

# Appunti di fisiologia

## Sistema cardiocircolatorio

Permette, attraverso il sangue (volume circolante di soli 5 litri → sistema efficiente), il trasporto di  $O_2$ , sostanze nutritive ed ormoni ai tessuti e la rimozione di  $CO_2$  e cataboliti, per mantenere costante la composizione del liquido extracellulare (LEC) il quale si mette in equilibrio con le cellule (mantenimento omeostasi).

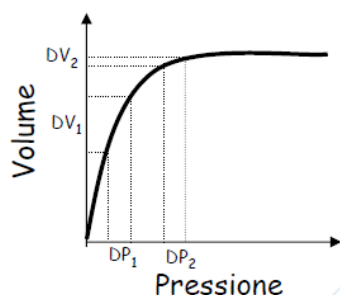
È rappresentato da condotti elastici (vasi) che costituiscono due circuiti idraulici chiusi (**circolo sistemico** e **polmonare**) disposti in serie (e si diramano attraverso sistemi in parallelo) ed alimentati da una pompa intermittente, il **cuore**, che fornisce energia per il movimento del sangue (è una pompa a volume: si preoccupa di garantire una quantità di sangue che si muove nel tempo).

Funzione dei vasi: • **arterie**: trasportano il sangue dal cuore verso i tessuti e mantengono nel sangue alti i livelli pressori poiché le pareti robuste, costituite da muscolo e tessuto fibroso, si oppongono alla distensione del vaso (vasi di pressione); • **arteriole**: sono vasi piccoli, in serie rispetto alle arterie, che ostacolano il flusso del sangue grazie al loro piccolo diametro e a questo livello è possibile anche modificare, grazie a muscolatura liscia della parete (innervata dal simpatico), l'entità delle resistenze al fluire del sangue (vasi a resistenza: determinano e modificano la resistenza); • **capillari**: grazie al loro numero elevatissimo e alle pareti molto sottili e permeabili

	Mean diameter	Mean wall thickness	Endothelium	Elastic tissue	Smooth muscle	Fibrous tissue	
Artery	4.0 mm	1.0 mm					
Arteriole	30.0 μm	6.0 μm					
Capillary	8.0 μm	0.5 μm					
Venule	20.0 μm	1.0 μm					
Vein	5.0 mm	0.5 mm					

(solo endotelio) permettono di mettere in connessione il sistema circolatorio con i tessuti (vasi di scambio); • **venule**: a scambi avvenuti il sangue è convogliato in venule che possono modificare il loro diametro poiché sono distensibili; • **vene**: assieme alle venule funzionano come dei serbatoi poiché al modificarsi del calibro (stesse componenti arterie, ma in quantità minori → più distensibili) modificano il volume di sangue nel circolo (vasi a volume).

Il cuore immette sangue nel versante arterioso del sistema circolatorio dove è contenuto in vasi rigidi → pressione elevata; il sangue va quindi in arteriole e capillari e torna al cuore nel versante venoso, che è un sistema a bassa pressione → il 64% del volume del sangue sta nel sistema venoso (le cui pareti si possono distendere → serbatoio), circa il 13% nelle arterie, il 7% in arteriole e capillari, il 7% nel cuore, il 9% nella circolazione polmonare.



Arterie e vene sono diverse fundamentalmente per la loro diversa distensibilità: normalmente in un vaso elastico all'aumentare della pressione si ha un dato  $\Delta V$  e a valori più alti di pressione (vaso già abbastanza disteso) la stessa  $\Delta P$  genera un  $\Delta V$  minore poiché man mano che il vaso (→ le fibre elastiche) viene teso è meno distensibile → la stessa  $\Delta P$  produce diversa  $\Delta V$ : elevata distensibilità a bassi  $V$  e ridotta ad alti  $V$ . La pendenza della curva nei vari tratti misura il grado di distensibilità del vaso elastico che è indicato come **compliance =  $\Delta V / \Delta P$** .

La compliance del sistema venoso è 20 volte maggiore di quella del sistema arterioso e diminuisce all'aumentare del volume (perché le fibre elastiche saranno già più distese).

Lo stato di distensione di un vaso dipende dalla **pressione transmuralia** (differenza tra pressione interna ed esterna) poiché ciò che dilata effettivamente il vaso è la diversità di pressione tra l'interno e l'esterno del vaso.

La compliance si modifica molto durante l'età: dopo i 40 anni i vasi diventano meno distensibili → a parità di volume interno si ha un minor grado di compliance → gli anziani hanno pressione più alta.

Di un vaso, oltre alla distensibilità, va definita la **capacità** che è il volume massimo del vaso a pressione zero (volumi maggiori di fluido distenderebbero la parete → aumento pressione).

Lo scopo del sistema circolatorio è far scorrere nell'unità di tempo il sangue necessario a garantire il metabolismo delle diverse strutture: il **flusso (F)** cambia in relazione al fabbisogno dell'organismo.

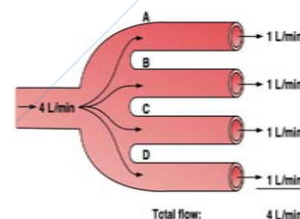
Il flusso trova delle **resistenze (R)**, dovute agli attriti che il sangue riscontra passando nei vasi, a causa delle quali il sangue tende ad accumularsi un po' (nelle arterie → bassa compliance) generando una **pressione (P)** → R determina il  $\Delta P$  necessario per garantire un determinato flusso.

Nei vasi del circolo polmonare la pressione è bassa, mentre nel circolo sistemico è elevata nonostante contengano lo stesso volume di sangue e ciò è possibile perché sono diverse le resistenze. La relazione tra queste variabili è espressa dall'equazione del flusso:  **$F = \Delta P/R$** .

Nel circolo sistemico il salto pressorio è  $\approx 100$  mmHg (→ 100 al ventricolo e 0 all'atrio), il flusso è, in condizioni di riposo, 5 l/min e la resistenza è 20 mmHg/l/min.

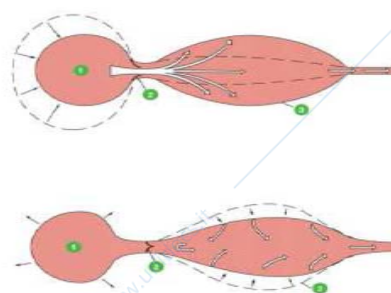
Parliamo del flusso in termini di **gittata cardiaca** (sangue che esce dal cuore in un minuto: 5 l/min) e **ritorno venoso** (sangue che torna al cuore in un minuto): i due valori devono essere uguali → nei diversi distretti il sangue sarà sempre la stessa quantità: il sangue che entra in aorta a un certo punto si troverà tutto nelle arteriole, poi tutto nei capillari etc. Se così non fosse l'alterazione della relazione tra distretto e distretto farebbe aumentare la pressione a monte: es: se il ventricolo sx pompa 4 l e il dx 5 l → aumenta la pressione nel piccolo circolo fino all'edema polmonare → *scompenso respiratorio*; se il dx 4 l e il sx 5 l → *ascite*.

Il flusso di sangue in uscita dal cuore si distribuisce ai vari organi in percentuale diversa, a seconda delle singole esigenze metaboliche, ma in ogni sezione del sistema circolatorio il flusso totale è 5 l/min: 5% coronarie; 15% cervello, 20% muscoli, 7% fegato, 23% digerente, **20% reni** (R molto bassa), 10% cute: è la resistenza dei vasi che distribuiscono il sangue ad un organo (arteriole) che determina la quantità di flusso che irrorà l'organo stesso (a parità di  $\Delta P$  se aumenta R diminuisce F). Potendo le arteriole cambiare il loro calibro possono far modificare l'apporto di sangue al tessuto che irrorano (es: cute: diminuisce flusso se freddo (vasocostrizione), aumenta se caldo (vasodilatazione), cambiando R).



### Generazione del $\Delta P$

Modello semplificato di sistema circolatorio: la pompa (cuore) e i vasi sono collegati a formare un circuito chiuso, in cui ogni distretto è rappresentato da un singolo condotto: il sistema è pieno di sangue, i vasi sono elastici, esiste una resistenza periferica e il volume di sangue che viene spinto dalla pompa in circolo deve essere uguale al volume di sangue che torna dal circolo alla pompa.



Se  $R = 0$  e  $F = 5$  l →  $\Delta P = 0$  → il cuore dovrebbe solo fornire energia cinetica ( $\frac{1}{2} mv^2$ ); se  $R = 20$  e  $F = 5$  l →  $\Delta P = 100$  → il sangue deve fornire energia per muovere il sangue ( $\frac{1}{2} mv^2$ ) e per generare una pressione.

Il sistema arterioso ha una pressione che dipende dalla capacità che ha il sangue di fluire attraverso le arteriole: il sangue arriva dal ventricolo sx nell'aorta, ma solo una piccola parte riesce ad andare nelle arteriole in sistole (perché i vasi sono piccoli → resistenza) e tenderà quindi ad accumularsi nel

vaso arterioso che ha bassa compliance  $\rightarrow \uparrow$  la pressione  $\rightarrow$  ora il sangue riesce a superare la resistenza (diastole)  $\rightarrow$  la pressione arteriosa dipende dalle resistenze periferiche totali (RPT), ma anche dalla gittata cardiaca, dal volume circolante (liquidi introdotti) e dalla compliance vasale.

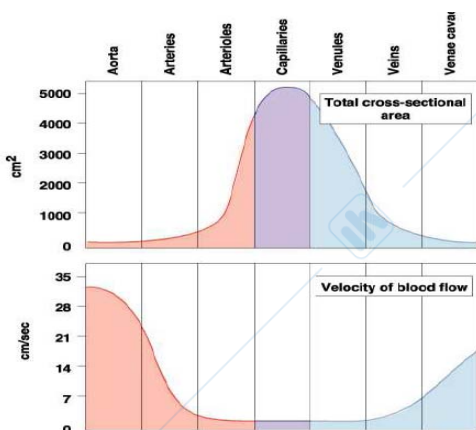
Se il cuore non pompasse, il sangue non si muoverebbe  $\rightarrow$  la pressione causata dal liquido sarebbe uguale dovunque (anche se più sangue dove più distensibile) e pari a 7 mmHg (**pressione di riempimento medio**).

Se il cuore pompa sangue la pressione sale nel sistema arterioso finché non è in grado di superare le resistenze periferiche e andare nel sistema venoso.

## Emodinamica

Differenze con l'idraulica: tubi rigidi/elastici, tubi a tenuta/possono perdere liquido, energia data continuamente/pompa intermittente, indifferenza/importanza della pressione esterna, fluido newtoniano/liquido viscoso.

Il flusso (o **portata**) è la quantità di sangue che nell'unità di tempo passa in una sezione trasversa di albero circolatorio. La **velocità** del fluido è direttamente proporzionale al flusso e inversamente alla sezione trasversa del vaso ( $F = Sv \rightarrow v = F/S$ ). A parità di flusso se si riduce



$S$  (es. *stenosi*) la  $v$  aumenta, se aumenta  $S$  la  $v$  diminuisce (**legge di Leonardo**); ciò è importante perché la sezione trasversa dell'aorta è minore della sezione totale delle arteriole che è minore della sezione totale dei capillari (perché sono molto più numerosi), ma il flusso è sempre 5 l  $\rightarrow$  all'aumentare del letto circolatorio la velocità del sangue diminuisce progressivamente, favorendo i processi di scambio.

Ogni liquido che si muove ha un'energia cinetica legata al movimento e un'energia potenziale legata

alla pressione: lungo un vaso che ha un restringimento (*stenosi*) l'energia totale deve rimanere costante per il **principio di Bernoulli** (non consideriamo attriti), ma nel restringimento ( $\downarrow S$ ) la velocità è maggiore  $\rightarrow$  l'energia cinetica aumenta  $\rightarrow$  diminuisce l'energia potenziale (pressione). L'aumentare della velocità fa cambiare il moto, a valle della *stenosi*, da laminare a turbolento (utile perché diventa rumoroso  $\rightarrow$  auscultabile).

## Resistenza

La **legge di Hagen-Poiseuille**, valida per il flusso laminare di un liquido omogeneo in un tubo rigido, ci dice che la resistenza che subisce il sangue è direttamente proporzionale alla viscosità e alla lunghezza del vaso e inversamente proporzionale al raggio del vaso:  **$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$**   $\rightarrow$   **$F = \frac{\pi \Delta P r^4}{8\eta l}$** . Poiché il raggio ( $\rightarrow$  il calibro) è elevato alla quarta potenza ha un'importanza più grande.

• Dipendenza della  $R$  dal calibro: sperimentalmente vediamo che a parità di pressione la velocità del liquido è maggiore in un tubo a diametro maggiore poiché  $v \sim r^2 \rightarrow F = Sv = (\pi r^2) \cdot r^2 = \pi r^4 \rightarrow$  diminuire il raggio del vaso significa avvicinare tra loro le pareti e quindi gli attriti  $\rightarrow$  le lamine più interne progressivamente avranno velocità minore  $\rightarrow$  se si riduce il calibro diminuisce flusso e velocità. Ciò sembra andare contro il principio di Bernoulli, ma in realtà quest'ultimo vale per brevi restringimenti (l'energia totale non diminuisce), mentre per lunghi restringimenti gli attriti sono tali da far diminuire l'energia totale: riduzione sia della velocità (energia cinetica) che della pressione (energia potenziale). Quindi il sangue che

arriva alle arteriole, che rappresentano un lungo percorso, diminuirà in pressione e velocità; i capillari non comportano una resistenza importante come le arteriole per il loro essere molto più in parallelo (vd. dopo).

• Dipendenza della R dalla viscosità ( $\eta$ ): la  $\eta$  (si misura in poise) è la forza tangenziale di attrito che si oppone allo scorrimento di 2 lamine di liquido adiacente ed è espressa dalla relazione  $\eta = (F_{\text{taglio}}/S)/(\Delta v/\Delta x)$  ( $\Delta v$ : differenza di velocità tra le lamine;  $\Delta x$ : distanza tra le lamine;  $\Delta v/\Delta x$ : gradiente di velocità tra 2 lamine).

•  $\eta$  dipende dall'ematocrito (Ht): con un viscosimetro vediamo che la viscosità del plasma è 2 centipoise per la presenza di proteine (acqua = 1 centipoise), mentre la viscosità del sangue sale esponenzialmente da 2 a 10 in funzione del salire dell'ematocrito, ossia della quota dei corpuscoli presenti nel sangue; ad un Ht normale (45%) corrisponde una viscosità di 3,5 centipoise (diminuisce nelle *anemie* e aumenta nelle *policitemie*).

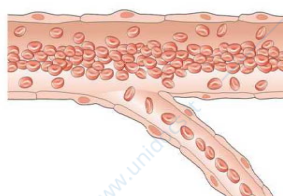
→ Se sale anche lievemente l'ematocrito incrementa molto la viscosità → notevole aumento della R (il cuore deve generare più energia e ipertrofizza).

•  $\eta$  è influenzata dalla velocità: all'aumentare della velocità  $\eta$  diminuisce (se il cuore aumenta gittata è utile che si abbassi la viscosità e quindi la resistenza), al diminuire della velocità aumenta  $\eta$  ed è problematico perché aumenta la R e ci sono rischi di **aggregazione a rouleaux** (pila di monete) dei globuli rossi che poi tendono a coagulare (possibili fenomeni trombotici).

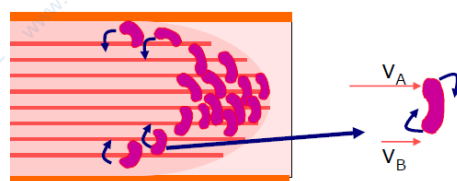
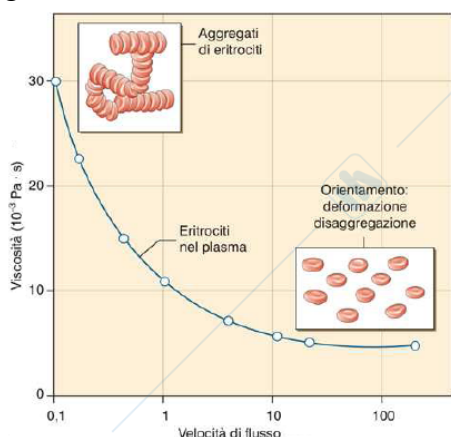
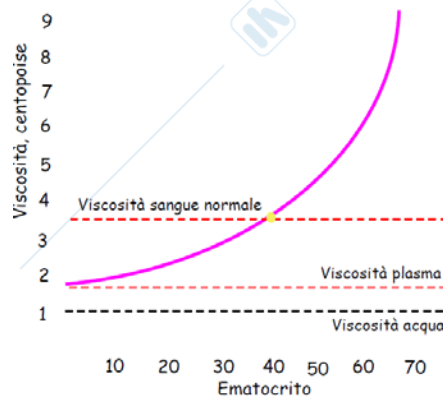
In un vaso in cui il sangue scorre con moto laminare i globuli rossi vengono spinti con più violenza nella loro parte più centrale (poiché le velocità sono maggiori al centro) rispetto a quella più vicina alla parete del vaso e ciò ne determina una rotazione che li porta ad accumularsi al centro del vaso (**accumulo assiale**) mentre il plasma rimane prospiciente alle pareti → la viscosità relativa del sangue è maggiore al centro del

vaso (elevato ematocrito) e minore alla periferia (dove il sangue è a contatto con le pareti → attrito) e la viscosità media risulta in questo modo inferiore a quella attesa dal valore dell'ematocrito. La velocità di migrazione del globulo rosso è proporzionale al gradiente di velocità ( $\Delta v/\Delta x$ ).

•  $\eta$  dipende anche dal calibro del vaso: la viscosità del sangue diminuisce al diminuire del calibro (**effetto Fahraeus-Lindqvist**) → nonostante diminuisca anche la velocità del sangue (vd. sopra) può comunque continuare il flusso: nei vasi più piccoli  $\Delta x$  è più piccolo → il gradiente di velocità è maggiore → maggior accumulo assiale dei globuli rossi → diminuzione Ht → diminuzione  $\eta$ . Questo fenomeno si osserva nel passaggio da vasi con calibri inferiori a 300  $\mu\text{m}$  (arteriole) a vasi con calibro di 20  $\mu\text{m}$  mentre nel capillare la



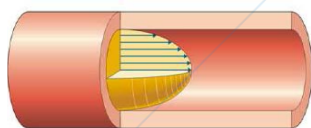
viscosità diventa infinita poiché il globulo rosso tocca le pareti (rapporto solido-solido anziché liquido-solido). Inoltre la diminuzione dell'Ht (→  $\eta$ ) al diminuire del calibro del vaso è dovuto anche al fatto che a livello delle biforcazioni delle arteriole le linee di scivolamento degli eritrociti fanno sì che la maggior parte di essi rimanga al centro del vaso di diametro maggiore (la biforcazione parte dalla periferia del vaso → dove sta prevalentemente plasma) →



solo una minoranza di eritrociti imbocca le diramazioni più piccole, determinando così una riduzione dell'ematokrito.

Il globulo rosso riesce a passare in un capillare grazie alla sua deformabilità che può però essere alterata da patologie (vd. *anemia falciforme* → minor accumulo assiale → maggior  $\eta$  → maggior R) o da variazioni del pH ematico (aumenta in alcalosi e diminuisce in acidosi).

• Dipendenza della R dal moto del sangue: solitamente il fluire del sangue è rappresentato da un **moto laminare**: le particelle di liquido si muovono secondo lamine cilindriche coassiali, di spessore infinitesimo, che scivolano l'una sull'altra, con velocità crescente dalla periferia verso il centro (la lamina a contatto con la parete è praticamente ferma). La velocità della



lamina più centrale è massima e il profilo delle velocità definisce una curva parabolica.



In seguito ad un aumento di velocità il fluido può assumere **moto turbolento** in cui le particelle del liquido si muovono con moto vorticoso aumentando la resistenza poiché aumentano gli attriti → ↓ energia → mentre per il moto laminare  $F \sim \Delta P$ , per il moto turbolento  $F \sim \sqrt{\Delta P}$  → dovendo aumentare di più la pressione la spesa energetica è maggiore.

Il valore empirico (**numero di Reynolds**) oltrepassato il quale il moto passa da laminare a turbolento (ciascun distretto ne ha uno caratteristico, ma è  $\approx 2000$ ) è descritto dalla relazione:  $N_R = rv\rho/\eta$  (esiste una  $v$  critica). Normalmente quando  $N_R < 1000$  si ha moto laminare, quando  $N_R \rightarrow 2000$  moto turbolento (per valori intermedi moto intermedio).

Normalmente il moto del sangue è laminare, tranne in prossimità delle valvole e ciò si può sentire perché il moto turbolento fa rumore.

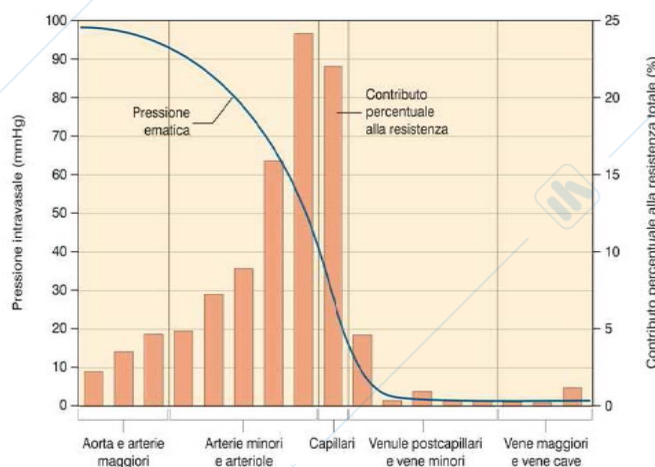
Se un vaso ha una stenosi (es. *placca ateromasica* → possiamo usare bernoulli) il moto del sangue rimane laminare nel tratto stenotico, poiché sebbene aumenti  $v$  diminuisce  $r$ , mentre subito dopo  $r$  torna normale, ma il sangue esce dal restringimento con  $v$  maggiore → moto turbolento.

Il moto turbolento è dannoso perché richiede più energia, perché facilita la formazione di trombi e provoca spinte laterali nel vaso che causano una dilatazione poststenotica (possibile rottura).

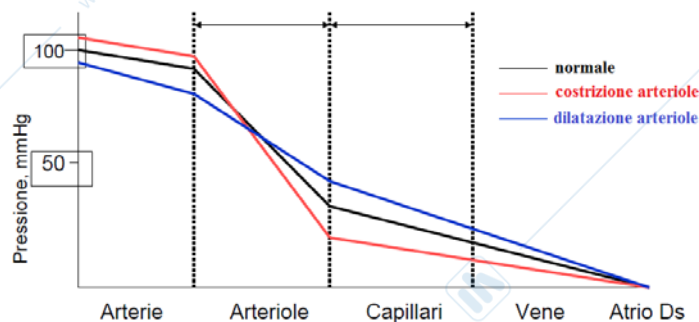
Anche l'*anemia* causa turbolenza perché: diminuisce la viscosità (perché basso Ht) e impone una maggiore gittata cardiaca.

Per misurare la pressione provochiamo un restringimento dell'arteria → moto turbolento appena dopo il restringimento → rumore.

• Dipendenza della R dalla disposizione dei vasi: i vasi si possono disporre tra di loro in serie o in parallelo; se consideriamo 3 vasi in serie la  $R_{tot}$  offerta al moto del sangue sarà data dalla sommatoria delle R dei 3 vasi ( $R_{tot} = R_1 + R_2 + R_3$ ), ma la maggior parte del circolo è in parallelo (diramazioni da un vaso) e in questo caso è la conduttanza<sub>tot</sub> (capacità di passare delle molecole) che è data dalla sommatoria delle conduttanze dei vari vasi in parallelo ( $C_{tot} = C_1 + C_2 + C_3$ ) e poiché  $C = 1/R \rightarrow 1/R_{tot} = 1/R_1 + 1/R_2 + 1/R_3$  e si ottiene un valore di  $R_{tot}$  minore delle singole R (maggiore è il numero di canali in parallelo, minore è R).



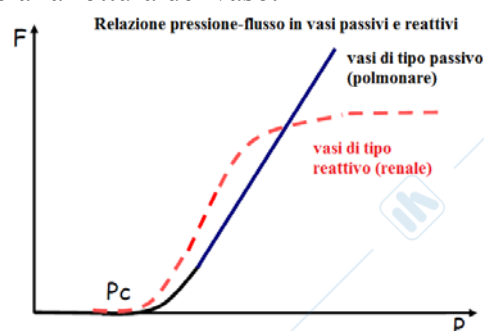
Le arteriole fanno una resistenza maggiore rispetto ai capillari (nonostante il calibro maggiore) poiché queste sono molto meno in parallelo rispetto ai capillari. Maggiore è la resistenza in un distretto, maggiore sarà il calo pressorio nello stesso: nelle arteriole si ha un salto pressorio da  $\approx 80$  mmHg a  $\approx 30$  mmHg (nei capillari solo da 30 a 10)  $\rightarrow$  il grande salto pressorio nelle arteriole è dovuto alla grande diminuzione di calibro e al loro essere poco numerose e prevalentemente in serie. La muscolatura liscia nella parete delle arteriole è innervata dal simpatico  $\rightarrow$  noradrenalina  $\rightarrow$  vasocostrizione  $\rightarrow \downarrow$  il calibro  $\rightarrow \uparrow R \rightarrow \uparrow$  pressione a monte e  $\downarrow$  a valle ( $\uparrow$  salto pressorio). Se il simpatico perde la sua normale attività tonica sulle arteriole  $\rightarrow$  vasodilatazione  $\rightarrow \uparrow$  il calibro  $\rightarrow \downarrow R \rightarrow \downarrow$  pressione a monte e  $\uparrow$  a valle ( $\downarrow$  il salto pressorio)  $\rightarrow$  svenimento perché non si ha sufficiente forza per spingere il sangue verso il cervello.



### Relazione tra pressione e raggio

Laplace notò che la tensione distendente la parete del vaso ( $T$ ) è direttamente proporzionale alla pressione transmuralia e al raggio del vaso ( $\rightarrow$  a pressione uguale un vaso più grande si distende di più) e inversamente proporzionale allo spessore della parete ( $d$ ) del vaso stesso:  **$T = P_{tm}r/d$  (legge di Laplace)**. Questa legge ha varie implicazioni: • nonostante i capillari abbiano una pressione che varia tra 28/30 e 8/10 mmHg la loro fragile parete (solo endotelio) non si rompe perché hanno un raggio molto piccolo  $\rightarrow$  bassa  $T$ ; • ogni vaso ha una **pressione critica di chiusura**: se la  $P$  interna diminuisce  $\rightarrow \downarrow T \rightarrow \downarrow r \rightarrow \downarrow T \dots \rightarrow$  progressiva chiusura e il vaso rimane collassato; solo pressioni molto elevate o azioni attive di distensione del vaso possono invertire il processo; • normalmente il sistema venoso è un sistema a bassa pressione (minore di 10 mmHg), ma negli arti inferiori in posizione ortostatica, per ragioni idrostatiche (vd. dopo), ha una pressione elevata (20-25 mmHg) nonostante il sistema di valvole; in patologie che alterano questo sistema (es. *flebiti*) la pressione in questo territorio può salire fino a 50-60 mmHg  $\rightarrow \uparrow P \rightarrow \uparrow T \rightarrow \uparrow r$  (e  $\downarrow d$ )  $\rightarrow \uparrow T \dots \rightarrow$  il vaso si dilata progressivamente (vene varicose: per limitarle si deve stare in posizione clinostatica o mettere calze che aumentino la pressione esterna  $\rightarrow$  si abbassa  $P_{tm}$ ). Nelle arterie ciò accade in seguito ad *aneurismi* (dilatazione non fisiologica della parete) e la progressiva dilatazione del vaso e l'assottigliamento della parete porta all'aumento di  $T$  fino alla rottura del vaso.

Abbiamo due tipi di vasi: in alcuni distretti (es. circolo polmonare) se aumenta la pressione (il punto minimo è la pressione critica di chiusura) la parete dei vasi tende a distendersi e diminuisce la resistenza: **vasi di tipo passivo** (linea continua; rispettano Laplace); in altri distretti (es. circolo renale) quando la pressione aumenta, causando l'aumento del raggio del vaso, la muscolatura liscia controeagisce facendo diminuire il calibro  $\rightarrow \uparrow R \rightarrow$  non aumenta  $F$ : **vasi di tipo attivo** (linea tratteggiata; non rispettano Laplace); se ciò non succedesse nel sistema circolatorio renale, in caso di aumento della pressione, si avrebbe una filtrazione eccessiva e moriremmo per disidratazione.



### Effetto della gravità sul sistema circolatorio

Se siamo in clinostatismo l'influenza della gravità è costante poiché il sistema è allo stesso livello di chi genera energia (cuore).

Se ci troviamo in ortostatismo dobbiamo considerare l'effetto sui vasi, che sono distendibili, della pressione idrostatica che dipende dalla densità del liquido, dalla gravità e dall'altezza della colonna di liquido:  $P_i = \rho gh$ .

Per ragionare in mmHg la  $P_i$  esercitata da una colonna d'acqua (= sangue) va moltiplicata per 0,74 ( $\rho_{H_2O}/\rho_{Hg} = 1/13,6$ ).

Il livello del cuore è detto livello di riferimento ( $P_0$ ): al di sopra la pressione, sia nel lato arterioso che venoso, tende a diminuire poiché  $h < 0$  ( $P = P_0 - \rho gh$ ), al di sotto tende ad aumentare perché  $h > 0$  ( $P = P_0 + \rho gh$ ) → sopra al livello del cuore (100 mmHg) la pressione sarà minore (fino a 40 mmHg) e sotto maggiore (fino a 170 mmHg).

Negli astronauti il viso si gonfia perché non siamo strutturati per difenderci da elevate pressioni verso l'alto, mentre possiamo attenuare gli effetti del gravare del sangue verso il basso.

La  $P_i$  non influenza il movimento del sangue poiché i valori pressori importanti per il flusso sono quelli generati dal cuore e ridotti dalle resistenze → i globuli rossi possono andare verso una pressione più alta (da 100 a 170) poiché i 90 mmHg in più dovuti all'altezza (pressione idrostatica) scaturiscono da una forza che spinge il liquido verso il basso.

Ma  $P_i$  è invece importante in 2 situazioni critiche: • verso l'alto può far scendere la pressione sotto i 40 mmHg → le arterie tenderebbero a chiudersi (vd. pressione critica di chiusura) → svenimento (non arriva sangue al cervello) → posizione clinostatica → scompare  $P_i$  → la pressione torna normale → i vasi si riaprono; • verso il basso, nelle vene, a una pressione di 10 mmHg si aggiungono i 90 mmHg dovuti alla  $P_i$  → dilatazione e il sangue tende a stagnare; per prevenire questo effetto le colonne di liquido (vasi venosi) sono interrotte da **valvole** → le colonnine reali che agiscono sono di pochi cm al fine di avere una pressione non superiore ai 20-25 mmHg.

#### Ridistribuzione del flusso

Il flusso di sangue, globale o di settori del nostro corpo, può variare in funzione delle necessità metaboliche. Tale variazione è possibile grazie alla variazione della gittata cardiaca o grazie alla redistribuzione del flusso (grazie a variazione delle R).

La quantità di sangue che va nei vari distretti dipende dalle R al flusso dei distretti stessi: se un distretto va incontro a vasodilatazione (es. muscoli sotto sforzo) ne risentirebbero gli altri distretti in parallelo poiché la pressione a monte diminuirebbe (perché la somma delle R ora sarebbe minore di quella iniziale) → si avrebbe una riduzione di flusso negli altri distretti; ma ciò in realtà non avviene, poiché i distretti che possono tollerare un minor flusso (muscolo, cute e digerente) vanno incontro a intensa vasocostrizione → la  $R_{tot}$ , e quindi la pressione a monte, rimane la stessa di quella iniziale e i distretti che non possono sopportare diminuzione di flusso (cervello, reni, coronarie) non hanno deficit.

→ Notiamo che, in condizioni non patologiche, dei tre valori fondamentali dell'emodinamica F e R possono variare, mentre la P resta costante: non possiamo infatti avere una pressione arteriosa minore di 100 mmHg (che sarebbe meglio per non affaticare il cuore e danneggiare i vasi) poiché è necessaria per spingere il carico di sangue nel cervello, per la funzione renale e per permettere la redistribuzione del flusso.

#### Situazione pressoria del sistema

Normalmente 5 l/min di sangue passano per ogni distretto; la pressione arteriosa, a motivo dell'effetto discontinuo dell'immissione di sangue nel sistema, è una pressione oscillatoria (sistolica e diastolica) e le oscillazioni diminuiscono progressivamente fino a non essere più presenti a livello dei capillari; i vasi polmonari offrono una resistenza minore al flusso → lavorano a un regime pressorio di 1/5 di quello del grande circolo.

## Pressione arteriosa

La pressione arteriosa assume valori abbastanza costanti (→ una volta misurata è un parametro confrontabile) grazie a meccanismi fisici, ad archi riflessi, a risposte ormonali e all'apparato urinario.

La pressione arteriosa dipende direttamente dalla gittata cardiaca, dal calibro delle arteriole ( $\Delta P = F \cdot R = GS \cdot RPT$ ), dalla volemia e inversamente dalla compliance vasale.

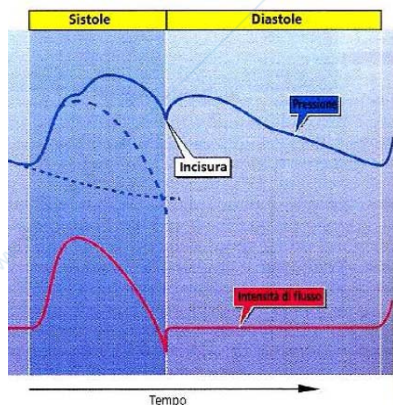
Il cuore ha un'attività pulsatoria: durante la contrazione ventricolare (**sistole**) il cuore immette in circolo 60-70 ml di sangue → nel territorio arterioso abbiamo per un attimo un aumento di volume poiché non tutto il sangue riesce a prendere la via delle arteriole → incremento pressorio → si produce una distensione delle pareti elastiche delle arterie → si accumula energia elastica; durante la **diastole** la tensione elastica accumulata spinge ulteriormente il sangue in periferia (ma anche indietro) → da un moto intermittente del sangue nelle arterie (in cui il sangue va avanti e indietro) si passa ad un moto continuo nelle arteriole e nei capillari.

Possiamo parlare di una pressione sistolica (massima), una pressione diastolica (minima), una pressione differenziale ( $P_s - P_d$ ) e una pressione media ( $P_a$ : quella effettivamente importante per il movimento del sangue).

In un soggetto giovane  $P_s = 120 \text{ mmHg}$ ,  $P_d = 80 \text{ mmHg}$  (→  $P_{diff} = 40 \text{ mmHg}$ ) e  $P_a = (P_s + 2P_d)/3 \approx 95 \text{ mmHg}$  (che tiene conto del fatto che nel tempo è più presente il valore diastolico).

Polso arterioso e polso di flusso

L'immissione discontinua del sangue nell'aorta determina un'oscillazione pressoria che si muove poi lungo il calibro dei vasi attraverso una legge elastica e con velocità di 4-10 m/s (4-5 aorta, 7 femorale, 10 tibiale perché man mano si riduce calibro e compliance e aumenta lo spessore della parete) → l'oscillazione nata in sistole si misura immediatamente al polso. Il sangue che genera tale oscillazione pressoria viaggia invece con velocità di 120 cm/s (max) → quando l'oscillazione è al polso il sangue sarà ancora in aorta.



Lo schema rappresenta ciò che fa la pressione arteriosa (blu) e ciò che fa il flusso (rosso): in sistole (valvole aperte) la pressione sale e poi gradualmente scende fino a un'incisura (**dicrota**), dovuta al reflusso di sangue che torna anche verso la valvola aortica, per poi aumentare e diminuire in diastole fino al minimo diastolico per il comportamento elastico del vaso (scende secondo una costante di tempo proporzionale alle resistenze e alla compliance ( $\tau = RC$ ) → maggiori sono meno scende rapidamente P): si crea un **polso di pressione (polso arterioso)**; in sistole il sangue è immesso in circolo (eiezione intermittente; crea **polso di flusso**) e all'inizio della

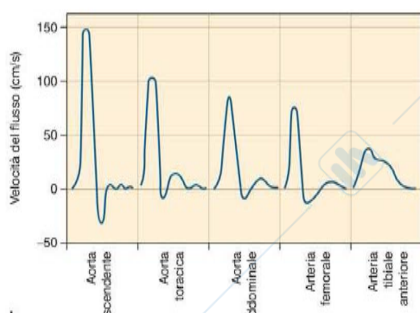
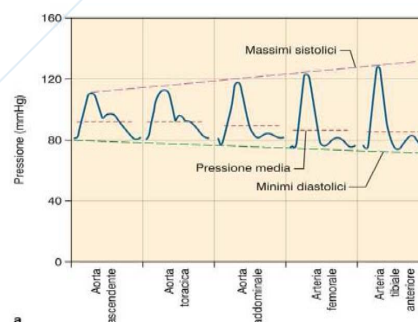
diastole può addirittura tornare verso la valvola aortica (reflusso perché in quel momento la pressione nel ventricolo è molto bassa), mentre in periodo diastolico non c'è più flusso.

Il polso arterioso è espressione della gittata sistolica e della compliance vasale. Maggiore è la distensione del vaso maggiore è la tensione elastica della parete che è frutto della presenza nella parete di fibre elastiche e collagene: se con acido formico abolissimo le fibre collagene avremmo solo fibre elastiche → grande compliance → il calibro può aumentare molto senza generare grande tensione (stessa curva tra 0-10 anni in cui dominano le fibre elastiche); se con la tripsina eliminassimo le fibre elastiche rimarrebbero le fibre collagene → piccola compliance → ad un piccolo aumentare del calibro corrisponde un grande aumento di tensione (stessa curva tra 80-100 anni in cui dominano le fibre collagene).

L'area normale di pressione sta tra 75 e 130, ma in tale variazione pressoria alle diverse età le arterie si dilatano in maniera diversa: dal 50 al 200% nei giovani e 20% negli anziani (perché più rigido).

Se troviamo aumentata la pressione sistolica dobbiamo pensare a un aumento della gittata sistolica o ad una diminuzione della compliance vasale; se troviamo un incremento della pressione diastolica dobbiamo pensare ad un aumento del ritorno elastico ( $\downarrow C$ ) e delle resistenze periferiche (es. vasocostrizione)  $\rightarrow$  sia  $P_s$  che  $P_d$  dipendono dalla compliance, ma la prima anche dalla gittata cardiaca e la seconda dalle resistenze (se  $\uparrow GS$  o  $\downarrow C \rightarrow \uparrow P_s$ ; se  $\uparrow RPT$  o  $\downarrow C \rightarrow \uparrow P_d$ ); la pressione differenziale aumenta all'aumentare della GS (a parità di C) o al diminuire della C (a parità di gittata sistolica).

I polsi di pressione e di flusso si modificano lungo l'albero arterioso: il polso pressorio (anche onda pressoria o sfigmica) da un'oscillazione unica diventa quasi una doppia oscillazione (separazione tra onda sistolica e diastolica: **onda dicrotica**) e diventa molto più ampia: si deforma poiché nel punto in cui un vaso si dicotomizza, a causa del cambio di dimensioni e rigidità (al diminuire del calibro del vaso, diminuisce la compliance (anche con l'età)  $\rightarrow \uparrow$  la velocità dell'oscillazione), si formano onde di riflessione



che andranno a coincidere temporalmente con quelle che stanno giungendo e a sovrapporsi ( $\uparrow$  ampiezza); l'onda retrograda viene riflessa dalla valvola aortica, ormai chiusa, e ritorna in periferia causando la seconda punta nel tratto diastolico del polso; il flusso cresce notevolmente all'inizio (aorta) e poi cala fino ad invertire (flusso retrogrado)  $\rightarrow$  onda di flusso, ma man mano (grazie a spinte elastiche) diventa sempre meno intermittente e intenso (per sottrazione di flusso).

### Registrazione del polso arterioso

Si può effettuare tramite l'ingresso con una sonda nel letto arterioso (metodo diretto) o tramite il metodo Riva-Rocci (metodo indiretto).

Il metodo Riva-Rocci prevede la generazione di una pressione esterna che va a contrastare quella interna del vaso: si gonfia il bracciale, posto intorno al braccio sinistro (arteria omerale), con una P superiore al valore della  $P_s$ . La P del bracciale ( $P_b$ ), leggibile sul manometro, si trasmette all'arteria, occludendola (blocco flusso  $\rightarrow$  nessun rumore). Contemporaneamente si posa un fonendoscopio sul decorso dell'arteria omerale, a valle del bracciale, in corrispondenza della piega del gomito e si inizia a sgonfiare lentamente il bracciale. Quando  $P_b$  scende poco sotto  $P_s$  (rimane maggiore di  $P_d$ ) si inizia a sentire un rumore breve e schioccante (massima), in coincidenza con ogni battito cardiaco (**rumore di Korotkow**) poiché l'arteria si apre (quando la P è maggiore di  $P_b$ ) e si richiude (quando minore). Il flusso di sangue attraversa il vaso ristretto (nella fase in cui è aperto)  $\rightarrow \uparrow$  velocità  $\rightarrow \uparrow N_R \rightarrow$  diventa turbolento a valle della stenosi ( $\uparrow r \rightarrow \uparrow N_R$ ), generando rumore, udibile con il fonendoscopio. Man mano che si riduce la  $P_b$ , il rumore diventa più prolungato, fino a trasformarsi in un fruscio continuo e flebile quando il valore di  $P_b$  è uguale alla  $P_d$  (minima). Quando  $P_b$  scende sotto  $P_d$ , l'arteria rimane sempre aperta  $\rightarrow$  la turbolenza cessa e i rumori scompaiono.

La pressione arteriosa che misuriamo varia in base a vari fattori; all'interno delle variazioni legate all'età abbiamo variazioni legate alla frequenza cardiaca (I ordine), alla frequenza respiratoria (P aumenta in fase inspiratoria; II ordine) e ad oscillazioni del SN autonomo

(alternanza simpatico e parasimpatico) nel ciclo circadiano e in misura minore ogni minuto (un aumento del tono del simpatico fa crescere la P arteriosa perché vasocostringe e aumenta la gittata cardiaca; III ordine) → i valori ottenuti vanno confrontati con valori misurati in condizioni simili.

Le misurazioni vanno fatte su pazienti stesi o seduti in maniera tale che il braccio sia allo stesso livello del cuore così da non far variare la P arteriosa a causa della P idrostatica.

Esiste anche un polso venoso o polso giugulare (vd. Cuore – Polso giugulare) poiché i vasi venosi in prossimità del cuore risentono dell'attività intermittente del cuore che in fase diastolica atriale aspira sangue dalle vene mentre in sistole chiude le valvole causando un aumento di P (nell'ordine di 4-5 cmH<sub>2</sub>O, no mmHg, poiché grande compliance → scarso aumento P).

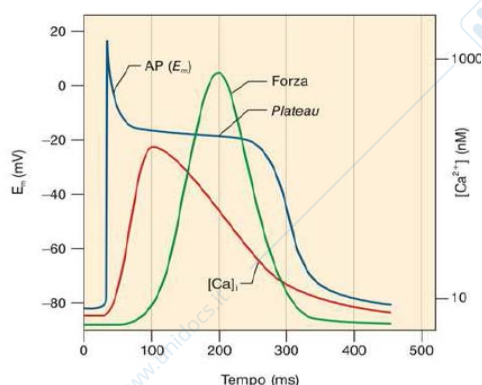
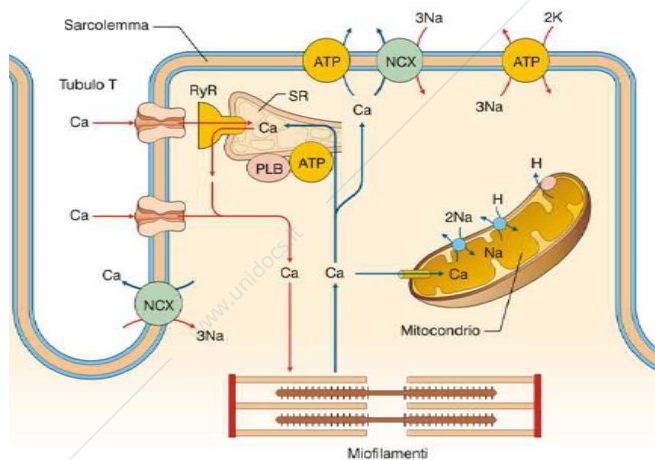
### Cuore: meccanica cardiaca

Il ventricolo destro ha una muscolatura a spirale che ne riduce il diametro verticale; il ventricolo sinistro ha sia una muscolatura circolare, che riduce il diametro trasversale, che una a spirale (utile quando si deve pompare più sangue), che riduce quello verticale.

La sistole cardiaca nel ventricolo sinistro, rispetto al destro, nasce prima e finisce dopo (dura di più) perché la pressione che deve generare è maggiore.

Perché il muscolo cardiaco si contraiga è necessario che i filamenti di actina e miosina siano attivati attraverso il legame col Ca<sup>2+</sup> per generare forza o accorciamento.

Il 10-50% della contrazione è dovuto all'entrata di Ca<sup>2+</sup> attraverso canali per il Ca<sup>2+</sup> voltaggio-dipendenti aperti dal pda che spazzola sulla superficie delle fibre cardiache; il 50-90% è dovuto all'uscita di Ca<sup>2+</sup> dal reticolo sarcoplasmatico in seguito al legame del Ca<sup>2+</sup> extracellulare ai recettori della rianodina (RyR); il Ca<sup>2+</sup> viene quindi ripompato nel reticolo o portato fuori dalla cellula da uno scambiatore Na<sup>+</sup>(3 dentro)/Ca<sup>2+</sup>(fuori) (NCX); il Na<sup>+</sup> esce quindi grazie alla pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>. I gangliosidi cardioattivi vanno a bloccare la pompa Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> → ↑ Na<sup>+</sup> intracellulare → non può uscire Ca<sup>2+</sup> → ↑ Ca<sup>2+</sup> intracellulare → si rafforza la contrazione del muscolo (farmaco utile se muscolo ipofunzionante). Il **fosfolambano** riduce l'attività della SERCA (ATP-asi adibita alla ricaptazione del calcio nel reticolo sarcoplasmatico).



Il pda della fibrocellula muscolare cardiaca (linea blu) è particolare poiché mantiene la cellula a lungo depolarizzata (200-300 ms) → entra Ca<sup>2+</sup> (linea rossa) → contrazione (linea verde). Il perdurare dell'eccitazione elettrica durante tutta la contrazione muscolare impedisce che le scosse muscolari si possano sommare.

