

Materia/Argomento	Fisiologia / Ventilazione , trasporto di gas
Professore/ssa	Grassi
Sbobinatore	Jacopo Nofroni
Controllore	Marco Attolico
Data e ora	15/03/2023 , 10:30 – 11:30 ,

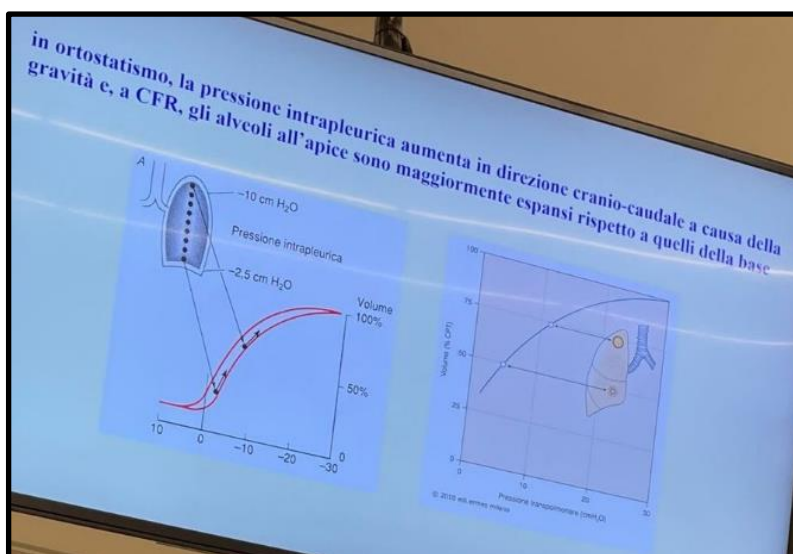
Trasporto dei gas

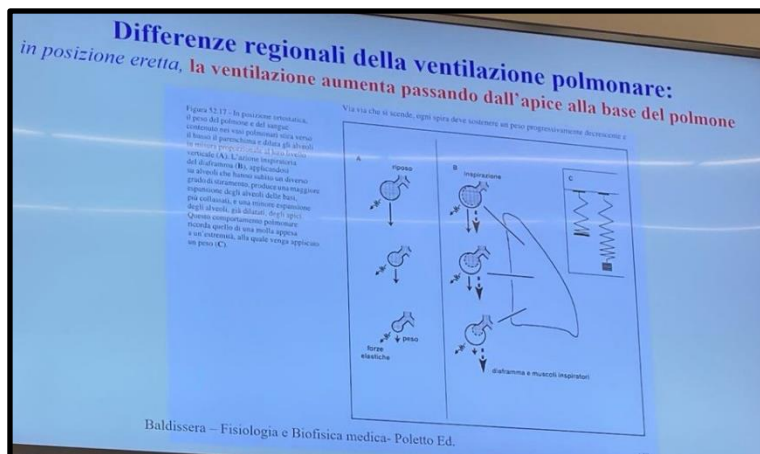
*Domande studente sulla lezione precedente
Può ripetere la ventilazione polmonare?*

Il termine **<ventilazione polmonare>** (ca **7.5 L/min**), in senso stretto, indica il volume minuto, cioè il volume di aria che esce ed entra dall'apparato respiratorio in un minuto, ed è il frutto del prodotto tra il volume corrente (500 mL in condizione di respirazione tranquilla) e la frequenza respiratoria (ca 15 atti/min).

Altro parametro fondamentale è la **ventilazione alveolare**, che si distingue dalla ventilazione polmonare, in quanto indica il volume di aria che gli alveoli scambiano con l'ambiente esterno in un minuto, calcolato come (volume corrente decurtato del volume dello spazio morto x frequenza respiratoria). È pari a 5 litri al minuto in condizioni di respirazione tranquilla. Questo valore può essere aumentato in maniera considerevole . Per soggetti vigorosi e giovani, per brevi tempi, la ventilazione alveolare può raggiungere i 100 L/min.

Quali sono le caratteristiche della ventilazione polmonare?





È il frutto della dilatazione degli alveoli e non avviene in maniera omogenea. La ventilazione polmonare è massima alla base, aumenta spostandosi dall'apice alla base del polmone.

Perché è così disomogenea?

