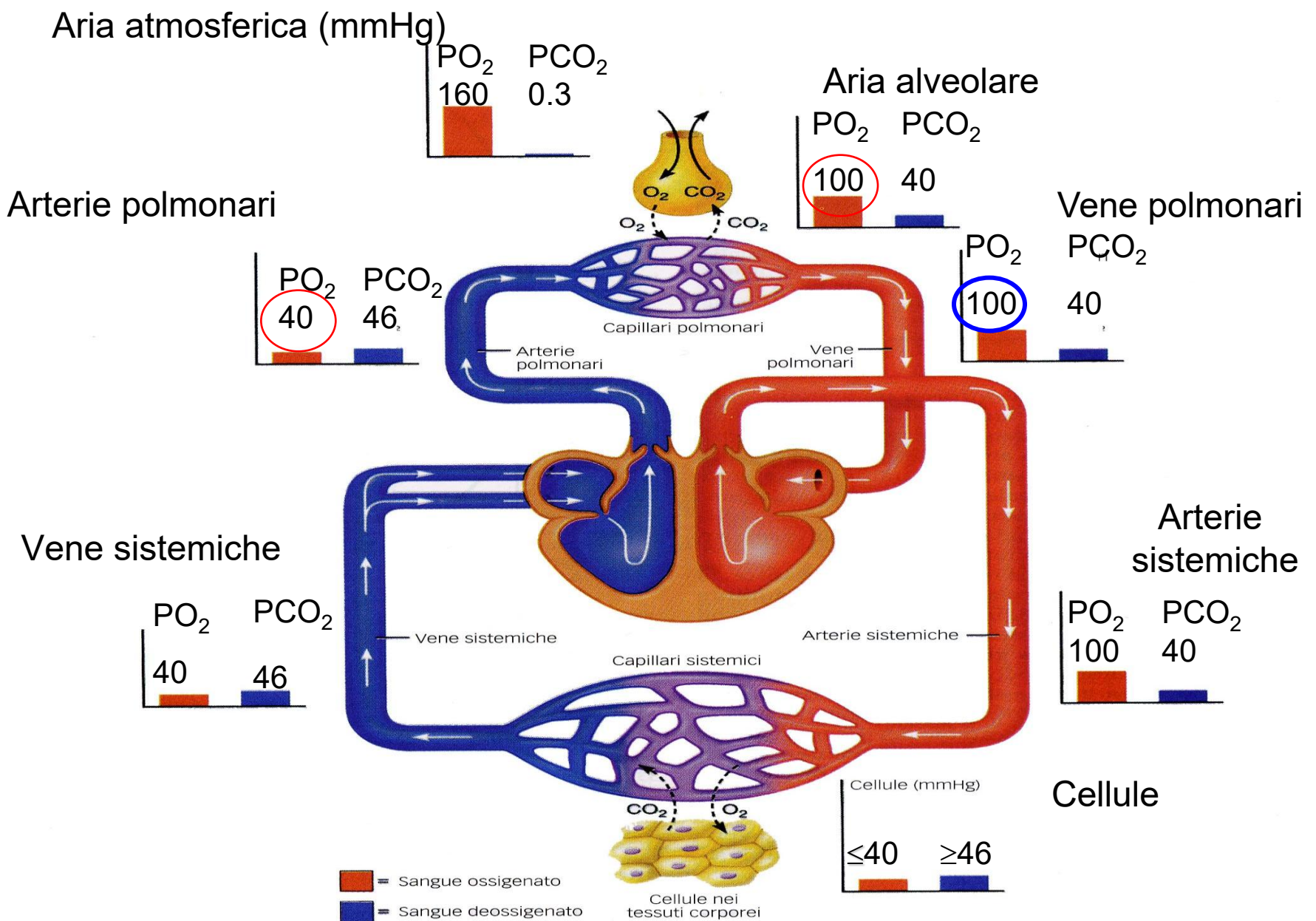
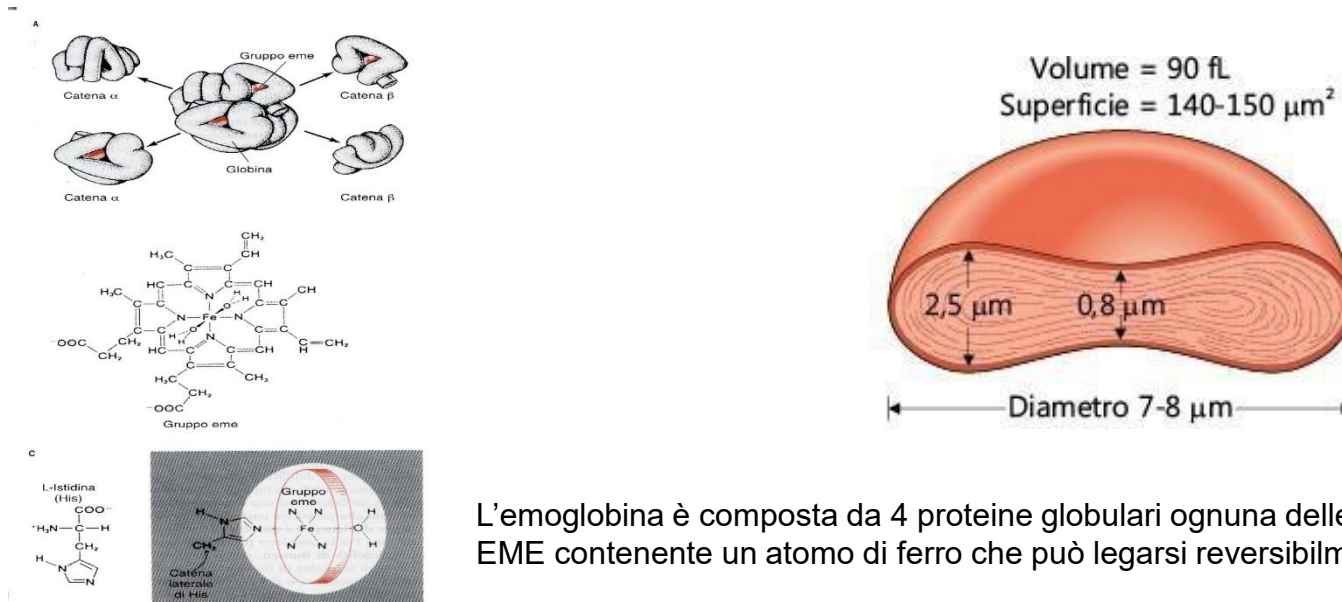