**Effetto inotropo:** la variazione di Ca<sup>2+</sup> intracellulare modula la **forza di contrazione** del miocardio e la **contrattilità**, cioè la capacità della fibra di generare forza (indipendentemente da fattori esterni: regolazione

omeometrica) e dipende fondamentalmente dal numero e dalla velocità di formazione dei ponti tra actina e miosina.

Un effetto inotropo positivo è dato dalle catecolamine (noradrenalina e adrenalina) che causano un aumento di  $\text{Ca}^{2+}$  durante il pda e dai gangliosidi cardioattivi (es. digitale) che bloccano l'uscita di  $\text{Ca}^{2+}$  dalla cellula; un effetto inotropo negativo è dato dall'ACh che tramite il vago inibisce l'ingresso di  $\text{Ca}^{2+}$  nelle cellule muscolari atriali durante il pda e da farmaci  $\text{Ca}^{2+}$ -antagonisti che inibendo l'ingresso di  $\text{Ca}^{2+}$  diminuiscono la forza di contrazione cardiaca  $\rightarrow$   $\downarrow$  la gittata cardiaca  $\rightarrow$   $\downarrow$  pressione  $\rightarrow$  antipertensivi.

Il recettore  $\beta$  adrenergico lega sia adrenalina che noradrenalina e attiva una proteina G che attiva l'adenilato ciclasi (l'ACh è riconosciuta da un recettore muscarinico che inibisce la proteina G)  $\rightarrow$   $\uparrow$  cAMP  $\rightarrow$  attivazione cAMP-PK  $\rightarrow$  fosforila aprendo il canale ionico al  $\text{Ca}^{2+}$  (aumento permeabilità al  $\text{Ca}^{2+}$ ) e fosforila il fosfolambano bloccandone l'attività  $\rightarrow$   $\uparrow$  forza di contrazione (perché entra più  $\text{Ca}^{2+}$ ), ma  $\downarrow$  durata della contrazione (perché  $\text{Ca}^{2+}$  rimosso più velocemente)  $\rightarrow$  contrazione più efficace.

### Relazione tensione-lunghezza

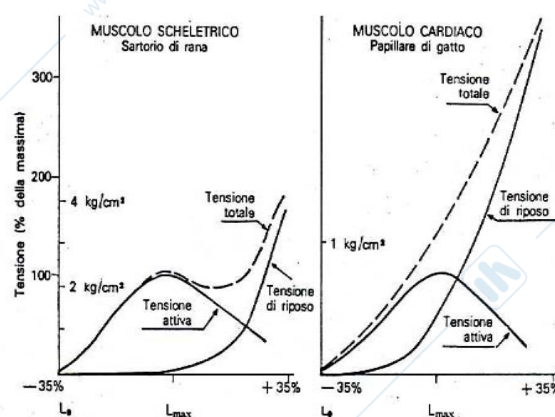
A parità di contrattilità la forza di contrazione cambia in funzione della lunghezza del muscolo; per il muscolo cardiaco è più corretto usare pressione e volume (regolazione eterometrica: modificazione della macchina contrattile).

Una fibra muscolare cardiaca è composta da elementi elastici e da elementi contrattili: ciò comporta che nel muscolo cardiaco non attivato un aumento di volume (allungamento fibre) genera un aumento di pressione dovuto alla tensione elastica delle fibre (tensione elastica passiva: precarico); quando il muscolo si contrae genera tensione anche la componente contrattile (tensione totale). Sottraendo le due curve si ottiene la curva che descrive la pressione dovuta alla sola attività contrattile cardiaca che aumenta all'aumentare del volume fino ad un valore massimo per poi ridursi (tensione contrattile attiva) poiché dipende dal grado di sovrapposizione tra i filamenti di actina e miosina che determina il numero di ponti trasversi che si possono effettivamente formare ( $L_{\text{max}} = L$  alla quale è max il numero dei cross bridges = lunghezza del sarcomero tra 1,35 e 2,25  $\mu\text{m}$ ).

Mentre per un muscolo scheletrico si ha un massimo di forza (totale) sviluppata ad una determinata lunghezza ( $L_{\text{max}}$ ) superata la quale la forza si riduce (poi riaumenta), nel muscolo cardiaco all'aumentare del volume la tensione totale tende sempre a salire. Ciò avviene perché le curve di tensione attiva e passiva si sommano in maniera diversa: la curva di tensione passiva nel muscolo cardiaco è spostata più a sinistra; inoltre a parità di sovrapposizione tra i miofilamenti, la relazione T-L è più ripida nel muscolo cardiaco, rispetto allo scheletrico.

Nel muscolo cardiaco la maggiore attivazione dell'apparato contrattile dipende, non solo dalla sovrapposizione dei miofilamenti, ma anche dall'aumento, con l'allungamento, della sensibilità della troponina al  $\text{Ca}^{2+}$  (man mano scopre più siti per il  $\text{Ca}^{2+}$ ). Così, a parità di  $\text{Ca}^{2+}$ , aumenta il numero dei ponti actina-miosina.

$\rightarrow$  Diversità del muscolo cardiaco: curva passiva spostata a sinistra ( $\rightarrow$  muscolo più rigido) e curva tensione attiva più ripida.

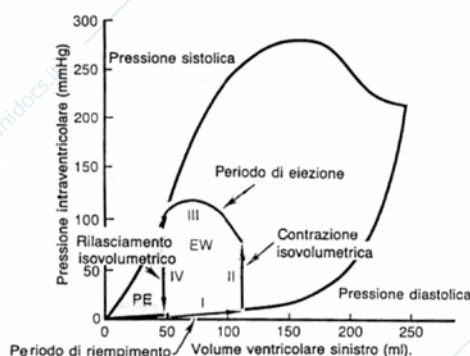


Una contrazione muscolare ha un'iniziale **fase isometrica** in cui la forza generata non è sufficiente a spostare il carico: i ponti actina-miosina si avvicinano e viene stirata la componente elastica; appena la forza sviluppata è superiore al carico applicato non si modifica più e le fibre iniziano ad accorciarsi (**fase isotonica**); l'accorciamento termina quando si

raggiunge la lunghezza alla quale la tensione massima generata è pari al carico (→ maggiore per carichi maggiori).

Le sostanze in grado di modificare la contrattilità causano un cambiamento della risposta: la noradrenalina causa un incremento della capacità di generare forza a pari lunghezza del muscolo (fase isometrica: curva più in alto) e un maggior accorciamento della fibra a pari tensione (fase isotonica: curva più a sinistra).

È la **legge di Frank-Starling** (o **legge del cuore**) che relaziona la lunghezza alla forza muscolare che nel cuore diventa una relazione pressione-volume: la forza di contrazione sviluppata dalle fibre cardiache durante la sistole, e quindi la quantità di sangue espulsa dal ventricolo, dipendono dalla lunghezza iniziale delle fibre, cioè dal **volume telediastolico** (VTD). Il volume telediastolico, che dipende dal ritorno venoso, determina così la gittata sistolica (permette un bilancio tra i due ventricoli).



A sinistra vediamo la curva, non fisiologica, che rappresenta il comportamento di pressione e volume (T-L) nel cuore. Si sta sempre all'interno di questi valori, ma non li si superano mai perché il pericardio limita il riempimento del cuore: un cuore isolato può raggiungere una pressione diastolica massimale (→ riempimento) di  $\approx 30$  mmHg, un cuore in situ  $\approx 12$  mmHg (limita danneggiamento a fibre e un lavoro cardiaco (vd. dopo) troppo intenso).

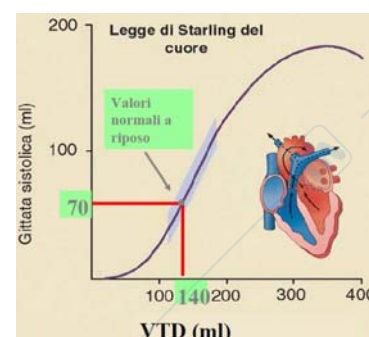
P e V cambiano durante il ciclo, ma saranno sempre comprese tra curva passiva e attiva.

All'inizio della **diastole isovolumetrica** la P scende fino a che la P negli atri è maggiore che nei ventricoli → le valvole atrio-ventricolari si aprono; durante la **diastole isotonica** si ha un graduale incremento del sangue nel ventricolo → aumento V e un po' P in funzione della quantità di sangue che entra e della rigidità della parete (ecco perché il ventricolo di sinistra fa salire la P un po' di più); durante la **sistole isovolumetrica** si ha la chiusura delle valvole atrio-ventricolari e inizia la contrazione →  $\uparrow$  P senza variazione di V fino al superamento del valore della pressione aortica/polmonare che causa l'apertura della valvola aortica/polmonare; durante la **sistole isotonica** il sangue viene pompato nel vaso →  $\downarrow$  V e varia un po' P in funzione della legge di Laplace fino alla chiusura della valvola aortica/polmonare.

Normalmente il nostro ventricolo viene riempito con  $\approx 120-140$  ml di sangue (volume telediastolico) cui corrisponde una gittata sistolica di  $\approx 70$  ml in funzione della forza (→ 70 ml rimangono dentro). Maggiore è il ritorno venoso → maggiore è il riempimento (es. sotto sforzo) → maggiore la forza → maggiore la GS.

Il volume telediastolico (ritorno venoso + riserva interna) è detto **precarico** (carico prima della sistole: 120-140 ml).

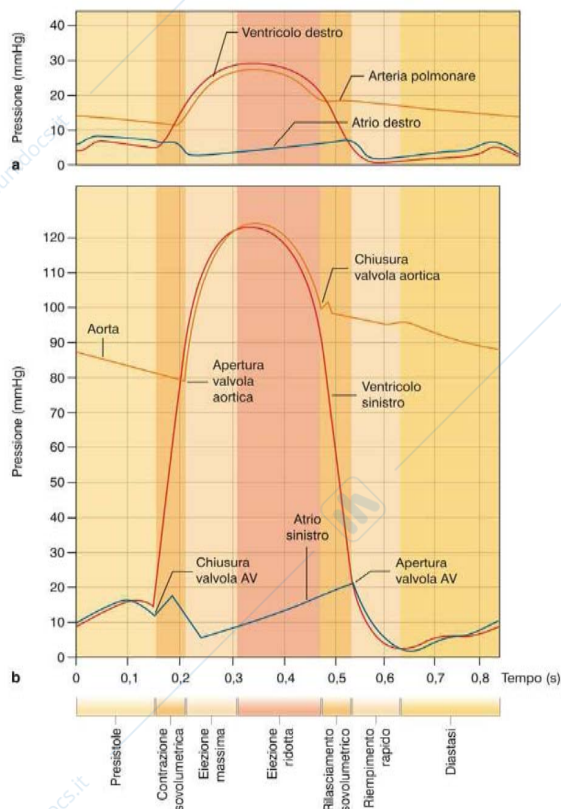
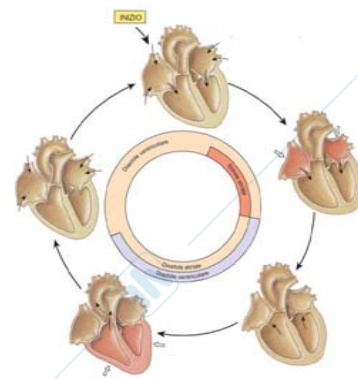
La contrazione cardiaca si sviluppa in condizioni isovolumetriche finché non viene raggiunta la T (pressione) sufficiente a vincere il carico applicato al cuore (**postcarico**), rappresentato dalla pressione arteriosa diastolica (80 mmHg; dipende da R periferiche). Una volta raggiunta questa T, la contrazione diventa isotonica ed è associata all'espulsione del sangue dal ventricolo.



### Ciclo cardiaco

È il susseguirsi dei fenomeni di sistole e diastole (contrazione e rilasciamento del muscolo per attivazione elettrica). Le valvole, che agiscono solo in funzione del delta pressorio, garantiscono che il sangue non torni indietro.

A una diastole ventricolare isovolumetrica (valvole semilunari chiuse) segue una diastole ventricolare isotonica durante la quale il sangue passa dall'atrio ( $P =$  pressione venosa) al ventricolo ( $P$  bassa) per un 65-70%; la sistole atriale perfeziona questo riempimento permettendo il passaggio del restante 25-30% (se si ha *fibrillazione atriale* il cuore funziona comunque) → il VTD raggiunge i 120-140 ml; quindi entra in contrazione il ventricolo → aumenta  $P$  (sistole isovolumetrica) → si chiudono le valvole atrio-ventricolari e quando supera la pressione in aorta/arteria polmonare (sistole isotonica) vi vengono immessi 70 ml di sangue (rimangono 70 ml con



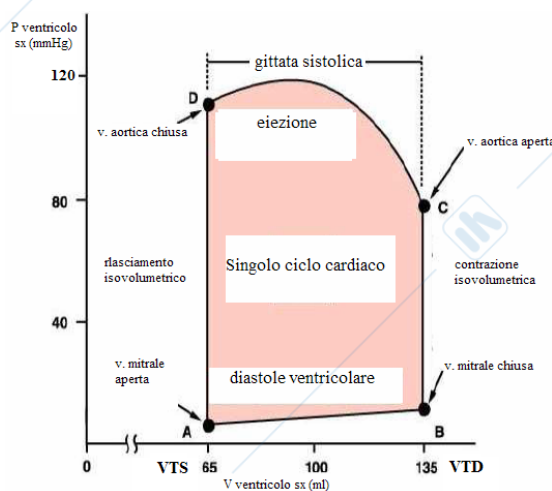
funzione di riserva funzionale: **volume telesistolico** o VTS); terminata la contrazione ricomincia la diastole.

Un ciclo cardiaco dura in media 800 ms (dipendentemente dalla frequenza): nel periodo diastolico (530 ms) il VTD varia tra 120 e 140 ml, la pressione telediastolica del ventricolo destro è 4 mmHg e quella del sinistro 9 mmHg (perché più spesso); nel periodo sistolico (270 ms) si ha la GS i cui valori vanno dai 70 ai 90 ml e comporta un VTS di 50-70 ml, la pressione sistolica del ventricolo sinistro va da 0 a 120 mmHg e quella del destro da 8 a 25 mmHg (più bassa perché non deve superare grandi resistenze periferiche).

La diastole dura di più perché è un fenomeno passivo che si verifica per gradienti pressori bassi e quando aumenta la frequenza è il periodo diastolico che subisce il maggiore effetto.

Andamento P-V nel ventricolo sinistro durante il ciclo cardiaco: BC: si ha la sistole isovolumetrica in cui aumenta la  $P$  interna (→

energia spesa per incrementare la  $P$ ), ma non cambia il  $V$ ; CD: quando  $P$  supera la pressione nell'aorta (80 mmHg) il sangue inizia ad uscire dal ventricolo (→ ↓  $V$ ) e la pressione continua ad aumentare per poi riscendere (sistole isotonica: si può chiamare così perché l'incremento pressorio è dovuto solo alla riduzione del volume → energia spesa solo per accorciare le fibre); DA: quando la  $P$  del ventricolo diventa minore di quella diastolica la valvola si chiude e inizia la diastole isovolumetrica; AB: la valvola mitrale si apre quando la pressione del ventricolo diventa minore di quella venosa (pressione giugulare) e inizia la diastole isotonica.



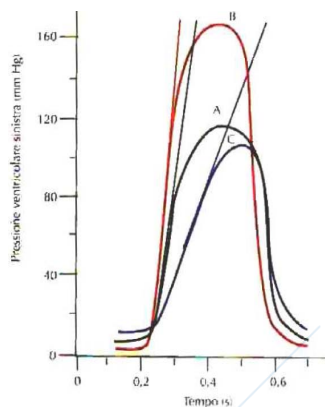
Asincronia tra cuore dx e sx: all'inizio della sistole le valvole mitralica (M) e poi tricuspide (T) si chiudono (I tono) e poco dopo si aprono in sequenza la valvola polmonare (P) e quella aortica (A) (sistole isovolumetrica: nel ventricolo destro inizia dopo e finisce prima → più

corta); quindi inizia la sistole isotonica che dura di meno nel ventricolo sinistro (perché deve espellere sangue con maggior energia (→ più veloce) e perché la pressione in aorta è maggiore che in polmonare (→ chiude prima la valvola aortica)); quando prima A e poi P si chiudono inizia la diastole isovolumetrica (80 ms) che dura di più nel ventricolo sinistro poiché deve estendersi una parete molto più spessa e termina quando si aprono T e poi M.

La diastole isotonica (450 ms) inizia quando la pressione atriale supera quella ventricolare facendo aprire M e T (protodiastole: 120 ms; scarso aumento di P perché il sangue entra occupando gli spazi presenti) e il sangue entra nel ventricolo (diastasi: 220 ms) anche per la contrazione dell'atrio (presistole: 110 ms).

La sistole isovolumetrica dura 50-60 ms e fa aumentare P fino a 80 (per l'aorta)/8 (per la polmonare) mmHg; dopo l'apertura di P e A inizia un'eiezione rapida (aumenta la P nell'aorta fino a 120-140 mmHg e 25 mmHg nel circolo polmonare) seguita da un'eiezione lenta fino alla chiusura di A e P (II tono). → A sx gli eventi isometrici iniziano prima e durano di più e quelli isotonici iniziano dopo e durano meno.

La percentuale del VTD espulsa con la GS prende il nome di **frazione di eiezione =  $(GS/V) \cdot 100 \approx 50-70\%$** ; utile per informarci sulla buona funzionalità contrattile perché rende la GS indipendente da V (importante perché aumenti di V modificherebbero la P).

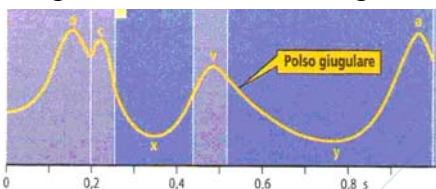


Possiamo valutare l'**efficacia contrattile** del ventricolo anche attraverso la sua velocità di contrazione in sistole isometrica (→ nessun effetto del postcarico): normalmente 1500 mmHg/s (rilevabile con un catetere che valuta quanto rapido sia l'incremento pressorio); valore non rilevabile facilmente quanto la frazione di eiezione. La pendenza della tangente della curva A rappresenta il valore normale, quella di B rappresenta il valore dell'efficacia di un cuore attivato dal simpatico, quella di C di un cuore ipodinamico.

L'efficacia contrattile del cuore può anche essere aumentata mediante l'aumento della frequenza cardiaca: l'attivazione ripetuta provoca un maggior accumulo di  $Ca^{2+}$  (**fenomeno della scala**).

### Polso giugulare

Il cuore con le sue oscillazioni genera un **polso giugulare**, delle onde venose positive (a, c, v) e negative (x, y). Poiché l'atrio non è separato dalle vene da valvole una sua contrazione genera un ↑ di P nel percorso venoso (onda a: atriale); durante la sistole isometrica l'aumento di P spinge i lembi valvolari atrio-ventricolari verso gli atri causando un'onda pressoria (onda c: si pensava dovuta alla pulsazione della carotide); in sistole isotonica il ventricolo si contrae avvicinando la base del cuore all'apice e ciò provoca un'amplificazione degli atri (onda x): questa è la principale forza che permette un buon ritorno venoso al cuore; l'accumulo di sangue venoso nell'atrio genera l'onda v e la sua fuoriuscita per andare verso la bassa pressione ventricolare causa un calo pressorio responsabile dell'onda y (flebogramma).

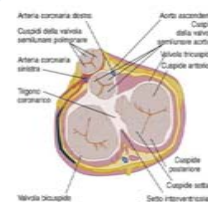


L'intervallo a-c indica quando si contrae l'atrio e quando si contrae il ventricolo: esprime il tempo di conduzione degli impulsi.

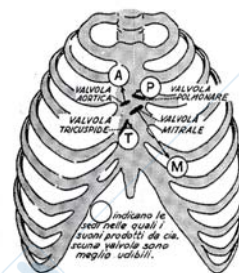
### Toni cardiaci

Attraverso l'auscultazione si può registrare l'attività acustica del cuore poiché la chiusura delle valvole genera turbolenza del sangue: il primo tono è causato dalla chiusura delle valvole atrio-ventricolari e, dopo la sistole ventricolare, il secondo dalla chiusura delle valvole arteriose.

Le valvole arteriose proiettano sulla parete toracica anteriore a livello della seconda costa e un po' a sinistra della linea mediosternale, le valvole atrio-



ventricolari più centralmente a livello della 4<sup>a</sup> -5<sup>a</sup> costa. I toni sono però auscultabili in punti diversi (focolai d'auscultazione): la valvola aortica nel 2° spazio intercostale dx, la valvola polmonare nel 2° spazio intercostale di sx, la valvola tricuspide nel 4°-5° spazio intercostale dx a livello parasternale, la valvola mitrale nel 5° spazio intercostale sx all'altezza della linea emiclavare.



Il **primo tono** coincide con l'inizio della sistole ventricolare, è basso e prolungato ("lubb") e presenta 3 componenti: 1) una vibrazione a bassa frequenza causata dalla contrazione stessa del muscolo; 2 e 3) due vibrazioni di maggior ampiezza dovute alla chiusura della valvola mitrale che precede quella della tricuspide (+ rigurgiti atriali). La durata media di questi suoni è di 0,15 s e l'analisi con la tecnica di Fourier ci dice che hanno una frequenza media di 25-45 Hz.

Il **secondo tono** coincide con la fine della sistole ventricolare, è breve ed acuto ("dup") ed è dovuto alle vibrazioni ad alta frequenza causate dalla chiusura delle valvole semilunari aortica e, poco dopo, polmonare. La durata media di questi suoni è 0,12 s e hanno una frequenza media di 50 Hz (perché valvole più rigide sottoposte a gradienti pressori elevati e mancano le basse frequenze causate dal muscolo).

Esistono anche un **terzo e quarto tono** che non riusciamo bene a sentire: il terzo è dovuto alla distensione delle valvole (tensione corde tendinee) causata dalla distensione della parete che si ha nella fase rapida di riempimento del ventricolo (in diastole isotonica), il quarto è dovuto alla turbolenza generata dalla sistole atriale (prima del primo tono).

Modifiche fisiologiche e non fisiologiche: in inspirazione si verifica uno sdoppiamento fisiologico del secondo tono poiché la riduzione della pressione nello spazio pleurico fa dilatare i vasi → ↓ R polmonari → ↓ P in arteria polmonare → ↓ la forza che va a chiudere la valvola polmonare → si chiude più tardi; quando c'è un'ipertensione arteriosa il cuore deve fare uno sforzo più prolungato per produrre energia sufficiente ad aprire le valvole per far uscire il sangue → la prima componente del secondo tono (valvola aortica) tende ad essere ritardata → va a coincidere col rumore della valvola polmonare; il terzo tono è potenziato nei bambini (parete toracica più sottile) sotto sforzo (↑ gittata → riempimento più rapido del ventricolo: galoppo ventricolare); il quarto tono aumenta quando il cuore diventa più rigido (es. *miocardio sclerosi*: ↓ compliance ventricolare) → il ventricolo si distende meno e il sangue per entrarvi deve essere forzato di più → l'atrio deve aumentare la forza di contrazione (galoppo atriale) → rumore più intenso; il quarto tono scompare in fibrillazione atriale.

### Ecocardiografia

Utilizza ultrasuoni che percorrono i tessuti e vengono riflessi con frequenze diverse da tessuti con densità differenti.

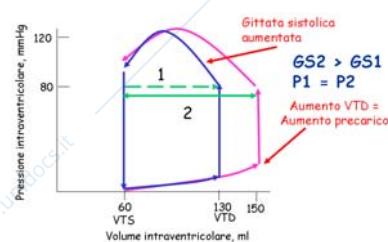
Dà informazioni sullo spessore delle pareti, sul movimento delle valvole cardiache e sul diametro delle cavità (→ permette di valutare la frazione di eiezione perché permette di misurare l'ampiezza del ventricolo in fase diastolica (VTD) e in fase sistolica (VTS)).

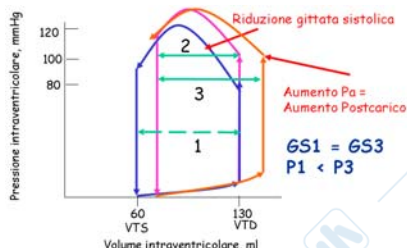
Con l'ecografia Doppler si può misurare la velocità del flusso (la frequenza dell'onda riflessa dal sangue in movimento varia con la sua velocità).

### Variazioni del ciclo cardiaco al variare di precarico e postcarico

Il cuore è in grado di correggere, entro certi limiti, variazioni di precarico (VTD) e di postcarico (pressione arteriosa) senza l'intervento del SN (→ modificazione eterometrica della forza cardiaca).

Adattamento al precarico: se ↑ il ritorno venoso (es. sforzo) → ↑ VTD (↑ distensione); il cuore entra in sistole e raggiunti gli 80 mmHg apre le valvole e fa uscire sangue con più forza





(perché più disteso) → ↑ GS, ma P rimane la stessa.

Adattamento al postcarico: se ↑ RPT → ↑ P arteriosa → le valvole arteriose si aprono più tardi → ↑ l'energia spesa in fase isovolumetrica → rimane meno energia per la contrazione isotonica → ↓ GS → ↑ VTS (rimane più sangue) cui si somma il ritorno venoso → ↑ VTD (↑ distensione) → ↑ energia → ↑ GS → alla fine ↑ P ma resta costante GS.

Possiamo far variare la GS anche attraverso una variazione omeometrica (vd. effetto inotropo); in presenza di NE la curva si sposta verso l'alto e a sinistra (diventa più capace di gettare dal punto di vista dinamico e di creare P dal punto di vista statico): se il cuore ha a disposizione più energia → si contrae di più → ↑ P a pari volume: importante perché in molte circostanze il cuore deve contrarsi per poter spingere più sangue indipendentemente dal ritorno venoso o dalla variazione pressoria.

### Lavoro cardiaco

Il cuore compie due lavori: uno statico per portare un certo volume a una certa pressione (sistole isometrica:  $L_{\text{statico}} = PV$ ) e uno dinamico per muovere il sangue (sistole isotonica:  $L_{\text{dinamico}} = \frac{1}{2} mv^2$ ).

Calcolo del lavoro cardiaco: considerando che  $1 \text{ mmHg} = 133 \text{ N/m}^2$  (Pascal) il  $L_s$  del ventricolo sinistro è dato dal prodotto della P media cui è sottoposto il sangue durante la spinta cardiaca ( $P_m = 110 \text{ mmHg} = 14630 \text{ N/m}^2$ ) per V (GS =  $70 \text{ ml} = 70 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3$ ) →  $L_{s(\text{sx})} = 1,024 \text{ Nm (Joule)}$ ; per il ventricolo destro la  $P_m = 15 \text{ mmHg} = 1995 \text{ N/m}^2$ , mentre il V rimane lo stesso →  $L_{s(\text{dx})} = 0,140 \text{ J}$ ; il  $L_d$  è uguale tra i due ventricoli poiché immettono la stessa quantità di sangue ed essendo  $m = 70 \text{ g} = 70 \cdot 10^{-3} \text{ kg}$  e  $v = 0,5 \text{ m/s}$  →  $L_d = 0,009 \text{ J}$ .

$L_{\text{tot}} = L_{s(\text{sx})} + L_{s(\text{dx})} + 2L_d = 1,182 \text{ J}$  → a riposo  $L_d \approx 1\%$  (sotto sforzo 15%) → il cuore spende energia soprattutto per generare pressione e soprattutto col ventricolo sinistro.

Fonti di energia: l'ATP consumato per fornire energia al miocardio, viene ricostituito mediante fosforilazione ossidativa a partire da diversi substrati energetici: 31% glucosio, 28% lattato, 34% acidi grassi liberi, 7% piruvato e corpi chetonici; durante l'esercizio fisico è usato per il 61% lattato. Il miocardio non è in grado di utilizzare, se non per tempi brevi, la glicolisi anaerobica. Il metabolismo miocardico dipende quindi da un'adeguata e continua fornitura di  $O_2$  da parte del circolo coronarico, la cui efficienza rappresenta un fattore critico. Una maggiore richiesta di  $O_2$  può essere soddisfatta solo da un maggiore flusso coronarico.

L'energia spesa per compiere il lavoro cardiaco si valuta misurando il **consumo di  $O_2$**  → in media 0,08-0,10 ml/g/min → un cuore di 300 g consuma 24-30 ml  $O_2$ /min.

Il **rendimento cardiaco = lavoro esterno/consumo di  $O_2$  = 15-40%**; se ↑ lavoro esterno (dinamico o volumetrico) → modesta variazione del consumo di  $O_2$  → rendimento elevato; se ↑ lavoro interno (statico o pressorio) → ↑ consumo di  $O_2$  in proporzione al lavoro compiuto → rendimento uguale o minore. Quindi la macchina cardiaca è più efficace nel muovere il sangue che nel creare pressione.

### Legge di Laplace nel cuore

Essendo il cuore una cavità la **legge di Laplace** diventa:  $P = 2Td/r$  → più ampia è la cavità maggiore deve essere la tensione di contrazione per raggiungere lo stesso valore pressorio → un cuore dilatato deve fare uno sforzo maggiore.

All'aumentare del postcarico (può essere stabile nel soggetto iperteso) il cuore compensa lavorando a dimensioni sempre maggiori → genera più P, ma ↑ T (sforzo) → ipertrofizza (↑ d → ↓ T) → il circolo coronarico diventa insufficiente ad esaurire le esigenze metaboliche del muscolo → ↑ rischio infarto e ischemia cardiaca.

Esempi di patologie dilatative sono: tutte le patologie delle valvole, ipertensione, cuore dell'atleta, insufficienza aortica.

### Cuore: attività elettrica cardiaca

Le variazioni pressorie del cuore sono dovute alla sua contrazione meccanica che è preceduta dalla sua attivazione elettrica.

La contrazione delle cellule degli atri e dei ventricoli deve essere coordinata e simultanea ed è innescata dal potenziale d'azione (pda) che insorge spontaneamente in porzioni di tessuto cardiaco modificato (varie regioni, ma domina quella a frequenza maggiore).

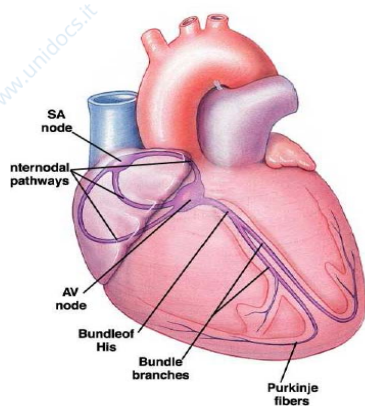
Il cuore è innervato dal sistema nervoso autonomo (simpatico e parasimpatico) che però ha solo la funzione di modulare, ma non generare, l'attività cardiaca.

Nel cuore si distinguono tre tipi di fibre muscolari: fibre del sistema specifico di eccitamento (**tessuto nodale**): dotate di autoeccitabilità, generano spontaneamente il pda; **fibre** del sistema specifico di **conduzione**: dotate di elevata velocità di conduzione, permettono la propagazione rapida del pda per garantire l'attivazione sequenziale delle varie parti del cuore (→ permettono attività coordinata); **fibre del miocardio da lavoro** (miocardio contrattile: atri e ventricoli): vengono attivate dal pda trasmesso dalle fibre muscolari vicine e si contraggono permettendo il lavoro meccanico di pompa.

Per assicurare il corretto funzionamento della pompa cardiaca, l'attivazione degli atri deve precedere quella dei ventricoli: il generatore del pda (pacemaker) è localizzato a livello atriale. Sia gli atri che i ventricoli, per essere efficaci, devono essere contratti in maniera sincrona: la propagazione rapida del pda da una cellula cardiaca all'altra è assicurata dalle gap junction (sinapsi elettriche: no membrana → no R), che permettono al miocardio di comportarsi come un sincizio funzionale. L'asincronia delle contrazioni è detta *fibrillazione* → se nel ventricolo: perdita della capacità di pompa.

Le gap junction permetterebbero all'impulso di propagarsi caoticamente, senza nessuna organizzazione spaziale nel tempo, se non ci fossero i sistemi di conduzione che danno la tempatura.

La velocità di conduzione del pda nelle varie parti del cuore, dipende dal diametro delle fibre e dall'intensità delle correnti depolarizzanti, a loro volta dipendenti dalle caratteristiche del pda (ampiezza e velocità di salita).



Il **nodo seno-atriale (NSA)** è il luogo in cui insorgono gli impulsi che rapidamente, attraverso fasci di conduzione detti **vie internodali**, attivano l'atrio e vanno ad attivare il **nodo atrio-ventricolare (NAV)**; quindi gli impulsi viaggiano e sono orientati nello spazio dal fascio di conduzione detto **fascio di His** e dalle sue branche che permettono la contrazione sincrona dei ventricoli.

Il generatore (**pacemaker**) primario del cuore è il NSA, perché possiede la frequenza di insorgenza del pda più elevata (70-80/min: **ritmo sinusale**; frequenza cardiaca normale); in condizioni normali, il nodo atrio-ventricolare (NAV), che ha

una frequenza intrinseca minore (40-60/min), non manifesta la sua eccitabilità, ma è attivato dal pda che si genera nel NSA. La sua funzione è quella di permettere il passaggio del pda dagli atri ai ventricoli, rallentandone la propagazione. Questo rallentamento è fondamentale per consentire alla contrazione atriale di completarsi, prima che inizi quella dei ventricoli.

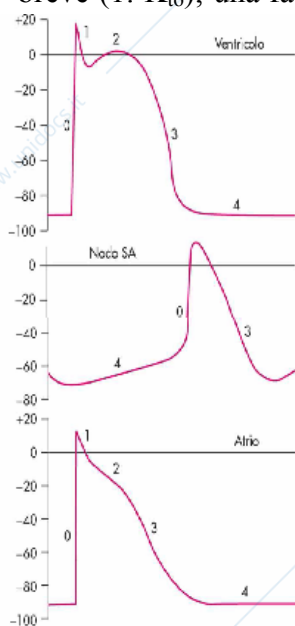
Il NAV può assumere il ruolo di pacemaker solo se: aumenta la sua frequenza intrinseca, viene depressa la ritmicità del NSA o viene interrotta la conduzione NSA → NAV; la frequenza cardiaca in questi casi diventa la frequenza del NAV (**ritmo nodale**).

Anche le cellule del fascio di His sono dotate di autoritmicità (frequenza 15-20/min). In condizioni in cui il ritmo cardiaco sia determinato dal fascio di His, si parla di **ritmo idioventricolare**.

Altre cellule (ad es. intorno allo sbocco delle vene polmonari) sono in grado di generare un ritmo, ma nella vita adulta perdono la loro capacità; se la riacquistano → fibrillazioni atriali.

Il tessuto nodale e quello di conduzione e contrattile hanno delle caratteristiche elettriche particolari: la generazione del pda nel primo è caratterizzata dal lento ingresso di  $\text{Ca}^{2+}$ , negli altri due c'è anche un rapido ingresso di  $\text{Na}^+$ .

I pda del tessuto di conduzione e contrattile sono caratterizzati da varie fasi: partendo da una fase di riposo stabile (-90 mV) si ha una rapida fase di depolarizzazione (0) dipendente fondamentalmente dall'entrata di  $\text{Na}^+$  (arriva a +20 mV); una fase di ripolarizzazione rapida e breve (1:  $\text{K}_{\text{to}}$ ); una fase di plateau (2:  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{K}_{\text{v}}$ ) causata dall'entrata di  $\text{Ca}^{2+}$  nella cellula che



prolunga la depolarizzazione e controbilanciata dall'uscita di  $\text{K}^+$ ; una fase di ripolarizzazione (4:  $\text{K}_{\text{ir}}$ ) che dipende fondamentalmente dalla fuoriuscita di  $\text{K}^+$ .

La durata del plateau dipende quindi dall'intensità delle correnti al  $\text{Ca}^{2+}$  e al  $\text{K}^+$  e varia tra le cellule atriali (più breve) e ventricolari, ma anche tra diverse cellule ventricolari (più lungo al setto e nei muscoli papillari e più breve alla base); inoltre il plateau dell'epicardio è più breve di quello dell'endocardio → diversi tempi di ripolarizzazione.

Un plateau più lungo significa avere un pda più lungo → ingresso di  $\text{Ca}^{2+}$  maggiore → contrazione più lunga.

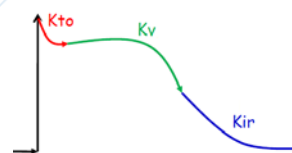
Nell'atrio, vicino allo sbocco della vena cava superiore c'è un raggruppamento di **cellule P** (pacemaker) che hanno la capacità di autoeccitarsi e vicino a queste ci sono **cellule T** (trasmissione) che le connettono con la restante muscolatura atriale. Le cellule T sono meno eccitabili → rallentano gli impulsi (solo gli impulsi sufficientemente intensi passano): la velocità di propagazione degli impulsi diventa  $\approx 0,02-0,1$  m/s.

Le cellule autoeccitabili hanno un pda diverso da quello delle altre cellule cardiache: il potenziale di riposo (-65 mV) è instabile poichè tende gradualmente a salire (4: potenziale pacemaker, depolarizzazione diastolica; è una fase lunga caratterizzata dalla  $\text{I}_{\text{f}}$  ( $\text{Na}^+$ ) e dall'inattivazione della  $\text{K}_{\text{ir}}$ ); quando  $\text{I}_{\text{f}}$  ha determinato una depolarizzazione critica (-40 mV) il  $\text{Ca}^{2+}$  di tipo L (*slow inward*) entra → il pda sale gradualmente (0: depolarizzazione lenta), poichè non dipende dal  $\text{Na}^+$ , ma dall'ingresso di  $\text{Ca}^{2+}$ ; quindi inizia ad uscire  $\text{K}_{\text{v}}$  → scende gradualmente il pda (3: ripolarizzazione  $\text{K}^+$ -dipendente).

### Correnti

- Corrente al  $\text{Na}^+$ : determinata da canali voltaggio-dipendenti che si aprono rapidamente grazie a feedback positivo → rapida depolarizzazione (importanti per refrattarietà). Questo potenziale non è influenzato da neurotrasmettitori né da ormoni, ma dipende dal potenziale di membrana: se si solleva, cioè va verso l'equilibrio (es. lesione cellulare o farmaco antiaritmico), il salto di potenziale è minore → il  $\text{Na}^+$  entra meno rapidamente → ↓ la pendenza (velocità di depolarizzazione) → ↓ velocità di conduzione.

- Correnti al  $\text{K}^+$ : sono 3 correnti uscenti dalla cellula provocate dall'apertura di canali al  $\text{K}^+$  che si aprono a voltaggi diversi e provocano ripolarizzazione: al raggiungimento di +20 mV (causato dal  $\text{Na}^+$ ) si ha l'apertura temporanea di canali  $\text{K}_{\text{to}}$  (*transient outward*: a +20 mV  $\text{K}^+$  tendono ad uscire per riportare al potenziale di riposo); durante l'entrata di  $\text{Ca}^{2+}$  (slow) si oppone una corrente  $\text{K}_{\text{v}}$  (*deleyed rectifier*: "ritardata" perché provocata dallo stesso impulso di  $\text{K}_{\text{to}}$ , ma agisce dopo): per un po' stanno all'equilibrio (→ si mantiene



il plateau), ma poi diviene dominante → ripolarizzazione; verso il potenziale di membrana si aprono i canali  $K_{ir}$  (*inward rectifier*: a questo potenziale ioni positivi tendono a rientrare data la differenza di carica, ma  $K^+$  compensa uscendo per via dell'alta concentrazione citoplasmatica → rettifica perché riporta al potenziale di riposo).

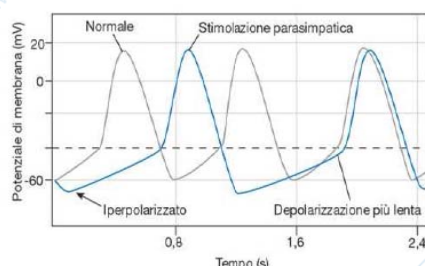
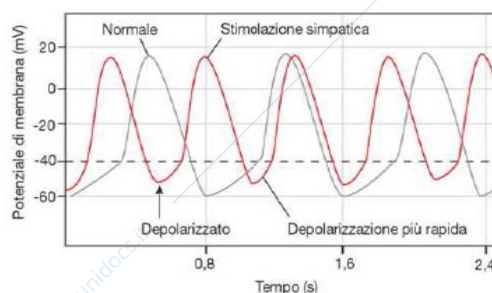
- Corrente al  $Ca^{2+}$  (slow): durante la depolarizzazione, a -40 mV, si aprono i canali per il  $Ca^{2+}$  che entra lentamente e quando entra  $K^+$  il potenziale si abbassa e i canali per il  $Ca^{2+}$  si chiudono (è un feedback positivo:  $\uparrow Ca^{2+} \rightarrow \uparrow$  voltaggio  $\rightarrow$  apertura canali al  $K^+ \rightarrow \downarrow$  voltaggio  $\rightarrow$  chiusura canali al  $Ca^{2+}$ ).

- Corrente pacemaker ( $I_f$ : funny current): corrente legata a ioni positivi (in particolare  $Na^+$ , ma da -55 mV si aprono anche canali al  $Ca^{2+}$ : corrente al  $Ca^{2+}$  di tipo T (transient)) che si evidenzia in cellule con capacità di pacemaker; ha un'attivazione lenta (tra -70 e -50 mV: valori che si raggiungono quando la cellula viene ripolarizzata); viene modulata da cAMP: se  $\uparrow$  cAMP si ha un'attivazione di  $I_f$  ad un voltaggio meno negativo (soglia più bassa → parte prima) e aumenta la pendenza.

cAMP aumenta anche la conduttanza al  $K^+ \rightarrow$  cresce polarizzazione, il potenziale di membrana tende ad essere più negativo → allontana il punto di eccitazione. Quindi cAMP per effetto del  $K^+$  dovrebbe ridurre l'attivazione delle correnti e, di contro, per effetto sulla  $I_f$ , facilitarle, ma l'effetto di un cambiamento del potenziale di membrana  $K^+$ -dipendente non determina alcuna azione sulla corrente (se si abbassa il potenziale di membrana la distanza tra il potenziale di membrana e il momento in cui si genera il pda cresce, ma contemporaneamente incrementa la pendenza della  $I_f$ ).

### Modulazione

Il simpatico determina un  $\uparrow$  della frequenza cardiaca (**effetto cronotropo positivo**),  $\uparrow$  eccitabilità (**effetto batmotropo positivo**),  $\uparrow$  contrattilità (**effetto inotropo positivo**) e la velocità di conduzione (**effetto dromotropo positivo**): la noradrenalina e l'arenalina legano i recettori  $\beta_1 \rightarrow$  proteina  $G_s \rightarrow$  attiva adenilato ciclasi  $\rightarrow \uparrow$  cAMP  $\rightarrow$   $\uparrow$  correnti al  $Na^+$  ( $I_f$ ) perché attivabili a potenziale di membrana più basso e ne aumentano la pendenza;  $\rightarrow$  attiva PKA  $\rightarrow$  fosforila i canali al  $Ca^{2+} \rightarrow \uparrow$  la corrente al  $Ca^{2+}$  (poiché abbassa soglia: si attiva prima);  $\uparrow$  e  $\uparrow$   $\rightarrow \uparrow$  eccitabilità e velocità di conduzione  $\rightarrow \uparrow$  frequenza.



Il parasimpatico (vago) determina un effetto cronotropo negativo, batmotropo negativo, dromotropo negativo e inotropo negativo (nell'atrio, poiché il vago non innerva il ventricolo): l'acetilcolina lega i recettori muscarinici  $M_2 \rightarrow$  proteina  $G_i \rightarrow \downarrow$  cAMP  $\rightarrow \downarrow$  corrente al  $Na^+$  ( $I_f$ ) e corrente al  $Ca^{2+}$ ;  $\rightarrow$  attiva specifici canali al  $K^+ \rightarrow$  diminuisce potenziale;  $\downarrow$  e  $\downarrow$   $\rightarrow \downarrow$  eccitabilità e velocità di conduzione  $\rightarrow \downarrow$  frequenza.

In caso di eccessiva stimolazione parasimpatica  $\rightarrow$  arresto cardiaco; in questi casi il cuore ha un meccanismo di difesa detto “**fuga dal vago**” che gli permette, tramite una progressiva desensibilizzazione dei recettori muscarinici per la prolungata stimolazione vagale, di recuperare il battito, ma poiché c'è stato un arresto cardiaco gli atri e i ventricoli sono più pieni  $\rightarrow \uparrow$  precarico  $\rightarrow$  la frequenza rimane comunque più bassa ma la GS è elevata.

Il NSA è sotto il controllo costante del sistema nervoso simpatico (tono simpatico) e parasimpatico (tono vagale), ma in condizioni fisiologiche il tono vagale prevale.

A motivo della riduzione del diametro delle fibre di conduzione, al tipo di pda lento ( $Ca^{2+}$ -dipendente) e al ridotto numero di gap junction, in alcuni punti del tessuto eccitabile

diminuisce la velocità di conduzione (**ritardo nodale**): fibre transizionali (0,3 impulsi/s) uniscono le vie internodali al NAV (0,16 impulsi/s) che a sua volta è unito al fascio di His tramite la porzione penetrante del fascio atrio-ventricolare (attraversa tessuto fibroso). Queste strutture sono sotto il controllo di simpatico, che facilita il passaggio (effetto dromotropo positivo), e parasimpatico, che inibisce il passaggio (effetto dromotropo negativo).

Il NAV presenta un periodo refrattario prolungato, che non permette il ritorno dell'eccitazione dei ventricoli verso gli atri.

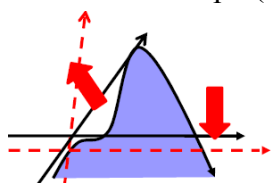
#### Il fascio di His

È attivato dal NAV e dopo un decorso subendocardico (a dx del setto interventricolare) si divide in una branca destra e una sinistra (a sua volta anteriore e posteriore) che vanno ad attivare le cellule del Purkinje (70-80  $\mu\text{m}$ ) che si estendono sulla superficie sottoendocardica.

#### Percorso del pda nel cuore

Gli impulsi nascono dal NSA a partire da un potenziale pacemaker e con una velocità di conduzione bassa (0,02-0,1 m/s); nelle fibre atriali la velocità aumenta fino a 0,5-1 m/s; a livello del NAV gli impulsi sono rallentati (0,05 m/s); nel fascio di His e nelle sue branche sale a 1-4 m/s per viaggiare nel tessuto contrattile ventricolare a 1 m/s.