Il fattore che va considerato è la dilatazione degli alveoli. Gli alveoli non si espandono tutti allo stesso modo. Gli alveoli alla base, anatomicamente, hanno dimensioni inferiori rispetto a quelli

superiori. Tuttavia, la differenza di dilatazione non dipende da questo. Dal punto di vista funzionale, gli alveoli alla base si trovano più compressi dalla forza peso del parenchima polmonare. Il parenchima polmonare poggia sul diaframma.

Lo stato di espansione e distensione degli alveoli dipende dalla pressione trans polmonare.

La dimensione dell'alveolo - la sua espansione o meno - dipende dalla differenza di pressione tra interno ed esterno dell'alveolo (pressione transalveolare). La pressione sub atmosferica, che vige nel cavo pleurico, è diversa e ha una gradualità cranio-caudale (per effetto della forza peso, la pressione intrapleurica è più negativa della pressione apicale e man mano che si scende diventa meno negativa. La pressione intrapolmonare è uguale in tutti gli alveoli. All'apice, la pressione intra-pleurica è molto più negativa per effetto gravitazionale.

Diminuisce la pressione trans polmonare. A capacità funzionale residua, al termine di una respirazione tranquilla, abbiamo che l'alveolo alla base del polmone è più compresso, l'alveolo all'apice del polmone è più espanso. Se la pressione in un alveolo è la stessa e la pressione intrapleurica all'apice è molto negativa, allora abbiamo una grande differenza di pressione, quindi l'alveolo è espanso. Se alla base, a mano a mano che si passa dall'apice alla base del polmone, se la pressione nel polmone resta la stessa, la pressione della pleura diventa progressivamente meno negativa per questo effetto gravitazionale, se diminuisce il gradiente di pressione, se diminuisce la pressione transpolmonare, diminuisce il livello d'espansione dell'alveolo. Quindi, la capacità funzionale residua al termine di una inspirazione e di una espirazione tranquilla, l'alveolo alla base è più compresso, quello all'apice è più espanso.

Quindi c'è una differenza di pressione?

Assolutamente no!

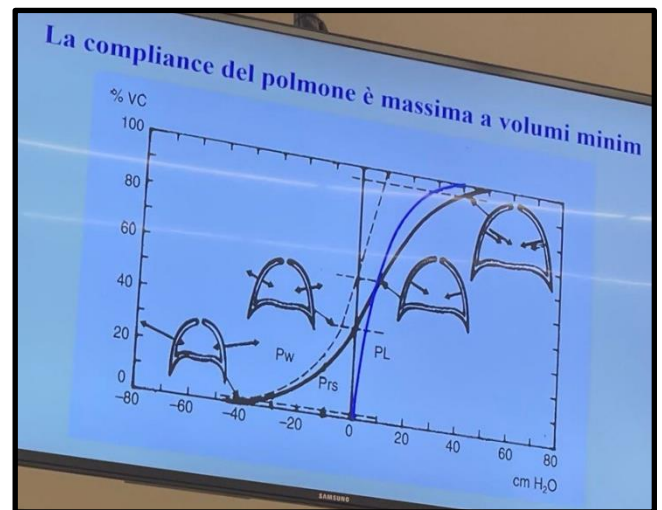
Non c'è differenza di pressione tra gli alveoli. Se ci fosse, l'aria passerebbe dall'alveolo a maggior pressione all'alveolo a minor pressione; si avrebbe la distruzione della superficie a livello polmonare, il polmone si trasformerebbe in un'unica grande bolla.

Nella ventilazione, gli alveoli alla base hanno una maggiore distensibilità perché - essendo l'alveolo più piccolo - c'è una maggiore densità di surfattante per unità di superficie, il che fa sì che, a parità di lavoro, se si abbassano le resistenze elastiche, l'espansione è maggiore. La meccanica della respirazione è il frutto dell'interazione tra il lavoro del muscolo e le resistenze. Quindi a parità di lavoro se si abbassano le resistenze, l'espansione è maggiore. La distensibilità del polmone è massima a polmoni minimi, quindi quei 2 alveoli si trovano collocati sulla curva di compliance in questi livelli diversi, quindi il più piccolo ha una distensibilità maggiore, quindi una minore resistenza all'espansione. tale per cui l'alveolo alla base ha un'espansione e una ventilazione maggiore rispetto a quello all'apice del polmone.

La distensibilità del polmone è massima a volumi minimi.