FIGURA 16.4 Pressioni parziali dell'ossigeno e dell'anidride carbonica nell'aria atmosferica, alveolare e in varie parti dell'organismo. L'ossigeno e l'anidride carbonica diffondono lungo i loro gradienti di concentrazione da pressioni parziali alte a pressioni parziali basse. Nei capillari polmonari l'ossigeno diffonde dagli alveoli al sangue e l'anidride carbonica dal sangue agli alveoli. Nelle cellule, l'ossigeno diffonde dal sangue alle cellule e l'anidride carbonica dalle cellule al sangue.

I globuli rossi contengono emoglobina

- 1 eritrocito contiene **400 milioni** di molecole di **emoglobina**,
- Gli eritrociti rappresentano il 99% della componente corpuscolata (4.3-5.7 milioni/ μL nel maschio)
- La forma biconcava assicura un alto rapporto superficie/volume, favorendo l'esposizione dell'Hb ai gas
- E' altamente deformabile, per passare nei capillari
- Non ha nucleo né mitocondri, vita media: 4 mesi



L'emoglobina è composta da 4 proteine globulari ognuna delle quali contiene un gruppo EME contenente un atomo di ferro che può legarsi reversibilmente ad una molecola di O_2

Figura 13.2 L'emoglobina, il pigmento respiratorio principale dei vertebrati, consiste di quattro subunità proteiche di globina, ognuna delle quali contiene una molecola di eme. (A) Rappresentazione schematica della molecola di emoglobina, che mostra i rapporti tra catene α e β separate. Due dei quattro gruppi eme (in colore) sono visibili nelle tasche formate dalle catene polipeptidiche. (B) Struttura dell'eme, formata dalla combinazione dello ione ferroso (Fe^{2+}) con la protoporfirina IX. (C) Rappresentazione schematica del gruppo eme nella tasca formata da una molecola di globina. La catena laterale di un residuo di istidina (His) della globina funge da ligando addizionale del ferro nell'eme. Quando l'ossigeno si lega, spiazzata l' H_2O legata. [Adattata da McGilvery, 1970.]