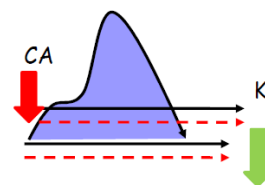
#### Effetto cronotropo (frequenza)



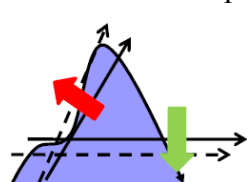
Il potenziale pacemaker sale nel tempo; se tramite il simpatico lo facciamo salire rapidamente ( $\uparrow$  pendenza) si raggiunge prima la soglia dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$   $\rightarrow$  si ha una risposta anticipata  $\rightarrow \uparrow$  frequenza. Inoltre la soglia ai canali del  $\text{Ca}^{2+}$  può essere abbassata (viene facilitato l'ingresso)  $\rightarrow$  risposta anticipata  $\rightarrow \uparrow$  frequenza. Dato l'aumento di frequenza, il potenziale successivo parte da un valore meno negativo (scende di meno)  $\rightarrow$  i canali si aprono prima.

#### Effetto batmotropo (eccitabilità)

Se il cuore aumenta/diminuisce l'eccitabilità diventa più/meno capace di rispondere ad uno stimolo. Ciò è legato allo spostamento della soglia: se la soglia di apertura dei canali al  $\text{Ca}^{2+}$  si abbassa il potenziale pacemaker la raggiunge prima; un incremento della corrente al  $\text{K}^+$  può invece abbassare il potenziale di membrana  $\rightarrow$  meno eccitabile perché il potenziale si allontana dalla soglia  $\rightarrow$  lo stimolo deve essere molto più intenso.



#### Effetto dromotropo (velocità di conduzione)



Se la corrente al  $\text{Ca}^{2+}$  è facilitata il potenziale sale meglio; un potenziale più intenso ha la possibilità di far sentire più a distanza i suoi effetti perché invade cellule successive molto di più. Se le cellule più distanti hanno una soglia più bassa inoltre vengono attivate prima. Questi due aspetti determinano un'accelerazione del passaggio del pda.

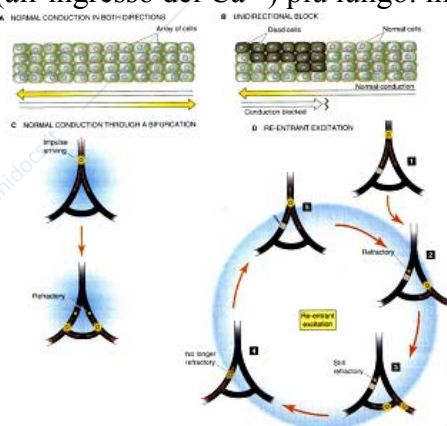
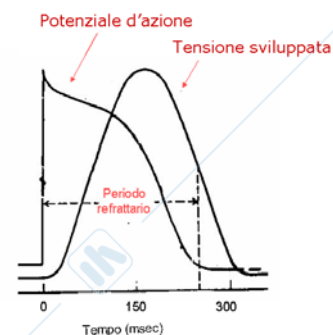
#### Periodo refrattario

Periodo di tempo, nelle fibre di lavoro, in cui la permeabilità dei canali al  $\text{Na}^+$  è bloccata impedendo l'insorgenza di altri eventi elettrici. Il periodo refrattario impedisce al segnale di tornare indietro e si sovrappone temporalmente alla maggior parte dell'evento meccanico  $\rightarrow$  impedisce che gli eventi meccanici possano sommarsi tra loro  $\rightarrow$  impedisce contrazione tetanica.

Distinguiamo un **periodo refrattario assoluto**, che va dall'inizio della fase di ripolarizzazione fino a  $\frac{3}{4}$  di essa, e un **periodo refrattario relativo** durante il quale uno stimolo più intenso riesce a riattivare i canali ionici che hanno cominciato a riaprirsi.

In realtà si distingue anche un **periodo refrattario effettivo** (assoluto + prima parte del relativo) in cui i canali, che cominciano a riaprirsi, permettono un ingresso di correnti positive che però è così modesto da generare una risposta elettrica delle singole cellule, ma non sufficiente da attivare altre fibre.

Nelle fibre lente (cellule autoeccitabili) si ha un periodo refrattario (all'ingresso del  $\text{Ca}^{2+}$ ) più lungo: importante per evitare attivazioni incongrue.



Si ha il **fenomeno del rientro** (alla base della *fibrillazione*) in caso di una diminuzione del periodo refrattario o di un danno con particolari caratteristiche del tessuto eccitabile: normalmente se un impulso sta scendendo verso il basso lungo una via muscolare attiva solo le cellule a valle per via della refrattarietà; se si ha un parziale blocco funzionale del sistema eccitabile (es. zona ischemica) l'impulso, scendendo, si ferma a livello del blocco perché perde potenza, ma continua nelle altre cellule in parallelo dalle quali poi lo stimolo riesce a risalire.

Inoltre se il periodo refrattario non è abbastanza lungo nel tempo da bloccare l'impulso di rientro questo passerà tornando a monte.

## ECG

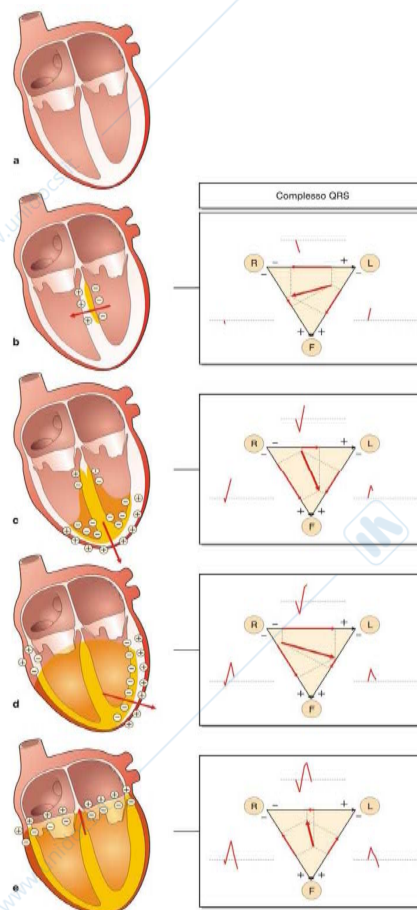
L'attività elettrica del cuore nel tempo è rilevabile tramite una registrazione incruenta della superficie del cuore detta **elettrocardiogramma**.

I cambiamenti di polarità delle cellule cardiache generano un campo elettrico all'esterno registrabile a distanza. Le variazioni istantanee della grandezza, direzione e verso di questo campo elettrico si riflettono in variazioni di potenziale registrabili in superficie.

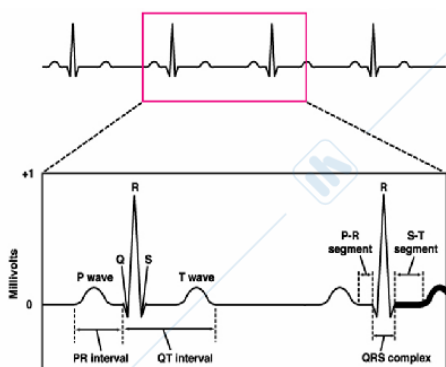
Sebbene le differenze di potenziale siano dell'ordine del mV è possibile registrarle perché molte cellule si attivano in modo sincrono ( $\rightarrow$  somma elettrica) e perché si ha un'omogeneità di attivazione (propagazione ordinata  $\rightarrow$  i campi elettrici non si disturbano); ciò è possibile grazie ai fasci di conduzione.

L'ampiezza del campo elettrico dipende dal numero delle cellule attivate e dal loro sincronismo; la direzione dipende dall'orientamento spaziale delle variazioni elettriche; il verso dipende dal segno dell'evento elettrico (depolarizzazione: + /ripolarizzazione: -). Con queste variabili possiamo costruire dei vettori.

Gli impulsi partono dal NSA e in una prima fase (depolarizzazione atri) si spostano verso sx; in una seconda fase si ha la depolarizzazione del setto con spostamento verso dx; infine si ha la depolarizzazione del ventricolo con gli impulsi registrabili che vanno prima in



basso a sx verso l'apice, quindi risalgono verso sx e in prossimità della base del cuore tornano verso dx. Questi cambiamenti di direzione orientano le diverse onde elettrocardiografiche.



L'ECG normale presenta una serie di **onde** positive e negative dette P, Q, R, S e T che si ripetono nel tempo.

La distanza tra due onde è detta **tratto** o **segmento**. Rappresenta un periodo in cui non si registrano differenze di potenziale: PQ e ST.

I periodi che comprendono tratti e onde sono definiti **intervalli**: intervallo PQ o PR (poiché Q spesso è poco visibile) e QT.

L'**onda P** (0,07-0,12 s) corrisponde alla depolarizzazione degli atri (prima parte corrisponde all'atrio dx e seconda sx: se si ha ipertrofia dell'atrio

dx → prima parte più lunga → le onde si sommano: onda più ampia; se ipertrofia atrio sx: onda più lunga), il **complesso QRS** (0,06-0,10 s) corrisponde alla depolarizzazione dei ventricoli (setto, apice e base), l'**onda T** (0,18-0,20 s) corrisponde alla ripolarizzazione del ventricolo. La ripolarizzazione dell'atrio non è visibile perché è un evento piccolo e gli si sovrappone temporalmente il complesso QRS che lo maschera. L'altezza delle onde (mV) quantifica la quantità elettrica registrata.

Il **segmento PQ** (fine dell'onda P - inizio del complesso QRS) è il periodo in cui gli atri sono totalmente depolarizzati; il **segmento ST** (fine onda S - inizio onda T: 0,30-0,34 s) è il periodo in cui i ventricoli sono totalmente depolarizzati.

L'**intervallo PQ** (inizio P - inizio Q: 0,12-0,20 s) è il tempo di conduzione atrio-ventricolare (passaggio attraverso NAV: attivazione di poche cellule e in maniera non sincrona → nessuna registrazione); **intervallo QT** (inizio Q - fine T: 0,40-0,42 s) è il tempo di depolarizzazione e ripolarizzazione ventricolare. L'intervallo RR (0,8-0,9 s) corrisponde ad un ciclo cardiaco.

La ripolarizzazione non rispetta i tempi della depolarizzazione: nell'atrio le prime cellule a ripolarizzarsi sono quelle del NSA, nel ventricolo le prime cellule che si depolarizzano sono invece le ultime a ripolarizzarsi (grazie alla diversa distribuzione dei canali  $K_v$  → modifica plateau) e, inoltre, tendono a ripolarizzarsi prima le cellule dell'epicardio rispetto a quelle dell'endocardio.

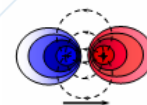
I potenziali generati dal cuore producono campi elettrici che, data l'alta conducibilità dei liquidi fisiologici che circondano il cuore, possiamo registrare in superficie, sebbene la cute sia poco conducibile (si usano sostanze che fanno diminuire questa resistenza).

La perdita di potenziale dipende dal quadrato della distanza nel torace (conduttore sferico) → rarefazione campo elettrico, mentre è irrilevante tra spalla e polso (poiché il braccio viene considerato come armature di un condensatore).

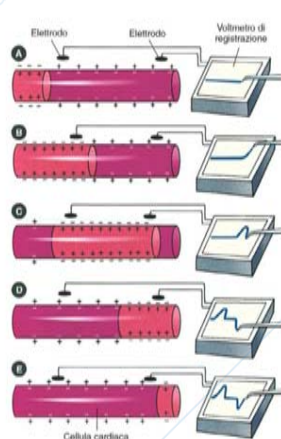
Durante la depolarizzazione fuori dalla cellula si ha una perdita di cariche positive (poiché vi entrano) → oscillazione negativa; durante il plateau non varia il potenziale → non si vede niente; durante la ripolarizzazione le cariche positive escono → oscillazione positiva (→ l'elettrodo legge il cambiamento dell'attività).

La propagazione dell'eccitazione è vedibile come un dipolo mobile il cui polo positivo sono le cellule a riposo e il polo negativo quelle depolarizzate.

Il campo elettrico di un dipolo si organizza con una direzione, un verso e un'intensità → si può rappresentare con un vettore che ci dà un'idea di come si muove il fronte d'onda.



Quando due elettrodi di segno opposto registrano l'attività di una fibra a riposo non si registra differenza di potenziale; quando l'elettrodo negativo sente la depolarizzazione si ha un'oscillazione che per convenzione è positiva; quando la depolarizzazione invade anche

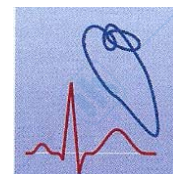


l'altro elettrodo il tracciato ritorna sull'isoelettrica; quando solo l'elettrodo positivo legge una negatività l'oscillazione si ha verso il basso.

Quando la direzione del dipolo è verso l'elettrodo registrante la direzione del vettore dipolare va verso l'elettrodo → si sente la positività → onda positiva. Durante il plateau non si ha differenza di potenziale → l'elettrodo non legge nulla. Quando si ha la ripolarizzazione, poiché ha verso opposto all'elettrodo (procede verso le prime cellule che si sono depolarizzate), l'elettrodo registra comunque positività → onda positiva. → Ecco perché nell'ECG si hanno sia onde di depolarizzazione che di ripolarizzazione positive (Q e S sono negative per via della direzione); però la depolarizzazione (QRS), che viaggia col fascio di His, è un evento molto più rapido e sincrono, mentre la ripolarizzazione (T) segue le cinetiche dei canali al  $K^+$ .

Se poniamo in un campo elettrico due elettrodi la cui congiungente (linea di derivazione) è parallela al vettore campo elettrico (orientamento del dipolo) si ha una registrazione massima; se perpendicolare la registrazione è nulla (perché gli elettrodi finiscono sulle linee isoelettriche) → l'ampiezza e la direzione delle deflessioni dell'ECG risultano dall'ampiezza del vettore e dalla sua proiezione sulla linea di derivazione → a seconda di come poniamo gli elettrodi vediamo onde diverse e possiamo ricostruire la posizione del cuore.

→ L'ampiezza dell'onda registrata è determinata dal numero di fibre muscolari attivate, dalla loro sincronicità e dalla direzione del campo elettrico. Spesso in elettrocardiografia si utilizza un tracciato detto **vettorcardiogramma** che rappresenta il percorso delle punte dei vettori dall'inizio dell'eccitamento fino all'istante considerato.

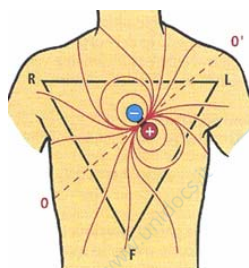


Per risalire dalle onde elettrocardiografiche ai vettori corrispondenti necessitiamo di almeno due derivazioni, poiché se ne avessimo solo una la stessa proiezione potrebbe corrispondere a più vettori.

L'ECG ha diverse tecniche di registrazione: **registrazioni bipolari** (si usano due elettrodi) e **registrazioni unipolari** (uno solo elettrodo che si confronta con l'elettrodo neutro) che danno una visione d'insieme e **registrazioni precordiali** i cui elettrodi osservano aree discrete del cuore.

Einthoven ci ha insegnato dei postulati tenendo conto dei quali si può analizzare l'attività cardiaca in modo corretto: il torace è un conduttore sferico omogeneo con al centro il cuore da cui si generano le forze elettriche; questo campo elettrico è rappresentabile da un vettore; i punti di osservazione per lo studio dell'attività cardiaca (determinazione vettore) devono essere equidistanti e giacenti sullo stesso piano: 3 punti (spalla dx, spalla sx, inguine) che sono i vertici di un triangolo equilatero (**triangolo di Einthoven**: anche se non è effettivamente equilatero, in termini quantitativi è irrilevante).

Le congiungenti dei punti di Einthoven sono dette **derivazioni bipolari degli arti**: nella prima derivazione bipolare (**DI**) il braccio/spalla sx ha l'elettrodo positivo e il dx negativo (→ l'onda va verso l'alto se le cariche positive vanno verso il braccio sx); nella seconda derivazione (**DII**) l'elettrodo positivo sta all'inguine/gamba, il negativo al braccio/spalla dx; nella terza derivazione (**DIII**) l'elettrodo positivo sta all'inguine/gamba e il negativo alla spalla sx (→ l'onda va verso l'alto se le cariche positive vanno verso l'inguine).

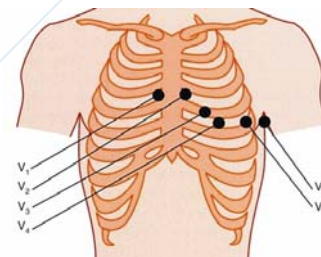


Lo strumento e il corpo devono essere messi a terra (devono essere allo stesso potenziale) e si fa correre la carta a 25 mm/s.

**Legge di Einthoven**: stabilisce che ad ogni istante la somma algebrica

dei potenziali registrati nelle 3 derivazioni è pari a 0 → se le registrazioni di due delle tre derivazioni bipolari sono noti il terzo può essere matematicamente determinato: **DI-DII+DIII = 0** (la seconda derivazione viene sottratta perché gli elettrodi sono rovesciati rispetto agli altri; es.  $V_L = 0,3 \text{ mV}$ ;  $V_R = -0,2 \text{ mV}$ ;  $V_F = 1 \text{ mV}$  →  $DI = V_L - V_R = 0,5 \text{ mV}$ ;  $DII = V_F - V_R = 1,2 \text{ mV}$ ;  $DIII = V_F - V_L = 0,7 \text{ mV}$  →  $DII = DI + DIII = 0,5 \text{ mV} + 0,7 \text{ mV} = 1,2 \text{ mV}$ ).

Le registrazioni unipolari si effettuano mettendo un elettrodo nel punto di cui mi interessa il potenziale che ottengo confrontando la registrazione con il potenziale neutro (terra: somma dei tre elettrodi): osserva il fenomeno da un punto solo, non da una linea di derivazione (dove uno stesso fenomeno può essere dovuto al fatto che è diventato più positivo il positivo o più negativo il negativo), e i voltaggi sono più bassi (poiché con le bipolari sono dati da una differenza). Per aumentare il voltaggio si usano le **derivazioni unipolari aumentate degli arti di Goldberger** in cui l'elettrodo non è confrontato con la neutralità, ma con due elettrodi: un arto è connesso all'elettrodo positivo e gli altri due al negativo (aVR, aVL e aVF; es.  $aVR = V_R - ((V_L + V_F)/2)$ ). Le **derivazioni precordiali di Wilson** ( $V_{1-6}$ ) permettono un'analisi dettagliata dell'attivazione delle varie parti del cuore.



Risalire dall'attività elettrica al vettore

Valutiamo l'ampiezza dell'onda (mV) rilevata dalla DI e partendo da metà di DI (0 elettrico), se l'onda è positiva/negativa si va verso il braccio di sx/dx (potenziale positivo/negativo) di tot mV misurati. Lo stesso si fa per DII o DIII. Quindi si proiettano verso il centro del triangolo di Einthoven gli zeri e parallelamente a questi segmenti si fanno partire due linee dai mV registrati dalle due derivazioni che si incrociano in un punto: il vettore cercato è la congiungente del centro del triangolo a questo nuovo punto individuato. Si può fare il controllo tramite la derivazione non usata.

Grazie a ciò possiamo valutare, considerando l'ampiezza del complesso QRS (somma delle tre onde), l'orientamento del vettore elettrico ventricolare (asse elettrico cardiaco: collocazione spaziale dell'attività elettrica globale del cuore), che dà un'indicazione sulla direzione media di attivazione dei ventricoli e sul potenziale medio generato dai ventricoli.

In condizioni normali: asse elettrico cardiaco è compreso tra  $0^\circ$  e  $90^\circ$ - $110^\circ$  (media  $60^\circ$ ). Deviazioni nell'ambito normale sono legate alla posizione anatomica del cuore, che può variare da soggetto a soggetto (es. brevilineo/longilineo); deviazioni a sx o a dx dai valori normali possono indicare alterazioni della propagazione dell'eccitamento, quali si verificano in caso di ipertrofia di un ventricolo (es. per aumento postcarico) o blocchi di branca.

Rilevazioni

Nella diagnostica cardiaca l'ECG permette di rilevare alterazioni nell'eccitamento che a loro volta possono essere causa o conseguenza di disturbi della funzionalità cardiaca. Le informazioni che si ricavano sono relative a: frequenza, origine dell'attività elettrica, aritmie (aritmie sinusali, extrasistolie, flutter, fibrillazioni), alterazioni della conduzione, alterazioni della propagazione, indicazioni di insufficiente circolazione coronarica, indicazioni circa la localizzazione e il decorso di un infarto al miocardio.

Un aumento dell'onda Q indica un infarto del ventricolo di sx poiché si registra la depolarizzazione del ventricolo dx (correnti verso dx → onda negativa); il segmento ST può essere sopra/sottoslivellato poiché alcune cellule, in caso di ischemia (ipossia: mancanza di  $O_2$ ), rimangono più depolarizzate mentre altre sono al plateau → si crea un dipolo; il QRS può diventare più largo e seghettato (cambio di direzione) qualora il passaggio dell'eccitazione attraverso le vie di conduzione del fascio di His è interrotto → l'attivazione scivola nelle

cellule di lavoro vicine per rientrare dopo il blocco nel fascio di His; una seghettatura dopo la R rappresenta un blocco della branca sx, una prima un blocco della branca dx.

Aritmie: l'aumento dell'intervallo PR indica un aumento del tempo di conduzione atrio-ventricolare e, se troppo lungo, l'onda P può non riuscire ad evocare l'onda R prima dell'arrivo della successiva onda P (→ sarà visibile l'onda negativa di ripolarizzazione atriale). Nella fibrillazione atriale non è più individuabile l'onda P → il ventricolo di sx coglie l'eccitazione casualmente → alterazione ritmo. Nella fibrillazione ventricolare l'ECG è completamente alterato e le contrazioni sono inefficienti.

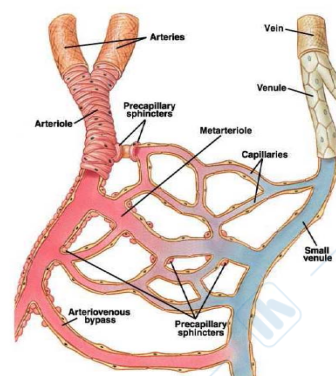
## Circolo capillare

Il circolo capillare è il luogo dove avvengono gli scambi; ha una sezione trasversa molto ampia → riduzione notevole della velocità con cui il sangue passa.

Nel nostro corpo ci sono 40 miliardi di capillari per una superficie di scambio di 1000 m<sup>2</sup>; i capillari sono però normalmente abbastanza chiusi → a riposo ci sono 10 miliardi di capillari funzionanti → la superficie di scambio si riduce a 300 m<sup>2</sup>.

La densità capillare e la superficie di scambio variano da organo ad organo: cervello (500 cm<sup>2</sup>/g), muscolo scheletrico (100 cm<sup>2</sup>/g), tessuto adiposo (10 cm<sup>2</sup>/g).

Normalmente dalle arteriole, provviste di parete muscolare, si diramano in parallelo i capillari, vasi di 7 μm di diametro che le uniscono alle venule; spesso arteriola e venula sono collegate da un canale preferenziale (**metarteriola**), che normalmente rimane aperto, mentre gli altri in parallelo si possono chiudere; infatti all'ingresso dei capillari esistono degli sfinteri precapillari che possono modificare l'ampiezza dei circoli collaterali.



## Permeabilità

I capillari sono caratterizzati da una membrana basale su cui poggiano cellule endoteliali che possono presentare un diverso grado di fenestrazioni: **capillari continui** (cardiaco, scheletrico, cutaneo, connettivo, adiposo, polmonare): fessure intercellulari di 4-5 nm → elevata permeabilità acqua e soluti, scarsa alle proteine; **capillari fenestrati** (glomeruli renali, ghiandole esocrine ed endocrine, mucosa intestinale, corpi ciliati e coroidei): presentano pori intracellulari (50-60 nm) → elevata permeabilità ad acqua e soluti, relativamente bassa alle proteine; **capillari discontinui** (fegato, milza e midollo osseo) con fessure intra ed intercellulari fino a 1 μm → permeabilità elevata a proteine e grosse molecole; **capillari cerebrali**: endotelio continuo con giunzioni strette (barriera ematoencefalica) → impermeabile a tutte le sostanze idrosolubili.

Gli scambi di sostanze tra capillare ed interstizio possono avvenire attraverso due meccanismi: diffusione secondo gradiente (ruolo fondamentale; dovuto alla sottile parete dei capillari) e filtrazione (ruolo secondario; dovuto alla pressione presente nei vasi).

## Diffusione

La **legge di Fick** ci dice che la velocità di diffusione è direttamente proporzionale al coefficiente di diffusione ( $D = 1/\sqrt{PM}$ ), alla superficie di scambio e al gradiente di concentrazione sulla distanza:  $V = D \cdot A \cdot \Delta C / \Delta x$ .

È importante che gli scambi avvengano entro il tempo necessario per il tragitto tra capillare arteriolare a capillare venoso: le sostanze liposolubili (come O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>) vanno all'equilibrio quasi subito (entro 1/3 del tragitto) potendo attraversare le membrane → scambio limitato

dalla perfusione: se arriva poco sangue nell'unità di tempo poche sostanze passeranno; le sostanze idrosolubili, potendo passare solo attraverso pori e fessure (→ dipende dal tipo di capillare), hanno difficoltà ad andare all'equilibrio → scambio limitato dalla diffusione.

### Filtrazione e riassorbimento

Dal punto di vista funzionale poco rilevante, ma sue alterazioni portano a edema. Normalmente il liquido esce dal lato arteriolare del capillare e rientra dal lato venoso; ciò è imposto dai gradienti pressori.

A livello capillare esistono forze (pressioni) che favoriscono il movimento di liquido dal vaso all'interstizio (filtrazione) e forze che facilitano il movimento in senso opposto (riassorbimento). L'**equazione di Starling** mette a confronto queste forze. Dal prevalere delle une o delle altre dipende se il liquido viene filtrato o riassorbito.

Le forze che favoriscono la filtrazione sono la pressione capillare ( $P_c$ : è la pressione idrostatica diminuita in funzione delle resistenze arteriolari) che spinge fuori il liquido e la pressione oncotica (o colloidale-osmotica) interstiziale che chiama fuori il liquido ( $\pi_i$ , dovuta a concentrazione interstiziale delle proteine); le forze che favoriscono il riassorbimento sono la  $P$  idrostatica dell'interstizio ( $P_i$ ) e la pressione oncotica capillare ( $\pi_c$ , dovuta a concentrazione plasmatica delle proteine: di 7 g/100 ml 4 g sono albumine, 2 g globuline e 0,5 g fibrinogeno):

$$P_f = (P_c + \pi_i) - (P_i + \pi_c).$$

All'estremità arteriolare  $P_c = 28-30$  mmHg,  $\pi_c = 28$  mmHg,  $\pi_i = 8$  mmHg e  $P_i = -3$  mmHg; all'estremità venulare  $P_c = 10$  mmHg,  $\pi_c = 28$  mmHg,  $\pi_i = 8$  mmHg e  $P_i = -3$  mmHg.

Nel lato arterioso prevale la filtrazione e nel lato venoso il riassorbimento: all'estremo arterioso  $P = (28-30 + 8) - (-3 + 28) = 11-13$  mmHg (filtrazione); all'estremo venoso  $P = (10 + 8) - (-3 + 28) = -7$  mmHg (riassorbimento). Di fatto però i fenomeni avvengono durante tutto il capillare → serve un valore medio →  $P_{c \text{ media}} = 17,3$  mmHg → la pressione netta risultante sarà:  $P = (17,3 + 8) - (-3 + 28) = 0,3$  mmHg → la filtrazione supera il riassorbimento → necessitiamo del sistema linfatico.

Nei distretti arteriosi dei capillari viene filtrato circa lo 0,5% del volume plasmatico in transito (14 ml/min, 20 l/die) e di questo nel distretto venoso viene riassorbito soltanto il 90%, il restante 10% ( $\approx 2$  l/die) viene drenato dallo spazio interstiziale attraverso i vasi linfatici → filtrazione netta di 2 ml/min.

**Coefficiente di filtrazione:** indica il prodotto tra la conduttanza idraulica della parete capillare e la superficie di scambio (ci dà un'idea di quanto viene filtrata la sostanza). È basso nel cervello e nel muscolo, alto nell'intestino e nel fegato con una percentuale di filtrazione delle proteine che varia da 1,5 a 6% (fegato).

### Sistema linfatico

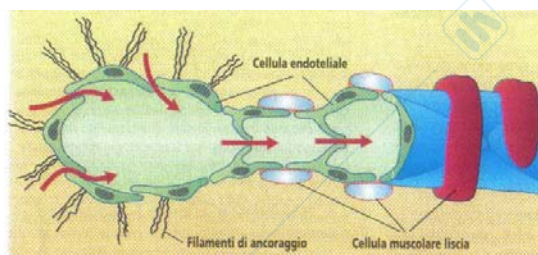
Questo liquido in eccesso (120 ml/ora) viene recuperato dal sistema linfatico; il flusso viene assicurato da meccanismi di pompa linfatica intrinseci e dalla presenza di valvole e può aumentare (fino a 100 volte) con un incremento modesto della pressione interstiziale (max 1-2 mmHg).

Inoltre il sistema linfatico provvede al recupero delle proteine dall'interstizio mantenendo bassa la pressione oncotica interstiziale.

Infine ha, nell'apparato digerente, il ruolo di recuperare le macromolecole lipidiche.

→ Ruoli: recupero fluidi, recupero proteine e trasporto delle macromolecole lipidiche.

I terminali dei vasi linfatici sono composti da cellule imbricate tra loro tenute ferme nel tessuto da filamenti di ancoraggio connettivali: questa formazione permette ai liquidi, spostando le cellule, di entrare, ma non di uscire.

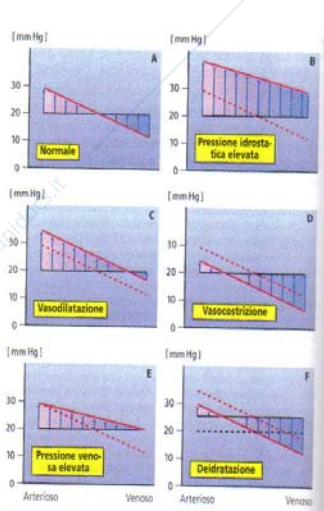


Lungo il capillare linfatico alcune cellule endoteliali, tramite protrusioni, costituiscono delle specie di valvole che non fanno tornare indietro il liquido.

Ai terminali linfatici sono presenti delle fibre muscolari lisce che con contrazioni oscillanti permettono di incrementare la pressione nelle regioni intervalvolari spingendo in avanti il liquido. Questo meccanismo di vasomozione è proprio anche dei capillari.

### Sbilanciamenti negli scambi capillari

In un letto capillare è possibile uno sbilanciamento in funzione delle resistenze che trova il sangue all'ingresso del capillare: normalmente la filtrazione e il riassorbimento quasi si



equivalgono; se aumenta la pressione idrostatica → ↑ filtrazione → il liquido si accumula all'esterno (**edema**); se si ha una forte vasodilatazione (arteriole → a monte del capillare) → ↑ la P nel capillare → ↑ filtrazione; se si ha una forte vasoconstrizione (arteriole) → ↓ P → ↑ riassorbimento; se si ha un aumento della pressione nelle venule (es. stasi per flebite, costrizione venule, insufficienza cardiaca) → ↑ P nel capillare → ↑ filtrazione; in caso di disidratazione → ↓ P nel capillare → ↓ filtrazione.

Quando la filtrazione è maggiore del riassorbimento si ha edema interstiziale e le cause possono essere: aumento della pressione arteriosa, vasodilatazione, aumento della pressione venosa, riduzione della pressione oncotica (per carenza proteica, escrezione renale di proteine, deficit sintesi proteica), deficit del drenaggio linfatico, aumento della permeabilità del capillare (es. infiammazioni).

### Regolazione del circolo capillare

L'entità della perfusione in un determinato organo dipende dalla resistenza al flusso e questa dipende dall'organizzazione anatomica dei vasi nell'organo e dall'entità del tono vasale a riposo (stato di contrazione della muscolatura della parete dei vasi) che ne determina il calibro.

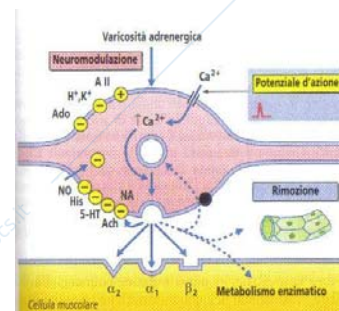
Organi con esigenze di perfusione elevate (cervello, reni), ma poco variabili, hanno scarso tono neurogeno (contrazione di origine nervosa), mentre organi con notevoli variazioni delle esigenze di perfusione (muscolatura scheletrica, tratto gastrointestinale, fegato, cute) hanno un elevato tono neurogeno.

Maggiore è il tono vasale (anche se oscilla attorno ad un valore medio), maggiore è la possibilità di incrementare il flusso → le variazioni di perfusione maggiori si possono verificare nei territori con le esigenze funzionali più variabili.

La regolazione della perfusione avviene attraverso: il sistema simpatico e il sistema adrenergico, la risposta miogena, i metaboliti locali ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}^+$ , osmoli, riduzione  $\text{O}_2$  (non per il polmonare), ADP,  $\text{K}^+$ ), sostanze vasoattive e sostanze autacoidi.

- **Risposta miogena (di Bayliss):** la muscolatura arteriolare, se sollecitata da un'intensa P interna, può andare incontro a contrazione (vasi attivi; i vasi del sistema polmonare non funzionano così) → all'aumentare della P aumenta R.

- **Sistema simpatico e sistema adrenergico:** non vi sono effetti a livello di cuore, cervello e polmoni, mentre nel rene e nell'intestino gli effetti sono transitori (vascular escape); il sistema simpatico raggiunge la muscolatura liscia arteriolare: la noradrenalina liberata del terminale nervoso lega il recettore  $\alpha_1$  sulle cellule muscolari → vasoconstrizione → ↑ tono neurogeno; lo stimolo simpatico attiva la surrenale → viene liberata adrenalina che lega il recettore  $\beta_2$  sulle cellule muscolari (per



diffusione arriva anche alle metarteriole) → vasodilatazione; sulla superficie del terminale nervoso è presente il recettore  $\alpha_2$  che legando noradrenalina all'aumentare della sua secrezione ne limita la produzione (una sorta di inibizione presinaptica).

Oltre al pda (di cui si è fin qui parlato) altri fattori sono in grado di modificare la risposta adrenergica: l'angiotensina II causa vasocostrizione mentre  $H^+$ ,  $K^+$ , adenosina, NO, istamina, serotonina e acetilcolina causano vasodilatazione.

La vasodilatazione simpatica (acetilcolina) nel muscolo scheletrico serve per ragioni protettive contro eccessivi rialzi pressori in situazioni di allarme.

La vasodilatazione parasimpatica opera con NO su: genitali, pia del cervello, coronarie; con callicreina su: ghiandole salivari e intestino.

Il flusso può essere variato anche attraverso il riflesso asso-asonico: impulsi nervosi che nascono dalla cute, nel risalire verso il centro, attivano anche le diramazioni laterali → vengono liberate sostanze chimiche come la callicreina.

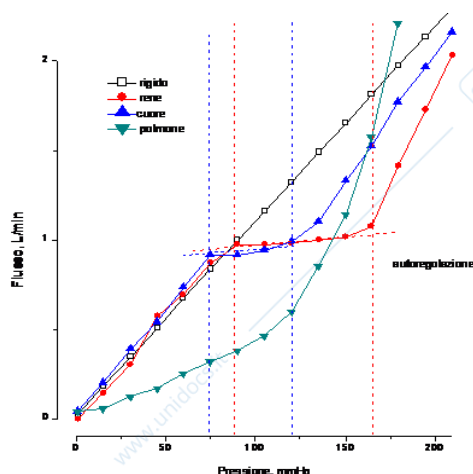
- **Sostanze vasoattive:** la stessa sostanza, a seconda del luogo in cui viene liberata può avere funzioni opposte: istamina vasodilata; serotonina vasodilata nell'intestino e vasocostringe nel cervello (provoca emicrania); angiotensina II vasocostringe; bradichinina e callidina vasodilatano; le PGE e PGD vasodilatano; trombossano A e  $PGF_{2\alpha}$  vasocostringono; leucotrieni vasodilatano; PAF vasodilata in tutti i distretti tranne nel polmonare dove vasocostringe; ADH vasocostringe, ma a livello cuore e cervello vasodilata tramite la liberazione di NO.

- **Metaboliti locali:** ogni tessuto che viene attivato produce più  $CO_2$ , tende a liberare più  $H^+$ , incrementano le sostanze (osmoli), riduce l' $O_2$ , si libera ADP e  $K^+$ : queste sostanze fanno aumentare il flusso (vasodilatazione: quello dei metaboliti locali è il meccanismo principale di quelli elencati) affinché compensi il fabbisogno del tessuto.

- **Fattori autacoidi endoteliali:** NO tende a dilatare i vasi e supera gli effetti adrenergici e miogeni; la sua produzione aumenta con la riduzione di  $O_2$  e con l'incremento della tensione di taglio (spinta del sangue sulle pareti) che causa l'ingresso di  $Ca^{2+}$  nelle cellule endoteliali → attivazione NO sintasi; se per un danno viene meno la liberazione di NO (aterosclerosi) → spasmi vasali.

Altri fattori autacoidi vasodilatanti sono la prostaciclina e l'EDHF (fattore iperpolarizzante di origine endoteliale → dilata soprattutto i vasi coronarici), mentre in condizioni patologiche agisce l'endotelina (vasocostrittrice).

I capillari possono andare incontro anche a grosse variazioni di flusso: si ha **iperemia funzionale** quando dominano i fattori locali e metabolici sull'autoregolazione miogena e nervosa (inibizione di liberazione di noradrenalina) → arteriole dilatate dall'NO; si ha **iperemia reattiva** (poiché risponde ad un momento ischemico) in risposta ad interruzione temporanea della perfusione che causa accumulo di metaboliti e riduzione di  $O_2$  → liberazione di NO → vasodilatazione.



- **Autoregolazione:** consiste nella rottura della relazione pressione-flusso che c'è in vari distretti (cuore e rene soprattutto) → all'aumentare della pressione non aumenta più il flusso poiché se  $\uparrow P$  si innesca la reazione di Bayliss che provoca vasocostrizione (nei vasi polmonari invece se  $\uparrow P$  i vasi continuano a dilatarsi).

Questa risposta è influenzata da diverse condizioni: in caso di forte stimolazione simpatica la curva si sposta a sx (diventa più efficiente) → l'autoregolazione inizia prima perché il simpatico tende ad aumentare la P e il muscolo deve poter frenare subito questi incrementi pressori; se viene a mancare NO l'autoregolazione diventa eccessiva.

### Circolo coronarico

L'arteria coronaria di dx irrorla la parte destra del cuore e la parte posteriore dei ventricoli, quella di sx irrorla attraverso l'arteria circonflessa il ventricolo sinistro e attraverso l'arteria discendente anteriore la parte anteriore dei ventricoli e del setto interventricolare. Nel 30% dei soggetti i due circoli sono bilanciati, nel 20% domina la coronaria di sx e nel 50% la coronaria di dx.

Questo circolo nasce dall'aorta e termina nel seno coronario; sono presenti anastomosi solo nei vasi terminali (capillari) i quali hanno un rapporto 1:1 con le fibre muscolari (distanza 10 micron) → capillari numerosissimi (3000 capillari/mm<sup>2</sup> → 10 volte più di un muscolo normale) e flusso elevato (80 ml/min/100 g che in attività fisica aumenta fino a 300 ml/min). La differenza artero-venosa (consumo di O<sub>2</sub>) è di 10 ml/100 ml/100g (non può aumentare di molto l'estrazione di O<sub>2</sub>).

Il flusso di sangue avviene in periodo diastolico, poiché in sistole (soprattutto isometrica) i vasi vengono compressi dalla muscolatura cardiaca (nel ventricolo di dx c'è anche un po' di flusso sistolico):

- sistole isometrica: ↓ flusso per compressione vasi (si può generare flusso retrogrado verso l'aorta);
- sistole isotonica: nonostante la compressione ↑ flusso per ↑ P aortica (picco sistolico), ma nella parte finale dell'eiezione: ↓ flusso per ↓ P aortica;
- diastole isometrica: ↑ flusso (valore massimo) per cessazione compressione;
- diastole isotonica: il flusso rimane elevato, ma si riduce per ↓ P aortica (fine diastole).



Il livello di compressione dei vasi coronarici aumenta dalla superficie (epicardio) verso gli strati più profondi (subendocardio) → in sistole si ha flusso solo nei vasi più superficiali.

Il rapporto tra il valore di flusso medio tra vasi epicardici e sub-endocardici è però 1 perché i secondi ricevono più sangue in diastole, a causa della maggiore densità capillare e minore resistenza arteriolare, ed il tessuto ha una quantità maggiore di mioglobina che consente la cessione di O<sub>2</sub> anche durante la fase di arresto di flusso (compressione sistolica).

Il flusso ematico coronarico è correlato in maniera quasi lineare al consumo di O<sub>2</sub>: l'incremento è conseguente alla ↓ O<sub>2</sub> (es. sforzo) che stimola la liberazione di metaboliti vasodilatanti: adenosina, PG, H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, CO<sub>2</sub>, NO.

**Regolazione del flusso coronarico:**

- fattori meccanici: l'autoregolazione rende indipendente il flusso dalla pressione di perfusione e dipende dal fabbisogno locale;
- fattori metabolici: ruolo sostanziale dell'O<sub>2</sub> (vd. sopra);
- fattori nervosi (influenza modesta): il simpatico da una parte tende a costringere i vasi, ma dall'altra (e prevalente), aumentando la GS, aumenta l'attività metabolica → aumentano le sostanze vasodilatanti; un'azione eccessiva dell'attività simpatica porta però a spasmi (facilita pressione critica di chiusura: regolazione elastica) e spostamento della curva di autoregolazione → occlusione del vaso;
- fattori ormonali: adrenalina, acetilcolina, tiroxina, glucagone, nitroglicerina, estradiolo, progesterone, testosterone (dilatazione), insulina (centro costrizione, locale dilatazione), ADH, STH, deidroepiandrosterone (contrazione).

Per un dato valore di flusso a riposo, la **riserva coronarica** (massimo incremento di flusso che si può ottenere rispetto alla situazione di riposo, per azione dei meccanismi vasodilatanti) cresce con l'aumento della P (nell'ambito di autoregolazione).

In condizioni di dilatazione (es. NO) la riserva coronarica si riduce → il flusso aumenta meno.

Riflessi vasocostrittori delle coronarie: l'aumento del ritorno venoso può attivare **recettori atriali** che generano vasocostrizione (alzare le gambe ad un soggetto infartuato può risultare pericoloso); anche la distensione di visceri come stomaco, vescica, utero e colecisti genera riflessi vasocostrittori.

### Circolo cerebrale

Ha un flusso di 55 ml/min/100 g (300 ml in massima attivazione), non uniforme e attività dipendente; è sito in una struttura rigida (cranio) → ogni variazione pressoria dell'interstizio si riflette a livello dei vasi.

In questo distretto le grosse arterie sono vasi di resistenza (parete muscolare) riccamente anastomizzati e i capillari ( $10^3/\text{mm}^2$ ) sono scarsamente permeabili; la differenza artero-venosa è 6 ml/100 ml; se la pressione di perfusione scende sotto 40 mmHg → la perfusione cessa perché manca la forza per opporsi alla gravità.

A causa della mancanza di anastomosi tra i rami terminali dei diversi vasi cerebrali, nelle zone di confine tra i territori vascolarizzati da arterie diverse si possono produrre infarti in caso di ipoperfusione.

**Regolazione del flusso cerebrale:** ogni volta che si ha una pressione endocranica elevata (occlusione dei vasi) si ha una risposta ischemica di Cushing → R aggiuntiva → il circolo risponde in maniera riflessa con un'ipertensione sistemica. Ciò non sempre risolve il problema poiché l'aumento di pressione arteriosa genera a sua volta l'aumento della P endocranica; in questo caso i grossi vasi arteriosi entrano in spasmo (risposta miogena) opponendosi all'ipertensione.

C'è anche un modesto controllo nervoso simpatico e parasimpatico (pia) e un rilascio di sostanze dal parenchima del tronco dell'encefalo; un controllo metabolico (ruolo importante  $\text{O}_2$  e  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}^+$ ) e un'autoregolazione miogena e chimica.

- Il flusso ematico regionale varia con l'attività metabolica delle singole aree. L'incremento di flusso è conseguente all'accumulo di metaboliti vasodilatanti:  $\text{K}^+$ , adenosina,  $\text{H}^+$ , lattato,  $\text{CO}_2$ , NO. Il circolo cerebrale è particolarmente sensibile alla  $\text{CO}_2$ : normalmente  $\text{pCO}_2 \approx 40$  mmHg e per ogni aumento di 1 mmHg il flusso aumenta del 6% → l'aumento di  $\text{CO}_2$  fa diminuire il pH che ha sia un effetto diretto sulla muscolatura vasale sia indiretto tramite la stimolazione della produzione di fattori vasodilatanti (PG e NO).

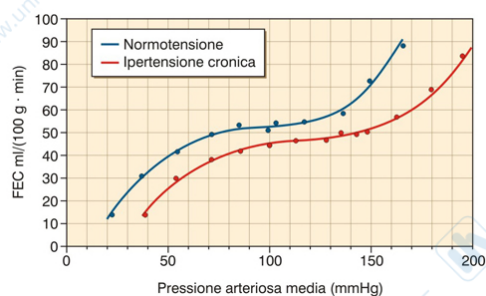
- La regolazione nervosa è modesta: esiste un'innervazione estrinseca (simpatico che vasocostringe i grossi vasi e parasimpatico che ha azione vasodilatante) e un'innervazione intrinseca caratterizzata da fibre nervose che partono dal tronco dell'encefalo, percorrendo i vasi, e vanno ad innervare i territori vascolari della pia madre e i vasi del circolo cerebrale (NE, ACh, 5-HT, NO).

- L'autoregolazione: all'interno di certi valori pressori si ha la classica autoregolazione → per bassi valori pressori il flusso è proporzionale alla P arteriosa; quando la pressione sale il flusso

tende a mantenersi costante (vasocostrizione); in caso di ipertensione estrema ( $P > 150$  mmHg) si esce dall'autoregolazione → si ha una marcata vasodilatazione che porta a rottura della barriera ematoencefalica ed edema cerebrale.

In condizioni di *ipertensione cronica* la curva si sposta a destra → lo spostamento del limite superiore verso destra fa sì che anche per pressioni superiori a 150 mmHg non si abbia un aumento del flusso

(meccanismo protettivo); lo spostamento a destra del limite inferiore fa sì che il flusso diminuisca anche per valori pressori normali → rischio di ipoperfusione per ipotensioni transitorie.



### Circolo muscolare

Il flusso è ampiamente variabile (elevato controllo nervoso): il flusso a riposo per i muscoli fasici (prevalente anaerobiosi) è 2-5 ml/min/100 g, per i muscoli tonici (prevalente aerobiosi) → hanno 3 volte il numero dei vasi dei muscoli fasici) 15 ml/min/100 g; mentre il flusso in attività è rispettivamente 50-70 ml/min/100 g e 150 ml/min/100 g.