L'alveolo si trova sulla curva di compliance su due livelli diversi. Il più piccolo ha una distensibilità maggiore, offre una minore resistenza all'espansione.

Qual è la ragione per cui il rapporto ventilazione/perfusione diminuisce dall'apice alla base anche se la ventilazione aumenta dall'apice alla base ?

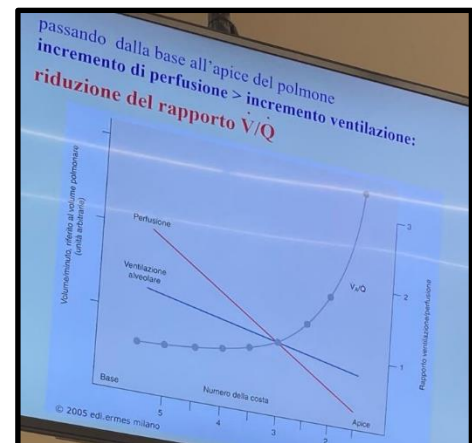


Questo rapporto è minimo alla base e massimo all'apice, perché, pur aumentando la ventilazione, la perfusione (fattore denominatore di questo rapporto) aumenta in misura ancor maggiore di quanto non aumenti la ventilazione.

Da un punto di vista pratico, gli alveoli posizionati all'apice del polmone contribuiscono in misura maggiore all'ossigenazione del sangue.

immagine

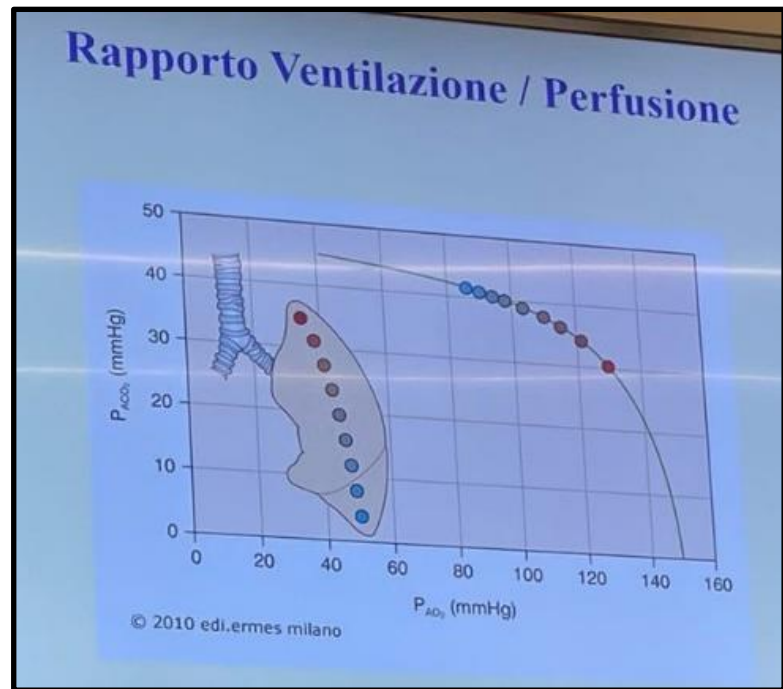
Le unità alveolo capillari, in posizione orto-statica all'apice del polmone, contribuiscono maggiormente all'ossigenazione del sangue rispetto a quelle alla base del cuore .



Come viene trasportato l'ossigeno nel sangue?

Alterazioni a questo livello possono mettere a repentaglio l'efficiente ventilazione. Senza un adeguato meccanismo di trasporto, i tessuti periferici vengono ad essere privi dell'apporto di ossigeno (importante per le reazioni metaboliche).

Dal punto di vista delle proprietà chimico fisiche, i due gas differiscono per la solubilità. L'ossigeno è scarsamente solubile, quindi, quello fisicamente disciolto nel plasma diventa sostanzialmente insignificante.



100 ml di sangue trasportano circa **19/20 ml** di ossigeno. Moltiplicando per la gittata cardiaca, 20 ml per 5 l al minuto si può notare come il sangue arterioso trasporti circa 1 L di ossigeno al minuto. In condizioni basali, il consumo di ossigeno è di 300 ml. Il quantitativo di ossigeno trasportato a livello venoso è di **14 ml** ogni 100 ml di sangue, che corrisponde a 0,7 L al minuto. Con la differenza notiamo proprio quel consumo di 300 ml.