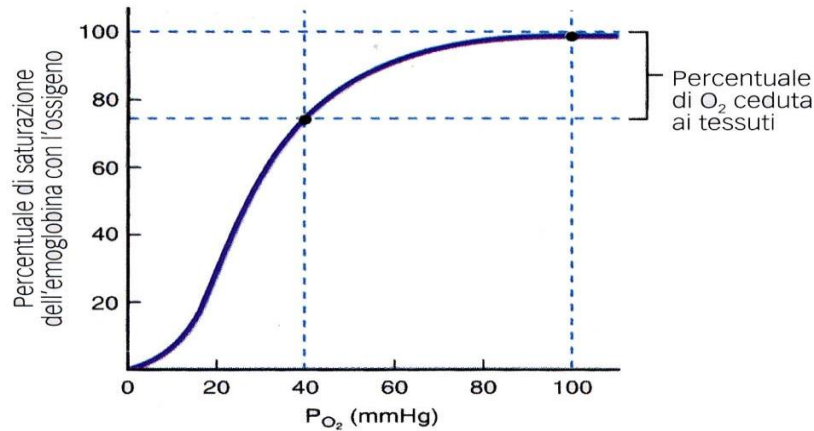
L'ossigeno nel sangue

Il sangue arterioso con una pressione di 100 mmHg, **ha 200 ml di O₂ / L**, di cui 3 ml sciolto nel plasma (la parte che contribuisce alla PO₂ nel sangue), il resto (98.5 % dell'O₂) è legato a Hb ed è in equilibrio con l'O₂ disciolto quindi con la PO₂ quindi nei 5 L di sangue /min vanno ai tessuti 1000 mL O₂ / min con Hb

A riposo **l'O₂ rilasciato ai tessuti è 250 mL / min**, un quarto di quello disponibile nel sangue arterioso, la quantità in eccesso funge da riserva.

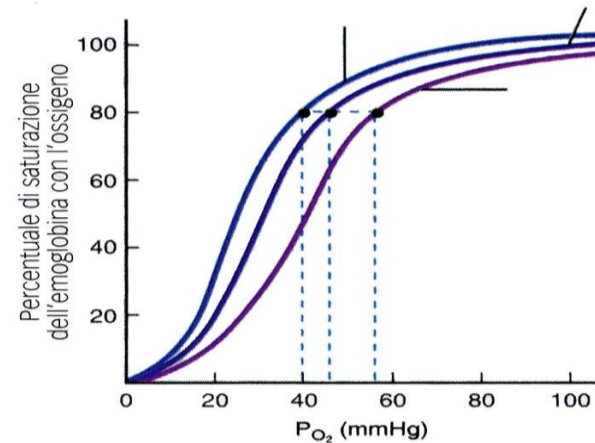
Curva di dissociazione dell'emoglobina per l'O₂

La quantità di O₂ che si lega a Hb aumenta con P_{O₂}. L'andamento è **sigmoide** come conseguenza del **legame cooperativo** (Hill coefficient = $n = 1.7 - 3.2$)



Arterie sistemiche	100	98 %
Vene sistemiche	40	75%

FIGURA 16.8 Curva di dissociazione dell'emoglobina. Il legame dell'ossigeno all'emoglobina dipende dalla pressione parziale dell'ossigeno nel sangue. A pressioni parziali basse, poco ossigeno si lega all'emoglobina. All'aumentare della P_{O₂} la quantità di ossigeno che si lega all'emoglobina prima aumenta rapidamente e poi tende a stabilizzarsi quando la saturazione si avvicina al 100%. La tabella mostra che alle normali pressioni parziali nelle arterie e nelle vene sistemiche, a riposo, la percentuale di saturazione dell'emoglobina varia solamente del 25%.



L'affinità della Hb per l'O₂ può essere modificata da fattori esogeni ed endogeni.