**Regolazione del flusso muscolare:** • controllo metabolico; • controllo nervoso: • la componente ortosimpatica noradrenergica, influenzata da barocettori e meccanoettori di stomaco, cistifellea ed utero, ha un effetto costrittivo; • la componente ortosimpatica colinergica, tramite una temporanea ipoperfusione, causa accumulo di metaboliti e riduzione di O<sub>2</sub> (ruolo nell'emorragia) → accumulo metaboliti attivi → vasodilatazione; • controllo ormonale: l'insulina può avere effetti di vasodilatazione e di vasocostrizione; estrogeno, progesterone e testosterone causano vasodilatazione; l'istamina agisce per blocco del simpatico; l'adrenalina normalmente agisce dilatando ( $\beta_2$ ), ma a dosi elevate determina costrizione.

Effetti della contrazione muscolare: la contrazione muscolare è normalmente ritmica (alternanza di contrazioni e rilasciamenti) → il flusso è discontinuo: sale quando il muscolo si rilascia e diminuisce quando c'è la contrazione, ma nel tempo questa alternanza fa aumentare i metaboliti → man mano il flusso si alterna attorno a valori più alti (aumento del flusso medio). Durante una contrazione tetanica il flusso dopo un po' diminuisce e si accumulano metaboliti → una volta rilasciato il muscolo si ha iperemia reattiva.

#### Circolo cutaneo

È impegnato nel controllo della temperatura: se l'ambiente è caldo si ha una vasodilatazione → aumenta superficie di scambio; se è freddo si ha una vasocostrizione → diminuisce superficie di scambio. Quindi il flusso può variare notevolmente: ambiente freddo 1 ml, neutro 10-20 ml e caldo 200 ml/min/100 g. Queste variazioni si verificano grazie ad anastomosi arteriolo-venulari che connettono lo strato superficiale a quello profondo in modo tale che se c'è vasocostrizione superficiale il sangue passi nello strato profondo: non hanno iperemia reattiva, ma sono fortemente influenzate dal simpatico per la costrizione e da VIP, bradichinina e simpatico colinergico per la dilatazione.

La vasodilatazione è normalmente passiva (cioè per riduzione del tono simpatico) ma talvolta si aggiunge quella attiva del simpatico colinergico (zone cutanee differenzialmente sensibili).

Effetti locali: costrizione dovuta ad inibizione delle pompe Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>; la NE (ad es. per intenso freddo) causa un'iniziale vasocostrizione seguita da una vasodilatazione (le cellule diventano insensibili alla NE e agiscono prostaglandine) perché le cellule della cute non siano danneggiate dal poco afflusso di sangue.

#### Controllo a breve termine

Alcune teorie consentono di spiegare il meccanismo della vasodilatazione: la **teoria della vasodilatazione** dice che un incremento di attività causa l'aumento nel sangue di adenosina che va a far rilasciare la muscolatura liscia (in particolare nel cuore); la **teoria della carenza di O<sub>2</sub>** dice che al ridursi di O<sub>2</sub> e glucosio (nutrienti) le cellule della muscolatura liscia non sono più in grado di mantenere lo stato di contrazione → le contrazioni si diradano nel tempo → i vasi sono mediamente meno costretti; nel *beri-beri*, data la mancanza di vitamina B<sub>1</sub>, si ha una minore possibilità di produrre ATP nel ciclo di Krebs → vasodilatazione.

#### Controllo a lungo termine

Un calo di O<sub>2</sub> fa sì che i capillari incrementino di numero ed aumentino di dimensione → ↑ flusso.

Se si mette un neonato sotto una tenda ad O<sub>2</sub>: l'O<sub>2</sub> è in abbondanza → i capillari crescono meno; quando il neonato viene riesposto a valori normali di O<sub>2</sub> l'organismo lo sente come una carenza di O<sub>2</sub> → crescono imponentemente i capillari (soprattutto retinici: *fibroplasia retrolenticolare*) grazie a fattori di crescita (inibiti da steroidi) che causano la formazione di cordoni di endotelio che si ripiegano e connettono per poi diventare tubuli (angiogenesi: non in funzione del bisogno attuale, ma massimo).

Lo stesso meccanismo è alla base dello sviluppo di circoli collaterali (per chiusura del principale → mancanza di O<sub>2</sub>).

## Gittata cardiaca

La pressione arteriosa rimane costante nelle diverse condizioni fisiologiche, mentre cambiano le resistenze ed il flusso (a seconda del fabbisogno dell'organo).

Il flusso del cuore viene chiamato **gittata cardiaca** (GC), ha un valore che varia da 5 a 25-30 l/min e dipende dalle esigenze metaboliche dell'organismo e quindi dal consumo di O<sub>2</sub> (in condizioni basali 250 ml/min, ma può salire fino a 3-4 l/min durante esercizio fisico).

### Misurazione

Le tecniche che ci consentono di misurare la GC sono: il principio di Fick, il metodo della diluizione, l'eco-doppler e la flussimetria elettromagnetica.

• **Principio di Fick:** la quantità di sostanza che entra (Q<sub>i</sub>) in un tubo, che rappresenta un vaso che attraversa un organo, è uguale alla quantità di sostanza che esce dal tubo (Q<sub>o</sub>) più la quantità di sostanza che è stata consumata dall'organo (Q<sub>c</sub>):  $Q_i = Q_o + Q_c \rightarrow Q_c = Q_i - Q_o$ ; poiché la concentrazione (C) è quantità su volume (Q/V) e il V in un tubo è S·v e cioè flusso (F) →  $Q = VC = FC \rightarrow Q_c = FC_i - FC_o = F(C_i - C_o) \rightarrow F = Q_c / (C_i - C_o)$  → valutando la concentrazione di una sostanza all'inizio e alla fine del tessuto esaminato si può calcolare il flusso del liquido che è passato nel tessuto.

Questa relazione può essere utilizzata per determinare il flusso di sangue che attraversa il polmone, cioè la GC, utilizzando come indicatore fisiologico l'O<sub>2</sub>: la quantità di sostanza è il VO<sub>2</sub> (volume di O<sub>2</sub>) prelevato nell'unità di tempo a livello polmonare (misurato con uno spirometro) e C<sub>a</sub>O<sub>2</sub> - C<sub>v</sub>O<sub>2</sub> la differenza di concentrazione di O<sub>2</sub> tra sangue arterioso e sangue venoso →  $GC = VO_2 / (C_aO_2 - C_vO_2) = (250 \text{ ml/min}) / (20 - 15 \text{ ml/min}/100) = 5000 \text{ ml/min}$ .

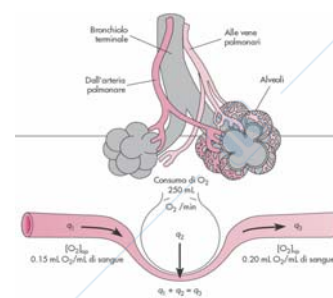
• **Metodo della diluizione:** si inietta una sostanza in un vaso e se ne misura l'andamento della concentrazione in un distretto; facendo l'integrale della curva ottenuta si ottiene un valore medio della concentrazione (C<sub>m</sub>) → conosco la quantità di sostanza iniettata, la sua concentrazione media nel distretto e il tempo in cui vi è passata →  $C/T = (Q/V)/T \rightarrow F = (Q_{iniettata} \cdot 60 \text{ s}) / (C_m \cdot T)$ .

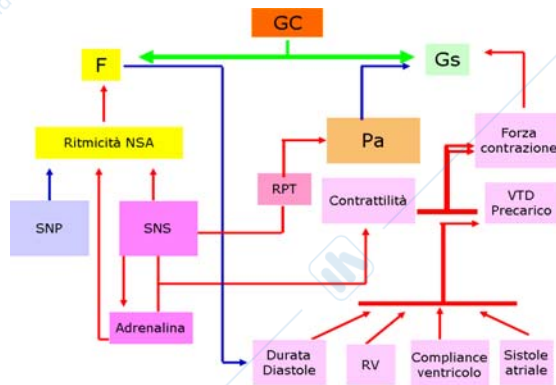
• **Eco-Doppler:** è il meccanismo più utilizzato per determinare il flusso e si basa sull'effetto Doppler: se si mandano degli ultrasuoni verso un corpo (sangue) in allontanamento questi saranno riflessi con una frequenza minore e proporzionale alla velocità di allontanamento. Quindi, per ottenere il flusso, si moltiplica la velocità (v) per la sezione (S):  $F = S \cdot v$ .

• **Flussimetria elettromagnetica:** un conduttore che si muove attraverso un campo magnetico genera un campo elettrico perpendicolare alle linee di forza del campo magnetico stesso. Ponendo un vaso sanguigno tra due poli di un magnete e due elettrodi ai due lati del vaso, perpendicolarmente alle linee di forza del magnete vediamo che quando il sangue (conduttore perché contiene elettroliti) scorre attraverso il campo magnetico, tra i due elettrodi si genera un voltaggio proporzionale all'entità del flusso (poiché proporzionale agli elettroliti → misura molto precisa).

### Regolazione della gittata cardiaca

La GC è direttamente proporzionale alla GS e alla frequenza:  $GC = GS \cdot f$ ; il parasimpatico agisce negativamente sulla frequenza (effetto cronotropo negativo); il simpatico positivamente sulla frequenza (effetto cronotropo positivo) e sulla GS (effetto inotropo positivo: ↑



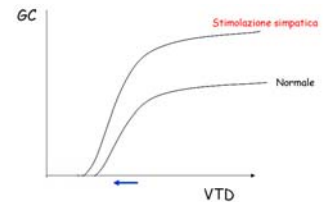


contrattilità  $\rightarrow$   $\uparrow$  forza di contrazione  $\rightarrow$   $\uparrow$  GS); il VTD (precarico) positivamente sulla GS aumentando la forza di contrazione e dipende dalla durata della diastole (diminuita dalla frequenza), dal ritorno venoso, dalla compliance del ventricolo e dalla sistole atriale; la pressione arteriosa (postcarico; quando  $>$  di 150 mmHg per es. a causa di  $\uparrow$  RPT dovuto al simpatico) negativamente sulla GS.

Il nostro cuore può adattare la GC in base a

fenomeni meccanici (aumento precarico) fino a 12 l/min (perché c'è il pericardio), per un ulteriore incremento è necessaria l'azione aggiuntiva del simpatico che aumenta la contrattilità e la frequenza.

$\rightarrow$  La GC ha un limite legato al precarico (12 l/min) e uno al postcarico (150 mmHg).



Effetti del ritorno venoso sulla frequenza

**Riflesso di Bainbridge:** l'aumento del ritorno venoso provoca, in seguito a stimolazione di recettori da stiramento a livello atriale, un aumento di frequenza. La branca afferente del riflesso è rappresentata da afferenze vagali che a livello centrale determinano riduzione del tono vagale ed aumento di quello simpatico.

Questo riflesso è responsabile dell'aritmia respiratoria: aumento frequenza cardiaca in inspirazione e riduzione in espirazione dovuti alla variazione della pressione endopleurica.

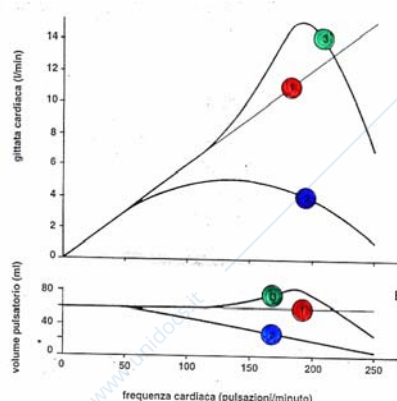
**Effetto meccanico:** l'aumento del ritorno venoso provoca lo stiramento delle cellule del nodo seno atriale a cui consegue un aumento della frequenza di insorgenza del potenziale d'azione.

Modificazione della forza muscolare

L'inotropismo cardiaco è influenzato positivamente dal sistema nervoso simpatico, dall'adrenalina, dalla regolazione omeometrica e dai gangliosidi cardiaci; negativamente dal sistema nervoso parasimpatico (sulla muscolatura atriale), dai barbiturici, dall'insufficienza cardiaca e dall'ipossia e ipercapnia.

La **regolazione omeometrica** (di Bowditch) è detta fenomeno della scala: la contrattilità cardiaca aumenta all'aumentare della frequenza, perché si modifica la concentrazione del  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare. La maggiore concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$  è dovuta a: un numero maggiore di potenziali d'azione al minuto con conseguente maggiore corrente di  $\text{Ca}^{2+}$  o una minore durata della diastole e quindi del periodo nel quale il  $\text{Ca}^{2+}$  viene estruso dalla cellula e ricaptato nei depositi intracellulari.

Effetto dell'aumento della frequenza cardiaca sulla GC



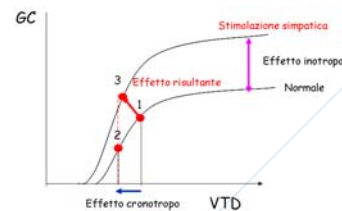
Rosso: situazione teorica in cui aumenta solo la frequenza e la GS rimane costante  $\rightarrow$  la GC aumenta all'infinito.

Blu: in un cuore isolato stimolato elettricamente, la GC aumenta con la frequenza fino ad un valore oltre il quale diminuisce. La riduzione è dovuta alla diminuzione di GS conseguente all'accorciamento della diastole.

Verde: in un cuore in vivo, stimolato dal simpatico, la riduzione di GS avviene a frequenze maggiori perché l'effetto del minor riempimento diastolico è controbilanciato dal contemporaneo incremento della contrattilità.

Il simpatico compensa gli effetti negativi dell'alta frequenza: l'aumento di frequenza riduce il tempo di diastole  $\rightarrow$  il VTD

diminuisce, questo comporterebbe una riduzione della GC (spostamento sulla curva normale da 1 a 2); l'aumento di contrattilità (simpatico) permette di compensare il ridotto VTD (spostamento dal punto 2 al punto 3).



### Ritorno venoso (RV)

La pressione atriale destra è un importante indice funzionale del cuore poiché, essendo in stretta connessione col RV e la GC, indica l'entità del riempimento ventricolare (VTD).

Il RV dipende dalle resistenze venose e dal salto pressorio esistente tra la pressione media di riempimento (o **pressione venosa periferica (PVP): 7 mmHg**) e quella atriale (**pressione venosa centrale (PVC): 0-2 mmHg**) → quando PVC = 2 mmHg → RV = 5 l/min = GC.

La PVP è generata dalla quantità di sangue che c'è nelle vene e dal loro grado di compliance (la pressione che si genera in aorta conta poco per il RV, perché si è quasi esaurita).

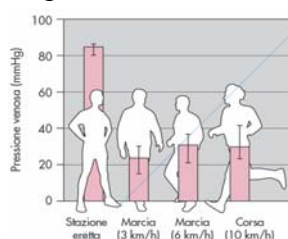
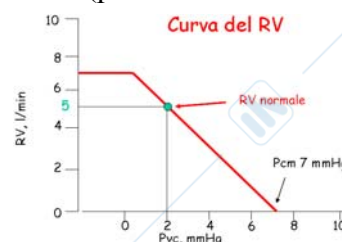
L'attività cardiaca fa sì che sangue sia prelevato dal versante venoso e trasferito nel letto arterioso. Questa azione riduce la PVC ed aumenta la P arteriosa creando un equilibrio dinamico nella distribuzione del sangue fra versante arterioso e venoso.

Mantenendo bassa la PVC l'azione di pompa del cuore assicura il gradiente per il RV.

Aumenti della PVC (con PVP costante) comportano riduzione del RV (poiché diminuisce il salto pressorio) che si azzerava quando PVC = PVP.

Riduzioni della PVC comportano incrementi del RV, ma a PVC negative non si osserva ulteriore aumento del RV, nonostante il ΔP aumentato, in quanto le vene centrali collassano.

Al RV contribuiscono anche la pompa muscolare, la pompa respiratoria ed il meccanismo del piano valvolare.



- **La pompa muscolare:** la compressione delle vene durante una contrazione della muscolatura circostante spinge il sangue verso il cuore, dato che il reflusso verso il basso è impedito dalle valvole venose.

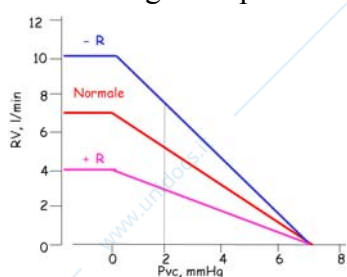
La pressione negli arti inferiori può arrivare fino a 80 mmHg in posizione eretta e scende in seguito alla contrazione dei muscoli.

- **La pompa respiratoria:** nello spazio endopleurico normalmente si ha una pressione negativa (-4 mmHg → "aspira il sangue"); nell'inspirazione l'aumento della negatività della P endopleurica (-7 mmHg) e l'aumento della pressione intraddominale (dovuto al diaframma) fanno aumentare il RV; nell'espiazione accade il contrario. Nello *pneumotorace* la pressione endopleurica diventa come quella atmosferica → si ha meno RV.

- **Il meccanismo del piano valvolare:** durante la sistole ventricolare causa un abbassamento della P nell'atrio destro, creando un effetto aspirante sul sangue venoso (onda x).

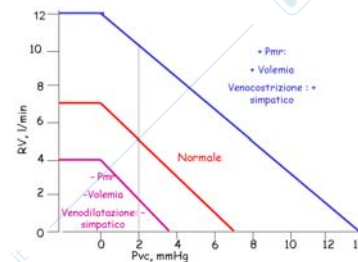
### Curva del RV

La curva del RV cambia se cambia la PVP che può variare in funzione della volemia e della compliance venosa (il vaso può essere irrigidito perché la parete muscolare è innervata dal simpatico → vasocostrizione



aumenta la PVP e vasodilatazione la diminuisce).

Il RV dipende anche dal valore delle resistenze venose: a parità di PVC se le resistenze aumentano il RV diminuisce e viceversa, ma non varia il salto pressorio → le curve del RV si azzerano tutte a 7



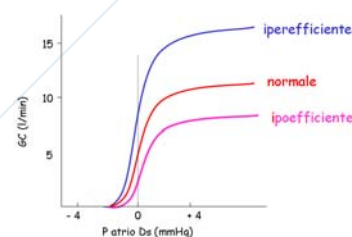
mmHg (ndr l'aumento delle resistenze nelle vene non causa un aumento pressorio a monte come nel caso del letto arterioso perché le vene si dilatano).

Influenza del simpatico: causa vasocostrizione (effetto generale) che fa sia aumentare la PVP che le resistenze nel vaso, ma incrementa PVP più di quanto ostacoli il flusso (domina l'azione di compliance) → questo comporta una maggiore quantità di sangue che si muove verso il cuore e quindi un aumento del RV. Per distretti piccoli (effetto locale) domina invece l'effetto vasocostrittore resistivo del simpatico.

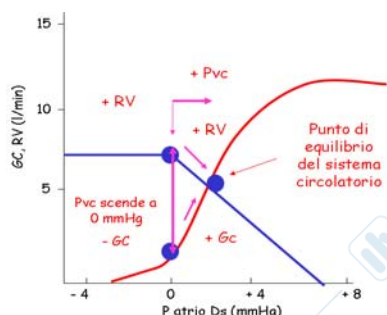
### Curva di funzionalità cardiaca

Normalmente la relazione tra RV e GC è costante → la pressione nell'atrio destro rimane costante (0-2 mmHg).

All'aumentare della pressione nell'atrio destro (dipendente dal RV) la GC aumenta fino a un volume max di 12 l/min (oltre solo se cambia la frequenza). Per un cuore iperefficiente (es. stimolazione simpatica) la curva si sposta più in alto, per uno ipoefficiente (es. disfunzione) in basso.



### Relazione RV-GC

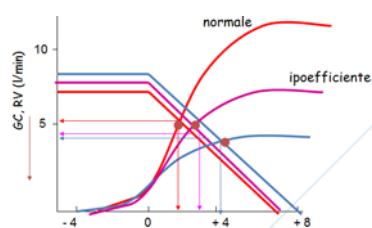
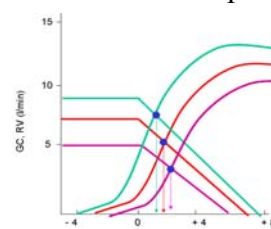


Poiché sia la curva del RV che della GC dipendono dalla pressione atriale destra possiamo rapportarle: GC e RV devono essere entrambi 5 l/min → il sistema cardio-circolatorio opera sempre attorno ad un punto di equilibrio (pressione atriale di ≈ 2 mmHg) che è determinato dall'intersezione della curva di funzionalità cardiaca e quella del RV e ogni fattore che modifica una delle due curve (variazione della contrattilità, delle RPT e della volemia) modifica il punto di equilibrio.

Variazioni transitorie di PVC modificano GC e RV in maniera tale che la PVC viene riportata al valore normale: se il cuore riesce per un attimo ad aumentare la GC → PVC diminuisce (es. 0) → ↓ GC, ma aumenta il RV → le fibre si distendono di più → ↑ GC.

- Aumento volemia: ↑ RV (si sposta in alto la curva blu) → il punto di equilibrio si ha a valori maggiori di pressione atriale.

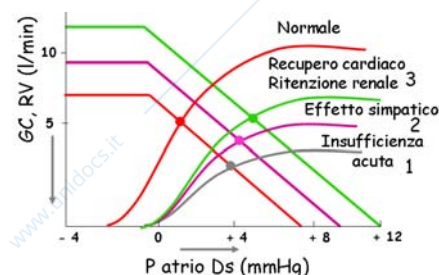
- Stimolazione ed inibizione del simpatico: l'attività del simpatico tende a far variare di poco il punto di equilibrio (P atriale) poiché fa spostare entrambe le curve; se stimola l'attività cardiaca la curva della GC si sposta più a sinistra, ma nel contempo diminuisce la compliance → ↑ la pressione a monte → ↑ RV (si sposta in alto la curva) → il punto di equilibrio varia di poco verso sinistra; se il simpatico è inibito la curva di GC si sposta a destra e quella del RV in basso → il punto di equilibrio varia di poco verso destra.



- Ipoefficienza cardiaca: la curva di GC diventa meno pendente e il RV incrementa di poco (si distendono maggiormente i vasi venosi) → il punto di equilibrio si sposta verso destra.

Durante l'insufficienza cardiaca (es. infarto) il simpatico però entra in azione (tende a compensare) innalzando lievemente la curva di GC (anche RV). Poi il cuore recupera un po' l'efficacia contrattile (aumenta GC) e il rene tende a recuperare liquido → ↑ volemia → ↑ RV.

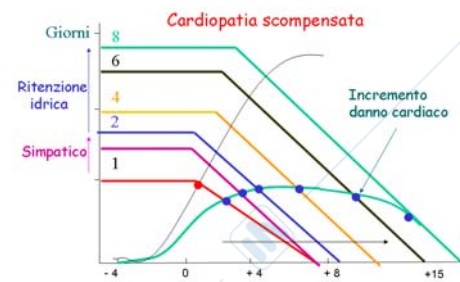
Il punto d'equilibrio torna circa all'altezza di quello



normale ( $\rightarrow 5$  l), ma verso destra (pressione atriale destra aumentata).

In caso di cardiopatia scompensata la curva di GC si abbassa molto  $\rightarrow$  il punto d'equilibrio si sposta verso destra; il simpatico innalza un po' la GC e il RV  $\rightarrow$  il cuore migliora un po' la sua efficienza; la ritenzione idrica solleva un altro po' il punto d'equilibrio; il cuore però non ha un recupero autonomo di contrattilità  $\rightarrow$  inizia un'elevata ritenzione idrica  $\rightarrow \uparrow$  RV, ma incrementa il danno cardiaco  $\rightarrow \downarrow$  GC finché le due curve non si incrociano più  $\rightarrow$  scompenso cardiaco.

Nello scompenso di sinistra si ha un accumulo di liquido nel polmone ( $\rightarrow$  morte); in quello di destra nei tessuti.



### Adattamento della circolazione a condizioni variabili

- **Passaggio dal clinostatismo all'ortostatismo:** per effetto della gravità abbiamo un grande  $\uparrow$  del volume negli arti inferiori (600 ml) e una  $\downarrow$  del RV (-400 ml)  $\rightarrow \downarrow$  PVC (-3 mmHg)  $\rightarrow \downarrow$  GS (-40%) e GC (-25%)  $\rightarrow$  la  $P_a$  inizialmente diminuisce, ma ciò attiva meccanismi riflessi che attivano fortemente il simpatico  $\rightarrow \uparrow$  frequenza,  $\uparrow$  RPT (vasocostrizione arteriolare) e  $\uparrow$  venocostrizione  $\rightarrow \uparrow$  GC,  $\uparrow$   $P_a$  (torna alla norma in poco tempo: alcuni soggetti hanno un'ipotensione ortostatica poiché ci mette più tempo) e  $\uparrow$  RV.

La rapida risposta nervosa è seguita da una lenta risposta ormonale atta ad aumentare la volemia: attivazione del sistema renina-angiotensina e  $\uparrow$  secrezione di ADH e aldosterone.

Queste risposte vengono dimenticate dal sistema di chi è stato per lungo tempo a letto  $\rightarrow$  quando si alza ha un momento di instabilità.

- **Reazione di difesa:** dall'**ipotalamo perifornicale** partono messaggi che vanno ad attivare il simpatico cardiaco ( $\rightarrow \uparrow$  frequenza e GS  $\rightarrow \uparrow$  GC), a far secernere adrenalina ( $\rightarrow$  vasodilatazione muscolare) e ad attivare il simpatico colinergico ( $\rightarrow$  vasodilatazione muscolare); l'aumento di GC e di vasodilatazione muscolare provoca l'aumento del flusso muscolare che facilita la fuga.

- **Lavoro fisico:** le modificazioni cardio-vascolari in corso di esercizio fisico ( $\uparrow$  flusso nei muscoli attivi) dipendono dalla combinazione e interazione di fattori locali (metabolici-chimici: metaboliti vasoattivi come  $K^+$  e adenosina e la  $\downarrow$  di pH) e nervosi: comando centrale (attivazione cortico-cerebrale del sistema nervoso simpatico), riflessi muscolari (stimolazione meccanocettori ed ergocettori muscolari) e riflessi barocettivi.

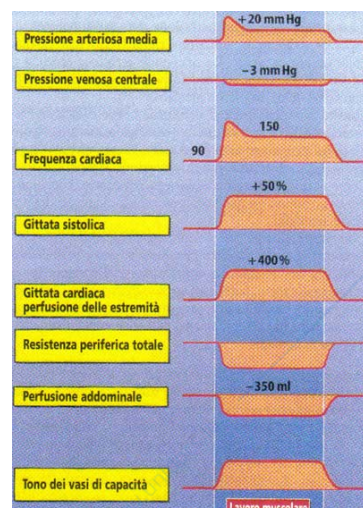
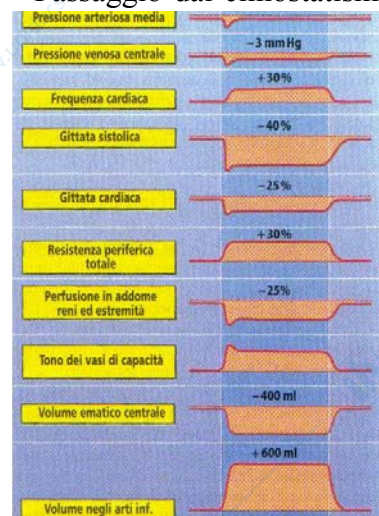
Durante l'esercizio fisico (con interessamento di un'elevata massa muscolare) si osserva una diminuzione delle RPT per intensa vasodilatazione nei muscoli attivi.

Nonostante le riduzioni di RPT, la  $P_a$  è mantenuta elevata grazie all'attivazione del simpatico  $\rightarrow \uparrow$  GS e  $\uparrow$  frequenza  $\rightarrow \uparrow$  GC.

La redistribuzione della GC è assicurata da vasocostrizione a livello splancnico e della muscolatura non attiva.

Da notare che la  $P_a$  aumenta subito grazie ad una risposta anticipatoria legata al SNC che nell'avviare l'atto motorio si preoccupa degli effetti di questo sull'organismo.

A livello cutaneo si verifica una prima vasocostrizione seguita da vasodilatazione per favorire la termodispersione.

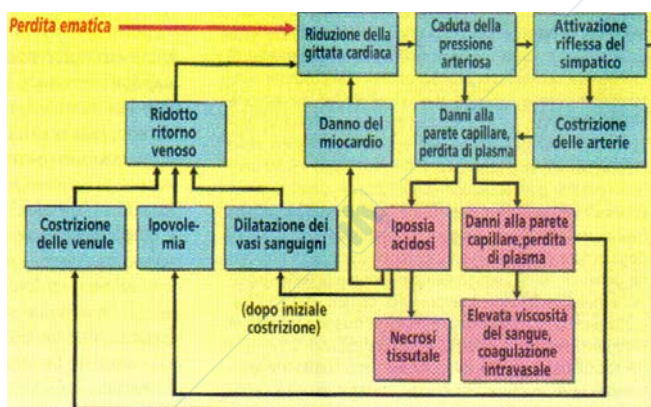


La tendenza ad aumentare la  $P_a$  da parte del SN è controbilanciata dalla tendenza alla vasodilatazione; prevale un meccanismo sull'altro in base all'entità della dilatazione: mentre per un'attività estesa la vasodilatazione interessa molti vasi ( $\rightarrow$  RPT bassa  $\rightarrow$  la  $P_a$  aumenta transitoriamente e poi torna quasi normale) in condizioni di sforzo limitato ad una piccola porzione del corpo la vasodilatazione interessa pochi vasi ( $\rightarrow$  RPT alta  $\rightarrow$  la  $P_a$  rimane alta)  $\rightarrow$  per il cuore è più pericoloso fare un'attività motoria di piccola intensità (il SN pensa che si debba fare un lavoro e aumenta la GC, ma ho RPT alta).

- Perdita ematica:  $\downarrow$  pressione media di riempimento  $\rightarrow$   $\downarrow$  RV,  $\downarrow$  GC e  $\downarrow$   $P_a$ ; per assicurare la sopravvivenza la  $P_a$  dev'essere riportata ad un livello sufficiente a garantire il circolo cerebrale, cardiaco e renale; la volemia dev'essere riportata alla norma.

Meccanismi a breve termine (regolazione  $P_a$ ): risposte vasomotorie e cardiache per attivazione sistema simpatico adrenergico (riflessi barocettivo, chemocettivo e risposta ischemica del SNC):  $\uparrow$  RPT (vasocostrizione arteriolare del distretto cutaneo, viscerale e renale); venocostrizione  $\rightarrow$   $\uparrow$  pressione media di riempimento e  $\uparrow$  RV;  $\uparrow$  frequenza e contrattilità cardiaca. Questi riflessi spostano il limite di sopravvivenza da perdita ematica dal 15-20% al 30-40%.

Meccanismi a medio e lungo termine (regolazione volemia): sistema renina-angiotensina; fenomeno dello stress-rilasciamento; spostamento trans-capillare di liquido ( $\uparrow$  riassorbimento capillare);  $\uparrow$  secrezione aldosterone e ADH.



Se lo shock emorragico è grave le strutture del sistema circolatorio cominciano a deteriorarsi e si instaurano feedback positivi con ulteriore riduzione di GC e  $P_a$ : perdita ematica  $\rightarrow$   $\downarrow$  GC  $\rightarrow$   $\downarrow$   $P_a$   $\rightarrow$  attivazione riflessa del simpatico  $\rightarrow$  costrizione arteriolare nel tentativo di tenere alta la  $P_a$   $\rightarrow$  danni alla parete dei capillari (per mancanza di nutrimento)  $\rightarrow$  perdita di plasma ( $\rightarrow$  ipovolemia e  $\uparrow$  viscosità  $\rightarrow$  coagulazione intravasale) e ipossia ed acidosi ( $\rightarrow$  danno del

miocardio e necrosi tissutale); si ha di nuovo  $\downarrow$  della GC per il danno del miocardio e il ridotto RV dovuto alla venocostrizione (dovuta al simpatico), all'ipovolemia e alla dilatazione dei vasi sanguigni (dovuta all'acidosi).

Lo **shock circolatorio**, scompenso cardiaco, è dovuto ad una forte riduzione della PVC ( $\rightarrow$   $\downarrow$  RV) che può essere causata da: emorragie gravi, vomito profuso, diarrea, perdite urinarie  $\rightarrow$   $\downarrow$  volemia  $\rightarrow$   $\downarrow$  GC (**shock ipovolemico**); indebolimento cardiaco  $\rightarrow$   $\downarrow$  GC (**shock cardiogeno**); shock settico (sostanze vasodilatatrici rilasciate dai batteri) e shock anafilattico (istamina)  $\rightarrow$  vasodilatazione generalizzata  $\rightarrow$   $\downarrow$  RPT (**shock vasogeno**);  $\downarrow$  attività simpatica  $\rightarrow$  perdita tono vasale  $\rightarrow$  vasodilatazione generalizzata  $\rightarrow$   $\downarrow$  RPT (**shock neurogeno**).

## Regolazione della circolazione

Per regolazione della circolazione si intendono tutti i meccanismi di controllo che assicurano il normale svolgimento delle funzioni circolatorie in condizioni di riposo e in condizioni di aumentate esigenze. È caratterizzata dalla regolazione della GC (distribuzione regionale e controllo del volume ematico) e dal mantenimento di una pressione di perfusione adeguata ( $P_a$ : in funzione delle R arteriolari, della GC, della volemia e della compliance).

La  $P_a$  deve rimanere costante per assicurare il flusso a tutti i distretti → se un distretto aumenta il flusso un altro deve diminuirlo → la regolazione dei parametri circolatori si basa su meccanismi a feedback negativo: il parametro da regolare viene monitorato da recettori sensoriali (sensori) localizzati in vari punti del sistema circolatorio.

I sensori inviano informazioni ai centri regolatori della circolazione (bulbo (nucleo del tratto solitario) e strutture superiori: ipotalamo, cervelletto e corteccia cerebrale) che confrontano il valore registrato con un valore nominale (di riferimento). Se viene rilevata una variazione i centri attivano meccanismi neuro-ormonali, che agiscono a livello del cuore o della muscolatura liscia dei vasi, finalizzati a riportare la variabile controllata al suo valore normale.

### Regolazione della pressione arteriosa

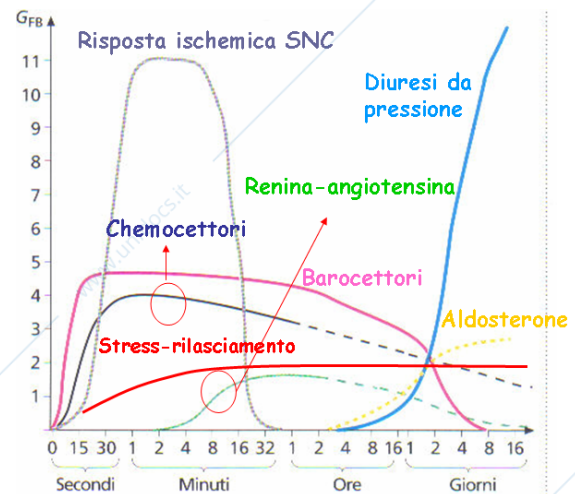
La  $P_a$  (intendiamo media) viene regolata da: • volemia che dipende da assunzione ed eliminazione (passiva o regolata dal rene) di liquidi, • GC che dipende da GS e frequenza, • RPT che dipendono dal diametro delle arteriole (simpatico) e • la distribuzione relativa di sangue tra arterie e vene che dipende dal diametro delle vene (compliance).

Abbiamo meccanismi di regolazione in feedforward (→ molto rapide: reazione di difesa e comando centrale nell'esercizio fisico) e in feedback (→ molto precise: a breve latenza (risposte di natura nervosa: riflesso barocettivo e chemocettivo e risposta ischemica centrale), a media latenza (aggiustamenti della capacità del letto circolatorio e risposte endocrine: catecolamine, peptide natriuretico, angiotensina e ADH) e a lunga latenza (diuresi da pressione e risposte endocrine: angiotensina e aldosterone)).

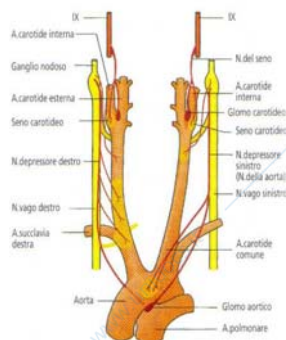
L'efficienza di un sistema a feedback viene valutata considerando il **guadagno del feedback** (G). Se la  $P_a$  si è scostata dai valori normali (valore di riferimento VR) i meccanismi di compenso correggono la variazione (VC). La differenza tra VR e VC rappresenta l'errore (E) del sistema a feedback:  **$G = VR/E$**  → minore è l'errore maggiore è il guadagno del sistema.

Se la  $P_a$  viene riportata al valore normale → non esiste errore → il guadagno è infinito.

Il grafico a destra rappresenta i meccanismi di controllo della  $P_a$  a feedback negativo (in ascissa il tempo e in ordinata il guadagno): in ordine di tempo abbiamo risposte alla variazione di  $P_a$  dovute ai barocettori e ai volocettori, ai chemocettori che sentono la concentrazione di  $CO_2$ ,  $H^+$  e  $O_2$ , ai recettori all'interno dell'encefalo, allo stiramento dei vasi, al sistema renina-angiotensina, all'aldosterone e alla diuresi di pressione che, mentre le altre hanno un guadagno di 4-5 (tranne la risposta ischemica), ha un guadagno infinito.



### Meccanismi a breve termine



**Barocettori:** sono sensori (terminazioni nervose) di pressione disposti al di sotto dell'avventizia dei vasi arteriosi che rispondono rapidamente allo stiramento della parete in rapporto alla pressione trasmurale. Ricordiamo che i recettori a rapido adattamento sentono bene le variazioni a breve termine, ma nel lungo termine si adattano.

Le aree barocettive più importanti si trovano nei seni carotideo (IX nervo cranico) e nell'arco dell'aorta (n. aortico o depressore del vago).

In vicinanza dei barocettori troviamo le aree chemocettive (globo

aortico e glomi carotidei: sono due gruppi perché i secondi sono importanti per controllare il flusso verso il cervello quando ad es. siamo in posizione ortostatica).

Le afferenze barocettive raggiungono (glutammato) il nucleo del tratto solitario (bulbo) che inibisce (GABA) i neuroni pacemaker che costituiscono il **centro vasocostrittore** (anche tramite l'attivazione del **centro vasodilatatore** che è laterale e più caudale) che normalmente mantiene in maniera continua un tono di attivazione del simpatico (T1-L2) → vasodilatazione → ↓  $P_a$ ; contemporaneamente il nucleo del tratto solitario inibisce il **centro cardioacceleratore** (che agisce col simpatico) e attiva il **centro cardioinibitore** (che agisce con il vago) → ↓ GC → ↓  $P_a$ . L'inibizione del simpatico, che agisce anche sulla midollare del surrene, fa sì che diminuisca la produzione di adrenalina e noradrenalina → ↓  $P_a$ .

Se ↑  $P_a$  → la frequenza di scarica delle fibre barocettive aumenta in maniera sinusoidale a partire da una soglia ( $P_a = 60$  mmHg; i recettori però hanno soglie diverse → notevole sensibilità a tutti i gradi di pressione) fino ad una saturazione ( $P_a = 160-180$  mmHg) con il massimo di sensibilità (pendenza) nell'ambito fisiologico (presentano un aumento di scarica in corrispondenza della P sistolica e una diminuzione in corrispondenza di quella diastolica).

I barocettori sono molto sensibili alla velocità con cui la  $P_a$  varia (aspetto dinamico) → rispondono meglio a rapidi cambiamenti piuttosto che a P elevate, ma stazionarie (se si ha la stessa  $P_a$  media, ma pulsazioni smorzate → i recettori si attivano di meno → ↑  $P_a$  → i barocettori non sono importanti per la  $P_a$  media, ma per le variazioni pressorie: non avessimo questi recettori la  $P_a$  media rimarrebbe invariata (100 mmHg), ma le oscillazioni della  $P_a$  diventano molto più ampie (50-150 mmHg anziché 80-120 mmHg)).

Se persiste l'incremento di  $P_a$  la loro frequenza di scarica si riduce progressivamente fino ai valori pre-rialzo pressorio → resetting recettoriale (adattamento).

Le risposte vasomotorie riflesse, mediate dai barocettori a livello dei distretti pre e postcapillari, possono determinare modificazioni dell'equilibrio tra filtrazione e riassorbimento, influenzando il volume ematico.

**Volocettori:** sono recettori di volume (terminazione libere di afferenze vagali che vanno al nucleo del tratto solitario), siti a livello dell'atrio (tipo A e B) e del ventricolo, che riducono al minimo le variazioni di  $P_a$  conseguenti a variazioni di volemia (poiché se ↑ V → ↑ P).

I volocettori di tipo A scaricano durante la sistole atriale generando il riflesso di Bainbridge (aumenti del RV determinano aumenti della frequenza cardiaca); i volocettori di tipo B scaricano durante la diastole atriale causando un'inibizione del simpatico renale, della secrezione di renina e della secrezione di ADH; i volocettori ventricolari scaricano all'inizio della sistole ventricolare contribuendo all'effetto cronotropo negativo del vago (bradicardia).

Se ↑/↓ volemia → ↓/↑ attività simpatica (↓/↑  $P_a$ ) e ↓/↑ liberazione di ADH.

→ Se non avessimo questi recettori le oscillazioni aumenterebbero (come i barocettori) e salirebbe la  $P_a$  media → sono più tonici (si adattano meno) dei barocettori.

L'azione contemporanea di volocettori e barocettori ha un effetto moltiplicativo (non solo additivo).

**Chemocettori:** se  $P_a$  ↓ sotto a 80 mmHg → ↓ perfusione degli organi → ↓  $O_2$  e ↑  $CO_2$  (→ ↓ pH) che stimolano i chemocettori (glomi carotidei ed aortico) → stimolano il centro vasocostrittore → ↑  $P_a$ .

I chemocettori (al contrario dei barocettori) sono unidirezionali → sentono solo l'abbassamento della  $P_a$ , non l'innalzamento (perché non variano significativamente  $O_2$  e  $CO_2$ ) → per valori di  $P_a$  bassi, il riflesso chemocettivo coopera con il riflesso barocettivo nel controllo della  $P_a$ , ma non è efficace nel controllo della  $P_a$  intorno a valori normali.

**Risposta ischemica del SNC:** la diminuzione di flusso cerebrale (ischemia) determina una forte attivazione dei neuroni del centro vasocostrittore → ↑  $P_a$  (fino a 250 mmHg).

La riduzione di flusso può essere conseguente a: ↓  $P_a$  sistemica, patologie dei vasi cerebrali, compressione dei vasi provocate da tumori (reazione di Cushing).

La massima attivazione della risposta ischemica si ha per  $P_a = 15-20$  mmHg.

Meccanismi a medio termine

**Stress-rilasciamento:** se un vaso (muscolatura liscia) viene sottoposto ad una distensione per breve tempo si dilata nel circolo polmonare e si costringe (reazione di Bayliss), per mantenere costante il flusso, nel circolo sistemico; se quest'azione di distensione è prolungata nel tempo la muscolatura liscia dei vasi dei territori meno sensibili alla reazione di Bayliss (non cuore e cervello) comincia a rilassarsi → ↓  $P_a$ .

**Risposte endocrine:** • **adrenalina:** redistribuzione della GC (recettori  $\alpha$ : vasocostrizione,  $\beta$ : vasodilatazione); • **noradrenalina:** aumento  $P_a$  ( $\alpha$ : vasocostrizione); • **sistema renina-angiotensina** (attivato da ↓  $P_a$  che il rene capisce dal minor arrivo di  $\text{Na}^+$  alla macula densa) causa vasocostrizione e ↑ volemia (stimola: produzione ADH, sete, produzione aldosterone (↑ riassorbimento  $\text{Na}^+$  e ↑ eccitabilità muscolatura vasale, che diventa più sensibile agli stimoli vasocostrittori)); • **ADH:** ↑ volemia (↑ riassorbimento renale di  $\text{H}_2\text{O}$ ); • **PNA** (peptide natriuretico atriale): secreto dai miociti atriali in seguito a distensione causa ↓  $P_a$  e ↓ volemia (stimola a livello renale diuresi e natriuresi); provoca questi effetti anche inibendo: la liberazione di renina, ADH ed aldosterone e gli effetti centrali dell'angiotensina (secrezione di ADH e sete).

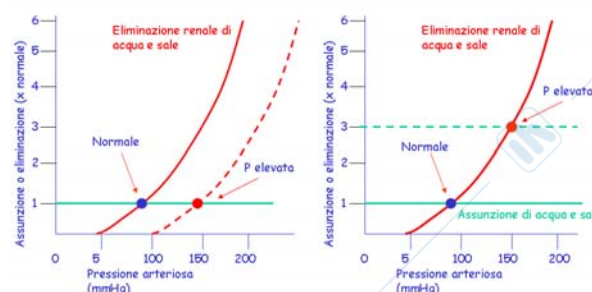
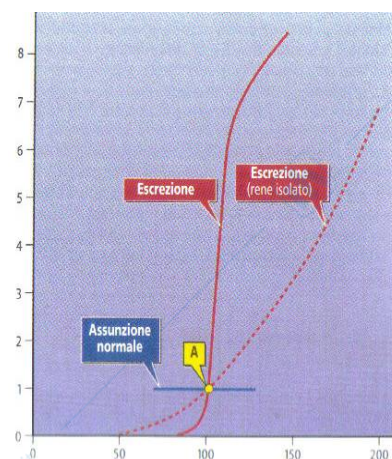
Meccanismi a lungo termine

**Diuresi e natriuresi pressoria:** (se si introduce molto  $\text{NaCl}$  → ↑ l'osmolarità del liquido extracellulare → ↑ sete e ADH → ↑ assunzione e riassorbimento  $\text{H}_2\text{O}$  → ↑ il volume ematico → ↑ pressione media di riempimento → ↑ RV → ↑ GC (→ autoregolazione dei capillari per non filtrare troppo: ↑ RPT) → ↑  $P_a$  → nel giro di qualche giorno, a livello renale, ↑ diuresi e natriuresi (se la  $P$  scende sotto i 50 mmHg il rene non filtra) → ↓ volemia → ↓  $P_a$ . Questo meccanismo, di per sé non efficientissimo (rene isolato), diventa molto più sensibile (più pendente) in cooperazione al sistema renina-angiotensina.

Sembra esserci una contraddizione tra diuresi pressoria e autoregolazione: l'autoregolazione dell'apparato vascolare del rene (interessa la prima parte) infatti fa sì che se ↑  $P_a$  i vasi preglomerulari si contraggono → rimane costante il flusso e la filtrazione (aumenta di poco); lungo il collettore (ultimo tratto) però, se la  $P_a$  dei vasi che irrorano la midollare è elevata c'è un modesto riassorbimento (per alta pressione idrostatica).