TRASPORTO O_2

potere OSSIFORICO sangue ARTERIOSO: 19-20 ml/100ml (cioè 1 l/min)

Potere OSSIFORICO sangue VENOSO: 14 ml/100ml (cioè 0,7 l/min)

MODALITA' TRASPORTO O_2

- 2%: fisicamente disciolto nel plasma** (legge di Henry)
0,003 ml/100 ml di sangue per ogni mmHg di P_{O_2}
per $P_{O_2}=100$ mmHg: **0,3 ml O_2 /100 ml di sangue** (15 ml/min)
(respirazione O_2 puro: ≈ 2 ml O_2 /100 ml)
- 98%: legato ad Hb nei globuli rossi**

La prima osservazione è che l'ossigeno trasportato dal sangue è largamente eccedente quello necessario per le reazioni metaboliche in condizioni basali. Questo eccesso serve per far fronte ad un aumentato fabbisogno. La quota fisicamente disciolta è pari circa al 2 %. La quasi totalità (98%) è legato all'emoglobina. Il 2% dipende dalla **legge di Henry** e dipende dalla solubilità del gas in fase acquosa .

Se ci sono 0,03 ml di ossigeno in 100 ml di sangue per ogni mmHg di pressione parziale di ossigeno, allora 100 ml di sangue portano fisicamente solo 0,3 ml di ossigeno, da cui - in un minuto - l'apporto di ossigeno fisicamente disciolto si evidenzia di 15 ml al minuto. Rappresenta solo il 5% dell'ossigeno necessario in condizioni basali.

Per quanto venga aumentata la pressione parziale di ossigeno facendo respirare ossigeno puro, non si può andare oltre i 2 ml di ossigeno per 100 ml di ossigeno, ad esempio in condizioni di intossicazione da monossido di carbonio.

Venuta meno la funzione del globulo rosso, si ha una fornitura di ossigeno al di sotto di ogni minimo necessario.

L'attenzione va rivolta al legame che l'ossigeno instaura con l'**emoglobina**.

- La molecola dell'emoglobina possiede uno ione ferroso.
- Possiede una porzione proteica e un gruppo eme.
- È formata da quattro catene di globina, la maggior parte in un adulto contiene due catene alfa e due catene beta.
- Ciascuna catena di globina è legata al gruppo eme.
- Ciascuna subunità presenta un legame di coordinazione con lo ione di ferro.

Il gruppo eme è un anello tetra pirrolico con uno ione Fe.

Quando è allo stato di ione ferroso, è capace di legare l'ossigeno; se, invece, lo ione è ferrico non ha capacità di legame.

È fondamentale sapere che la globina influenza la capacità di legame tra il gruppo eme e l'ossigeno. La maggior parte dell'emoglobina presente nell'adulto è costituita da due catene alfa e due catene beta.

Importante è l'emoglobina fetale, che è costituita da due catene alfa e due catene gamma.

La diversa struttura delle catene gamma rispetto alle beta permette una diversa affinità e questo è fondamentale per trasferire l'ossigeno dal sangue materno a quello fetale.

L'emoglobina fetale viene, poi, gradualmente rimpiazzata nel corso del primo anno di vita e sostituita con quella adulta.

emoglobina	
• Emoglobina A (adulto):	$\alpha_2\beta_2$ (97% di Hb umana)
• Emoglobina A2:	$\alpha_2\delta_2$ (3% di Hb umana)
• Emoglobina F (fetale):	$\alpha_2\gamma_2$ (spostamento a sin. della curva di dissociazione di HbO_2 ; viene gradualmente rimpiazzata nel corso del primo anno di vita [10% a 4 mesi])
• Emoglobina S (sickle = falce):	$\alpha_2\beta^s_2$ (la presenza di valina al posto del glutammato nelle catene β determina spostamento a dx della curva di dissociazione di HbO_2 ; la forma deossigenata è poco solubile e cristallizza nei globuli rossi)
• Emoglobina H:	β_4 (talassemia grave)
• Metaemoglobina (1,5%):	Fe^{2+} ossidato a Fe^{3+} (farmaci, nitriti, etc., deficit della metaemoglobina reductasi) incapace di legare O_2

Ci sono delle patologie in cui mutazioni a carico di aminoacidi della sequenza delle catene beta sono responsabili di una modificazione dell'affinità del gruppo eme; cambia la solubilità di questa molecola che tende quindi a cristallizzare e a precipitare. Questa patologia è chiamata **anemia falciforme**.