Una riduzione dell'affinità dell'Hb per O₂ sposta la curva verso destra.

$$C = k P$$

In arterie l'ossigeno sciolto è 3 mL/L

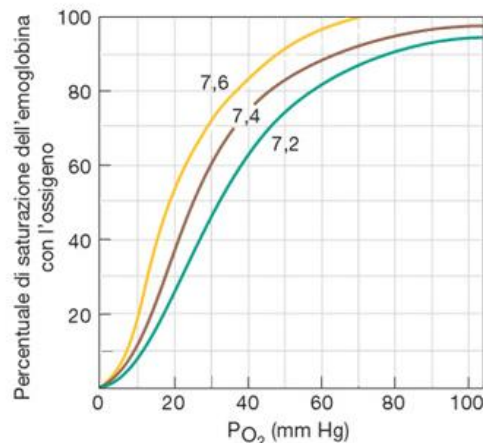
Nelle vene 1.2 mL/L

Fattori che diminuiscono il legame dell'O₂ all'emoglobina aumentano il rilascio O₂

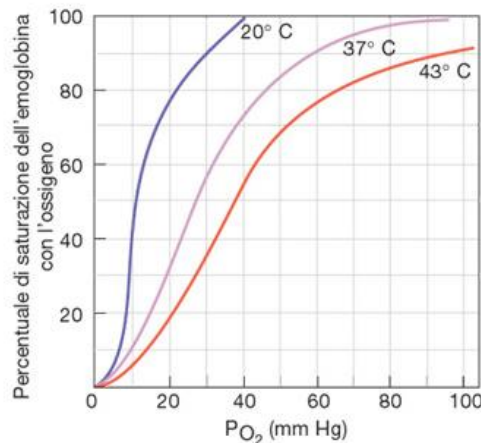
- 1) pH acido (es. produzione acido lattico dalle fibre muscolari in anaerobiosi)
- 2) Temperatura alta
- 3) P_{CO2} alta
- 4) 2,3bifosfoglicerato(BPG; prodotto intermedio della glicolisi anaerobica).

Durante IPOSSIA gli eritrociti aumentano l'impiego della glicolisi come fonte di ATP e così aumenta produzione di BPG. Anche altitudine e anemia fanno aumentare la concentrazione di BPG. BPG si lega all'emoglobina abbassandone l'affinità per l'O₂ favorendo così il rilascio di O₂ ai tessuti periferici.

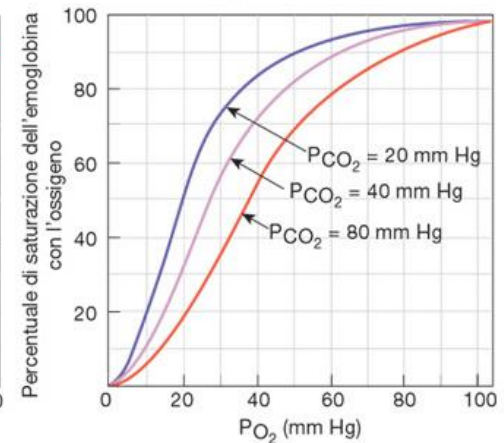
(a) Effetto del pH



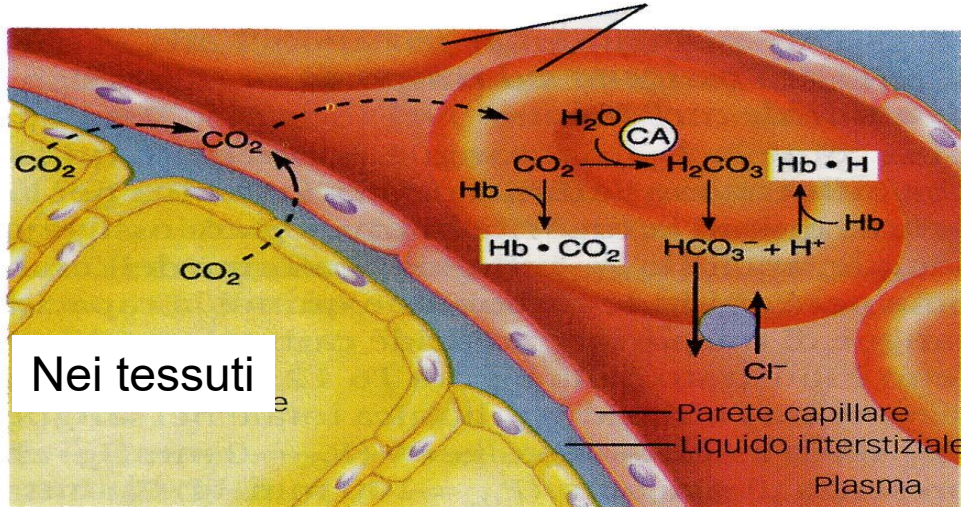
(b) Effetto della temperatura



(c) Effetto della P_{CO2}



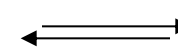
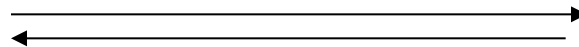
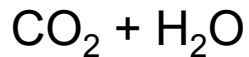
Trasporto di CO₂ nel sangue