Nello schema a dx vediamo (in un rene isolato) i determinanti della  $P_a$  a lungo termine: il livello di assunzione di acqua e sale e il grado della loro eliminazione renale → all'incrocio delle due curve sta il punto di equilibrio ( $P_a$  normale: 90 mmHg) che può cambiare se: si verifica uno spostamento della curva di eliminazione renale (efficacia di eliminazione acqua e sale) o cambia il livello di assunzione di acqua e sale.

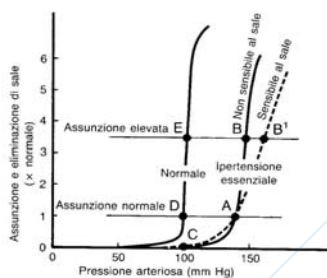
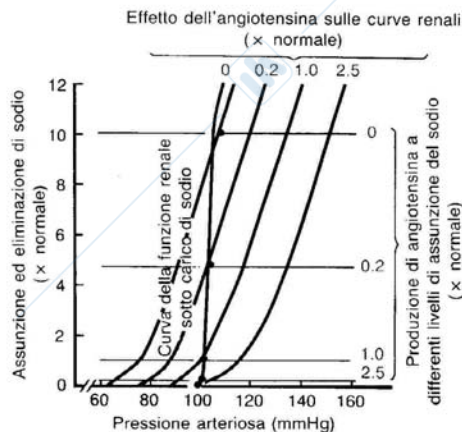
La curva normale di escrezione (in situ) è però più sensibile (più pendente) → controlla la  $P_a$  anche se cambia l'ingresso di liquido, poiché il sistema pressorio influenza la secrezione della renina: se ↓  $P_a$  → ↓ velocità di filtrazione → ↓ concentrazione di  $\text{Na}^+$  alla macula densa → secrezione renina → trasformazione di angiotensinogeno in angiotensina I → l'ACE (convertasi) lo trasforma in angiotensina II → ↑ aldosterone (→ riassorbimento  $\text{Na}^+$  →



riassorbimento H<sub>2</sub>O), sete (→ assunzione H<sub>2</sub>O), ADH (→ riassorbimento H<sub>2</sub>O), RPT (→ ↓ filtrazione → ↓ diuresi) → ↑ volemia → ↑ P<sub>a</sub>. Se la pressione aumenta, diminuisce la secrezione di renina.

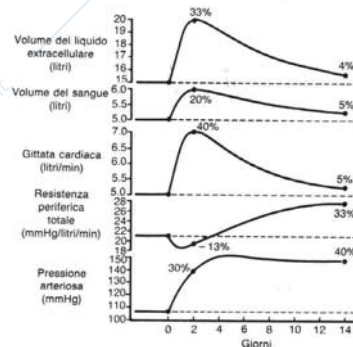
Maggiore è l'angiotensina più la curva si sposta verso destra → minore è la capacità di diuresi pressoria (serve una maggiore P<sub>a</sub> per lo stesso effetto) poiché l'angiotensina, provocando vasocostrizione, riduce l'effetto di diuresi.

Se ↑ P<sub>a</sub> → ↑ diuresi e ↓ angiotensina: in una condizione di base in cui l'angiotensina nel sangue è 1 e l'introduzione di liquidi è 1 la P<sub>a</sub> è 100 mmHg (terza curva); se ↑ P<sub>a</sub> → ↑ diuresi, ma l'angiotensina diminuisce → la curva della diuresi si sposta a sx (seconda curva) → all'aumentare della P<sub>a</sub> il punto di equilibrio sale disegnando una curva molto pendente che incrocia le curve che rappresentano il comportamento dell'escrezione ad angiotensina sempre minore (perché pressione sempre maggiore) → l'efficienza della diuresi cresce al diminuire dell'angiotensina → una modesta variazione pressoria genera un'enorme variazione di volume. Gli ACE-inibitori inibiscono la formazione di angiotensina → fanno diminuire la P<sub>a</sub>.



Al modificare dell'apporto di sale i meccanismi suddetti fanno corrispondere una scarsa variazione di P<sub>a</sub>; i pazienti ipertesi hanno una curva di diuresi spostata a destra (→ compensa più tardi) che può avere la stessa pendenza di quella dei soggetti sani → sono soggetti non sensibili al sale: se ↓ sale → piccole variazioni pressorie (ma per pressioni più elevate dei soggetti normali) → diminuisce poco la P<sub>a</sub>; esistono pazienti ipertesi la cui curva è meno pendente → soggetti sensibili al sale: se ↓ sale → ↓ P<sub>a</sub>.

Sovraccarico di liquidi sostenuto nel tempo: se ↑ volume dei liquidi extracellulari (es. 33%) → ↑ volume ematico (20%) → ↑ GC (40%) → RPT inizialmente diminuisce (13%: vasodilatazione per tentare di ridurre la P<sub>a</sub>) → ↑ P<sub>a</sub> (ipertensione primaria: 30%) → ↑ eliminazione attraverso la diuresi pressoria → ↓ liquidi → ↓ GC, ma la P<sub>a</sub> rimane alta (ipertensione secondaria: 40%) perché all'aumentare del flusso c'è una forte vasocostrizione protettiva (↑ RPT: 33%) per evitare le filtrazioni eccessive.



## Sistema respiratorio

Ha la funzione di fornire  $O_2$  ai tessuti ed eliminare la  $CO_2$ , il catabolita che si forma dall'attività metabolica dei tessuti ( $\rightarrow$  impedisce un accumulo che causerebbe variazioni di pH ematico).

Gli eventi fondamentali da considerare sono: la **ventilazione** (movimento dell'aria dall'esterno all'interno e viceversa) che serve a ricambiare l'aria negli alveoli; la **diffusione** di  $O_2$  e  $CO_2$  attraverso la membrana respiratoria ( $O_2$  è più concentrato negli alveoli, la  $CO_2$  nei capillari); per mantenere l'equilibrio è importante che ci sia un corretto rapporto tra ventilazione e perfusione (volume di sangue che perfonde un distretto nell'unità di tempo); **trasporto dei gas nel sangue** ( $O_2$  nel sangue arterioso e  $CO_2$  nel sangue venoso); diffusione dei gas a livello tissutale; utilizzazione dell' $O_2$  e produzione di  $CO_2$  nelle cellule.

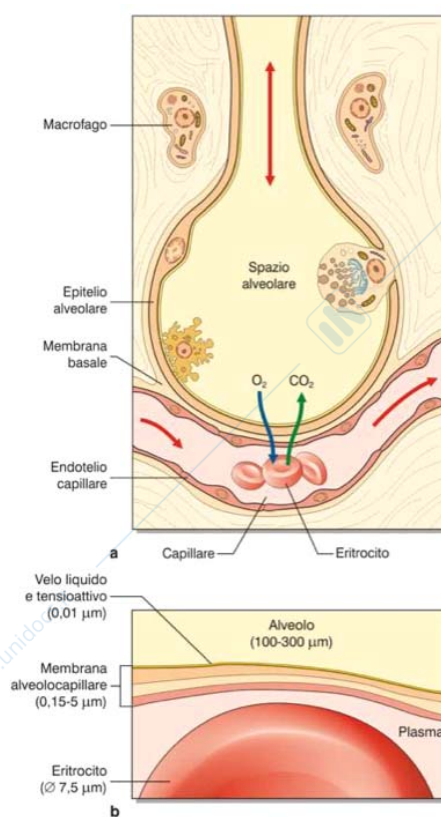
Fenomeni associati sono la meccanica respiratoria (studio delle forze implicate nel mantenere in posizione il polmone e la gabbia toracica e nel determinarne il movimento durante l'atto respiratorio) e il controllo della ventilazione (meccanismi che regolano la funzione degli scambi gassosi nel polmone).

Lo scambio dei gas respiratori avviene a livello dell'unità alveolo-capillare (unità anatomico-funzionale del polmone); gli alveoli sono circa  $300 \cdot 10^6$  e formano una superficie di scambio totale di circa  $100-140 \text{ m}^2$ .

La circolazione polmonare è la più estesa e si distribuisce per circa l'80% della superficie alveolare (ogni sacco alveolare riceve un singolo ramo capillare).

Gli scambi gassosi avvengono per diffusione attraverso la membrana respiratoria (alveolo-capillare) il cui spessore ridotto ( $0,15-5 \mu\text{m}$ ) è costituito dall'epitelio alveolare (pneumociti di tipo I (98%) che permettono gli scambi e di tipo II (2%) che producono il surfattante polmonare), le membrane basali dell'alveolo e dell'endotelio (che sono fuse insieme) e l'endotelio del capillare. Lo spessore può modificarsi in condizioni patologiche  $\rightarrow$   $\downarrow$  diffusione (legge di Fick).

In caso di lesione gli pneumociti di tipo II possono sostituire quelli di tipo I: è un'involuzione perché nella vita embrionale abbiamo una prevalenza di pneumociti di tipo II che progressivamente diventano di tipo I.



La ventilazione (ricambio di aria alveolare) è un processo intermittente legato al ciclo respiratorio (frequenza 12/min). In condizioni normali, ad ogni inspirazione entrano 500 ml di aria (volume corrente) che si diluiscono in un volume (2,3 litri) già contenuto nel polmone (capacità funzionale residua); il ricambio completo necessita di 12-16 atti respiratori.

La diffusione a livello della membrana respiratoria è un processo continuo (il sangue scorre continuamente), mentre il ricambio dell'aria è un processo intermittente  $\rightarrow$  questo volume di riserva impedisce che ci siano brusche variazioni di valori di concentrazione, e quindi pressori, dei gas nel polmone  $\rightarrow$  consente un corretto raggiungimento dell'equilibrio con il sangue.

Il movimento di aria avviene attraverso le vie aeree di conduzione: **trachea** e **bronchi** (dotati di anelli cartilaginei per evitare il collasso); i **bronchi primari** danno origine a 23 generazioni di condotti secondari fino agli alveoli. L'aria si muove con movimento di massa (permesso da

Generazione		Calibro (cm)	Lunghezza (cm)	Numero	Sezione trasversa totale (cm <sup>2</sup> )	
Zona di conduzione	Trachea	0	1,80	12,0	1	2,54
	Bronchi	1	1,22	4,8	2	2,33
		2	0,83	1,9	4	2,13
		3	0,56	0,8	8	2,00
	Bronchioli	4	0,45	1,3	16	2,48
Zona di transizione e respiratoria	Bronchioli terminali	5	0,35	1,07	32	3,11
		16	0,06	0,17	$6 \times 10^4$	180,0
	Bronchioli respiratori	17	↓	↓	↓	↓
		18	↓	↓	↓	↓
		19	0,05	0,10	$5 \times 10^5$	$10^3$
	Dotti alveolari	T <sub>3</sub>	↓	↓	↓	↓
		T <sub>2</sub>	↓	↓	↓	↓
		T <sub>1</sub>	↓	↓	↓	↓
		T	↓	↓	↓	↓
Sacchi alveolari	23	0,04	0,05	$8 \times 10^6$	$10^4$	

una differenza di pressione tra interno ed esterno del polmone) fino ai bronchioli terminali e poi per diffusione. Le vie aeree, fino alla 17<sup>a</sup> generazione (**vie di conduzione**), non partecipano agli scambi gassosi (**spazio morto anatomico**). Il progressivo aumento della sezione trasversa totale delle vie aeree in parallelo (→ resistenze sempre minori), determina una progressiva riduzione della velocità dell'aria (→ facilitati scambi).

Nelle vie aeree di conduzione, l'aria viene preriscaldata, umidificata (per contatto con il secreto che bagna la mucosa) e depurata (il muco trattiene la polvere, che viene eliminata attraverso il meccanismo di scala mobile muco-ciliare: spinta verso la bocca).

Il numero delle cellule caliciformi mucipare (goblet cells) diminuisce tra la 5<sup>a</sup> e la 12<sup>a</sup> divisione bronchiale, ma nel tabagismo ed in presenza di sostanze inquinanti aumentano di numero e si propagano ai bronchioli riducendone il calibro (↑ resistenze: es. BPCO).

#### Meccanismi di difesa

Le cellule ciliate, presenti nelle vie aeree, dal naso ai bronchioli terminali, contengono circa 200-250 cilia per cellula, con battito continuo a frequenza 10-20 battiti/s (**scala mobile muco-ciliare**: movimento del muco verso la faringe a velocità 5-20 mm/min).

- Particelle > 10-15 μm vengono rimosse nel naso (vibrisse e precipitazione per turbolenza: le sporgenze delle cavità nasali (turbinati) deviano la direzione dell'aria; particelle che hanno massa ed inerzia maggiore dell'aria non sono deviate e nell'urto contro le sporgenze sono intrappolate nel muco e spinte dalle cilia fino alla faringe, per essere deglutite); l'irritazione delle vie nasali provoca il riflesso dello *starnuto*;
- particelle di ≈ 10 μm arrivano in trachea e nei bronchi, dove sono intrappolate nel muco ed eliminate dal movimento ciliare; stimolano broncocostrizione e il riflesso della *tosse*;
- particelle di 2-5 μm sedimentano nei bronchioli terminali per precipitazione gravitazionale causando malattie (minatori di carbone);
- particelle < 2 μm arrivano agli alveoli dove vengono rimosse dai macrofagi alveolari o allontanate dai linfatici polmonari, ma un eccesso di particelle provoca proliferazione di tessuto fibroso nei setti alveolari con danno polmonare permanente (*asbestosi*, *silicosi*).

#### Modificazioni dello stato muscolatura bronchiale

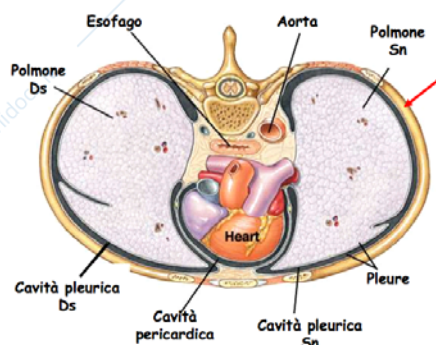
La muscolatura delle vie aeree è innervata dal sistema nervoso parasimpatico (vago che rilascia ACh che agisce sui recettori M<sub>3</sub>) che determina broncocostrizione (riflessi attivati da agenti irritanti, stimoli meccanici (es. intubazione con cannule non adatte), CO<sub>2</sub>); l'adrenalina circolante (recettori β<sub>2</sub>) causa broncodilatazione (es. somministrare nelle reazioni allergiche); il sistema nervoso simpatico (NE-recettori α) ha uno scarso effetto broncocostringente e agisce prevalentemente su arterie bronchiali e ghiandole; fattori locali sono l'istamina (dai mastociti durante reazioni allergiche) e i PG (durante infiammazioni) che causano broncocostrizione.

## Meccanica respiratoria

Il movimento di aria dall'esterno (aria atmosferica) → all'interno (aria intrapolmonare) e viceversa è garantito da una differenza di pressione. Normalmente all'interno del polmone serve una pressione negativa (sub-atmosferica) in ispirazione e positiva nell'espirazione. Il punto di riferimento è 760 mmHg (0 atm).

Nei respiratori artificiali l'ingresso di aria è forzato e quindi dobbiamo ridurre noi la pressione esterna in espirazione ed aumentarla in ispirazione.

La **legge di Boyle** dice che il prodotto tra pressione e volume è costante:  $P \cdot V = k$  → per avere una variazione della pressione intrapolmonare devo variare il volume polmonare: in ispirazione  $\uparrow V$  del polmone →  $\downarrow P$  intrapolmonare ( $\uparrow \Delta P$ ) → entra aria riducendo il  $\Delta P$  (viceversa in espirazione).



Il polmone è un organo privo di strutture di sostegno o muscolari, adeso intimamente alla gabbia toracica attraverso la pleura (parietale che si ribalta in viscerale) → le variazioni di volume del polmone dipendono da variazioni di volume della gabbia toracica.

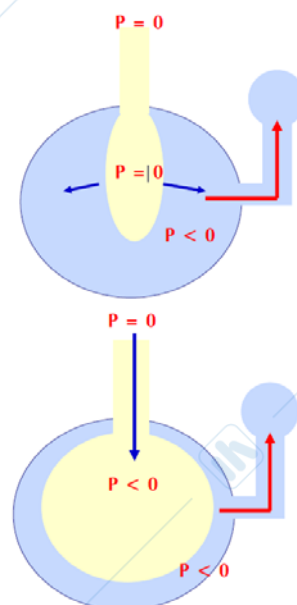
La cavità pleurica (spazio tra pleura parietale e viscerale) contiene un velo di liquido ( $\approx 2$  ml) che mantiene adesi i foglietti pleurici consentendone lo scivolamento. Nella cavità pleurica esiste una  $P_{ep}$  (**pressione endopleurica**) sub-atmosferica → negativa: espressione del fatto che i due foglietti sono sottoposti a forze di retrazione elastica

che hanno verso opposto e si controbilanciano: se elimino la continuità tra i foglietti il polmone, che è disteso ad un valore superiore rispetto al suo valore elastico, collassa, la gabbia toracica, non essendo più bilanciata dalla forza negativa opposta dal polmone, tende ad espandersi (se creo continuità tra l'esterno e lo spazio pleurico → entra aria richiamata dalla negatività interna → i foglietti si scollano → *pneumotorace*).

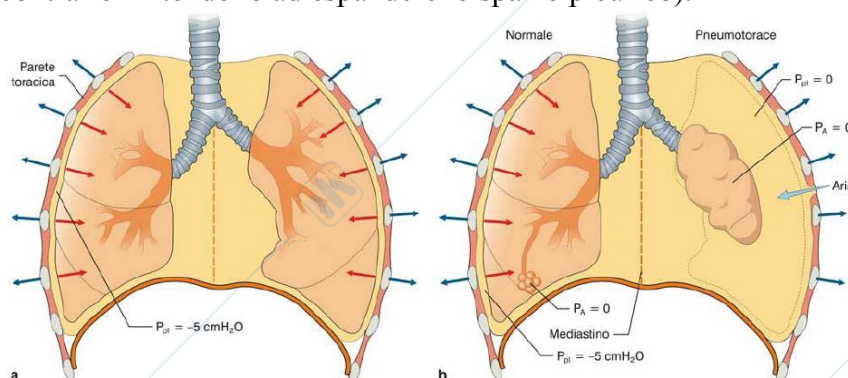
Modello per spiegare l'esistenza di  $P$  negativa nello spazio pleurico: un palloncino sospeso in un recipiente a parete rigida, ripieno di liquido e connesso ad una pompa aspirante. Inizialmente la  $P$  nel palloncino, nel recipiente ed all'esterno è uguale ( $P = 0$ ). Se la pompa aspira liquido →  $\downarrow P$  nel recipiente ( $P < 0$ ) →  $P$  trasmurale del palloncino ( $P$  interna -  $P$  esterna) positiva → espansione del palloncino →  $\uparrow V$  del palloncino →  $\downarrow P$  nel palloncino →  $\uparrow \Delta P$  tra  $P$  del palloncino e  $P$  esterna → entra aria finché si annulla il  $\Delta P$ ; nel recipiente la  $P$  rimane negativa: espressione della tendenza del palloncino a tornare alla situazione di equilibrio elastico, sgonfiandosi (tira verso l'interno).

→ Il polmone (struttura elastica) è adeso alla gabbia toracica grazie alle pleure. Non è mai in equilibrio elastico ed è quindi sottoposto continuamente ad una forza di retrazione, espressa dalla negatività dello spazio pleurico ( $P_{ep}$  negativa). L'adesione tra polmone e gabbia toracica è mantenuta dalla continua aspirazione del liquido pleurico da parte dei linfatici, che, impedendo lo scollamento del polmone dalla parete toracica, contribuisce al mantenimento della negatività endopleurica.

Esiste una situazione (fine espirazione tranquilla) in cui il sistema toraco-polmonare è in equilibrio elastico (ma polmone e gabbia toracica non sono di per sé in equilibrio elastico) e si ha a quel volume (2,3 l) grazie al quale la forza di retrazione elastica del polmone è controbilanciata dalla forza di espansione della gabbia toracica: capacità funzionale residua



(CFR). In questa situazione la  $P_{ep}$  ha un valore di  $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$  (espressione delle forze elastiche contrarie  $\rightarrow$  tendono ad espandere lo spazio pleurico).



Ogni variazione di volume rispetto alla CFR prevede lo sviluppo di forza muscolare: • per aumentare il volume al di sopra della CFR (per diminuire  $P \rightarrow$  inspirazione) è necessario vincere la forza di retrazione elastica del polmone

(muscolatura inspiratoria); • per ridurre il volume al di sotto della CFR (espirazione forzata) è necessario vincere la forza di retrazione elastica della gabbia toracica (muscolatura espiratoria). Se respiro normalmente, l'espirazione è un fenomeno passivo: basta infatti rilasciare la muscolatura inspiratoria.

### Muscolatura respiratoria

La muscolatura respiratoria è divisibile in inspiratoria ed espiratoria (attiva solo per espirazioni forzate) che possono far variare il volume della gabbia toracica modificandone il diametro cranio-caudale, trasverso o antero-posteriore (ventro-dorsale).

Muscoli inspiratori: • **diaframma**:  $\uparrow$  il diametro cranio-caudale e trasverso; • **intercostali esterni**: vanno dal dietro all'avanti, da margine inferiore di una costola a quello superiore della sottostante e  $\uparrow$  il diametro antero-posteriore e trasverso; • accessori (importanti nelle inspirazioni forzate: esercizio fisico, tosse, patologie ostruttive come l'asma): **sternocleidomastoidei** ( $\uparrow$  il diametro antero-posteriore e trasverso) e **scaleni** ( $\uparrow$  il diametro cranio-caudale alzando le prime due coste).

Muscoli espiratori: **intercostali interni**, **addominali** ed accessori (**grande dorsale**, **dentato posteriore-inferiore**, **quadrato dei lombi**).

Il diaframma, innervato dai nervi frenici (motoneuroni siti a livello cervicale C3-C5), si inserisce sullo sterno, sulle coste più basse ed è aderente al pericardio. La sua contrazione porta alla riduzione della cupola diaframmatica: in condizioni di respirazione eupnoica (normale: 500 ml aria inspirata) il diaframma si abbassa di 1-2 cm aumentando il volume polmonare di 200-400 ml; nelle inspirazioni forzate la cupola si può abbassare fino a 10 cm aumentando  $V$  di 2-4 l. Il diaframma è meno efficiente nelle donne, dove la respirazione è normalmente più costale (perché la gravidanza impedirebbe un abbassamento notevole del diaframma). Gli obesi hanno difficoltà nell'abbassare il diaframma  $\rightarrow$  respirazione costale.

I muscoli intercostali esterni (motoneuroni siti T1-T11), si inseriscono al margine inferiore di una costa e al superiore della costa sottostante innalzandola  $\rightarrow$  apertura del torace definita "movimento del manico del secchio". Funziona come una leva di III tipo dove la potenza è rappresentata dai muscoli, la resistenza è distribuita sulla parete anteriore della costa e il fulcro è rappresentato dall'articolazione costo-vertebrale. Le coste più craniali sono più brevi e si muovono più in avanti ( $\uparrow$  il diametro antero-posteriore), mentre le coste più basse aumentano di più il diametro trasversale, dato che c'è una diminuzione dell'angolo di rotazione (la I costa ha un angolo di  $125^\circ$ , la VI di  $80^\circ$ ).

$\rightarrow$  L'inspirazione è conseguenza dell'espansione del polmone, che segue l'aumento di volume della gabbia toracica, ottenuto per contrazione dei muscoli inspiratori, che compiono un lavoro per vincere le forze di retrazione elastica del polmone. L'espirazione tranquilla è un fenomeno passivo, associato al rilasciamento della muscolatura inspiratoria  $\rightarrow$  quando la muscolatura si rilascia il sistema toraco-polmonare torna al volume di partenza (punto di

equilibrio) grazie al prevalere delle forze di retrazione elastica del polmone. L'espirazione forzata (volumi inferiori alla CFR) necessita della contrazione dei muscoli espiratori, che devono vincere le forze di retrazione elastica della gabbia toracica.

### Pressioni nell'apparato respiratorio

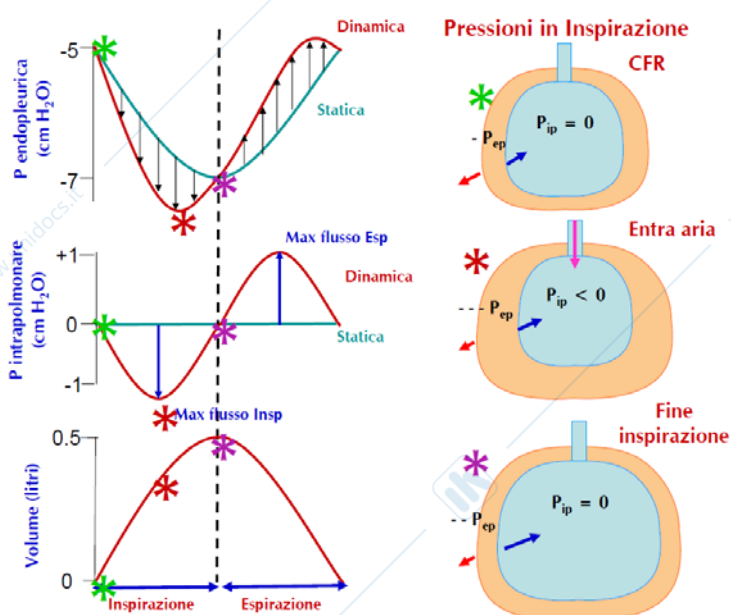
Considerando che  $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 1,36 \text{ mmHg}$ , all'equilibrio (CFR):  $P_{\text{atm}} = 760 \text{ mmHg}$  (0 atm);  $P$  delle vie aeree (che sono tutte in comunicazione) =  $P_{\text{atm}} = P_{\text{ip}}$  (intrapolmonare) = 0  $\text{cmH}_2\text{O}$ ;  $P_{\text{ep}} = -5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ;  $P_{\text{tp}}$  (transpolmonare) =  $P_{\text{ip}} - P_{\text{ep}} = 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ;  $P$  transtoracica =  $P_{\text{ep}} - P_{\text{atm}} = -5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ;  $P$  transtoraco-polmonare =  $P_{\text{ip}} - P_{\text{atm}} = 0 \text{ cmH}_2\text{O}$ . Questi valori dipendono dalla situazione in cui si trovano polmone e gabbia.

→ • **Inspirazione**: contrazione muscolatura inspiratoria → ↑ V della gabbia toracica → nell'istante ↓  $P_{\text{ep}}$  fino a -7/8  $\text{cmH}_2\text{O}$  → ↑  $P_{\text{tp}}$  → ↑ V del polmone → ↓  $P_{\text{ip}}$  → ↑  $\Delta P$  → entra aria che va a riempire il volume finché  $P_{\text{ip}} = P_{\text{atm}}$ ; • **espirazione**: rilasciamento muscolatura inspiratoria → ↓ V della gabbia toracica → ↑  $P_{\text{ep}}$  (-5  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) → ↓  $P_{\text{tp}}$  → ↓ V del polmone ("schiaccia" l'aria) → ↑  $P_{\text{ip}}$  → ↑  $\Delta P$  → esce aria finché  $P_{\text{ip}} = P_{\text{atm}}$ ; • **espirazione forzata**: contrazione muscolatura espiratoria → ↓ V della gabbia toracica → ↑  $P_{\text{ep}}$  (fino a 20-25  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) → ↓ V del polmone → ↑  $P_{\text{ip}}$  → ↑  $\Delta P$  → esce aria finché  $P_{\text{ip}} = P_{\text{atm}}$ .

### Variazioni di volume polmonare, $P_{\text{ep}}$ , flusso e $P_{\text{ip}}$ durante un ciclo respiratorio

L'espirazione è più rapida rispetto all'inspirazione. Le linee rosse rappresentano ciò che succede durante una respirazione normale (**condizione dinamica**) che serve a generare un flusso d'aria (bisogna generare un  $\Delta P$ ). A livello teorico si può costruire anche una **condizione statica** (linee blu), ovvero una modificazione del volume polmonare non accompagnata da flusso d'aria (atto respiratorio lentissimo affinché il polmone segua l'aumento della gabbia toracica in maniera impercettibile → senza generare  $\Delta P$ ).

La  $P_{\text{ep}}$  varia in maniera diversa a seconda che si stia in condizione statica o dinamica: in una condizione statica la  $P_{\text{ep}}$  diminuisce fino ad un minimo in corrispondenza della fine dell'inspirazione per poi risalire



dell'inspirazione per poi risalire (rispecchia la necessità di vincere solo le resistenze elastiche del sistema toraco-polmonare); in condizioni dinamiche, durante l'inspirazione, ad ogni volume ho un valore più negativo della  $P_{\text{ep}}$  rispetto alla condizione statica perché è necessaria una pressione aggiuntiva al fine di vincere anche le resistenze delle vie aeree quando c'è flusso (resistenze viscose: modificazione delle forze elastiche in conseguenza di una variazione di V che avviene con una certa velocità).

Questa differenza di  $P_{\text{ep}}$  nelle due condizioni rappresenta la forza aggiuntiva (perché non serve in condizioni statiche) che dobbiamo esercitare per creare la negatività intrapolmonare: è la somma tra la  $P_{\text{ep}}$  in condizione statica e la  $P_{\text{ip}}$  → si ha il picco di negatività della  $P_{\text{ep}}$  in condizione dinamica quando c'è il massimo della negatività intrapolmonare (massimo flusso di aria in entrata: ancora il polmone non è arrivato al massimo riempimento); alla fine dell'inspirazione (V finale), quando si è annullata la  $P_{\text{ip}}$  (fine

del flusso), chi esprime la negatività endopleurica è solamente la retrazione, che dipende dal volume a cui sono arrivato (che è identico in condizione statica e dinamica).

La variazione della  $P_{ip}$  durante un ciclo respiratorio dinamico non è molto consistente ( $\pm 1$  cmH<sub>2</sub>O rispetto alla  $P_{atm}$ ) ed è sufficiente a garantire un flusso d'aria adeguato; inoltre è graduale: il polmone segue gradualmente la gabbia toracica, poi la P, all'aumentare dal flusso, diminuisce (perché diminuisce il gradiente) fino a 0.

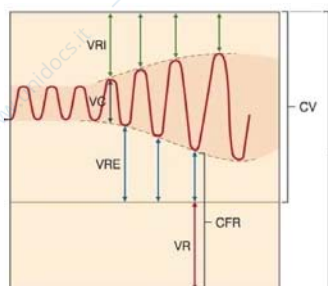
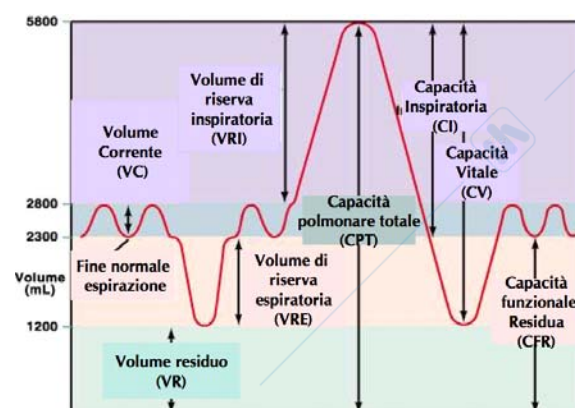
Anche nell'espiazione la  $P_{ep}$  dinamica è la somma della  $P_{ep}$  statica (che da -7 torna a -5) e della  $P_{ip}$ , a rappresentare il fatto che serve una forza aggiuntiva per creare il flusso in uscita (resistenze viscosi delle vie aeree e dei tessuti da vincere); il massimo di differenza fra  $P_{ep}$  statica e dinamica c'è quando è massima la  $P_{ip}$ .

## Spirometria

Tecnica per valutare le patologie respiratorie che permette la misura diretta dei volumi respiratori.

Lo spirometro una volta era costituito da una campana di vetro piena d'aria, introdotta in un cilindro pieno d'acqua, e connessa attraverso un tubo al paziente: in inspirazione la campana si abbassa e la penna scrive verso l'alto, tracciando la variazione di volume (spirogramma; in espiazione l'opposto). Tecnica attuale: il cavo viene fatto scorrere su un potenziometro lineare che genera un segnale elettrico di intensità proporzionale alla sua rotazione in senso orario e quindi allo spostamento del cavo e al volume con cui è riempito lo spirometro.

I volumi misurabili con la spirometria sono: **volume corrente (VC)**: volume inspirato ed espirato in un atto respiratorio normale (500 ml); **volume di riserva inspiratoria (VRI)**: massimo volume inspirabile oltre un'inspirazione normale (3000 ml); **volume di riserva espiratoria (VRE)**: massimo volume espirabile oltre un'espiazione normale (1100 ml); **volume residuo (VR)**: volume presente nei polmoni alla fine di un'espiazione



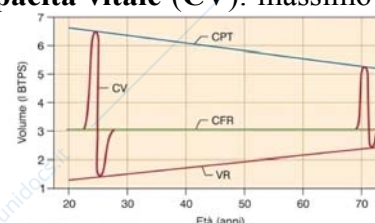
massima (1200 ml: non calcolabile con la spirometria; eliminato solo in un collasso polmonare, impedito finché il polmone è legato alla gabbia toracica); il VR entra col primo atto respiratorio, alla nascita, per espandere il polmone che si incolla alla gabbia toracica (che crescerà di più rispetto al polmone); in medicina legale è un indice importante per gli anatomopatologi per capire se un neonato è nato vivo o morto (docimasia idrostatica).

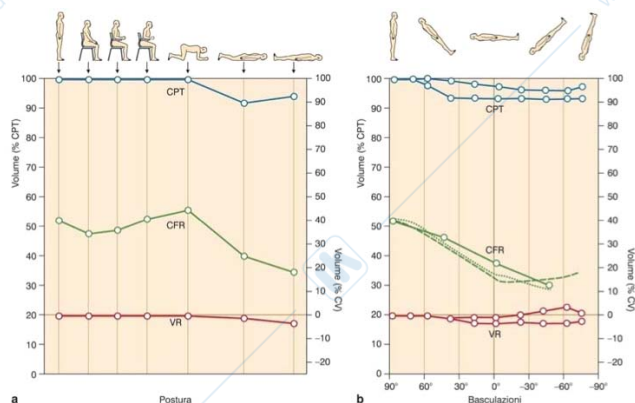
Le capacità (somme di volumi) definite normalmente sono:

**capacità funzionale residua (CFR)**: volume presente nel polmone alla fine di un'espiazione normale ( $VRE + VR$ ); **capacità inspiratoria (CI)**: massimo V inspirabile a partire dal V di fine espiazione ( $VC + VRI$ ); **capacità polmonare totale (CPT)**: volume contenuto nel polmone alla fine di un'inspirazione massima ( $VR + CV$ ); **capacità vitale (CV)**: massimo V che può essere inspirato ed espirato ( $VC + VRI + VRE$ ).

Queste capacità si possono modificare in condizioni fisiologiche (es. invecchiamento, postura) e patologiche.

Nell'anziano la CV varia perché la CPT diminuisce, perché diminuisce la distensibilità di polmone e gabbia toracica, e il VR aumenta.





I volumi polmonari si modificano con la postura a causa delle variazioni di P esercitata dal diaframma sulla gabbia toracica, dovute allo spostamento dei visceri addominali per azione della gravità: la CPT cambia in clinostatismo per variazione della CFR (VR cambia poco).

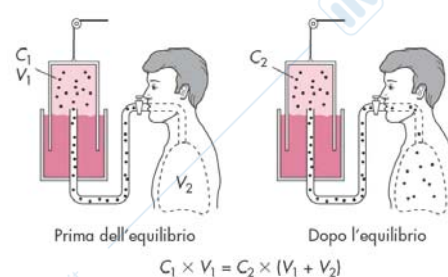
La spirometria non permette la misurazione diretta della CFR, perché non è possibile valutare il VR → si usano

metodi indiretti: metodo del lavaggio dell'azoto ( $V = Q/C$ ), metodo della diluizione dell'elio ( $V = Q/C$ ) e pletismografia ( $P \cdot V = k$ ).

**Metodo del lavaggio dell'azoto:** l'aria contiene una grandissima quantità di azoto (78% di  $N_2$ , solo il 21% di  $O_2$  e 1% di altri gas) che entra ed esce dagli alveoli senza alcuna funzione.

1) Partendo dalla CFR, il soggetto inspira  $O_2$  puro per lavare l'azoto dai polmoni ed espira in uno spirometro; 2) la concentrazione (%) di azoto nell'aria espirata viene misurata all'inizio e durante il test e la misurazione viene interrotta quando la concentrazione di azoto diventa inferiore all'1%; 3) poiché  $Q = C \cdot V \rightarrow$  moltiplicando il volume di tutto il gas espirato per la concentrazione (%) media di azoto nel totale di aria espirata, si ottiene la quantità di azoto contenuto nel polmone del soggetto all'inizio del test; 4) dividendo la quantità di azoto per la concentrazione (%) iniziale di azoto, si ottiene il volume in cui era contenuto tutto l'azoto all'inizio del test (CFR).

**Metodo di diluizione dell'elio:** 1) si riempie uno spirometro con un volume noto di una miscela di aria ed elio a concentrazione nota ( $Q_{E1} = C_1 \cdot V_1$  ( $V_1 =$  volume spirometro)); 2) dopo un'espiazione normale, il soggetto viene collegato allo spirometro e comincia a respirare la miscela che si mescola con l'aria rimasta nel polmone ( $V_2 =$  CFR); 3) l'elio si diluisce nella CFR, che può essere valutata dal grado di diluizione dell'elio, infatti:  $Q_{E2} = C_2 \cdot (V_1 + CFR)$  ed essendo all'equilibrio  $Q_{E1} = Q_{E2} \rightarrow C_1 \cdot V_1 = C_2 \cdot (V_1 + CFR) \rightarrow CFR = ((C_1/C_2) - 1) \cdot V_1$ .



**Pletismografia corporea:** (sfrutta la legge di Boyle:  $P \cdot V = k$ ) il soggetto siede in una cabina chiusa a tenuta d'aria (pletismografo) e respira mediante un tubo e un boccaglio collegato ad un sensore di pressione che misura le variazioni di pressione alla bocca.

Al termine di una normale espiazione il tubo viene occluso, per cui il soggetto, che tenta di inspirare, espande il torace con forza. Il V polmonare aumenta e il V dell'aria nella camera si riduce. Il V finale della camera sarà  $V_{1pl} - \Delta V$  (lo stesso  $\Delta V$ , in modulo, del polmone). Per cui per il polmone:  $P_1 \cdot V_1 = P_2 (V_1 + \Delta V)$  dove  $P_1$  e  $P_2$  sono le pressioni iniziali e finali alla bocca e  $V_1$  è la CFR.

### Spazio morto

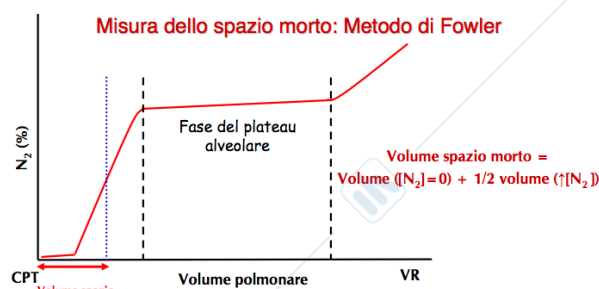
Il volume di aria inspirata, che non raggiunge gli alveoli, ma rimane nelle vie aeree di conduzione, è definito **spazio morto anatomico** e nell'adulto è circa 150 ml ( $\rightarrow$  350 ml raggiungono gli alveoli).

Si definisce **spazio morto fisiologico** l'insieme dello spazio morto anatomico e degli spazi alveolari che, per problemi di perfusione, non partecipano agli scambi.

Nel polmone normale il numero degli alveoli in cui gli scambi non avvengono è molto ridotto, quindi lo spazio morto fisiologico, in un soggetto sano, corrisponde allo spazio morto

anatomico (da considerare che un paziente attaccato ad un respiratore ha uno spazio morto, dovuto al tubo, aumentato).

**Misurazione dello spazio morto:** si utilizza il **metodo di Fowler** che consiste nel far fare una singola inspirazione di O<sub>2</sub> puro al soggetto, seguita da espirazione; il primo volume di aria espirata è costituita da O<sub>2</sub> puro proveniente dallo spazio morto; quindi si misura la concentrazione di N<sub>2</sub> nell'aria espirata che va aumentando fino a diventare costante (fase del plateau alveolare) quando tutta l'aria espirata proviene dagli alveoli →  $V_{\text{spazio morto}} = V_1 + \frac{1}{2} V_2$  ( $V_1$  = volume a cui la concentrazione di N<sub>2</sub> = 0%;  $V_2$  = volume durante il quale la concentrazione di N<sub>2</sub> incrementa). Es. un paziente con VC di 500 ml con normale frequenza, la concentrazione di N<sub>2</sub> è 0 nei primi 130 ml di aria espirati, mentre a 170 ml diventa costante →  $130 \text{ ml} + \frac{1}{2} (170 \text{ ml} - 130 \text{ ml}) = 150 \text{ ml}$ .



Il metodo di Fowler misura il volume delle vie aeree di conduzione, fino al livello in cui il gas inspirato viene rapidamente diluito con il gas già presente nei polmoni, e consente la misura dello spazio morto anatomico.

Lo spazio morto fisiologico si misura con il **metodo di Bohr**, che valuta il volume polmonare che non elimina la CO<sub>2</sub> (presente solo se ci sono scambi). Il volume espirato ( $V_E$ ) è formato dal volume dello spazio morto ( $V_D$ ) e dal volume alveolare ( $V_A$ ):  $V_E = V_D + V_A$ . La quantità di CO<sub>2</sub> espirata = alla quantità di CO<sub>2</sub> che proviene dallo spazio morto (concentrazione CO<sub>2</sub> uguale a quella dell'aria inspirata:  $C_{\text{CO}_2\text{I}} = 0$ ) + la quantità di CO<sub>2</sub> che proviene dagli alveoli (concentrazione CO<sub>2</sub> alveolare:  $C_{\text{CO}_2\text{A}}$ ); essendo  $Q = V \cdot C \rightarrow V_E C_{\text{CO}_2\text{E}} = V_D C_{\text{CO}_2\text{I}} + V_A C_{\text{CO}_2\text{A}} \rightarrow V_E C_{\text{CO}_2\text{E}} = V_A C_{\text{CO}_2\text{A}} \rightarrow V_E C_{\text{CO}_2\text{E}} = (V_E - V_D) C_{\text{CO}_2\text{A}} \rightarrow V_D/V_E = (C_{\text{CO}_2\text{A}} - C_{\text{CO}_2\text{E}})/C_{\text{CO}_2\text{A}}$ ; la P parziale di un gas è proporzionale alla sua concentrazione →  $V_D/V_E = (P_{\text{CO}_2\text{A}} - P_{\text{CO}_2\text{E}})/P_{\text{CO}_2\text{A}}$  e poiché  $P_{\text{CO}_2\text{A}} = P_{\text{CO}_2\text{a}}$  (P parziale nel sangue arterioso) →  $V_D/V_E = 1 - (P_{\text{CO}_2\text{E}}/P_{\text{CO}_2\text{a}})$  (**equazione di Bohr**). Il rapporto  $V_D/V_E$  normalmente varia tra 0,20 e 0,30, diminuisce durante l'esercizio ed aumenta con l'età.

### Ventilazione

Si definisce **volume minuto** o **ventilazione polmonare** il volume di aria in- ed espirato nell'unità di tempo:  $V = VC \cdot \text{frequenza} = 0,5 \text{ l} \cdot 12 \text{ respiri/min} = 6 \text{ l/min}$ .

Quella parte del volume minuto che ventila gli alveoli (quindi disponibile agli scambi) è detta **ventilazione alveolare**, il resto, **ventilazione dello spazio morto**:  $V_A = (VC - V_D) \cdot \text{frequenza}$  (in condizioni normali  $V_D = 150 \text{ ml}$ ) =  $(500 - 150) \cdot 12 = 4,2 \text{ l/min}$ .

→ La stessa ventilazione si può avere aumentando i VC o aumentando la frequenza respiratoria; pazienti con patologie restrittive (sistema poco espandibile) hanno VC bassi (non può essere inferiore allo spazio morto), ma alte frequenze respiratorie, con conseguente respiro affannoso; pazienti con patologie ostruttive (aumento delle resistenze delle vie aeree) hanno invece una lenta e profonda inspirazione (↑ VC), ma bassa frequenza respiratoria.

### Curva di rilasciamento toraco-polmonare

L'aumento di volume della gabbia toracica e del polmone è contrastato dalla difficoltà dei tessuti a distendersi (**resistenze elastiche**) e dalla resistenza offerta al flusso di aria nelle vie aeree (**resistenze non elastiche**: solo in condizioni dinamiche, perché dipendenti dal flusso). Le resistenze elastiche del sistema toraco-polmonare si determinano misurando la forza (espressa dalla pressione) necessaria per mantenere il sistema ad un certo volume, attraverso la costruzione della **curva di rilasciamento toraco-polmonare** (curva P-V: costruita in

condizioni statiche → definisce le proprietà elastiche): esprime la relazione esistente tra le variazioni di pressione e le variazioni di volume nel sistema toraco-polmonare.

### Costruzione della curva di rilasciamento toraco-polmonare:

- partendo dalla CFR (35% di CV;  $P_{\text{transtoraco-polmonare}} = 0$ ) il soggetto inspira od espira, a naso chiuso, un dato volume, da o in uno spirometro;
- raggiunto il volume desiderato, si interrompe la comunicazione con lo spirometro e si chiede al soggetto di rilassare la muscolatura respiratoria;
- a muscolatura rilassata, il sistema tende a seguire le sue forze di retrazione elastica, retraendosi od espandendosi, con conseguente variazione della  $P_{\text{ip}}$ , che può essere valutata misurando, con un manometro alla bocca, la pressione delle vie aeree (in condizioni statiche  $P_{\text{vie aeree}} = P_{\text{ip}}$ ).

Se vado a V maggiori alla CFR → ↑  $P_{\text{ip}}$  perché il sistema tende a seguire la forza di retrazione del polmone (spinta sull'aria interna); se vado a V inferiori alla CFR (al massimo fino al VR) → ↓  $P_{\text{ip}}$  perché il sistema tende a seguire la forza di espansione della gabbia toracica.

La curva di rilasciamento toraco-polmonare rappresenta in ogni punto la somma della curva di rilasciamento del polmone e del torace, elementi tra loro posti in serie.