Abbiamo un'altra patologia chiamata **Talassemia grave**, in cui non sono due le catene modificate ma tutte e quattro le catene sono beta.

Lo ione ferrico non è capace di legare l'ossigeno, esiste un enzima che si chiama **metaemoglobina reductasi**, che riporta il ferro allo stato ferroso.

Deficit della metaemoglobina reductasi o altri agenti possono causare un aumento di questa forma di emoglobina, incapace di trasportare ossigeno. C'è un'interazione tra ossigeno, ione ferroso ed emoglobina. L'ossigeno si lega al ferro ferroso e il legame dell'ossigeno allo ione ferroso permette una modifica conformazionale del gruppo eme, questo modifica la conformazione della globina.

Ciò permette la distinzione tra:

- Stato T teso, deossigenato
- Stato R rilassato, ossigenato

L'emoglobina ossigenata ha un'affinità superiore all'ossigeno, rispetto all'emoglobina allo stato teso.

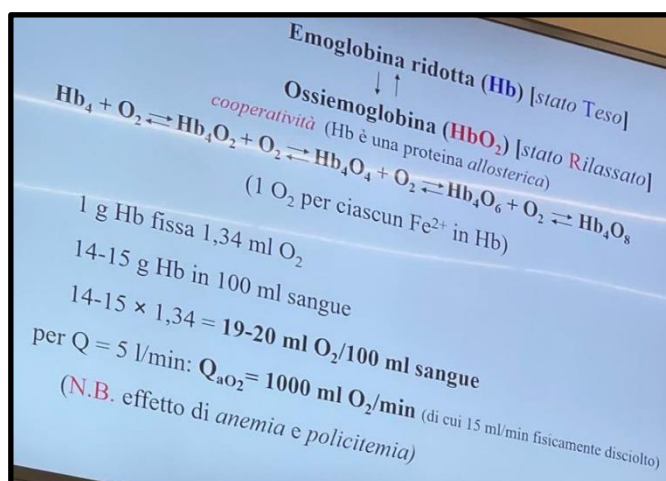
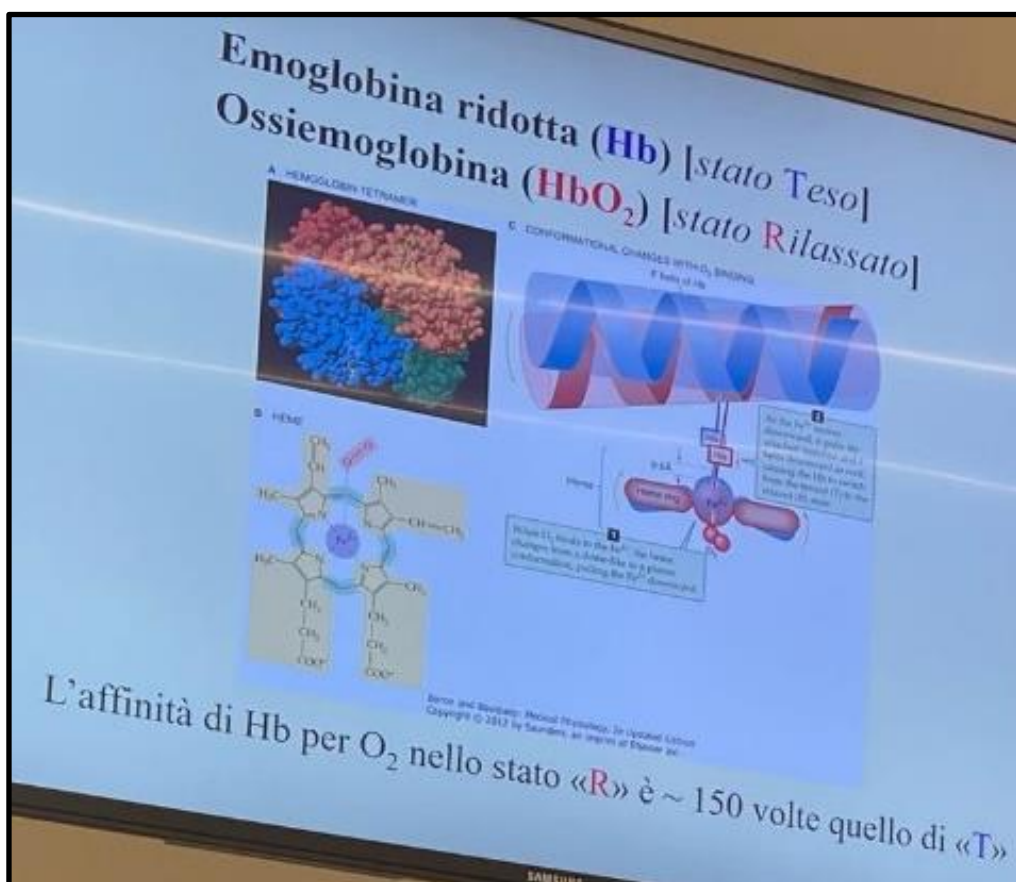
Da un punto di vista funzionale, dipende tutto da una maggiore o minore forza di legame tra l'ossigeno e lo ione ferro. Una molecola di emoglobina è capace di spostare quattro molecole di ossigeno.