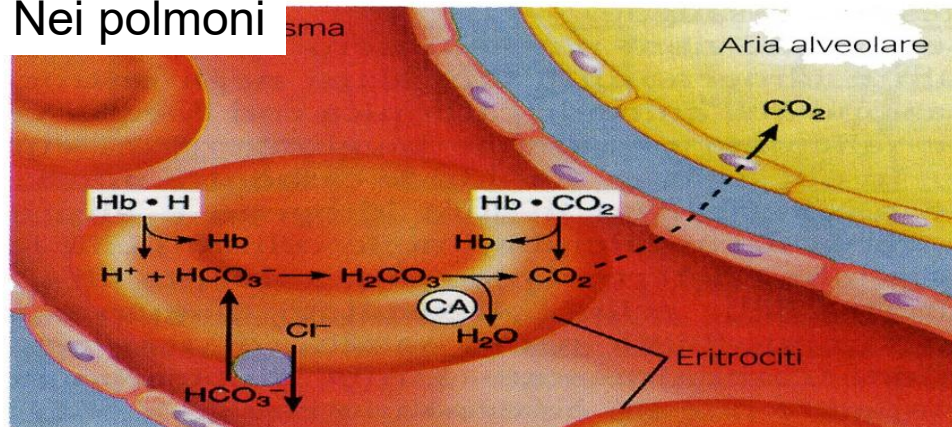
(a)

Negli eritrociti

anidrasi carbonica (CA)



Nei polmoni



(b)

Solo il 7% della CO₂ prodotta dalle cellule e presente nel sangue venoso è sciolta nel plasma, il 93% diffonde negli eritrociti (**il 70% è convertito in HCO₃⁻**, il 23 % legata all'Hb).

HCO₃⁻ è trasportato nel plasma, scambiato con Cl⁻. Le moli di H⁺ sono tamponate con Hb.

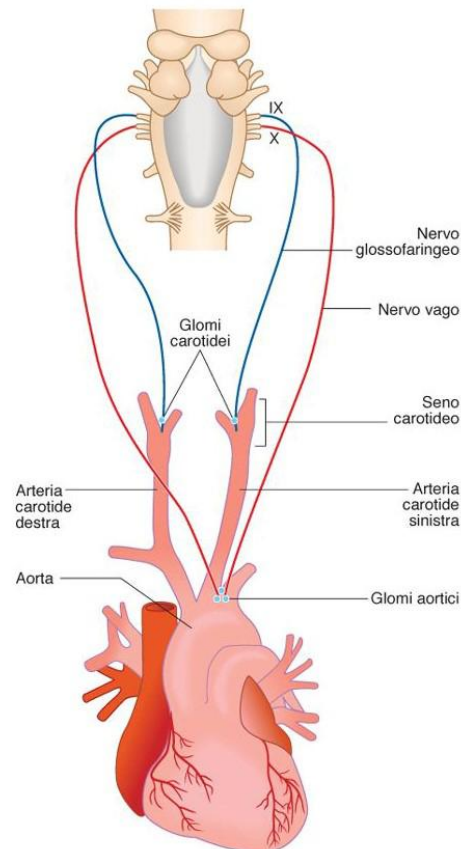
Intanto diminuisce PCO₂ nel plasma e viene richiamata CO₂.

Quando il sangue venoso giunge ai polmoni la sua PCO₂ è 46 mmHg, quella alveolare è 40 mmHg quindi il processo si inverte. La CO₂ disciolta nel plasma viene rilasciata quindi si riduce la sua concentrazione nel sangue, nell'eritrocita si forma nuova CO₂. L'Hb rilascia CO₂

CO₂ O₂ e pH modulano l'attività dei nuclei respiratori

Chemocettori Centrali, posti sulla superficie ventrale del bulbo, rispondono ai cambiamenti della **concentrazione di CO₂** del liquido cerebrospinale

Chemocettori Periferici aortici e carotidei localizzati in prossimità dei barocettori, rilevano cambiamenti di P_{O₂} P_{CO₂} e pH.