### Per ricavare la curva di rilasciamento polmonare si misura, a diversi volumi,

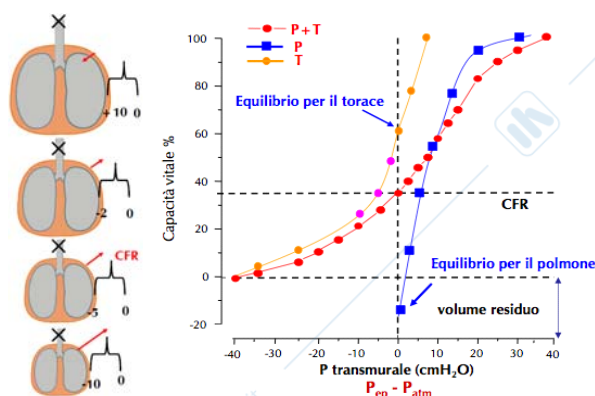
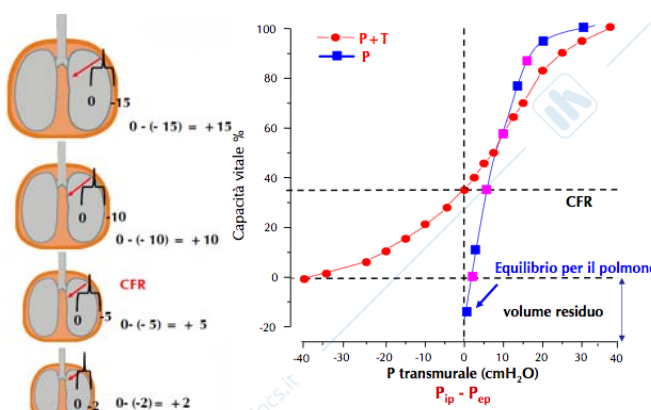
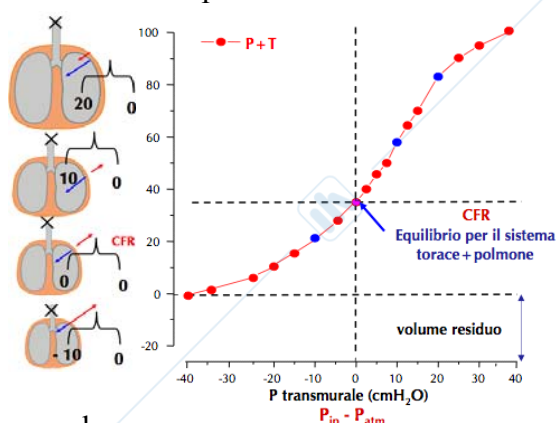
la  $P_{\text{ep}}$  (palloncino esofageo), mantenendo la muscolatura respiratoria contratta e la glottide aperta: la  $P_{\text{ep}}$  esprime la tendenza dei due sistemi seguire delle forze di retrazione elastica, ma con la muscolatura contratta (gabbia toracica bloccata) e le vie aeree aperte la sua variazione è espressione del comportamento del solo polmone.

Possiamo trasformare la  $P_{\text{ep}}$  in  $P_{\text{tranpolmonare}} (P_{\text{ip}} - P_{\text{ep}})$  e vedere come a diversi volumi, il polmone è sottoposto a una diversa forza di retrazione elastica: la curva di rilasciamento del polmone è sempre positiva → c'è sempre retrazione verso l'interno, anche se si porta il soggetto fino al VR (il punto di equilibrio sarebbe a valori inferiori a VR) e man mano che mi sposto a V maggiori avremo forze di retrazione maggiori, ma la curva diventa meno pendente ("spiatte") perché il polmone diventa una struttura sempre più rigida.

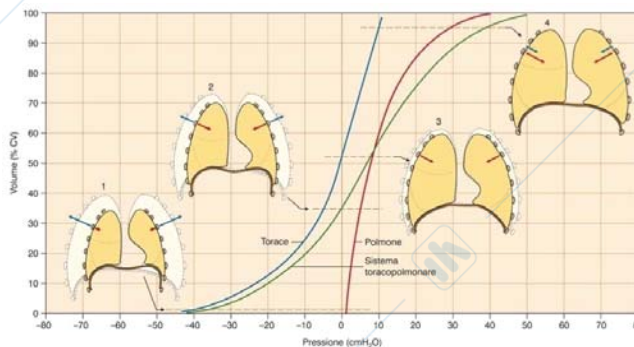
### Per ricavare la curva di rilasciamento della gabbia toracica si misura, a diversi volumi, la

$P_{\text{ep}}$ , con la muscolatura respiratoria rilasciata e la glottide chiusa (condizione in cui il polmone non può esprimere le sue forze di retrazione come variazione di  $P_{\text{ep}}$  perché contiene aria).

La curva di rilasciamento del torace è costruita per la maggior parte a pressioni negative perché la gabbia toracica è soggetta ad una forza di distensione verso l'esterno: la P transtoracica ( $P_{\text{ep}} - P_{\text{atm}}$ ) ha una negatività crescente man mano che vado a bassi volumi → la gabbia toracica tende ad espandersi di più negativizzando lo spazio endopleurico. A differenza della curva di rilasciamento del

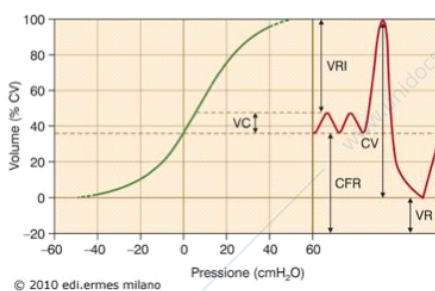
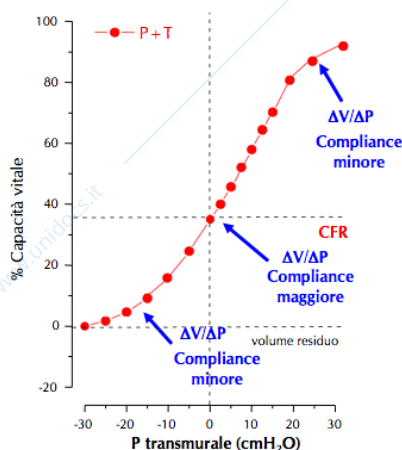


polmone, dove non riesco ad arrivare ad una  $P = 0$ , qui, aumentando i volumi, riesco ad azzerare la pressione, intorno al 55-60% della CV ( $\rightarrow$  volume di equilibrio della gabbia toracica); superato il punto di equilibrio la forza di retrazione si inverte  $\rightarrow$  la gabbia toracica tende a tornare al punto di equilibrio verso l'interno (stessa direzione della forza di retrazione del polmone)  $\rightarrow$  la curva toraco-polmonare, ad alti volumi, tende a diventare meno pendente anche perché a questi volumi vanno vinte due forze di retrazione verso l'interno: la forza del polmone e della gabbia toracica (una volta superato il punto di equilibrio)  $\rightarrow$  il sistema quindi diventa ancora più rigido.



La curva toracopolmonare esprime: la tendenza di tutti e due i sistemi a retrarsi ad alti volumi (tendenza maggiore per polmone rispetto alla gabbia a pari volume); le due forze di retrazione sono uguali e contrarie alla CFR; la tendenza minore del polmone ad espandersi a bassi volumi.

La pendenza delle curve di rilasciamento, valutabile come il rapporto  $\Delta V/\Delta P$ , ci esprime la **compliance** del sistema toraco-polmonare: il sistema che ha una grande compliance è un sistema molto distensibile (necessaria una forza minore per raggiungere un determinato volume). Il sistema toraco-polmonare è costituito da due elementi in serie, essendo il polmone adeso alla gabbia toracica  $\rightarrow$  (la resistenza del sistema è data dalla somma delle resistenze) la compliance del sistema (= conduttanza del sistema) è data dall'inverso dalla somma dei reciproci delle conduttanze dei singoli elementi:  $1/C_{T-P} = 1/C_T + 1/C_P$   $\rightarrow$  la compliance totale è minore della compliance dei singoli sistemi:  $1/C_{T-P} = 1/200 \text{ ml/cmH}_2\text{O} + 1/200 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$   $\rightarrow C_{T-P} = 100 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$ .



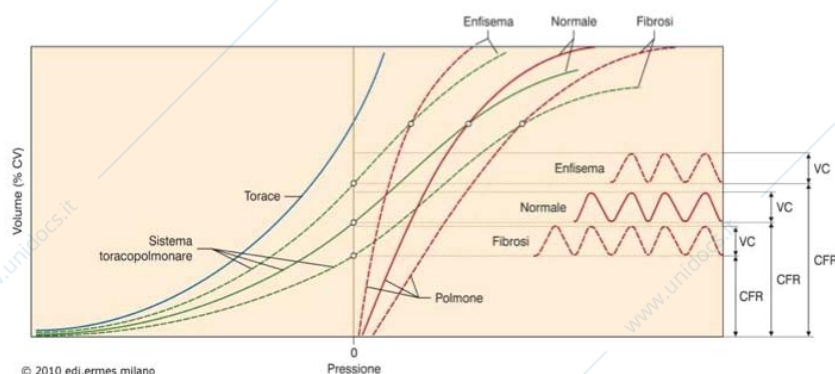
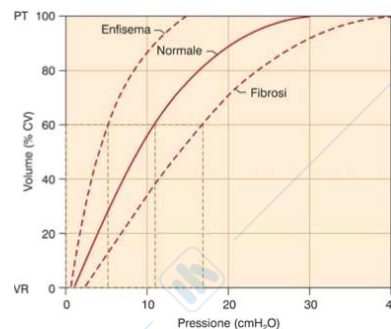
La compliance del sistema toraco-polmonare è maggiore a volumi vicini alla CFR e diminuisce a volumi elevati o molto bassi (sistema più rigido)  $\rightarrow$  il nostro VC si sviluppa intorno a variazioni di volume in cui il sistema è più compliant.

La compliance polmonare varia al variare del V polmonare, la **compliance**

**specifica** è il rapporto tra compliance polmonare e CFR ( $C_{\text{specifica}} = C_P/CFR$ ): se ho due polmoni completamente normali  $\rightarrow C_{\text{specifica}} = (0,2 \text{ l/cmH}_2\text{O})/1 \text{ l} = 0,2$ ; se riduco la massa polmonare ad un polmone solo  $\rightarrow \downarrow V \rightarrow \downarrow C_P$   $\rightarrow$  ma  $C_{\text{specifica}}$  non si modifica poiché diminuisce anche CFR:  $C_{\text{specifica}} = 0,1 \text{ l}/0,5 \text{ l} = 0,2$   $\rightarrow$  escissione di lobi polmonari riduce la compliance totale e lascia invariata quella specifica che indica solo quanto è la distensibilità del polmone.

**Modificazioni patologiche delle curve di rilasciamento:** la compliance polmonare diminuisce (curva P-V a destra: per avere lo stesso  $\Delta V$  devo aumentare  $\Delta P$ ) se il polmone è più rigido (patologie restrittive ( $\uparrow R$  elastica): *fibrosi*) ed aumenta (curva P-V a sinistra) in condizioni di minore rigidità (patologie ostruttive ( $\uparrow R$  delle vie aeree): *enfisema*).

L'enfisema deriva dalla distruzione dei setti interalveolari, il tessuto elastico è come bucato → si espande facilmente, ma impedisce lo svuotamento del polmone (perché ↓ ritorno elastico) → difficoltà in espirazione. In queste patologie la curva di rilasciamento del torace non si modifica, ma si modifica quella polmonare e quindi quella toraco-polmonare: il tracciato spirometrico è spostato verso l'alto in caso di enfisema e verso il basso in caso di fibrosi, per variazioni della CFR.

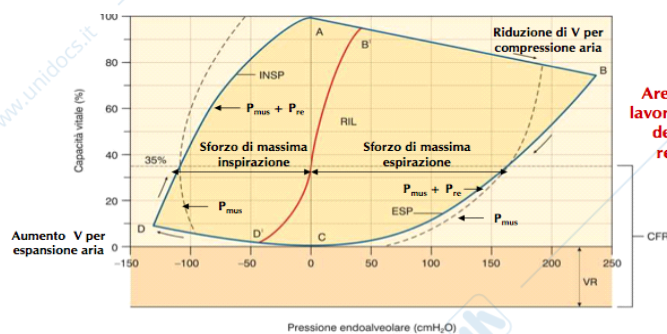


La compliance toracica diminuisce in condizioni di ridotta distensibilità della gabbia toracica come in caso di *obesità*, *cifosclerosi* e passaggio da orto- a clinostatismo (diaframma spostato dalla massa addominale: pazienti con dispnea preferiscono stare seduti).

**Relazione P-V con massima contrazione dei muscoli inspiratori ed espiratori**

A partire da un dato V, si chiede al soggetto di effettuare prima il massimo sforzo espiratorio e poi il massimo sforzo inspiratorio, a vie aeree chiuse. Lo sforzo di massima espirazione produce P positiva (fino a 150 cmH<sub>2</sub>O) e quello di massima inspirazione P negativa. Le P sviluppate sono diverse ai diversi V, perché i muscoli sviluppano forza diversa alle diverse lunghezze. Le curve delle massime P espiratorie (ESP) ed inspiratorie (INSP) sono la somma della P<sub>max</sub> esercitata dai muscoli (curve tratteggiate) e della curva di rilasciamento toraco-polmonare (P elastica sviluppata dalla struttura: RIL).

Quando vado ad alti volumi e chiedo al soggetto di espirare forzatamente, il volume che mi dovrei aspettare rimanere costante non facendo uscire aria, si riduce leggermente: questo avviene perché c'è una leggera compressione dell'aria; al contrario quando a bassi volumi chiediamo di fare una forte inspirazione l'aria verrà decompressa leggermente e si avrà un volume maggiore di quello atteso.



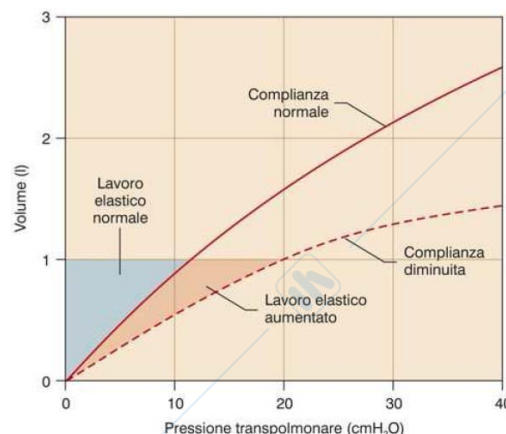
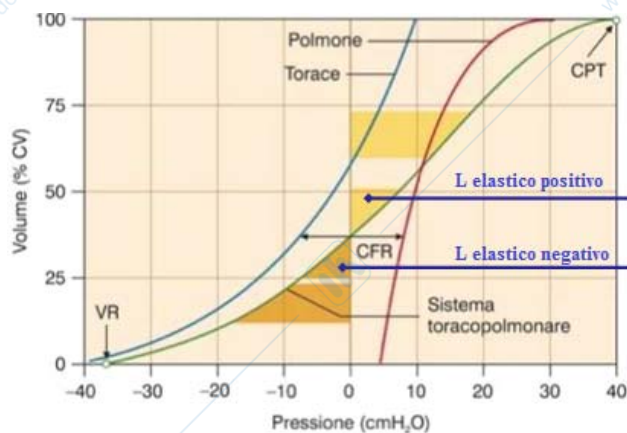
Area ABCD = lavoro massimale dei muscoli respiratori

avviene perché c'è una leggera compressione dell'aria; al contrario quando a bassi volumi chiediamo di fare una forte inspirazione l'aria verrà decompressa leggermente e si avrà un volume maggiore di quello atteso.

L'area che delimitano le linee blu rappresenta il massimo lavoro che la muscolatura respiratoria può fare: in caso di *miastenia* diminuisce la capacità della muscolatura respiratoria di sviluppare forza → il lavoro è minore.

**Lavoro contro le forze elastiche**

Modificazioni del V polmonare rispetto alla CFR richiedono **lavoro elastico** per vincere le forze di retrazione elastica del polmone e della gabbia toracica: se ↑ V → lavoro elastico positivo (muscoli inspiratori); se ↓ V → lavoro elastico negativo (muscoli espiratori).

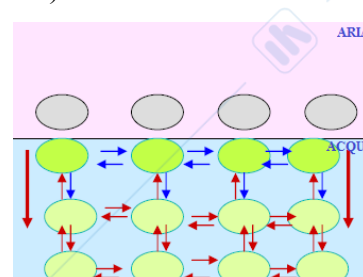


$L = P \cdot V$ : il lavoro elastico è calcolabile come l'integrale definito di V rispetto a P → rappresentato sul diagramma P-V statico dall'area descritta dalla variazione di P richiesta per ottenere variazione di V. Quando ↓ la compliance (es. patologia restrittiva: *fibrosi*) → l'area del triangolo si allarga → ↑ L elastico (serve P maggiore per avere la stessa variazione di V).

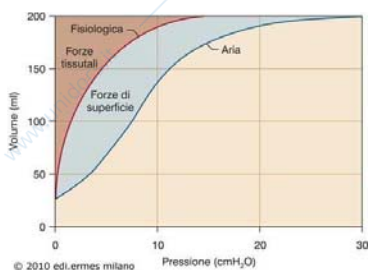
### Tensione superficiale

La resistenza elastica offerta dal polmone alla distensione ha due componenti: una componente parenchimale (il tessuto polmonare è formato da fibre di elastina (facilmente distensibili) e collagene (meno distensibili)) e una componente alveolare (tensione superficiale ( $T_s$ ), generata nell'alveolo dall'esistenza dell'interfaccia aria-liquido).

La struttura polare dell'acqua genera forze di attrazione: le molecole in superficie, a differenza di quelle interne al liquido, sono soggette a forze che agiscono dal basso e lateralmente, ma non dall'alto → le forze non si equilibrano e generano all'interfaccia aria-acqua un vettore risultante diretto verso l'interno del fluido (**forza di tensione superficiale:  $T_s$** ).



La  $T_s$  tende a ridurre al minimo l'area della superficie liquida (tende a ridurre il volume dell'alveolo) e si oppone ad ogni forza che tende ad aumentare l'area della superficie del liquido → si oppone all'espansione dell'alveolo, aumentando le forze di retrazione elastica e riducendo la compliance polmonare.

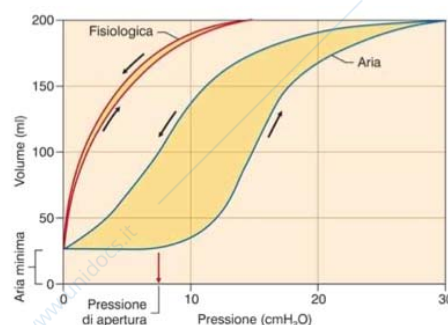


Se si riempie un polmone di soluzione fisiologica anziché di aria vengono a mancare le forze di superficie e si nota che il 50% della resistenza alla distensione polmonare è rappresentata dalla  $T_s$ .

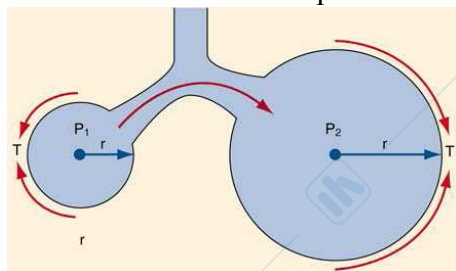
Nel polmone riempito di aria le curve di insufflazione e desufflazione non coincidono (**isteresi**: diverso comportamento in fase di riempimento ed in fase di svuotamento → in insufflazione serve una P maggiore per raggiungere un dato V), al contrario di ciò che accade nel polmone riempito di fisiologica.

La  $T_s$  da vincere è maggiore durante l'espansione a partire da VR rispetto allo svuotamento a partire da CPT. Il lavoro elastico di espansione è maggiore di quello di svuotamento (la desufflazione è più facile) e solo una parte dell'energia elastica accumulata viene spesa per il ritorno elastico, la rimanente (area di isteresi) è dispersa come calore.

In fase di espansione, non si hanno variazioni di V finché non si raggiunge una P sufficiente a vincere la  $T_s$  (**P di apertura**).



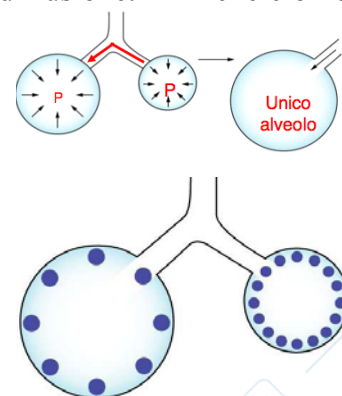
A fine svuotamento, il polmone isolato non collassa completamente perché contiene un volume minimo di aria: per svuotarlo completamente è richiesta P negativa (-2/-6 cmH<sub>2</sub>O).



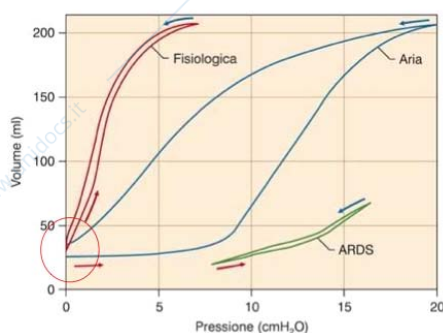
Gli alveoli sono paragonabili a bolle in cui c'è uno strato di liquido che ne bagna la parete; la T<sub>s</sub> in una bolla genera pressione (↓ superficie → ↓ V → ↑ P).

La relazione tra T<sub>s</sub> e P è espressa dalla **legge di Laplace** ( $P = 2T_s/r$ ) → a parità di T<sub>s</sub> si genera una P maggiore negli alveoli più piccoli → poiché il polmone è fatto di milioni di alveoli di dimensioni diverse ciò comporta che gli alveoli piccoli (P maggiore) tenderebbero a svuotarsi

negli alveoli più grandi, per differenza di P → aumenterebbero sempre di più le dimensioni degli alveoli grandi e si ridurrebbe la superficie per i processi di diffusione. Affinché ciò non avvenga, la T<sub>s</sub> viene ridotta dal tensioattivo polmonare (**surfattante**); ma se il surfattante riducesse la T<sub>s</sub> della stessa quantità nei vari alveoli il problema non sarebbe risolto → l'effetto del surfattante è superficie-dipendente, per cui T<sub>s</sub> è maggiormente ridotta negli alveoli piccoli rispetto a quelli grandi; questo comportamento dipende dalla diversa distribuzione del surfattante ai diversi volumi alveolari: molecole più compatte nell'alveolo piccolo → ↓ maggiormente la T<sub>s</sub>; ciò spiega l'isteresi polmonare (all'aumentare del V il surfattante viene dissipato su una superficie maggiore → può ridurre meno la T<sub>s</sub> → ↑ forza di retrazione).



Quindi abbiamo una T<sub>s</sub> molto ridotta a bassi V che impedisce che prevalga una forza di collasso che tenderebbe a far chiudere gli alveoli. Man mano che il polmone si espande, la distribuzione del surfattante su una superficie maggiore riduce meno la T<sub>s</sub> (che comunque per la legge di Laplace tenderebbe a ridursi). Ad alti V si ha una T<sub>s</sub> poco ridotta che si associa alle forze di retrazione elastica del polmone favorendo l'espirazione (→ l'isteresi è associata al comportamento del tensioattivo sulla T<sub>s</sub> ai vari volumi).



In un polmone riempito di fisiologica non c'è T<sub>s</sub> e non c'è tensioattivo → isteresi minima legata solo al comportamento viscoso del tessuto polmonare elastico che si comporta in maniera leggermente diversa in inspirazione ed espirazione. L'isteresi è invece enorme in un polmone riempito d'aria (T<sub>s</sub> e tensioattivo).

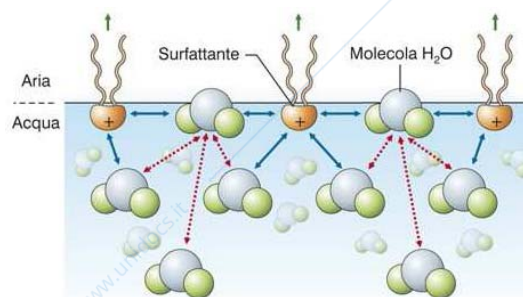
In un polmone in situ riempito di aria, ma in assenza di surfattante (**ARDS**: sindrome da distress respiratorio dell'adulto) si osserva mancanza di isteresi → curve a P elevatissime, spiatte, quasi orizzontali →

dimostrazione del fatto che la compliance polmonare si riduce enormemente in assenza di tensioattivo → le forze elastiche sono grandemente dipendenti dalla T<sub>s</sub>.

Il surfattante, prodotto dagli pneumociti di II tipo, è composto per il 90% da fosfolipidi e per il 10% da apoproteine. Circa il 50% dei fosfolipidi sono dipalmitoil-fosfatidilcolina (DPPC). Le apoproteine aumentano l'incorporazione del surfattante nel film liquido alveolare e ne regolano secrezione e clearance.

Le molecole di fosfolipide sono disposte nel film liquido alveolare con la parte polare (idrofila) nel liquido e la parte non polare (idrofoba) in aria.

Le teste idrofile attraggono fortemente le molecole



d'acqua più superficiali contrastando la forza di attrazione esercitata da quelle più profonde. Le molecole di tensioattivo sono compresse durante la desufflazione polmonare ( $\rightarrow$  maggiore riduzione  $T_s$ ) ed espanse durante l'insufflazione ( $\rightarrow$  minore riduzione  $T_s$ ).

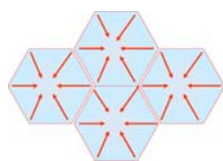
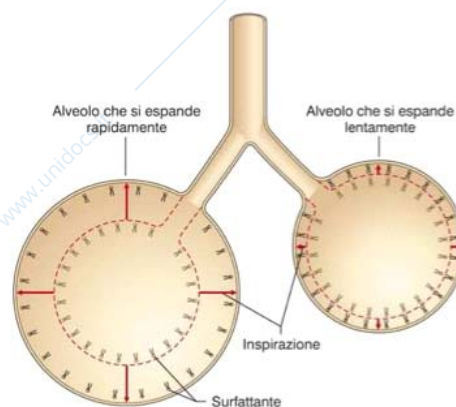
La riduzione della  $T_s$  a bassi volumi è limitata dalla rottura dello strato monomolecolare di surfattante. Il ricambio delle molecole di surfattante è favorito dall'espansione polmonare (insufflazione)  $\rightarrow$  il sospiro, lo sbadiglio, la respirazione a bassi volumi, favoriscono il ricambio impedendo l'atelettasia alveolare.

Il surfattante si forma tra il IV-VII mese di gravidanza (completo alla 34<sup>a</sup> settimana); la sua mancanza è causa della *sindrome da distress respiratorio del neonato* (si fanno iniezioni di surfattante nelle vie aeree).

Nell'adulto la formazione del surfattante è ridotta dall'ipossia; la sua mancanza causa la *sindrome da distress respiratorio dell'adulto* (polmone da shock).

$\rightarrow$  Il surfattante riduce la  $T_s \rightarrow$  •  $\uparrow$  la compliance polmonare; • mantiene la stabilità alveolare (impedisce che gli alveoli piccoli si svuotino in quelli grandi); • impedisce il collasso degli alveoli (atelettasia) a bassi volumi; • impedisce l'edema polmonare (minore pressione di collasso, maggiore pressione interstiziale): l'edema si genera per una modificazione delle forze di Starling, come ad esempio una diminuzione della P dello spazio interstiziale  $\rightarrow$  passaggio di liquido dal capillare all'interstizio. La forza di collasso dell'alveolo è una forza che tende ad espandere lo spazio interstiziale  $\rightarrow$  favorisce il richiamo di liquido dal capillare; se questa forza viene contrastata dal surfattante si riduce la tendenza all'aumento del volume dello spazio interstiziale e di conseguenza della forza che richiamerebbe liquido  $\rightarrow$  nelle patologie in cui  $\downarrow$  il surfattante si può andare incontro ad un accumulo di liquido negli spazi interstiziali (edema polmonare); • un'altra cosa che il surfattante fa per mantenere la stabilità alveolare è di riuscire a favorire, durante il ciclo respiratorio, un equilibrio tra alveoli che hanno una latenza diversa nella loro variazione di volume ( $\rightarrow$  garantisce una corretta redistribuzione dei volumi): ci sono infatti alveoli "veloci" e "lenti" (che si espandono e raggiungono i volumi massimi molto lentamente, a causa della loro compliance)  $\rightarrow$  minimizza

le differenze di ventilazione tra alveoli veloci e lenti, aggiustando dinamicamente la velocità di espansione e svuotamento degli alveoli; in inspirazione: gli alveoli si espandono a diverse velocità: quello che si espande più velocemente va incontro alla rottura dello strato monomolecolare (film) di surfattante prima di quello lento  $\rightarrow$  la  $T_s$  in fase di espansione tende ad aumentare più velocemente nell'alveolo veloce rispetto a quello lento, ma una  $T_s$  meno contrastata frena l'ulteriore espansione dell'alveolo  $\rightarrow$  si espande inizialmente in maniera molto rapida, ma poi è costretto a fermarsi e "aspetta" il riempimento di quello lento; in espirazione: l'alveolo più veloce ricompatta più velocemente lo strato di surfattante rispetto a quello più lento  $\rightarrow$  avrà una riduzione maggiore della  $T_s \rightarrow$  rallenta lo svuotamento "aspettando" l'alveolo lento.



La stabilità alveolare è garantita oltre che dal surfattante anche dall'**interdipendenza alveolare**: la tendenza al collasso in un alveolo è controbilanciata dalla forza di retrazione elastica degli alveoli vicini.

La pervietà delle vie aeree piccole e degli alveoli è garantita dalla messa in tensione delle strutture elastiche dei setti, nelle quali le vie aeree e gli alveoli sono inglobati.

I setti e gli alveoli più esterni sono mantenuti espansi dalla pleura viscerale e tale tensione si trasmette meccanicamente dalla zona sottopleurica a quella più profonda del polmone.

### Condizione dinamica

Finora abbiamo studiato i sistemi in condizioni statiche (solo resistenze elastiche e tensioattivo); la fase dinamica implica un flusso di aria → rispetto ad una curva statica dobbiamo considerare anche le resistenze delle vie aeree. In queste condizioni la curva si modifica: c'è un'espansione verso destra (P più elevate a parità di V) in fase inspiratoria) e verso sinistra in fase espiratoria: si viene a creare un'ansa respiratoria (**loop**) che è

espressione del fatto che c'è un lavoro aggiuntivo (F aggiuntiva) da compiere per vincere la resistenza delle vie aeree; questo lavoro non esiste in fase di espirazione passiva: cade nel lavoro (triangolo) fatto per vincere le resistenze elastiche (L elastico) perché l'espirazione non ha bisogno di forza muscolare essendo legata esclusivamente alla retrazione → la parte espiratoria dell'ansa va a cadere in un lavoro che ho già fatto per inspirare e vincere le resistenze elastiche → rispetto alle curve statiche c'è un'isteresi dovuta alle resistenze delle vie aeree e in piccola parte alla viscosità del tessuto stesso.

Il concetto di resistenza è legato al concetto di flusso ( $F = \Delta P/R$ ), che è valutabile con l'**equazione di Poiseuille**:  $F = \Delta P \pi r^4 / 8 \eta l$  (→  $R = 8 \eta l / \pi r^4$ ).

Il 70% della R la troviamo nei bronchi maggiori fino ai bronchi di medio calibro, il 30% nei bronchi di piccolo calibro (per: numero elevato, disposizione in parallelo e flusso laminare).

In individui normali  $R \approx 1,5 \text{ cmH}_2\text{O/l/s}$  (range: 0,6-2,3  $\text{cmH}_2\text{O/l/s}$ ); aumenta molto nelle patologie ostruttive: riduzione di calibro (es. deposito di muco) → ↑ R fino a 10  $\text{cmH}_2\text{O/l/s}$ .

Il flusso nelle vie aeree (soprattutto superiori) è turbolento → rumori le cui modificazioni sono indice di patologia (nel sistema cardiocircolatorio la presenza stessa di rumori è indice di patologia).

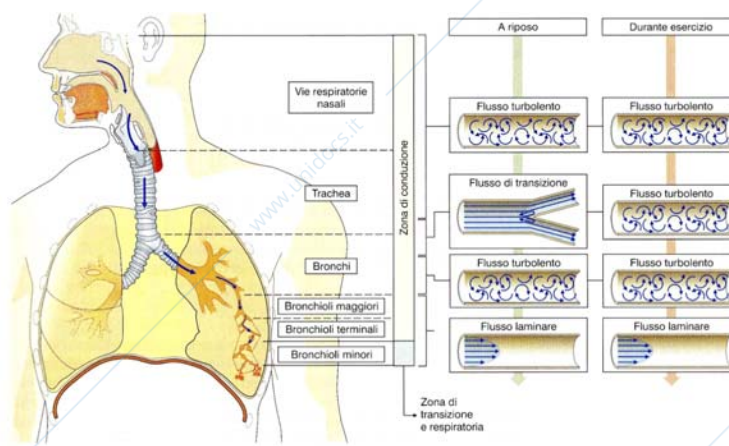
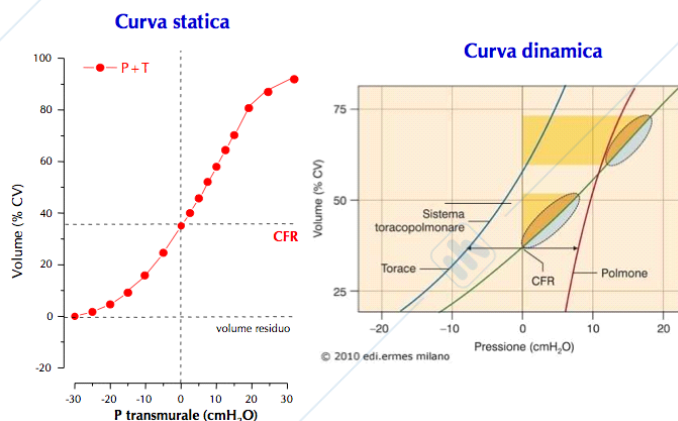
In condizioni di riposo abbiamo flusso turbolento ( $\Delta P = F^2 \cdot R$ ; numero di Reynolds ( $N_R$ ) > 2000) nelle alte vie aeree, un flusso di transizione (laminare-turbolento:  $\Delta P = F \cdot R_1 + F^2 \cdot R_2$  (**equazione di Rohrer**)) alle biforcazioni, un flusso di nuovo turbolento nei bronchi e poi laminare ( $\Delta P = F \cdot R$ ) nelle ramificazioni terminali.

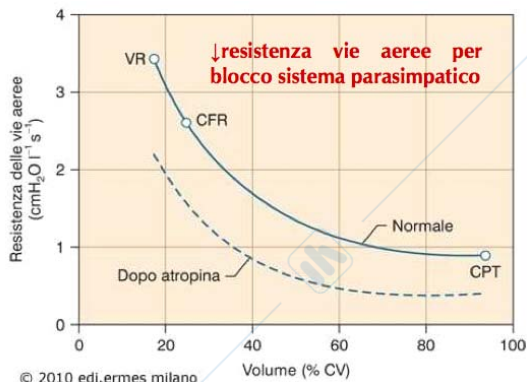
Se ho occlusioni, infiammazioni o altre alterazioni del calibro delle vie respiratorie il flusso può modificarsi e modificare i rumori nelle varie zone del polmone.

Durante un esercizio fisico si ha inspirazione forzata → ↑ velocità del flusso → si supera  $N_R$  → turbolenza.

Il calibro (→ R) delle vie aeree può essere modificato perché la muscolatura liscia bronchiale è innervata da: parasimpatico → broncocostringe (e ↑ secrezioni); simpatico-adrenergico → broncodilata (e ↓ secrezioni).

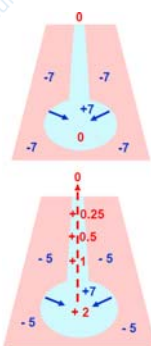
In inspirazione (↑ V polmonare) la R delle vie aeree (in condizioni fisiologiche) diminuisce perché aumenta il calibro dei condotti (soprattutto quelli privi di anelli cartilaginei) in seguito





all'aumento della  $P$  trasmurale dovuto alla diminuzione della  $P_{ep}$  (inoltre il calibro aumenta perché  $\uparrow$  la retrazione elastica degli alveoli  $\rightarrow \uparrow$  trazione meccanica sulle pareti delle vie aeree). Esiste comunque sempre un tono muscolare parasimpatico che mantiene lo stato di contrazione della muscolatura e quindi il calibro del bronco; infatti, se utilizzo un antagonista dei recettori muscarinici (ACh), come l'atropina, si ha una maggior diminuzione di  $R$ .

In espirazione forzata le  $R$  delle vie aeree aumentano poiché: • le vie aeree più piccole collassano sotto l'azione della  $P_{ep}$  che diventa positiva (finalizzata ad incrementare molto la  $P$  intra-alveolare per espellere l'aria); • a bassi  $V \downarrow$  la forza di retrazione alveolare e quindi la trazione meccanica sulle vie aeree. La  $P_{tp}$  è la  $P$  che distende il polmone ed è uguale alla  $P$  di retrazione elastica ( $P_{el}$ ) che tende a farlo collassare ( $P_{tp} = P_{el} = P_a - P_{ep}$ ).



Nell'alveolo la forza di spinta per l'espirazione ( $P_{ip}$  o alveolare ( $P_a$ ): determina il flusso di aria in uscita dall'alveolo) è data dalla somma della retrazione elastica ( $P_{el}$ ) e della  $P_{ep}$  ( $P_a = P_{el} + P_{ep}$ ).

In una respirazione normale alla fine di un'inspirazione in cui si sia arrivati ad un  $V$  per cui la  $P_{ep} = -7 \text{ cmH}_2\text{O} \rightarrow P_{el} = 7 \text{ cmH}_2\text{O} \rightarrow P_{ip} = 0$ .

Durante l'espirazione passiva (rilasciamento della muscolatura inspiratoria)  $P_{ep}$  torna al valore di preinspirazione ( $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ )  $\rightarrow P_a = P_{el}$  (determinata dal  $V$  da cui io parto) +  $P_{ep} = 7 + (-5) = 2 \text{ cmH}_2\text{O} \rightarrow$  determina il  $\Delta P$  ( $2-0$ )  $\rightarrow$  flusso espiratorio quando la glottide si apre.

Lungo le vie aeree la  $P_a$  diminuisce per: • perdita di energia nel vincere le  $R$  al flusso; • aumento della velocità con il diminuire dell'area di sezione trasversale delle vie aeree (**principio di Bernoulli**).

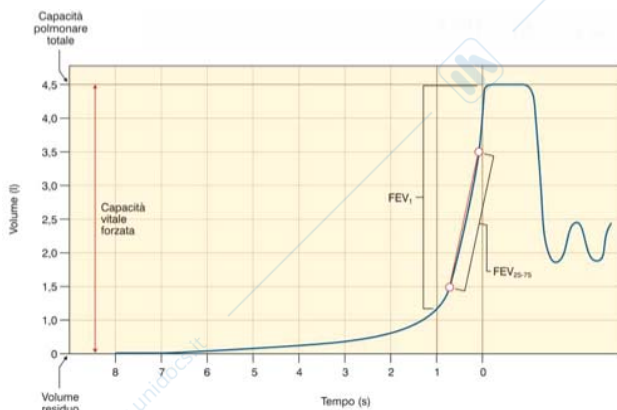
In un'espirazione forzata  $P_{ep}$  diventa positiva (fino a  $25 \text{ cmH}_2\text{O}$ )  $\rightarrow \uparrow P_a$  ( $7 + 25 = 32 \text{ cmH}_2\text{O}$ )  $\rightarrow$  grande  $\Delta P$  ( $32-0$ )  $\rightarrow \uparrow$  flusso espiratorio.

Come suddetto la  $P_a$  diminuisce nelle vie aeree  $\rightarrow$  si arriva ad un punto dove la  $P$  delle vie aeree diventa uguale alla  $P_{ep}$ : **punto di uguale pressione**; oltre questo punto, le vie aeree sono compresse perché  $P_{ep} > P$  vie aeree (**compressione dinamica delle vie aeree**): processo che  $\uparrow$  molto le  $R$ .



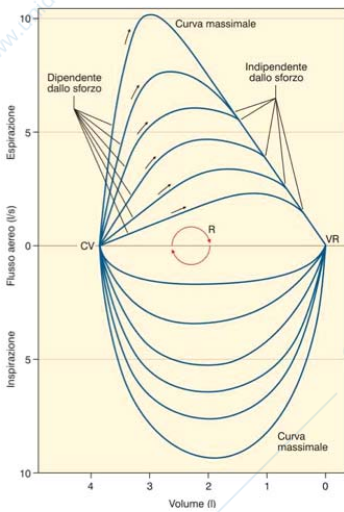
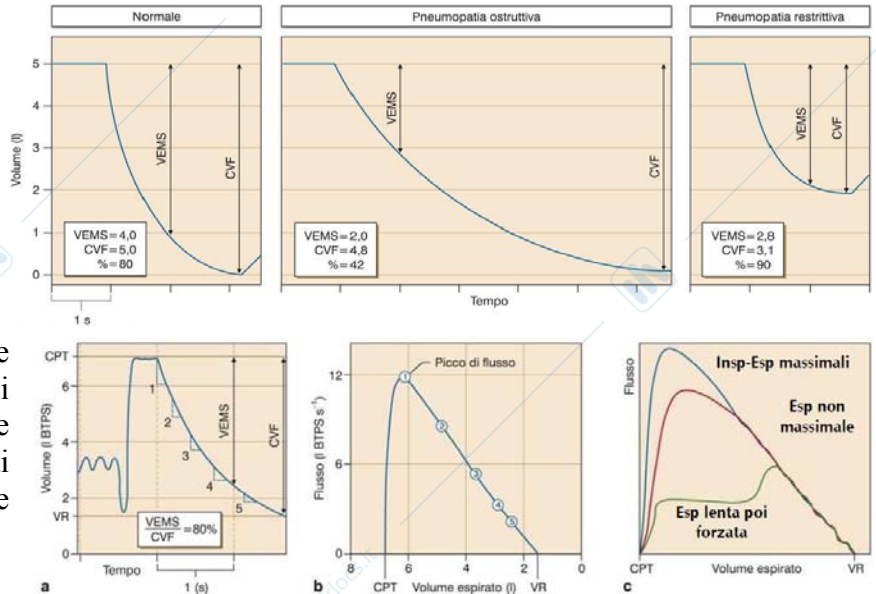
Maggiore è lo sforzo espiratorio maggiore è la positività della  $P_{ep}$   $\rightarrow$  il punto di uguale pressione si sposta progressivamente verso le zone più profonde del polmone.

**Spirometria dinamica:** importante test di valutazione della funzionalità polmonare che consiste nel registrare, mediante uno spirometro, la **capacità vitale forzata (FVC)** che è il volume espirato forzatamente, partendo dalla CPT (massima inspirazione).



Si valuta il  $FEV_1$  (volume di aria espirato nel primo secondo) e si esprime con il rapporto  $(FEV_1/FCV)\%$  (**indice di Tiffeneau**): nel soggetto normale è 70-80% (70-80% del volume espirato viene espulso nel primo secondo), mentre varia sia nelle patologie ostruttive che restrittive.

Il volume massimo espirato in un secondo (**VEMS** = FEV<sub>1</sub>) si riduce sia nelle patologie ostruttive (↑ R) che in quelle restrittive (problemi di distensione), ma poiché la capacità vitale forzata (CVF) può essere normale nelle patologie ostruttive e si riduce nelle patologie restrittive → l'indice di Tiffeneau è rispettivamente ridotto ed aumentato.



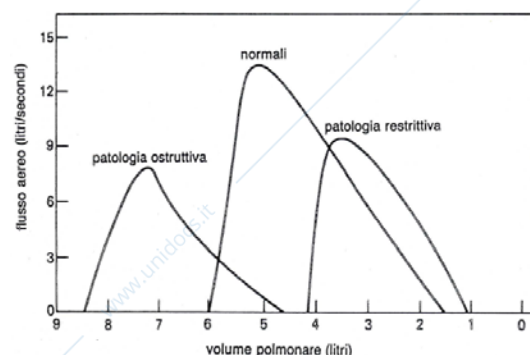
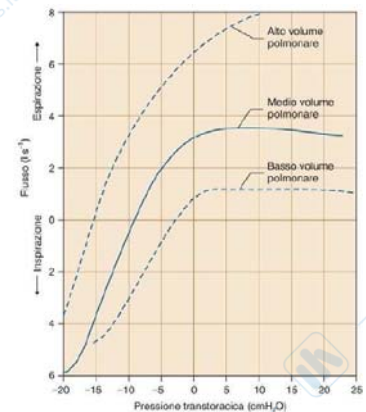
Nella curva di spirometria dinamica (a) la pendenza del tracciato nella fase di espirazione forzata (derivata prima) corrisponde al flusso istantaneo, che è massimo all'inizio e diminuisce con il procedere dell'espirazione.

Da questo diagramma si costruiscono le **curve flusso-volume** (b) che ci permettono di considerare come varia il F al variare del V in base ai diversi sforzi espiratori (diverse curve). Notiamo che durante le espirazioni forzate, il F aumenta rapidamente fino ad un massimo (**flusso espiratorio massimo**), che dipende dallo sforzo compiuto, e poi diminuisce per il resto dell'espirazione e diventa indipendente dallo sforzo espiratorio (curve sovrapposte): l'indipendenza dallo sforzo è dovuta alla compressione dinamica delle vie aeree, che comporta un aumento della R al flusso (nel soggetto sano la limitazione di flusso si osserva solo durante

l'espirazione forzata).

La stessa cosa possiamo evidenziarla tramite le **curve flusso-pressione**: il F aumenta con l'aumento della forza muscolare sviluppata (P transtoracica) fino al raggiungimento di uno stato stazionario (F indipendente dallo sforzo in fase espiratoria), spiegabile con un aumento della R (compressione dinamica delle vie aeree).

**Patologie ostruttive** (maggiore R delle vie aeree: *asma, bronchiti, enfisema...*): il soggetto ha difficoltà ad espirare (→ ↑ CPT e ↑ VR). Il flusso espiratorio massimo diminuisce e la parte sforzo dipendente della curva è alterata, perché le vie aeree collasano più facilmente.



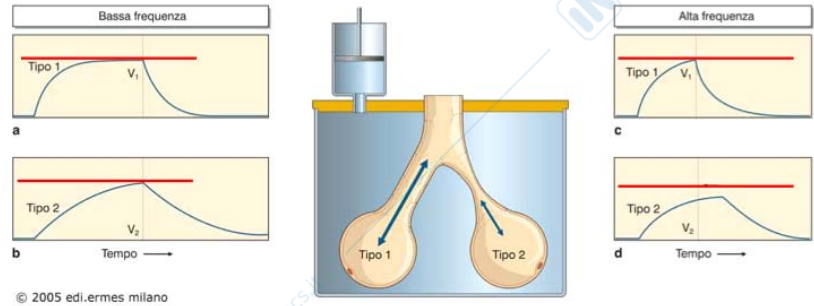
**Patologie restrittive** (maggiore R elastica: *fibrosi...*): il soggetto ha difficoltà ad espandere il polmone (→ ↓ CPT e ↓ VR). Il flusso espiratorio massimo diminuisce perché i volumi raggiunti in inspirazione sono minori (→ minor ritorno elastico → ↓ ΔP), ma la parte sforzo dipendente della curva è praticamente normale.