Il concetto di **cooperatività** indica che il legame della prima molecola di ossigeno influenza positivamente il legame della seconda molecola d'ossigeno, mediante un meccanismo a cascata, e così via.

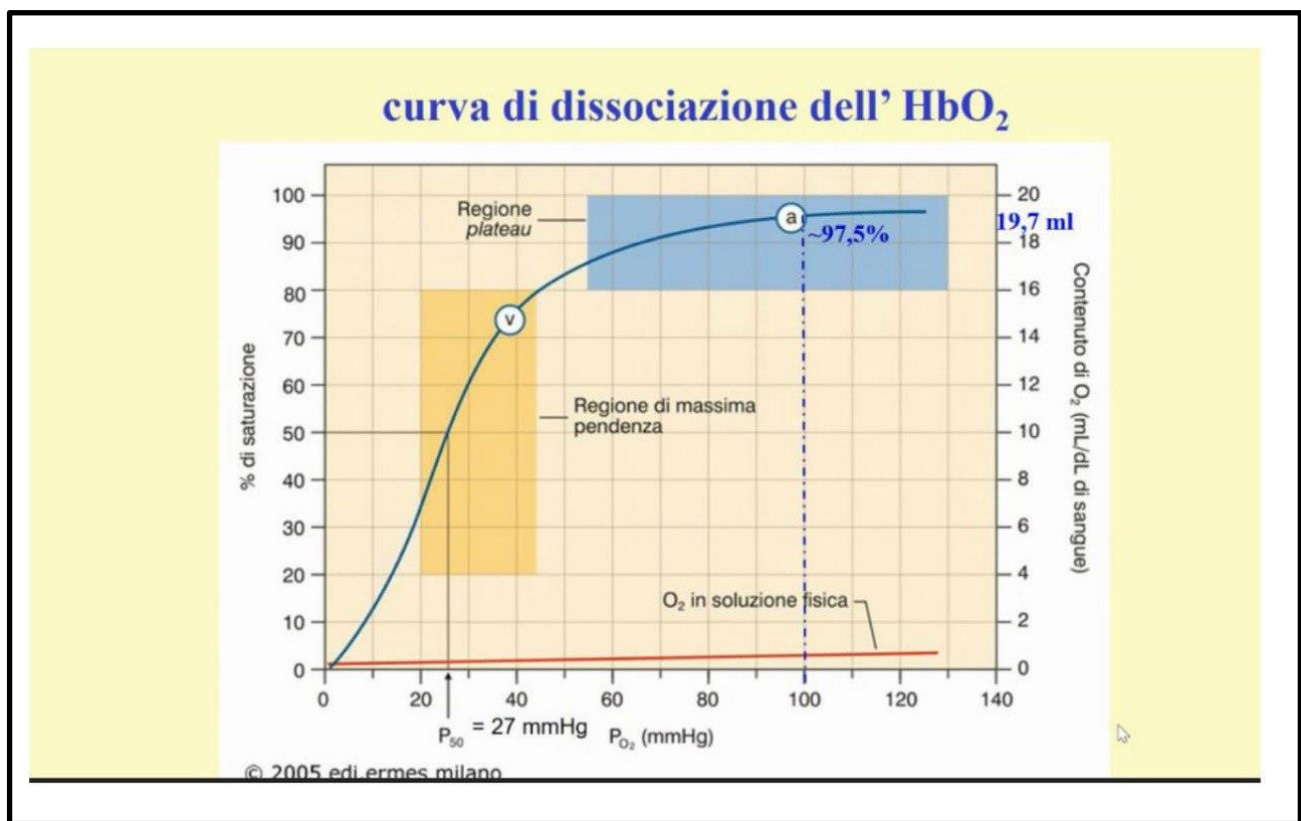
1 g di emoglobina è in grado di legare 1,34 ml di ossigeno