Altitudine: L'aria ha sempre 21% di O_2 ma la PO_2 diminuisce,
La PO_2 arteriosa scende causando ipossia ad alta quota

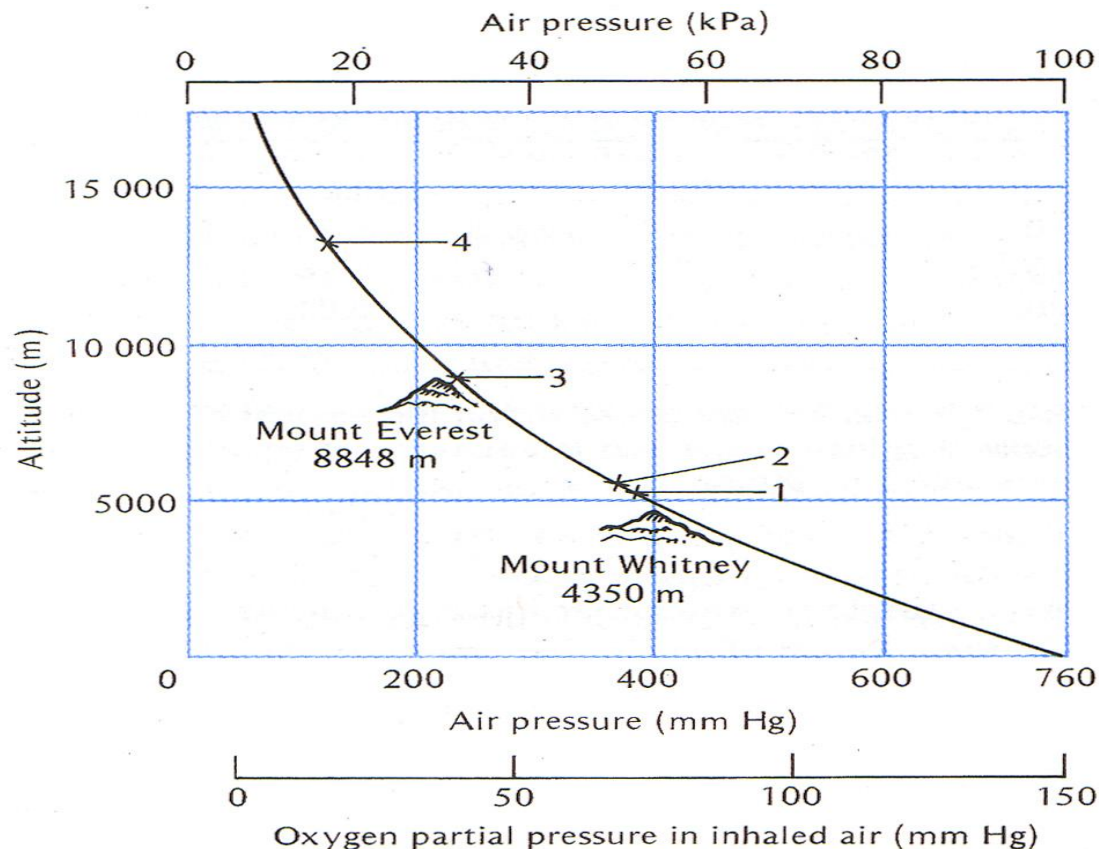


Figure 1.1 The relationship between altitude and atmospheric pressure. 1. Altitude where most unacclimatized persons will lose consciousness because of oxygen lack. 2. Highest permanent human habitation. 3. Highest altitude where acclimatized humans can survive for a few hours when breathing air. 4. Highest altitude possible for humans breathing pure oxygen. [Dejours 1966]

Sott'acqua la PO_2 esterna aumenta con la profondità:

1 atm per ogni 10 m

A 10 m = 2 atm = 320 mmHg

In apnea o con le bombole, in discesa la PO_2 alveolare e nel sangue aumenta.

In risalita crolla