**Ostruzione prossimale** (*edema della glottide o in presenza di resistenze artificiali alla bocca*): ↑ la R

delle vie aeree alte (rigide) → il picco di flusso è minore ma può essere mantenuto per un ampio ambito di volumi polmonari, finché non appaiono fenomeni di compressione dinamica.

**Ostruzione distale** (*enfisema polmonare e asma bronchiale*): ↑ la R delle vie aeree distensibili → la fase iniziale dell'espiazione forzata è quasi normale, ma essendo il punto di uguale pressione distale, il segmento che definisce la porzione sforzo indipendente è spostato a sinistra e la compressione delle vie aeree è tanto più precoce ed accentuata, quanto maggiore è l'ostruzione.

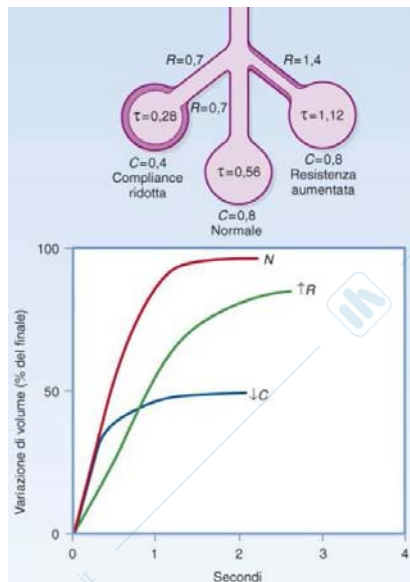
**Costante di tempo:** le variazioni di V alveolare seguono le variazioni di forza muscolare con un ritardo descritto dalla costante di tempo dipendente dalla resistenza offerta dalle vie aeree e dalla capacità (qui compliance):  $\tau = R \cdot C$ .



© 2005 ed.ermes milano

Ci sono due tipi di alveoli: veloci (espansione rapida) e lenti (magari perché connessi con una via aerea leggermente ostruita); in condizioni normali (frequenza di 12/min → ciclo respiratorio di 5 s di cui 2,5 s di inspirazione) ciò non crea problemi perché entrambi i tipi di alveoli riescono, seppure in tempi diversi, a raggiungere il V finale; se ↑ la frequenza respiratoria solo l'alveolo veloce riesce a raggiungere il V desiderato nel tempo di inspirazione (si può verificare che in espirazione l'alveolo normale si scarichi nell'alveolo più lento: pendolo d'aria).

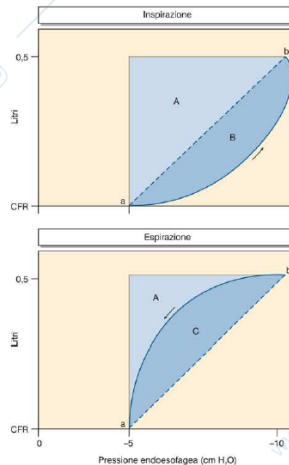
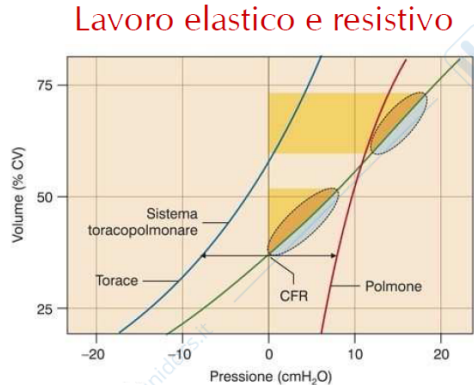
Nelle patologie restrittive (↓ C), il V inspirato è minore del normale, ma è raggiunto più velocemente, perché ↓ τ; nelle patologie ostruttive (↑ R delle vie aeree), il V inspirato è minore del normale, perché l'elevata resistenza (↑ τ) ne ritarda il raggiungimento: l'inspirazione finisce prima che tale V venga raggiunto (il V finale si può raggiungere solo a bassa frequenza respiratoria).



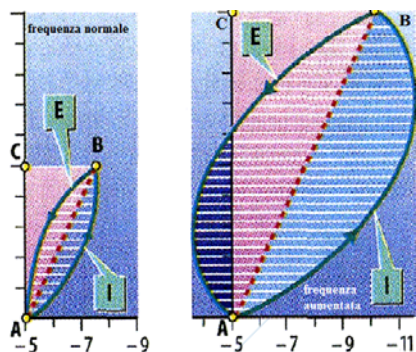
**Lavoro respiratorio in fase dinamica**

Nella fase statica c'è solo  $L_{el}$  (lavoro eseguito per vincere le R elastiche) che è calcolabile misurando l'area del triangolo che si ottiene con la curva P-V →  $(A) L_{el} = (P \cdot V)/2$ .

In condizioni dinamiche al  $L_{el}$  si aggiunge un L resistivo (B: lavoro fatto per vincere le R delle vie aeree) → si crea un loop.



In condizioni normali il L espiratorio è minore dell'energia elastica accumulata durante l'inspirazione (area C all'interno dell'area A) → l'espiazione è passiva. L'ansa respiratoria si può allargare a causa dell'aumento del volume corrente (iperventilazione) e della maggiore resistenza delle vie



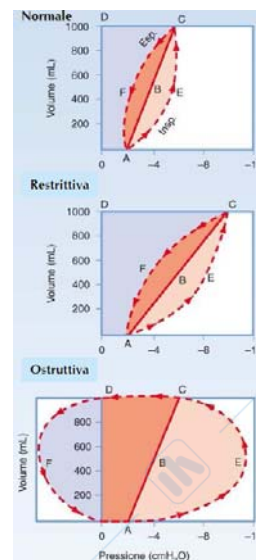
aeree ( $\rightarrow \uparrow L$  resistivo), che si verifica a frequenze respiratorie maggiori.

Il triangolo rosa (ABC) rappresenta il  $L_{el}$ , che aumenta se aumento i V; l'ansa (ABA) rappresenta il L inspiratorio ed espiratorio contro le R delle vie aeree (in condizioni normali il lavoro espiratorio è minore dell'energia elastica accumulata durante l'inspirazione, pertanto l'espirazione è passiva); l'area blu scuro rappresenta il L compiuto dai muscoli espiratori durante una respirazione a frequenza maggiore (e per andare a V inferiori alla CFR).

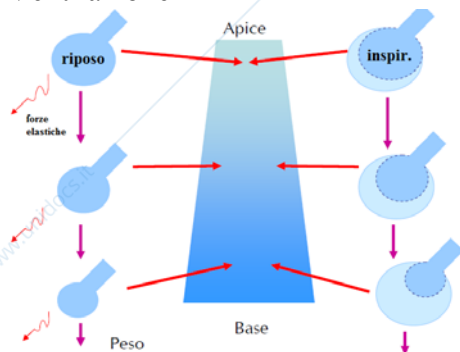
La ventilazione alveolare ( $= (VC - V_D) \cdot$  frequenza) in condizioni normali è circa 5 l/min; lo stesso valore può essere ottenuto variando il volume corrente o la frequenza respiratoria: con l'aumentare della frequenza, il  $L_{el}$  (statico) diminuisce perché si riduce il VC, ma aumenta il lavoro non elastico (dinamico) perché aumenta il flusso nelle vie aeree; il lavoro totale (statico + dinamico) è minimo per frequenze respiratorie normali (12-14 atti/min).

Nelle patologie restrittive la retta che esprime la variazione di P per portare il polmone ad un determinato V ha una pendenza minore perché la C è ridotta  $\rightarrow \uparrow R$  elastiche  $\rightarrow \uparrow$  il  $L_{el}$  (la larghezza dell'ansa non varia: non  $\uparrow$  il L resistivo)  $\rightarrow$  il soggetto compensa riducendo il VC ed aumentando la frequenza respiratoria.

Nelle patologie ostruttive, il  $L_{el}$  è normale, ma  $\uparrow R$  delle vie aeree  $\rightarrow \uparrow$  L non elastico  $\rightarrow$  l'espirazione diventa attiva, con intervento della muscolatura espiratoria; il soggetto compensa aumentando il VC e riducendo la frequenza respiratoria.



### Ventilazione



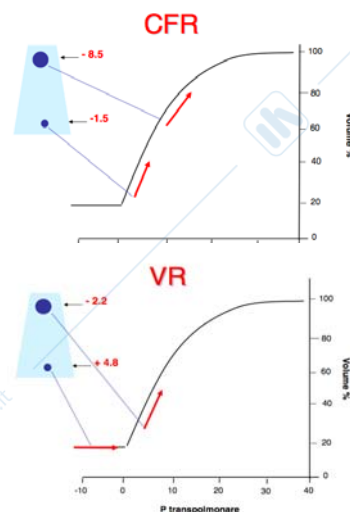
La ventilazione polmonare tiene conto solo del volume corrente ( $= VC \cdot$  frequenza  $= 0,5 \text{ l} \cdot 12 \text{ atti/min} = 6 \text{ l/min}$ ), mentre la ventilazione alveolare tiene conto anche dello spazio morto ( $(VC - V_D) \cdot$  frequenza  $= (500 - 150) \text{ ml} \cdot 12 \text{ atti/min} = 4,2 \text{ l/min}$ ).

Il polmone in posizione ortostatica è soggetto alla forza di gravità che stira come una molla la parte alta del polmone, e comprime la parte bassa  $\rightarrow$  in condizioni di riposo ortostatico, gli alveoli apicali sono più espansi

rispetto agli alveoli della base; in inspirazione, gli alveoli subiscono perciò incrementi di V diversi: gli alveoli apicali sono già distesi  $\rightarrow$  non si distenderanno molto ulteriormente  $\rightarrow$  entrerà più aria negli alveoli della base del polmone poiché partono da un V minore  $\rightarrow$  grazie alla forza di gravità abbiamo in posizione ortostatica una ventilazione che aumenta dall'apice verso la base.

Alla CFR, gli alveoli della base, che si trovano a V minore ( $P_{ep}$  più negativa), hanno maggiore C  $\rightarrow$  la ventilazione è maggiore alla base del polmone.

Al VR, le parti basali del polmone risultano compresse ( $P_{ep}$  positiva) e quindi più difficilmente distensibili. A questo V la C è maggiore nelle parti apicali del polmone  $\rightarrow$  ventilazione maggiore all'apice.



### Perfusione polmonare

Dipende dalla GC del ventricolo destro (5 l/min); il circolo polmonare è un circolo a bassa resistenza → P basse rispetto al sistemico:  $P_s$ : 25 mmHg,  $P_d$ : 8 mmHg,  $P_m$ : 15 mmHg,  $P$  capillare media: 7 mmHg.  $R_{pol} = (P_a - P_v)/F_{pol} = (15 - 5) \text{ mmHg}/5 \text{ l/min} = 2 \text{ mmHg/l/min}$ .

I vasi che vanno ad irrorare il polmone sono divisibili in **vasi extra-alveolari** (sottoposti alle variazioni di  $P_{ep}$  → ↑ calibro in inspirazione (maggiore negatività  $P_{ep}$ )) ed **alveolari** (sottoposti alla tensione delle pareti alveolari → ↓ calibro in inspirazione (maggiore V alveolare)).

La R totale è data dalla somma delle R delle due tipologie di vasi (disposti in serie): è minima alla CFR e aumenta sia verso il VR che verso la CPT.

La  $R_{pol}$  subisce delle modificazioni diverse da quelle delle R del circolo sistemico essendo il polmone l'unico distretto non dotato di autoregolazione → i vasi polmonari sono passivi: se ↑ P polmonare → ↓ R per due fenomeni: il **reclutamento** (molti vasi non sono aperti a P normali → se ↑ P → ↑ numero dei vasi pervi → ↓ R) e la **distensione** (vasi già aperti si dilatano se ↑ P). → La riduzione delle  $R_{pol}$  mantiene la P polmonare invariata; quindi, quando ↑ la GC → mantiene invariato il post-carico per il cuore di destra, impedisce la formazione di edema polmonare (che allontana la membrana dell'endotelio da quella dell'alveolo → ↓ diffusione polmonare) e controbilancia la tendenza all'aumento di velocità di flusso mantenendo efficienti gli scambi alveolari.

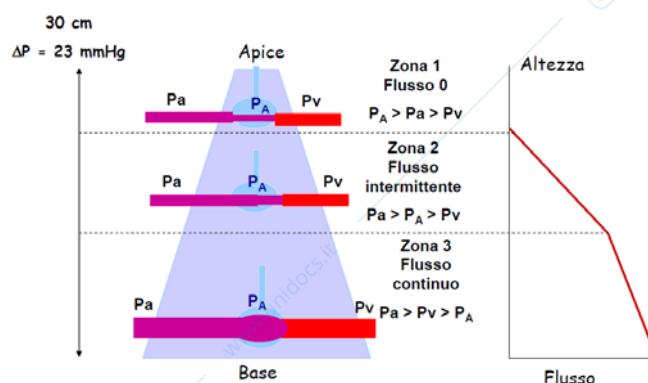
I vasi polmonari sono comunque sensibili a sostanze vasocostrittrici (catecolamine, serotonina, His ( $H_1$ ), PFG $_{2\alpha}$ , PGE $_2$ , PDG $_2$ , TXA $_2$ ) e vasodilatatrici (ACh ( $M_1$ , mediata da NO), PGI $_2$  (prostaciline), NO, bradichinina, dopamina, adenosina).

**Vasocostrizione ipo-ossica:** negli altri distretti l'ipossia determina vasodilatazione (il sistema chiede più sangue), a livello polmonare invece una diminuzione di  $pO_2$  nell'aria alveolare determina una vasocostrizione (tempo di induzione 3-10 min) finalizzata a dirottare il flusso ematico dalle unità ipo-ossiche agli alveoli normalmente ossigenati. Il fenomeno è mediato da un'aumentata produzione vasocostrittori locali o una diminuzione dei vasodilatatori (ipotesi dei recettori per  $O_2$  accoppiati a canale al  $K^+$  → depolarizzazione → contrazione muscolare).

Se le pressioni nei vasi o negli alveoli cambiano si modifica anche il flusso: come conseguenza degli effetti gravitazionali, nel polmone normale in posizione ortostatica, il F ematico aumenta dall'apice verso la base. L'effetto dipende dalle modificazioni di P ematica in relazione con la distanza dal cuore (0,74 mmHg/cm; punto di riferimento idrostatico 0).

Normalmente nei polmoni (30 cm: salto pressorio di ≈ 23 mmHg) si possono identificare 3(4) **zone di flusso (zone di West:** sono funzionali, non anatomiche).

**Zona di flusso 1:** assenza di F sia in fase sistolica che diastolica perché, grazie alla forza di gravità, la P arteriosa polmonare è minore della P alveolare; è una zona assente in condizioni normali, ma si riscontra in condizioni di ridotta P ematica o aumentata P alveolare (come nei suonatori di strumenti a fiato).

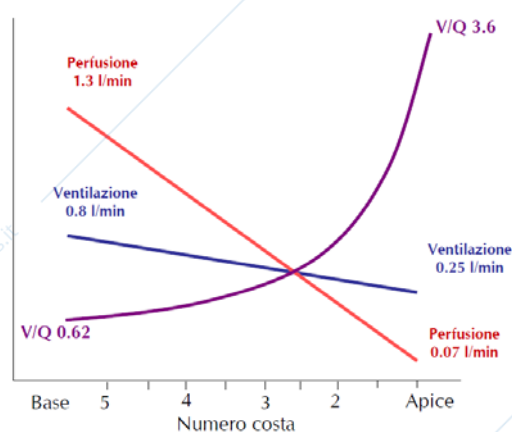


**Zona di flusso 2** (da 10 cm sopra il cuore fino all'apice): la P è di 15 mmHg inferiore a quella a livello del cuore →  $P_s = 10$  mmHg e  $P_d = -7$  mmHg → la  $P_s$  riesce a superare la P alveolare (0), mentre la  $P_d$  diventa negativa ed il vaso viene compresso → F intermittente: presente in sistole, assente in diastole.

**Zona di flusso 3** (da 10 cm sopra al cuore alla base del polmone): la P è di 8 mmHg superiore a quella a livello del cuore →  $P_s = 33$  mmHg e  $P_d = 16$  mmHg → sia in sistole che in diastole la P è superiore alla P alveolare → F continuo.

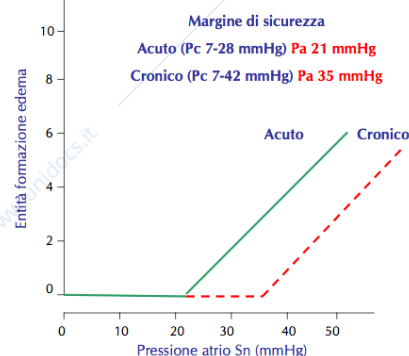
Zona di flusso 4: in caso di eccessiva distensione del polmone vengono compressi i vasi interalveolari.

→ La forza di gravità incide sia sulla ventilazione che sulla perfusione: la ventilazione è maggiore alla base rispetto all'apice (legato alla maggior possibilità di distendere gli alveoli basali) → ventilazione di 0,8 l/min alla base e 0,25 l/min all'apice; anche la perfusione è maggiore alla base rispetto all'apice, ma aumenta con una pendenza diversa → siccome l'aumento è diverso nei due casi il **rapporto ventilazione/perfusione** (che è ciò che ci interessa ai fini degli scambi) è maggiore all'apice e minore alla base (perché alla base la perfusione è maggiore della ventilazione e all'apice viceversa).



Filtrazione e riassorbimento a livello dei capillari polmonari

Come in tutti i capillari, la filtrazione e il riassorbimento sono legati alle forze di Starling ( $P_c = 7$  mmHg,  $P_i = -8$  mmHg,  $\pi_c = 28$  mmHg,  $\pi_i = 14$  mmHg →  $P_f = 7 + 14 + 8 - 28 = 1$  mmHg). C'è un drenaggio linfatico molto potente (0,5 ml/min) che riequilibra il rapporto filtrazione-riassorbimento atto a contrastare la formazione di edema polmonare, che invece può essere causato da: ↑  $P_c$  (es. per insufficienza ventricolare sx), ↓  $P_i$ , ↓  $\pi_c$ , ↑  $\pi_i$ , ↑ permeabilità, ↑  $T_s$  (↓ surfattante).



La capacità di drenaggio dei vasi linfatici incrementa consistentemente per piccole variazioni di  $P_i$ , fino a raggiungere un plateau (zona di rischio); se la  $P_i$  supera tale valore, non potendo il linfatico drenare di più, si forma l'edema. Aumenti della P dell'atrio sx oltre i 20 mmHg portano ad edema polmonare (situazione acuta). In una situazione cronica invece, i linfatici polmonari tendono a dilatarsi → ↑ la capacità di drenaggio fino a 10 volte (contrastata la formazione di edema fino ad aumenti della P dell'atrio sx oltre i 35 mmHg).

## Scambi alveolari

Meccanismi che avvengono a livello dell'unità alveolo-capillare finalizzati ad arricchire il sangue di  $O_2$  ed eliminare  $CO_2$ .

L'aria atmosferica è una miscela di gas composta principalmente da  $O_2$ ,  $N_2$  e  $CO_2$  (non partecipa agli scambi e non ha nessun significato funzionale). La velocità di diffusione di un gas (quantità di gas che diffonde nell'unità di tempo) è direttamente proporzionale alla sua pressione parziale (p), che, per la **legge di Dalton** è proporzionale alla concentrazione percentuale del gas nella miscela:  $p_{gas} = \% \text{ gas} \cdot P_{miscela}$ .

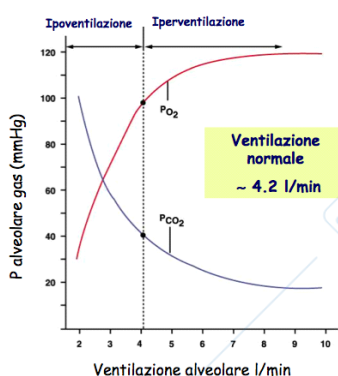
La pressione dell'aria a livello del mare è 760 mmHg ed è composta per il 20,84% di O<sub>2</sub> (pO<sub>2</sub> = 159 mmHg), per il 78,6% di N<sub>2</sub> (pN<sub>2</sub> = 597 mmHg) e per lo 0,04% di CO<sub>2</sub> (pCO<sub>2</sub> = 0,3 mmHg, se non c'è inquinamento).

L'aria che entra nelle vie aeree (inspirata) viene umidificata, ossia addizionata di vapore acqueo che, alla temperatura corporea, esercita una pressione parziale di 47 mmHg.

Poiché la P totale rimane 760 mmHg → le percentuali relative degli altri gas non cambiano, ma la loro pressione parziale diminuisce:  $p_{\text{gas}} = \% \text{ gas} \cdot (P_{\text{miscela}} - p_{\text{H}_2\text{O}})$  → pO<sub>2</sub> = 149 mmHg; pN<sub>2</sub> = 563 mmHg; pCO<sub>2</sub> = 0,3 mmHg.

Le p dei gas nell'aria alveolare sono differenti da quelle dell'aria inspirata perché: • ad ogni atto respiratorio 350 ml di aria atmosferica (VC - V<sub>D</sub>) si diluiscono in 2300 ml (CFR): il lento ricambio dell'aria alveolare è fondamentale per prevenire improvvisi cambiamenti delle concentrazioni e quindi della p dei gas nel sangue; • a livello alveolare O<sub>2</sub> viene continuamente prelevato dal sangue e CO<sub>2</sub> passa continuamente dal sangue all'alveolo → le p diventano 100 mmHg per l'O<sub>2</sub> e 40 mmHg per la CO<sub>2</sub>.

I valori delle pressioni alveolari dei gas si collocano, all'equilibrio, tra quelli dei vasi che perfondono gli alveoli (pO<sub>2</sub> = 40 mmHg, pCO<sub>2</sub> = 46 mmHg) e quelli dell'aria (grazie alla diffusione il sangue che esce dall'unità alveolo-capillare ha p uguali a quelle alveolari) e sono misurabili valutando i valori di pressione nell'aria espirata, al termine dell'espiazione (nell'aria espirata le p si modificano nel tempo perché il primo V di aria che esce deriva dallo



spazio morto (→ stessa composizione dell'aria inspirata), poi si hanno p intermedie e infine, l'ultimo V di aria espirata, proviene solo dagli alveoli).

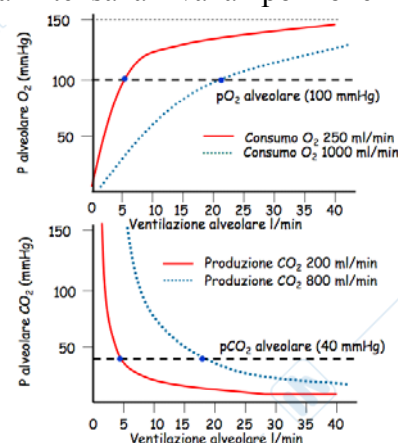
La pO<sub>2</sub> e pCO<sub>2</sub> alveolari dipendono dalla ventilazione alveolare: con ventilazione alveolare normale (4,2 l/min) nell'alveolo abbiamo pCO<sub>2</sub> = 40 mmHg e pO<sub>2</sub> = 100 mmHg; in caso di iperventilazione (↑ profondità (VC) e/o frequenza) → ↑ pO<sub>2</sub> e ↓ pCO<sub>2</sub>; in caso di ipoventilazione → ↓ pO<sub>2</sub> e ↑ pCO<sub>2</sub>.

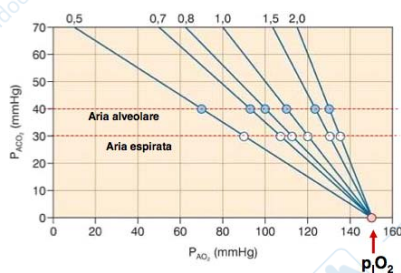
La pO<sub>2</sub> alveolare è: • direttamente proporzionale alla ventilazione, fino ad un limite (pO<sub>2</sub> dell'aria inspirata; oltre serve la bombola) → in un'attività fisica intensa arriva al polmone

sangue con pO<sub>2</sub> = 15 mmHg (↑ consumo fino a 1000 ml/min rispetto ai 250 ml/min della condizione basale) → serve iperventilazione; • inversamente proporzionale alla velocità di consumo O<sub>2</sub>.

La pCO<sub>2</sub> alveolare è: • direttamente proporzionale alla velocità di produzione della CO<sub>2</sub> (in esercizio produciamo 800 ml/min, contro i 200 ml/min prodotti in condizioni normali → serve iperventilazione); • inversamente proporzionale alla ventilazione (eliminata contro una p esterna molto bassa → posso eliminare CO<sub>2</sub> fino a valori prossimi allo 0). Andamento descritto dall'equazione:  $p_{\text{alveolare CO}_2} = \frac{\text{CO}_2 \text{ prodotta}}{\text{ventilazione alveolare}}$ .

**Equazione dell'aria alveolare:** consente di calcolare la pO<sub>2</sub> alveolare conoscendo la ventilazione alveolare e la quantità di CO<sub>2</sub> prodotta dall'organismo → è possibile calcolare la pO<sub>2</sub> alveolare, conoscendo: • pCO<sub>2</sub> alveolare (p<sub>A</sub>CO<sub>2</sub> = CO<sub>2</sub> prodotta/ventilazione alveolare); • quoziente respiratorio R (rapporto tra CO<sub>2</sub> prodotta e O<sub>2</sub> consumato) che dipende dal contenuto nella dieta di lipidi, carboidrati e proteine che determinano la quantità di CO<sub>2</sub> prodotta, per un dato numero di molecole di O<sub>2</sub> consumate dal metabolismo (R = 0,7 con un metabolismo esclusivamente lipidico, R = 1 con un metabolismo esclusivamente a base di carboidrati, R = 0,82 con una dieta mista).



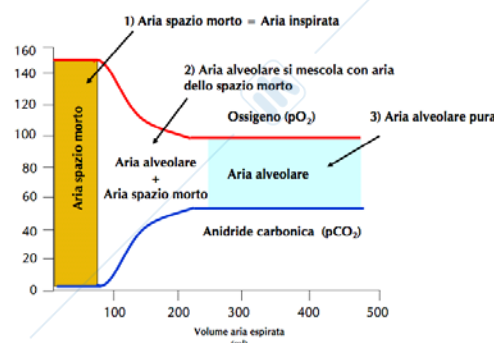


→  $p_{A}O_2 = p_{i}O_2$  (introdotto) -  $p_{A}CO_2/R$  (consumato) =  $149 - 40/0,82 = 100$  mmHg (usata per il calcolo della differenza alveolo-arteriosa di  $pO_2$ ).

Risolviendo l'equazione dell'aria alveolare per la  $p_{A}CO_2$  ( $p_{A}CO_2 = (p_{A}O_2 - p_{i}O_2) \cdot (-R)$ ) vediamo graficamente che mantenendo la  $p_{A}CO_2$  costante la  $p_{A}O_2$  varia

al variare di  $R$  ( $-R$  è la pendenza della retta); lo stesso si può vedere mantenendo costante la  $p_{A}CO_2$  nell'aria espirata (più bassa, dato che si mescola con l'aria dello spazio morto che non ha  $CO_2$ ).

Lo schema a destra mostra che, come suddetto, la valutazione delle  $p_A$ , senza l'utilizzo di calcoli matematici, si può effettuare valutando le  $p$  dell'ultima porzione di aria espirata.



**Legge di Henry** (solubilità): affinché si abbia il processo della diffusione il gas deve passare dalla fase gassosa alla fase liquida e il suo comportamento in questo passaggio è descritto dalla legge di Henry: la quantità di gas disciolta in un liquido è proporzionale alla pressione parziale del gas (in fase gassosa) in equilibrio con la fase liquida; il coefficiente di proporzionalità tra quantità disciolta e pressione parziale, o **coefficiente di solubilità** ( $\alpha$ ), è inversamente proporzionale alla temperatura e diventa uguale a 0 alla temperatura di ebollizione del liquido →  $C_{\text{gas in soluzione}} = p_{\text{gas}} \cdot \alpha$ ; a  $37^\circ\text{C}$ :  $\alpha_{CO_2} = 0,032$  e  $\alpha_{O_2} = 0,0013$  → la  $CO_2$  è 24 volte più solubile dell' $O_2$  → a parità di  $p$ , la quantità di  $CO_2$  disciolta sarà maggiore.

**Legge di Graham** (diffusibilità: possibilità del gas di spostarsi ad es. nella miscela gassosa): il **coefficiente di diffusione** ( $D$ ) di un gas in fase gassosa è inversamente proporzionale alla  $\sqrt{PM}$ :  $O_2$  (PM 32) = 6,6,  $CO_2$  (PM 44) = 5,6 → in fase gassosa diffonde meglio l' $O_2$ , mentre la  $CO_2$  è più solubile; nel passaggio da fase gassosa a fase liquida, invece, la diffusione del gas è anche proporzionale alla sua solubilità ( $D = \alpha/\sqrt{PM}$ ) → più un gas è solubile, maggiore sarà la sua velocità di diffusione: la  $CO_2$  è 24 volte più solubile dell' $O_2$  in acqua → diffonde  $\approx 20$  volte più velocemente dell' $O_2$ . Tutto ciò giustifica il fatto che a parità di  $V$  di gas che diffonde nell'unità di tempo (consumiamo 250 ml/min di  $O_2$  ed eliminiamo 200 ml/min di  $CO_2$  → scarse differenze) ci troviamo di fronte ad una differenza di pressione tra aria alveolare e sangue che è di 60 mmHg per l' $O_2$  e 6 mmHg per la  $CO_2$ ; questa grossa differenza di  $\Delta P$  che è necessaria per l' $O_2$  rispetto alla  $CO_2$  serve a compensare la sua minore solubilità.

Legge di Fick

La **legge di Fick** si applica anche alla diffusione dei gas:  $V = (\Delta p \cdot A \cdot D)/d$  ( $V$  = quantità di gas che diffonde nell'unità di tempo;  $\Delta p$  = differenza di concentrazione, quindi di pressione parziale;  $A$  = superficie di scambio;  $D = \alpha/\sqrt{PM}$  = coefficiente di diffusione;  $d$  = distanza di diffusione = spessore membrana respiratoria).

Le patologie che riducono la superficie di scambio (sia capillari che alveoli) o che ispessiscono lo spazio alveolo-capillare (essudato bronchitico, edema polmonare) riducono la capacità del gas di diffondere.

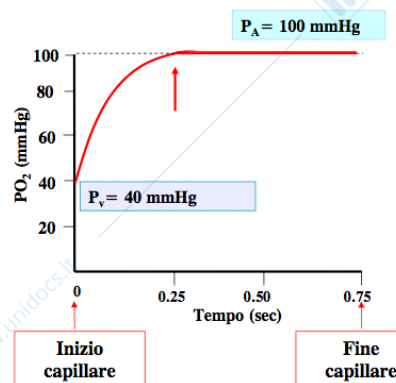
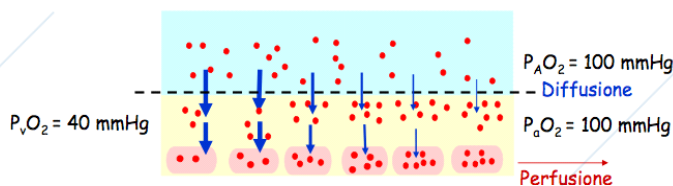
Il rapporto  $(A \cdot D)/d$  rappresenta la **conduttanza di un gas** (capacità di diffusione) dall'alveolo al sangue. Quando si considera l'intero polmone, la **capacità di diffusione polmonare** per un gas ( $D_p$ ) è la sua conduttanza per quel gas e viene definita come il  $V$  di gas che diffonde in un minuto per un  $\Delta p$  di 1 mmHg → valutata dall'equazione di Fick:  $D_p = (A \cdot D)/d = V_{\text{gas}}/\Delta P$ .

$D_p$  aumenta durante l'esercizio fisico per aumento dell'area della superficie di scambio dovuto a reclutamento dei capillari e dilatazione dei capillari già pervi, mentre si riduce in condizioni patologiche (enfisema, fibrosi polmonare).

### Scambio dei gas

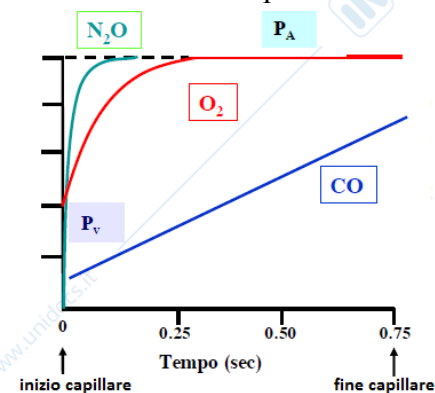
Dipende dalla diffusione e dalla perfusione ( $V$  di sangue che passa nell'unità di tempo).

L' $O_2$  diffonde dall'alveolo al plasma (grazie a  $\Delta p$ : (100 - 40) mmHg) e dal plasma al globulo rosso (legame con Hb, che nel sangue venoso è caricata al 75%).



Il gas passa dall'alveolo al plasma grazie al  $\Delta p \rightarrow \uparrow pO_2$  del plasma  $\rightarrow$  il globulo rosso ( $\rightarrow$  Hb) si viene a trovare a contatto con un plasma che ha  $p$  plasmatica maggiore  $\rightarrow$  il globulo rosso carica  $O_2 \rightarrow \downarrow pO_2$  del plasma che richiama ulteriormente  $O_2$  dall'alveolo. L'equilibrio si raggiunge quando, una volta che tutta l'Hb è saturata di  $O_2$  (caricata al 100%), il plasma raggiunge la stessa  $pO_2$  dell'alveolo (perché l' $O_2$  rimane disciolto nel plasma). La velocità di legame  $O_2$ -Hb determina la velocità con cui viene raggiunto l'equilibrio tra  $pO_2$  alveolare e  $pO_2$  nel sangue (determinata dall' $O_2$  fisicamente disciolto e non da quello legato all'Hb). Con un tempo di transito del sangue nel capillare polmonare di 0,75 s (con GC normale), l'equilibrio si raggiunge in 0,25 s; nel tempo restante (2/3) il sangue è in equilibrio con l'alveolo  $\rightarrow$  quando  $\uparrow$  GC e quindi la velocità di flusso, se non ci fossero questi 0,5 s in più, il sangue rischierebbe di attraversare il capillare senza aver raggiunto l'equilibrio.

Il raggiungimento dell'equilibrio tra  $p_{gas}$  alveolare e  $p_{gas}$  sangue dipende dal legame del gas con l'Hb ed è tanto più ritardato quanto maggiore è l'affinità dell'Hb per il gas.



Per gas come  $N_2O$  (protossido di azoto) che non si legano all'Hb (come tanti anestetici) l'equilibrio è raggiunto velocemente: **scambio limitato dalla perfusione**  $\rightarrow$  la diffusione dall'alveolo al sangue è limitata dalla quantità di sangue che perfonde l'alveolo  $\rightarrow$  se nell'unità di tempo passa più sangue (aumento perfusione) il trasporto aumenta.

Per gas come CO, che hanno bassa solubilità nella barriera alveolo-capillare e elevata affinità per l'Hb (250 volte superiore a quella dell' $O_2$ ), l'equilibrio non viene raggiunto durante il tempo di transito: **scambio limitato dalla diffusione**  $\rightarrow$  il sangue è in grado di legare rapidamente CO  $\rightarrow$  nel plasma la  $p$  rimane bassa e l'equilibrio non viene raggiunto prima della fine del capillare  $\rightarrow$  solo se la diffusione aumenta è possibile avere un significativo aumento di pressione al termine del capillare.

In generale il trasporto di un gas è: diffusione-limitato se  $p_{gas}$  fine capillare  $<$   $p_{gas}$  alveolare; perfusione-limitato se  $p_{gas}$  fine capillare =  $p_{gas}$  alveolare.

Il trasporto dell' $O_2$  è normalmente perfusione-limitato e può diventare diffusione-limitato in alcune patologie polmonari. Anche la diffusione della  $CO_2$  è perfusione-limitata, perché l'equilibrio tra  $p_A CO_2$  e  $p_c CO_2$  è raggiunto in tempi brevi (simile all' $O_2$ : 0,20-0,25 s, sempre per garantire il giusto funzionamento in caso di aumentata GC).

Come la CO, anche  $CO_2$  e  $O_2$  hanno bassa solubilità nella membrana alveolo-capillare, ma elevata solubilità nel sangue, in quanto si legano all'Hb. La loro velocità di equilibrio è comunque elevata e quindi il loro scambio è perfusione-limitato (simile a  $N_2O$ ) a causa di: • elevato  $\Delta p$  per l' $O_2$  (che tende a compensare il coefficiente di diffusione 20 volte inferiore rispetto alla  $CO_2$ ) e maggiore diffusibilità per la  $CO_2$  (che permette gli spostamenti nonostante

una  $\Delta p$  minore); • capacità di legame con Hb ridotta (per l'O<sub>2</sub>) dalla parziale saturazione dell'Hb (infatti alla pO<sub>2</sub> del sangue venoso l'Hb è già saturata al 75% → perché l'Hb venga saturata ci vuole poco → comportamento più simile ad un gas che non ha affinità per l'Hb).

**Misura della diffusione:** la capacità di diffusione polmonare (Dp), come detto, è calcolabile dall'equazione di Fick ( $= V_{\text{gas}}/\Delta P$ ); poiché risulta difficile misurare la p capillare di gas come O<sub>2</sub> o CO<sub>2</sub> (→ difficile calcolare il  $\Delta P$ ) si utilizza normalmente la misura della capacità di diffusione del CO, che, avendo un'elevata affinità per l'Hb, ha una p<sub>c</sub> che può essere considerata 0 →  $Dp_{\text{CO}} = V_{\text{CO}}/(p_{\text{ACO}})$ .

La misura di  $Dp_{\text{CO}}$  informa sull'effettivo stato funzionale della membrana alveolo-capillare e viene usato in clinica nella valutazione di patologie in cui è alterata la membrana (enfisema, fibrosi polmonare).

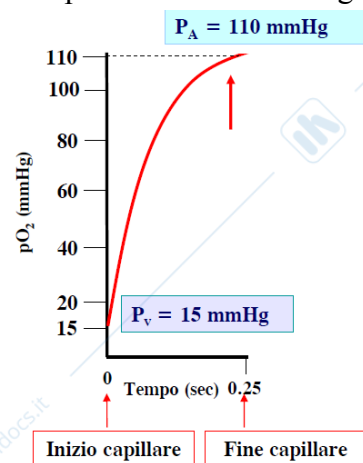
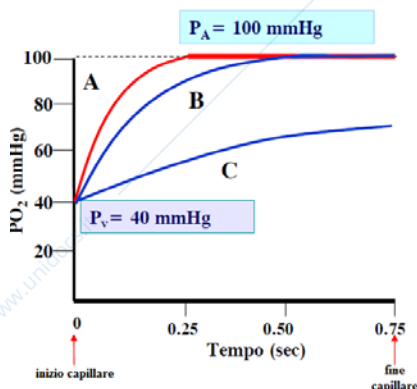
Valutazione della  $Dp_{\text{CO}}$ : • **metodo dello steady state:** il soggetto respira per alcuni minuti una miscela gassosa contenente 0,15% CO in aria, fino al raggiungimento di un valore alveolare costante di CO (steady state); poi si misura la p<sub>ACO</sub> (ultimo campione di aria espirata) e il volume di CO assorbito nell'unità di tempo ( $V_{\text{CO}}$ ), come differenza tra la concentrazione di CO nell'aria inspirata ed espirata; • **tecnica del singolo respiro:** il soggetto compie una sola inspirazione di una miscela a bassa concentrazione di CO (0,2-0,3%) e quindi trattiene il respiro per 10 secondi, durante i quali CO passa nel sangue in misura proporzionale alla conduttanza della membrana alveolo-capillare; poi si misura p<sub>ACO</sub> (ultimo campione di aria espirata) e la quantità di CO assorbita durante il respiro ( $V_{\text{CO}}$ ) come differenza tra CO inspirata ed espirata.

Considerando che la  $Dp_{\text{CO}} = 25 \text{ ml/min/mmHg}$  e che vale 1,19 volte  $Dp_{\text{O}_2}$  →  $Dp_{\text{O}_2} = 25/1,19 = 21 \text{ ml/min/mmHg}$  → con un  $\Delta p$  medio (tutto il transito del sangue nel capillare) per l'O<sub>2</sub> di 11 mmHg (solo all'inizio vale 100 - 40) →  $V_{\text{O}_2} = 21 \cdot 11 = 231 \text{ ml/min}$ ;  $Dp_{\text{CO}_2} = 200 \text{ ml/min/mmHg}$  → con un  $\Delta p$  medio per la CO<sub>2</sub> di 1 mmHg (all'inizio 46 - 40) →  $V_{\text{CO}_2} = 200 \text{ ml/min}$ .

Raggiungimento dell'equilibrio per l'O<sub>2</sub> in caso di alterazioni della  $Dp_{\text{O}_2}$  (il trasferimento diventa diffusione dipendente): A: condizioni fisiologiche a riposo → equilibrio raggiunto in 1/3 del tempo di transito del sangue nei capillari polmonari; B: riduzioni modeste della diffusione (es. modesto ispessimento della membrana respiratoria) → aumenta il tempo di raggiungimento dell'equilibrio; C: riduzioni consistenti della diffusione (es. notevole ispessimento della membrana respiratoria) → l'equilibrio non è raggiunto nel tempo di transito del sangue

nei capillari polmonari e si avrà *ipercapnia*.

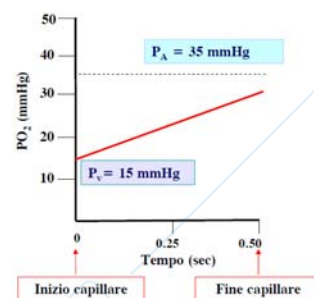
Raggiungimento dell'equilibrio per l'O<sub>2</sub> durante l'esercizio fisico intenso: ↑ GC → ↓ il tempo di transito del sangue nel capillare fino a 0,25 s (→ tempo sufficiente, ma a rischio), ma si verificano due condizioni che facilitano la diffusione: • ↑  $\Delta p$  alveolo-capillare per diminuzione della pO<sub>2</sub> venosa (aumentato consumo di O<sub>2</sub> a livello muscolare → p sangue = 15 mmHg) ed aumento della pO<sub>2</sub> alveolare (iper-ventilazione → p alveolare = 110 mmHg); • ↑ l'area di superficie di scambio per un maggior reclutamento dei capillari. → ↑ diffusione → l'equilibrio è raggiunto nonostante la riduzione del tempo di transito del sangue dovuta all'aumentata velocità di flusso per aumento della GC.



Raggiungimento dell'equilibrio per l'O<sub>2</sub> in alta quota (sopra i 5000 m):

- ↓ Δp per diminuzione delle pO<sub>2</sub> venosa ed alveolare (↓ DpO<sub>2</sub>) causata da diminuzione della P<sub>atm</sub>;
- ↓ il tempo di transito del sangue nei capillari per aumento della GC (necessaria a compensare l'ipossia: i tessuti chiedono più sangue).

→ La somma di queste condizioni sfavorevoli impedisce il raggiungimento dell'equilibrio, anche in condizioni di riposo.



Per **arterializzazione** del sangue si intendono le modificazioni di pO<sub>2</sub> e pCO<sub>2</sub> conseguenti agli scambi gassosi polmonari. Il grado di arterializzazione del sangue è influenzato oltre che dalla capacità di diffusione, anche dal rapporto tra ventilazione alveolare (V<sub>A</sub>) e perfusione polmonare (Q).

Normalmente V<sub>A</sub> = 4,2 l/min con una frequenza di 12 atti/min, mentre la Q (5 l/min) corrisponde alla gittata del ventricolo dx → considerando tutto il polmone il rapporto **V/Q = 0,8** → con un rapporto ≈ 1 abbiamo degli scambi adeguati e delle p normali.

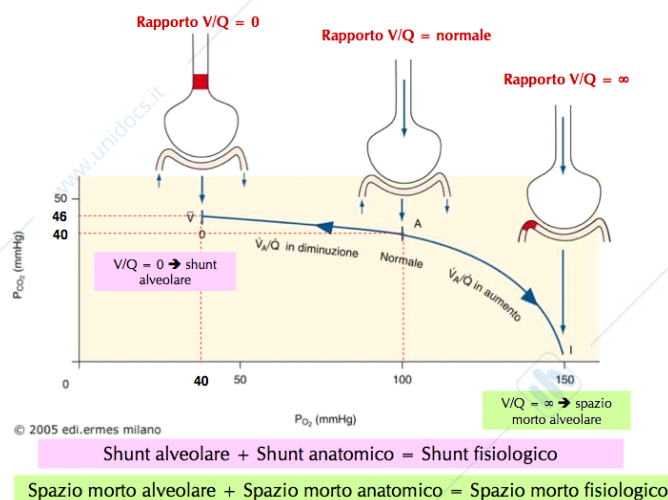
Se in un'unità respiratoria Q è normale, ma V = 0 (→ l'aria non viene ricambiata in un alveolo ad es. per un'ostruzione della via aerea → avrà le stesse p del sangue venoso: pO<sub>2</sub> = 40 mmHg e pCO<sub>2</sub> = 46 mmHg) → V/Q = 0 → il sangue entra come venoso ed esce come venoso: condizione detta **shunt alveolare**

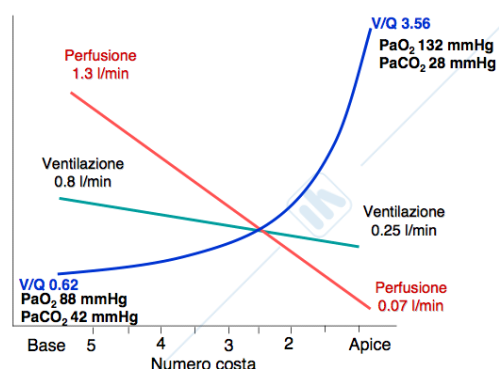
(mescolamento del sangue venoso proveniente da alveoli in queste condizioni con sangue diventato arterioso) che assieme allo shunt anatomico forma lo shunt fisiologico. Esistono **shunt anatomici**: tutto il sangue arterioso proveniente dal polmone ha già subito un piccolo mescolamento con un sangue venoso (le vene bronchiali si immettono nelle vene polmonari; le vene di Tebesio si svuotano nel ventricolo di sx) → anziché avere una pO<sub>2</sub> = 100 mmHg dall'emogas risulta una pO<sub>2</sub> ≈ 95-97 mmHg (la CO<sub>2</sub> varia poco) → se facendo l'emogas la pO<sub>2</sub> risulta < 95 mmHg c'è uno shunt alveolare.