In condizioni fisiologiche, nel sangue abbiamo circa 14/15 g di emoglobina per 100 ml di sangue. Facendo $14/15 \text{ g} \times 1,34 \text{ ml}$ otteniamo 19/20 ml per 100 ml di sangue.

I 5 L al minuto di gittata cardiaca garantiscono ai tessuti periferici un apporto di circa 1 L di ossigeno. Di questi, solo 15 ml sono fisicamente disciolti, 985 ml al minuto sono legati all'emoglobina. Questo sottolinea il fatto che se il trasporto dell'ossigeno è garantito dal globulo rosso, è rilevante la condizione di anemia e di policitemia, il numero di globuli rossi posseduti e il contenuto di emoglobina dei globuli rossi ai fini della quantità del trasporto di ossigeno. Un modo maldestro con cui riusciamo ad aumentare l'apporto di ossigeno ai tessuti è tramite l'**eritropoietina**, sostanza dopante che altera la composizione del sangue aumentando la quantità di emoglobina; favorisce altissime prestazioni muscolari.



Il centro della trattazione sul trasporto dell'ossigeno è questa curva.



Questa curva mette in relazione la percentuale di saturazione dell'ossiemoglobina con la pressione parziale dell'ossigeno, fattore fondamentale che decide se l'ossigeno debba legarsi all'emoglobina o no.

In blu, si nota come si comporta la saturazione dell'emoglobina.

La linea rossa esprime la quantità di ossigeno trasportata fisicamente disciolta, ribadisce quanto modesto sia il contributo dell'ossigeno trasportato in questo modo, e ci ribadisce che la quota fisicamente disciolta risponde ad una **relazione lineare** ed è direttamente proporzionale alla pressione parziale dell'ossigeno.

La curva di ossigenazione dell'emoglobina non è lineare, ma è ad **esse italica**: questa curva è il frutto del fenomeno della cooperatività.

Perché è estremamente prezioso il fatto che la curva di ossigenazione dell'emoglobina non sia lineare come quella dell'ossigeno fisicamente disciolto?

È fondamentale perché, in quel caso, sarebbe assolutamente non funzionale alle esigenze dell'organo.

Al crescere della pressione parziale dell'ossigeno, non si raggiunge mai il 100% di saturazione.

Se dai 100 mmHg di ossigeno (pressione parziale a livello dell'alveolo) scendiamo a 90 o 80, il livello di saturazione (capacità dell'emoglobina di legare l'ossigeno) resta uguale e inalterato. Questo è

molto importante, perché se fosse una curva lineare , a causa della riduzione di 10-20 mmHg si avrebbe una perdita del 20-30% della capacità di legare l'ossigeno. Perché è importante la fase di appiattimento della curva ?

Non sarebbe possibile, altrimenti, caricare l' emoglobina di ossigeno in situazioni fisiologiche in cui la pressione parziale dell'ossigeno può scendere leggermente; può capitare quando:

- I livelli di ossigeno e anidride carbonica sono diversi nelle varie parti del parenchima del polmone; in un alveolo alla base, non si avranno 100 mmHg di ossigeno e 40 mmHg di anidride carbonica . Il sangue capillare che fronteggia, ad esempio, con 90 mmHg di ossigeno è in grado comunque di caricarsi l'ossigeno come l'alveolo apicale .
- siamo a grandi altitudini, dove la pressione parziale di ossigeno è più bassa.

Questo meccanismo, quindi, permette al nostro organismo di essere più tollerante riguardo la capacità di caricare ossigeno. Se si avesse una relazione lineare, la capacità di trasporto sarebbe subito inficiata dal variare, anche minimo, della pressione.