L'**equazione dello shunt** permette di calcolare quant'è la quota di sangue di shunt (Q<sub>s</sub>) rispetto alla Q totale (Q<sub>t</sub> = GC): Q<sub>t</sub> · C<sub>aO2</sub> (quantità di O<sub>2</sub> nelle arterie sistemiche) = (Q<sub>t</sub> - Q<sub>s</sub>) · C<sub>cO2</sub> (quantità di O<sub>2</sub> dai capillari di unità con V/Q normale) + Q<sub>s</sub> · C<sub>vO2</sub> (quantità di O<sub>2</sub> dal flusso shuntato) → **Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub> = (C<sub>cO2</sub> - C<sub>aO2</sub>)/(C<sub>cO2</sub> - C<sub>vO2</sub>)** (n.d.r: C<sub>cO2</sub> si deriva calcolando la pO<sub>2</sub> alveolare con l'equazione dell'aria alveolare; C<sub>aO2</sub> misurata nel sangue arterioso; C<sub>vO2</sub> misurata nell'arteria polmonare). Tanto maggiore è lo shunt fisiologico tanto maggiore è la quantità di sangue che non viene ossigenata.

Se V è normale, ma Q = 0 (occlusione del vaso) → V/Q = ∞ → l'alveolo continua a ventilare, ma non c'è scambio → le p alveolari sono quelle dell'aria inspirata → diventa uno spazio morto alveolare che assieme allo spazio morto anatomico va a formare lo spazio morto fisiologico (calcolabile con l'equazione di Bohr: V<sub>D</sub>/V<sub>C</sub> = (p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> - p<sub>e</sub>CO<sub>2</sub>)/p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub>).

La ventilazione e la perfusione sono diverse nelle varie parti del polmone → il rapporto V/Q è minore alla base del polmone e maggiore all'apice → negli alveoli apicali si avrà una modificazione delle p che tende al comportamento dello spazio morto (V/Q = 0,25/0,07 = 3,56), mentre alla base ci si avvicina di più alla condizione di shunt (V/Q = 0,8/1,3 = 0,62): negli alveoli apicali pO<sub>2</sub> = 132 mmHg e pCO<sub>2</sub> = 28 mmHg, negli alveoli basali pO<sub>2</sub> = 88 mmHg e pCO<sub>2</sub> = 42 mmHg.





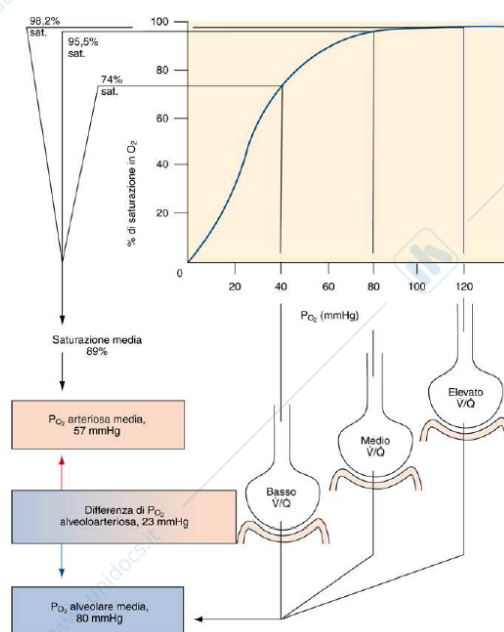
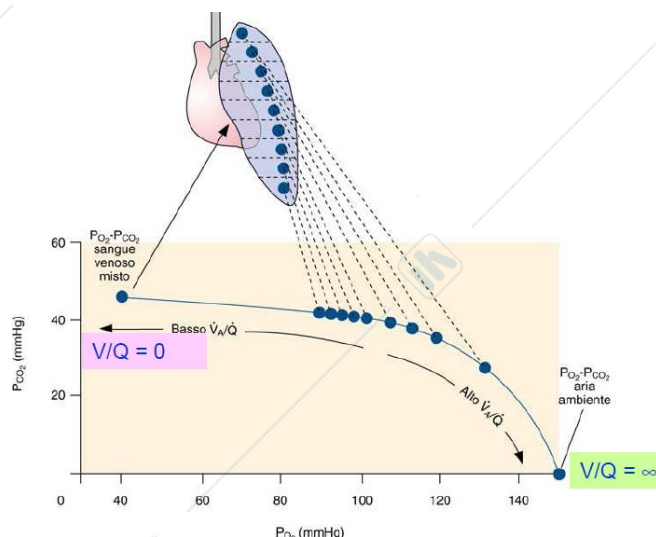
Le differenze regionali di V e Q → V/Q apice > V/Q base

Il contributo percentuale degli alveoli con diversa ventilazione al rapporto V/Q e alla composizione del sangue arterioso non è equivalente. I valori finali medi sono inferiori ai valori attesi come media, per il diverso contributo delle differenti parti del polmone e per la curva di dissociazione dell'Hb → le minori pO<sub>2</sub> e maggiori pCO<sub>2</sub> del sangue proveniente dalle unità con rapporto V/Q < 0,8 non possono essere bilanciate dalla maggiore pO<sub>2</sub> e minore pCO<sub>2</sub> del sangue refluo da unità con rapporto V/Q > 0,8 per due motivi: • gli alveoli ipoventilati (basso V/Q) contribuiscono in quota maggiore di quelli iperventilati (alto V/Q) alla composizione del sangue arterioso (il sangue refluo dagli alveoli basali è di più rispetto al sangue refluo dalle porzioni apicali); • la curva di saturazione dell'Hb, fa sì che gli alveoli iperventilati (pO<sub>2</sub> > 100 mmHg) non possano dar luogo ad un trasporto maggiore di O<sub>2</sub> nel sangue perché l'Hb con pO<sub>2</sub> = 100 mmHg, è già saturata al 98,5%.

**Cause di squilibri V/Q:** • V ridotta (V/Q tende a 0) quando: ↑ R delle vie aeree (patologie ostruttive: enfisema, asma, bronchiti, compressione per neoplasie) e ↓ compliance (patologie restrittive: fibrosi, riduzione surfattante, edema polmonare, atelettasia diffusa, pneumotorace, compressione per neoplasie); • Q ridotta (V/Q tende ad ∞): embolia, trombosi, compressione vasi polmonari (tumori, essudati, edema, pneumotorace, idrotorace).

**Compensazione squilibri V/Q:** • nel caso di rapporto V/Q maggiore del normale, la ventilazione è inutilizzata perché ventiliamo alveoli che non sono perfusi correttamente → ↓ pCO<sub>2</sub> nell'aria alveolare (perché tende alla composizione dell'aria inspirata) determinando una broncocostrizione (risposta mediata da ↓ della concentrazione di H<sup>+</sup>) nelle unità respiratorie mal perfuse → deviazione della ventilazione verso unità con rapporti V/Q normali; • nel caso di rapporto V/Q minore del normale, la perfusione è inutilizzata perché sangue va ad alveoli mal ventilati → ↓ pO<sub>2</sub> nell'aria alveolare determinando vasocostrizione ipo-ossica → deviazione del flusso ematico verso unità con rapporti V/Q normali.

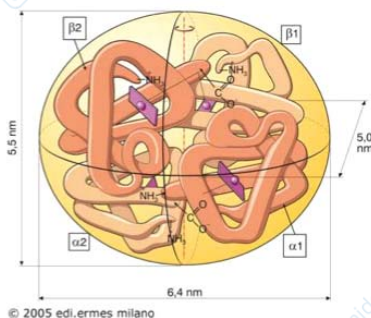
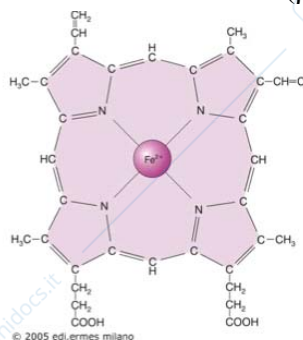
Vasocostrizioni ipo-ossiche che interessano più del 20% della massa polmonare (ipossia alveolare globale, in alta quota) comportano aumenti delle R → ↑ P arteriosa polmonare.



## Trasporto dell'O<sub>2</sub> nel sangue

Il 97% dell'O<sub>2</sub> viene trasportato legato all'Hb contenuta nei globuli rossi (19,4 ml/100 ml), mentre il 3% (0,3 ml/100 ml) è fisicamente disciolto nel plasma e determina il valore della pO<sub>2</sub> nel sangue arterioso (valutabile con emogas) → contenuto totale di O<sub>2</sub>: 19,7 ml/100 ml.

L'Hb è una cromoproteina di PM 64500, formata da 4 catene polipeptidiche: 2 catene α di 141 aa e 2 catene non α (β (146 aa), γ, δ); ad ogni catena proteica è legato un gruppo eme: protoporfirine con 4 anelli pirrolici che legano un ferro bivalente (Fe<sup>2+</sup>) centrale.



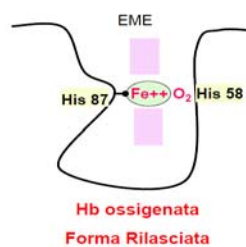
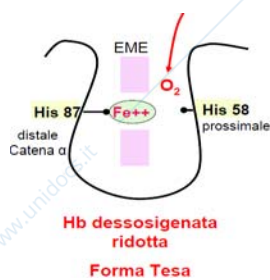
protoporfirine con 4 anelli pirrolici che legano un ferro bivalente (Fe<sup>2+</sup>) centrale.

Nell'adulto l'Hb (**HbA**) è costituita per il 95% da 2 catene α e 2 β (HbA α<sub>2</sub>β<sub>2</sub>) e per il 2-3% da 2 catene α e 2 δ (HbA α<sub>2</sub>δ<sub>2</sub>). L'Hb fetale (**HbF**) è α<sub>2</sub>γ<sub>2</sub> (le catene β vengono sintetizzate a partire dalla sesta settimana prima della nascita e la sostituzione si

completa a 4 mesi di vita). I diversi tipi di Hb hanno affinità diverse per l'O<sub>2</sub>.

L'O<sub>2</sub> si lega all'eme per ossigenazione (senza cambiamenti della valenza ionica del ferro) → si forma **ossiemoglobina** (HbO<sub>2</sub>): reazione molto veloce (tempo di dimezzamento di 0,01 s) che presenta cooperazione (un legame facilita il seguente). La liberazione dell'O<sub>2</sub> avviene per desossigenazione → si forma desossiemoglobina.

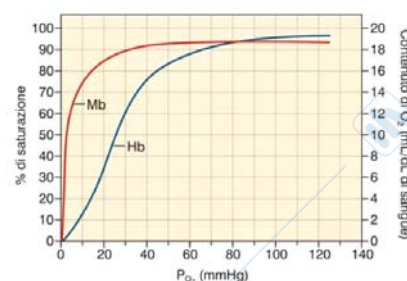
Normalmente **[Hb] = 15 g/100 ml di sangue**; la capacità di legare O<sub>2</sub> è descritta dal **coefficiente di legame (potere ossiforico)**: in condizioni ottimali 1 g di Hb lega 1,39 ml di O<sub>2</sub>, in condizioni reali (leggera presenza di MetHb: ferro presente in forma trivalente (Fe<sup>3+</sup>) e non può legare O<sub>2</sub>) 1 g di Hb lega 1,34 ml di O<sub>2</sub> → la massima capacità di O<sub>2</sub> dell'Hb in condizioni reali = 1,34 · 15 = 20,1 ml/100 ml di sangue → nel sangue arterioso la capacità massima di trasporto di O<sub>2</sub> è **20,4 ml/100 ml di sangue** (20,1 legati + 0,3 disciolti).



Il legame di O<sub>2</sub> determina una modificazione configurazionale della molecola di Hb (forma tesa → forma rilasciata): l'atomo di Fe<sup>2+</sup> legato all'O<sub>2</sub> risulta più piccolo, perché legandosi mette in comune con l'O<sub>2</sub> un elettrone. Questo comporta una riduzione del suo volume del 13% che lo fa scivolare al centro dei 4 anelli pirrolici tirandosi dietro l'istidina prossimale (His 87).

La quantità di O<sub>2</sub> legata all'Hb (contenuto di O<sub>2</sub>) cresce in rapporto alla pO<sub>2</sub> seguendo una curva ad andamento sigmoide. Le proprietà funzionali dell'Hb richiedono che sia un tetramero formato da catene diverse (un tetramero con 4 catene uguali (es. una forma di talassemia ha β<sub>4</sub>) o la mioglobina (formata da una sola catena proteica) presentano una curva di saturazione iperbolica → diversa capacità di legare O<sub>2</sub> alle diverse p): **% saturazione in O<sub>2</sub> = ([HbO<sub>2</sub>]/Hb totale) · 100**.

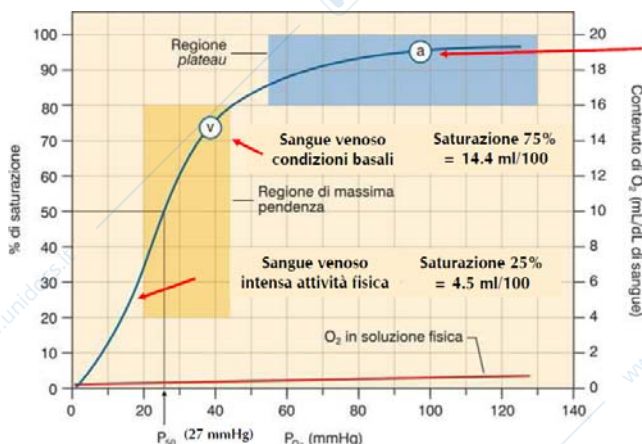
La capacità di trasporto dipende dal contenuto di Hb: la saturazione non equivale al contenuto di O<sub>2</sub> → si possono avere stessi livelli di saturazione, ma contenuto in O<sub>2</sub> minore, se la concentrazione di Hb nel sangue è minore (es. *anemia* con Hb 7,5 gr/100 ml, pO<sub>2</sub> = 100 mmHg → saturazione = 97,5%, O<sub>2</sub> legato = 10,4 ml/100 ml, contenuto O<sub>2</sub>: 10,4 + 0,3 = 10,7 ml/100 ml).



### Curva di saturazione dell'Hb

Si costruisce considerando i livelli di saturazione di Hb in O<sub>2</sub> rispetto alla pO<sub>2</sub>; è una curva sigmoide perché la Hb è fatta da molecole proteiche uguali a 2 a 2 (HbF α<sub>2</sub>γ<sub>2</sub> ha caratteristiche diverse).

In condizioni di metabolismo basale nel sangue arterioso pO<sub>2</sub> è leggermente inferiore a 100 mmHg → saturazione = 97,5 % (100% si ha per pO<sub>2</sub> > 200 mmHg) → contenuto di O<sub>2</sub> = 19,58 ml/100 ml; nel sangue venoso pO<sub>2</sub> = 40 mmHg → saturazione = 75% → contenuto di O<sub>2</sub> = 14,4 ml/100 ml →



Sangue arterioso  
Saturazione 97,5% =  
19,58 ml/100

5 ml O<sub>2</sub>/100ml  
ceduti ai tessuti in  
condizioni basali  
(25% dell'intera  
capacità)

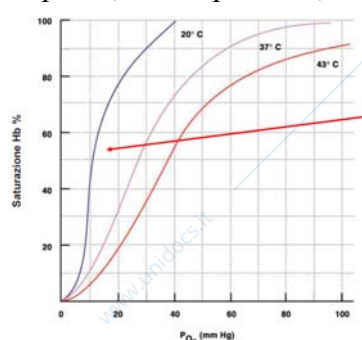
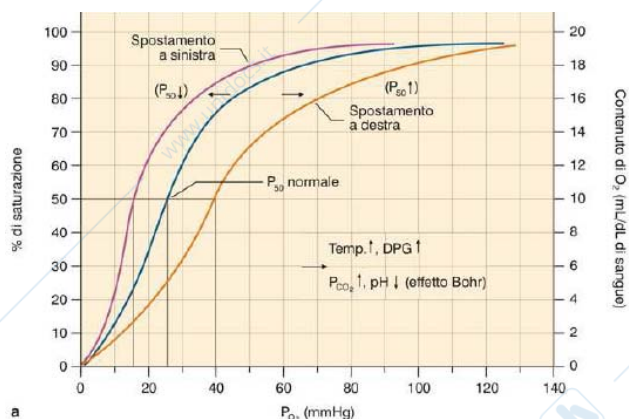
O<sub>2</sub> = 14,4 ml/100 ml → abbiamo ceduto ai tessuti 5 ml/100 ml (considerando una GC = 5 l/min corrispondono ai 250 ml di O<sub>2</sub>/min necessari ai tessuti in condizioni basali) → l'Hb ha ancora una buona riserva di O<sub>2</sub> (fattore di sicurezza). Dal punto di vista funzionale sono importanti due zone della curva: • se ↑ l'attività metabolica (esercizio fisico

intenso) → ↓ pO<sub>2</sub> venosa fino a 15 mmHg: la regione di curva corrispondente a questi valori di pO<sub>2</sub> è detta **regione di massima pendenza** (rettangolo giallo), importante perché ci permette di cedere una grossa quantità di O<sub>2</sub> per minime variazioni della pO<sub>2</sub>; • la **zona di plateau** (rettangolo azzurro) rappresenta un mantenimento dei livelli di saturazione > 90% per riduzioni della pO<sub>2</sub> alveolare fino a 60 mmHg (compatibile con le richieste di trasporto ai tessuti; oltre si ha una forte desaturazione dell'Hb) → fattore di sicurezza che ci consente di resistere a condizioni di ipossia fino a 60 mmHg (es. alta montagna).

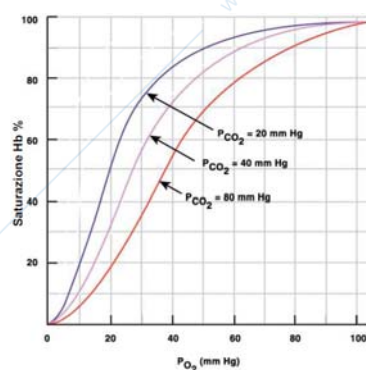
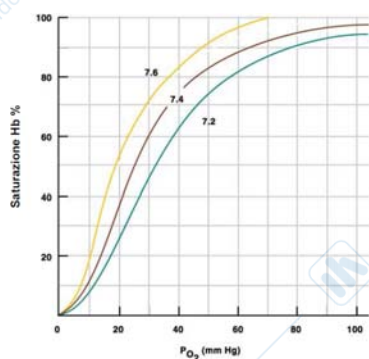
È importante che la mioglobina abbia una curva iperbolica (poiché formata da una sola catena proteica) perché, stando nei muscoli, c'è necessità di un buon apporto di O<sub>2</sub> soprattutto quando la pO<sub>2</sub> scende intorno ai 15 mmHg (esercizio fisico).

L'affinità dell'Hb per l'O<sub>2</sub> può variare e le variazioni sono espresse da spostamenti della curva verso sinistra (↑ affinità) o destra (↓ affinità). Per interpretare gli spostamenti della curva si valuta la **P<sub>50</sub>** (pO<sub>2</sub> alla quale la Hb è saturata al 50%) che a 37°C, pCO<sub>2</sub> = 40 mmHg e pH = 7,4 (condizioni ideali) è 26-27 mmHg.

La curva si sposta fisiologicamente in dipendenza della variazione di fattori quali la pCO<sub>2</sub>, la temperatura, il pH, la concentrazione del 2,3-difosfoglicerato (DPG):

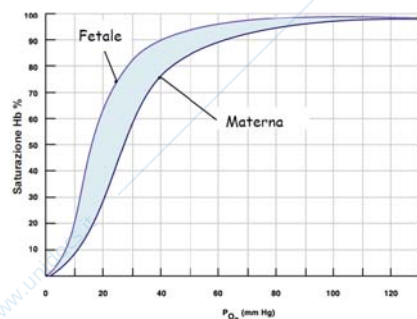
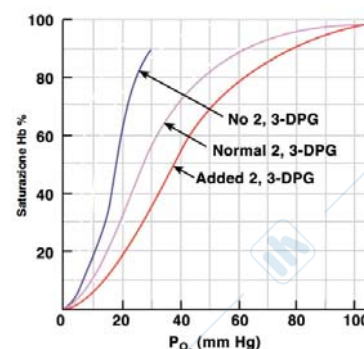


• **T**: se ↑ T (rispetto a 37 °C) → curva verso dx (minore affinità dell'Hb per l'O<sub>2</sub>), se ↓ T → curva verso sx (maggiore affinità dell'Hb per l'O<sub>2</sub>); il sangue venoso (grazie ad attività metabolica) è leggermente più caldo rispetto a quello arterioso (curve rispettivamente un po' spostate a dx e a sx); a T molto basse (es. congelamento), l'O<sub>2</sub> viene rilasciato dall'Hb solo a pressioni molto basse anche in presenza di elevate pCO<sub>2</sub> e a queste T aumenta la quota di O<sub>2</sub> disciolto, perché aumenta la solubilità; • **pH**: se ↓ pH → curva verso dx, se ↑ pH → curva verso sx; il pH



del sangue venoso oscilla da 7,4 a 7,35 → leggeri spostamenti della curva; • **pCO<sub>2</sub>**: se ↑ pCO<sub>2</sub> → curva verso dx, se ↓ pCO<sub>2</sub> → curva verso sx; fisiologicamente la pCO<sub>2</sub> varia dai 46 mmHg del sangue venoso (curva a dx) ai 40 mmHg del sangue arterioso (curva a sx). Le variazioni di affinità dell'Hb per l'O<sub>2</sub> determinate da

variazioni di pCO<sub>2</sub> e di pH, sono alla base dell'**effetto Bohr** che ha conseguenze sia sull'assunzione di O<sub>2</sub> a livello polmonare, che sulla sua cessione a livello tissutale: a livello polmonare l'assunzione di O<sub>2</sub> è favorita dalla contemporanea eliminazione di CO<sub>2</sub>, a livello tissutale, la cessione di O<sub>2</sub> è favorita dalla contemporanea assunzione di CO<sub>2</sub> → vantaggio di cessione dell'O<sub>2</sub>, rispetto all'assenza dell'effetto Bohr, di 1,2 ml/100 ml in più (circa 20% del trasporto) → la curva fisiologica oscilla tra la situazione arteriosa e quella venosa; • **2,3-DPG**: se ↑ 2,3-DPG → curva verso dx, se ↓ 2,3 DPG → curva verso sx; il 2,3-DPG è sintetizzato nei globuli rossi (glicolisi anaerobica) in quantità di 15 mmol/g di Hb e si lega alla catena β dell'Hb variandone l'affinità per l'O<sub>2</sub>; il suo effetto è legato anche ad un abbassamento del pH (anione indiffusibile con 5 gruppi acidi → contribuisce all'effetto Bohr); la sua produzione è aumentata (curva a dx) in condizioni di alcalosi (pH più basico che sposterebbe la curva verso sx) che stimola la glicolisi (perché la fosfofruttochinasi, responsabile della sua formazione, lavora a pH basico).

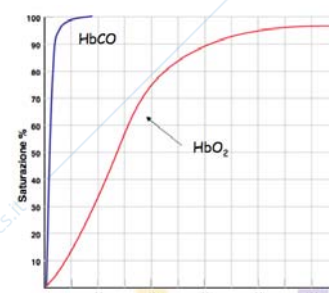


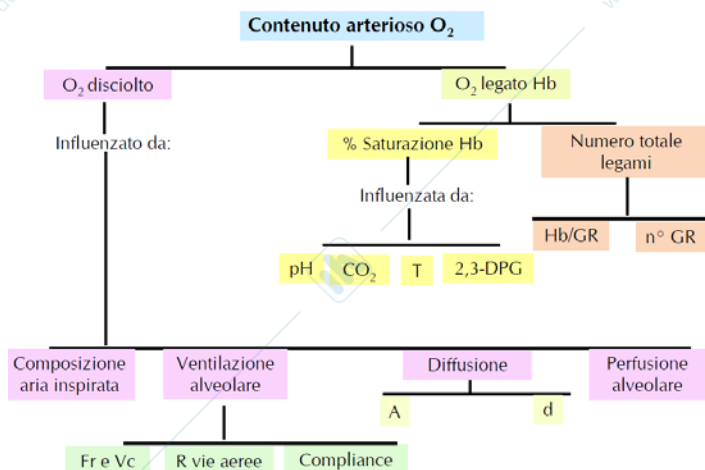
La mancanza di affinità dell'HbF per il 2,3-DPG (perché manca la catena β) è probabilmente la causa dello spostamento verso sx della curva di saturazione dell'HbF rispetto all'HbA: curva funzionalmente più efficiente perché il sangue placentare ha una pO<sub>2</sub> bassa.

Mentre prima il sangue conservato nelle banche del sangue perdeva il 2,3-DPG perdendo la normale capacità di cedere O<sub>2</sub>, ora si usano conservanti che favoriscono la produzione continua di 2,3-DPG.

L'*ipossia cronica* in condizioni di permanenza ad altitudini moderatamente elevate (o in condizioni patologiche quali malattie polmonari croniche, nelle cardiopatie cianotizzanti e nelle anemie gravi) può favorire l'alcalosi (iperventilazione compensatoria → eliminazione di maggiori quantità di CO<sub>2</sub> → alcalosi) → ↑ produzione di 2,3-DPG → ↑ del 10% la quantità di O<sub>2</sub> ceduta ai tessuti. Ad altitudini maggiori, i vantaggi dell'aumento di 2,3-DPG si annullano, perché l'eccessivo spostamento della curva verso dx rende più difficile il legame dell'O<sub>2</sub> a livello dei capillari polmonari (anche perché nell'ambiente c'è meno O<sub>2</sub>).

Il monossido di carbonio (CO: gas inodore ed incolore) si lega all'Hb sullo stesso sito per l'O<sub>2</sub> con un legame 250 volte più stabile; la presenza di CO sposta la curva verso sx: la P<sub>50</sub> dell'HbCO è 0,4 mmHg → per cedere O<sub>2</sub> ai tessuti la pO<sub>2</sub> dovrebbe scendere moltissimo. La pO<sub>2</sub> nel sangue rimane normale (emogas) → non vengono allertati i recettori interni che farebbero scatenare un'iperventilazione compensatoria → serve terapia iperbarica perché l'O<sub>2</sub> spiazzò il CO dall'Hb.





→ Ricapitolazione riguardo il contenuto arterioso di O<sub>2</sub>: • l'O<sub>2</sub> disciolto è influenzato dalla composizione dell'aria inspirata, dalla ventilazione alveolare (che dipende dalla frequenza respiratoria, VC, R delle vie aeree, C), dalla diffusione (che dipende dalla superficie di scambio e dallo spessore della membrana respiratoria) e dalla perfusione; • l'O<sub>2</sub> legato all'Hb dipende dalla % di saturazione dell'Hb (influenzata da pH, pCO<sub>2</sub>, T e 2,3-DPG) e dal numero totale di legami (dipendente dalla quantità di Hb presente in ogni globulo rosso e dal numero di globuli rossi presenti nel sangue).

### Scambio a livello tissutale

Anche a livello tissutale lo scambio dei gas avviene per diffusione (legge di Fick):  $V_{O_2} = (D \cdot A \cdot \Delta p) / d$  ( $\Delta p$  = differenza di p che c'è tra sangue arterioso e liquido interstiziale; A = superficie di scambio; d = distanza tra il capillare e le cellule del tessuto). Sia A che d dipendono dal numero di capillari perfusi. Per ogni organo esiste una distanza massima (la cellula più distante dal capillare è 13 µm nel miocardio, 18 µm nel cervello, 40 µm nel muscolo: queste condizioni variano al variare del flusso per il diverso reclutamento).

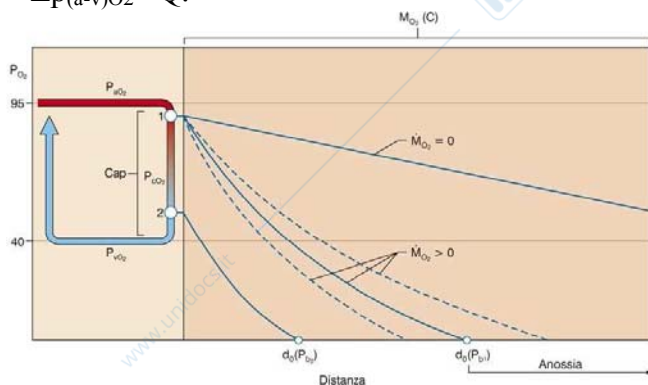
La disponibilità di O<sub>2</sub> per un tessuto dipende da: • contenuto di O<sub>2</sub> nel sangue arterioso, • flusso ematico nel tessuto (perfusione); la pO<sub>2</sub> del tessuto dipende dall'equilibrio tra: • disponibilità di O<sub>2</sub>, • quantità di O<sub>2</sub> utilizzata dai tessuti. Il rapporto tra consumo e disponibilità di O<sub>2</sub> (calcolabile per ogni tessuto) è detto: **coefficiente di utilizzazione =  $(C_{aO_2} - C_{vO_2}) / C_{aO_2}$**  (→ rapporto tra la differenza artero-venosa di concentrazione di O<sub>2</sub> (consumo) e la concentrazione di O<sub>2</sub> nel sangue arterioso (sangue fornito al tessuto)) = 25% (ma se aumenta la richiesta metabolica si può arrivare fino all'85%).

Poiché per un normale metabolismo ossidativo (mitocondri) è sufficiente una pO<sub>2</sub> di 3 mmHg → quando pO<sub>2</sub> > 3 mmHg (pO<sub>2</sub> intracellulare media = 23 mmHg), il fattore limitante per il metabolismo cellulare non è l'O<sub>2</sub> ma la concentrazione di ADP.

Consumo di O<sub>2</sub>: l'entità del consumo di O<sub>2</sub> di un organo (ml/min/g tessuto), è misurata secondo il principio di Fick dalla perfusione (Q) e dalla differenza artero-venosa di contenuto in O<sub>2</sub> secondo l'equazione:  $V_{O_2} = \Delta p_{(a-v)O_2} \cdot Q$ .

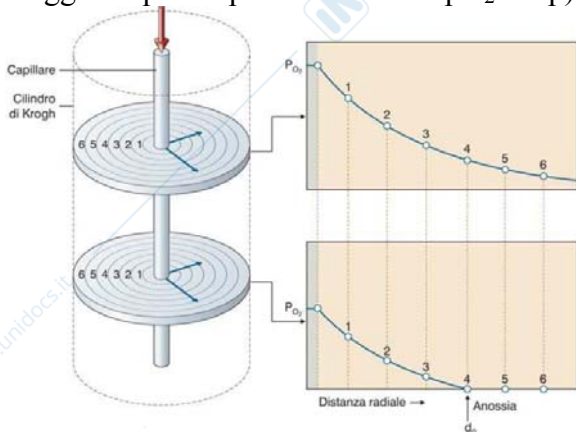
$$V_{O_2} = A_{vO_2} \cdot Q$$

Organo	Q (ml/min/g)	V <sub>O<sub>2</sub></sub> (ml/min/g)
Encefalo	0.4-0.6	3.10 <sup>-2</sup> -4.10 <sup>-2</sup>
Miocardio		
A riposo	0.8-0.9	7.10 <sup>-2</sup> -10.10 <sup>-2</sup>
Sotto carico pesante	Fino a 4	Fino a 40.10 <sup>-2</sup>
Reni	4	6.10 <sup>-2</sup>
Muscolo scheletrico		
A riposo	0.03	0.3.10 <sup>-2</sup> -0.5.10 <sup>-2</sup>
Sotto carico pesante	0.5-1.3	0,1-0,2



Il flusso di O<sub>2</sub> all'interno delle cellule non dipende solo dal processo di diffusione, ma anche dalla velocità con cui i mitocondri consumano l'O<sub>2</sub> (→ dipende dal metabolismo). Per capire tale concetto si è introdotto un modello in cui si considera una cellula perfusa da un singolo capillare: all'interno della cellula i mitocondri sono disposti a varia distanza dal capillare e la quantità di O<sub>2</sub> che il tessuto preleva dipende

dalla  $pO_2$  del sangue arterioso e dal consumo metabolico. Consideriamo il passaggio del sangue arterioso alla cellula: in assenza di metabolismo ( $M_{O_2} = 0$ ), la  $pO_2$  cala linearmente con la distanza, con pendenza che dipende solo dalla conduttanza  $Kp$ ; se  $M_{O_2} > 0$ , il calo di  $pO_2$  segue una funzione parabolica con pendenza tanto più ripida quanto maggiore è  $M_{O_2}$ . Esiste all'interno della cellula una distanza  $d_0$  ( $pO_2 < 3\text{mmHg} \rightarrow$  zona di anossia che diventa zona di ischemia) dal capillare a cui  $pO_2$  si riduce a 0 (tanto minore quanto maggiore è  $M_{O_2}$  e maggiore quanto più elevate sono  $pO_2$  e  $Kp$ ).



Questo concetto è spiegabile anche mediante un modello che consideri un intero tessuto: il **cilindro di tessuto di Krogh** rappresenta un'area di tessuto attraversato centralmente da un capillare.

L'immagine a sx rappresenta l'evoluzione della  $pO_2$  all'interno di una cellula in funzione della distanza radiale dal capo arterioso e venoso di un capillare.

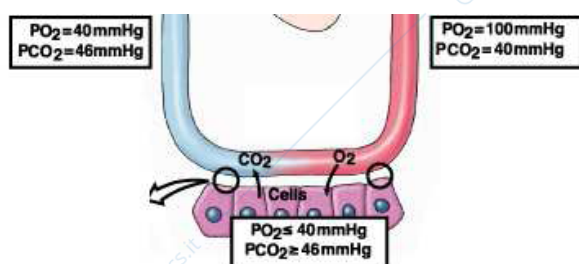
L'equilibrio tra consumo e apporto di  $O_2$  corrisponde ad un'adeguata  $pO_2$  in tutto il tessuto; all'aumentare della distanza tra

capillari (cilindro più largo) o del consumo di  $O_2$  si possono avere punti del tessuto in cui la  $pO_2$  cade a 0 (punto critico); oltre questo punto, non arrivando ossigeno, c'è una regione anossica (nella regione del capo venoso, dove  $pO_2$  è minore) dove il metabolismo aerobico è impossibile.

L'apporto di  $O_2$  ad un organo viene adattato al fabbisogno di  $O_2$  principalmente tramite variazioni della perfusione (numero di capillari perfusi) poiché il contenuto di  $O_2$  nel sangue arterioso non può essere aumentato di molto con l'iperventilazione essendo l'Hb, in condizioni normali, già saturata al 98%.

Gli squilibri fra le necessità e la disponibilità di  $O_2$  vengono definiti *ipossie*: • **ipossia arteriosa** (riduzione della  $pO_2$  nel sangue arterioso) che dipende da: • riduzione della  $pO_2$  nell'aria alveolare (per alta quota o diminuzione della ventilazione), • riduzione della diffusione alveolare dell' $O_2$  (per riduzione della superficie di scambio o aumentato spessore della membrana respiratoria), • aumento del sangue di shunt (per alterazioni del rapporto  $V/Q$ ); • **ipossia anemica** (riduzione del contenuto di  $O_2$  nel sangue) che dipende da: • riduzione del contenuto di Hb, • formazione maggiore di metaemoglobina, • avvelenamento da CO; • **ipossia ischemica** (riduzione del flusso ematico) che dipende da: • diminuzione della pressione arteriosa, • aumento della pressione venosa; • **ipossia istotossica** (inattivazione dei sistemi ossidativi cellulari; es. avvelenamento da cianuro).

### Trasporto della $CO_2$ nel sangue

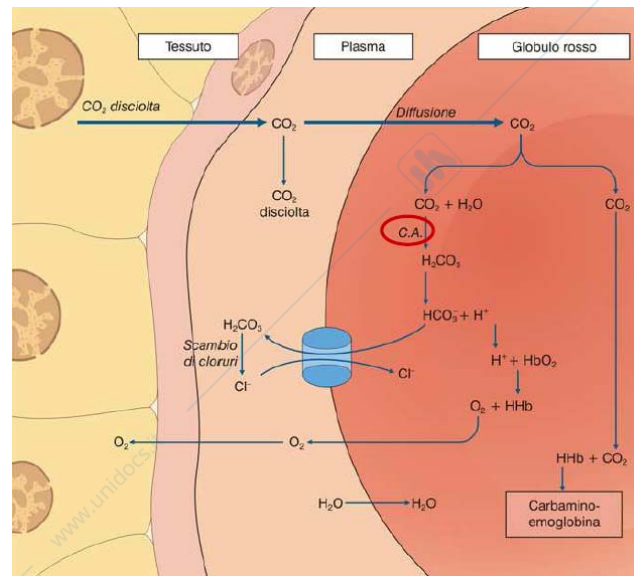


La  $CO_2$  prodotta a livello dei tessuti dall'attività metabolica diffonde dall'interstizio al sangue grazie ad una differenza di  $pCO_2$  (46 mmHg nell'interstizio e 40 mmHg nel sangue arterioso).

La  $CO_2$  viene trasportata fisicamente disciolta in piccola quantità (5-7% che corrisponde a 0,06 ml/100 ml sangue per mmHg): nel

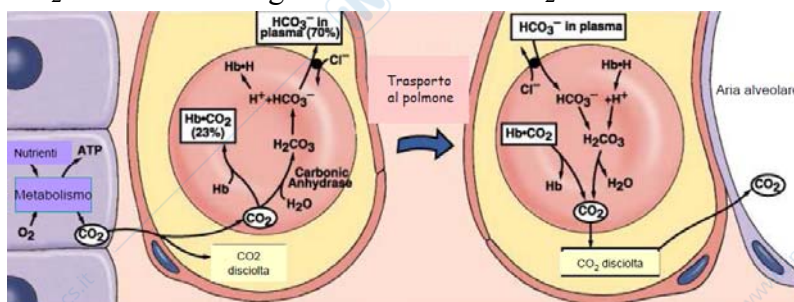
sangue arterioso la  $pCO_2$  (40 mmHg) è 2,4 ml/100 ml, nel sangue venoso (46 mmHg) 2,7 ml/100 ml. Il 20% di  $CO_2$  viene trasportata come  $CO_2$  legata: nel globulo rosso, dove arriva

per diffusione dal plasma (una piccola quota si lega alle proteine plasmatiche), si lega al gruppo  $-NH_2$  dell'Hb con legami carbaminici a formare la **carbaminoemoglobina**. Il 70% della  $CO_2$  reagisce nel globulo rosso con l' $H_2O$  in una reazione di idratazione catalizzata dalla carboanidasi  $\rightarrow$  formazione di  $H_2CO_3$  (acido carbonico) che si dissocia in  $H^+$  e  $HCO_3^-$  (bicarbonato); l' $H^+$  viene quindi tamponato, perché non vari il pH, dall'Hb che lo lega a livello del gruppo carbossilico (questi legami descritti sono favoriti dal cambiamento di conformazione dell'Hb quando rilascia l' $O_2$  e dall'effetto Bohr); l' $HCO_3^-$  viene trasportato nel plasma grazie allo scambiatore  $HCO_3^-/Cl^-$  della membrana del globulo rosso  $\rightarrow$  serve a mantenere l'elettroneutralità del globulo rosso (la membrana del globulo rosso è impermeabile ai cationi); il  $Cl^-$  che entra nel globulo rosso è seguito dall'ingresso di  $H_2O$   $\rightarrow$  il globulo rosso nel sangue venoso è più rigonfio (**effetto Hamburger**).



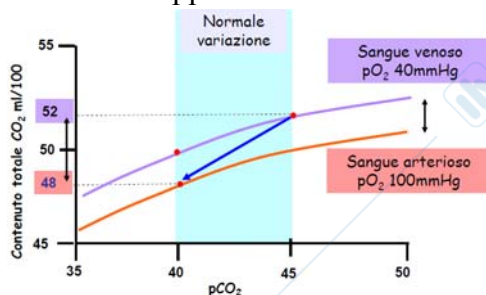
$\rightarrow$  Il 70% della  $CO_2$  è sottoforma di  $HCO_3^-$ : tampone importantissimo del pH plasmatico.

Quando il sangue venoso arriva al polmone la  $CO_2$  dev'essere rilasciata: in primis passa all'alveolo la  $CO_2$  fisicamente disciolta (grazie al  $\Delta p$  tra sangue venoso ed aria alveolare: 46-40 mmHg) che, abbassando la pressione parziale del plasma, contribuisce alla riformazione di  $CO_2$  dalle forme legate: l'interazione  $O_2$ -Hb che avviene a livello polmonare favorisce il distacco della  $CO_2$  e dell' $H^+$  dall'Hb (l'Hb legata all' $O_2$  è un acido più forte dell'Hb non ossigenata); l' $H^+$  si ricombina con il  $HCO_3^-$  che rientra nel globulo rosso per inversione dello scambiatore  $HCO_3^-/Cl^-$   $\rightarrow$  si riforma  $CO_2$  che passa nel plasma e va nell'alveolo.



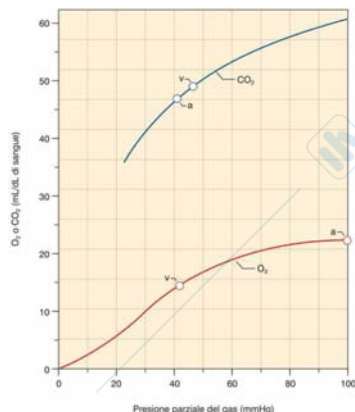
Alla fine abbiamo un sangue arterioso che ha scaricato la  $CO_2$  ( $pCO_2 = 40$  mmHg) e non sono più presenti  $CO_2$  e  $H^+$  in forma legata.

L'effetto che il legame  $O_2$ -Hb ha sul rilascio della  $CO_2$  è detto **effetto Haldane**: le curve sottostanti rappresentano la modificazione della quantità di  $CO_2$  presente nel sangue al variare della  $pCO_2$ ; nel sangue venoso, alla pressione parziale di 46 mmHg, il contenuto totale di  $CO_2$  è di 52 ml/100 ml; se la curva di dissociazione della  $CO_2$  non si modificasse, il passaggio da sangue venoso ad arterioso porterebbe ad una diminuzione del contenuto totale di  $CO_2$  di soli 2 ml/100 ml (da 52 a 50 ml/100 ml dovuto alla  $CO_2$  fisicamente disciolta)  $\rightarrow$  in conseguenza del legame dell' $O_2$  all'Hb (sangue arterioso) la curva di dissociazione della  $CO_2$  si sposta verso il basso  $\rightarrow$  nel passaggio da una  $pCO_2$  di 46 mmHg ad una di 40 dobbiamo spostarci dalla curva viola a quella rossa  $\rightarrow$  la quantità di  $CO_2$  rilasciata diminuisce di 4 ml/100 ml (da 52 a 48 ml/100 ml)  $\rightarrow$  raddoppia la quantità di  $CO_2$  rilasciabile.



La curva di dissociazione della  $CO_2$  si sposta verso il basso  $\rightarrow$  nel passaggio da una  $pCO_2$  di 46 mmHg ad una di 40 dobbiamo spostarci dalla curva viola a quella rossa  $\rightarrow$  la quantità di  $CO_2$  rilasciata diminuisce di 4 ml/100 ml (da 52 a 48 ml/100 ml)  $\rightarrow$  raddoppia la quantità di  $CO_2$  rilasciabile.

È conseguenza della maggiore acidità dell'HbO<sub>2</sub> che facilita l'eliminazione della CO<sub>2</sub>: ha meno tendenza a legarsi alla CO<sub>2</sub> come carbaminoemoglobina, liberando quindi molta della CO<sub>2</sub> sotto questa forma, e rilascia un maggior numero di H<sup>+</sup>, che, combinandosi con HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, riformano CO<sub>2</sub> che passa dal sangue agli alveoli.



Quest'effetto è il retro della medaglia (ed è più potente) dell'effetto Bohr che dice che se CO<sub>2</sub> e H<sup>+</sup> diminuiscono aumenta l'affinità dell'Hb per l'O<sub>2</sub>.

Il grafico a sx rappresenta il rapporto tra pressioni parziali e trasporto nel sangue di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>: la curva della CO<sub>2</sub> è più pendente rispetto a quella dell'O<sub>2</sub> (bastano piccole variazioni della pCO<sub>2</sub> per avere grandi variazioni della quantità nel sangue) → le variazioni del contenuto di CO<sub>2</sub> devono essere più tamponate (es. Hb) perché sono più pericolose (la CO<sub>2</sub> spinge alla formazione di H<sup>+</sup> promuovendo l'acidosi).

## Controllo nervoso e chimico della respirazione

I meccanismi di controllo della respirazione devono: fornire lo schema motorio responsabile del ritmo automatico che porta alla contrazione ordinata dei differenti muscoli respiratori e rispondere alle richieste metaboliche (cambiamenti pO<sub>2</sub> e pCO<sub>2</sub> ematiche) e alle variazioni di condizioni meccaniche (cambiamenti della postura).

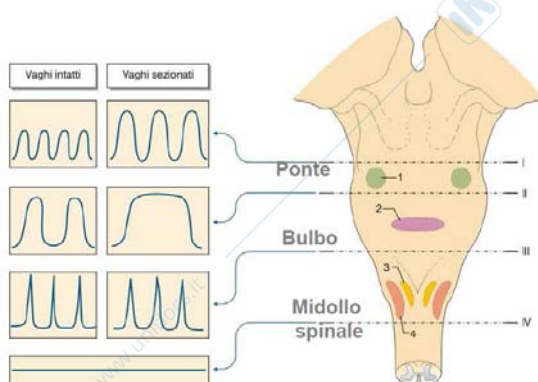
I siti di controllo della ventilazione sono i centri respiratori (differenti nuclei di bulbo e ponte che generano e modificano il ritmo (pattern) respiratorio di base) che possono ricevere input da chemocettori centrali (superficie ventro-laterale del bulbo), chemocettori periferici (glomi aortici e carotidei) e meccanocettori polmonari (sensibili alla distensione polmonare e muscolare (corpuscoli di Golgi e fusi neuromuscolari)).

### Ritmogenesi della respirazione

La respirazione consiste in una sequenza di atti inspiratori ed espiratori che avvengono ritmicamente ed automaticamente, ma che possono essere controllati dalla volontà.

La ritmicità del respiro (alternanza inspirazione-espirazione) è generata dall'attività di una **rete neuronale bulbare**, costituita da gruppi di neuroni diversi, con attività ritmica, localizzati a livello del bulbo e controllata da centri pontini (**centro apneustico** e **centro pneumotassico**). L'attività ritmica dei neuroni respiratori è correlata con una o l'altra fase del ciclo respiratorio, grazie a connessioni eccitatorie ed inibitorie esistenti tra gli elementi della rete.

La localizzazione e il ruolo delle strutture neuronali connesse con la respirazione sono state dimostrate grazie a sezioni a diversi livelli bulbo-pontini: una lesione sopra-pontina non modifica l'attività respiratoria (il respiro è reso più profondo da vagotomia bilaterale); una

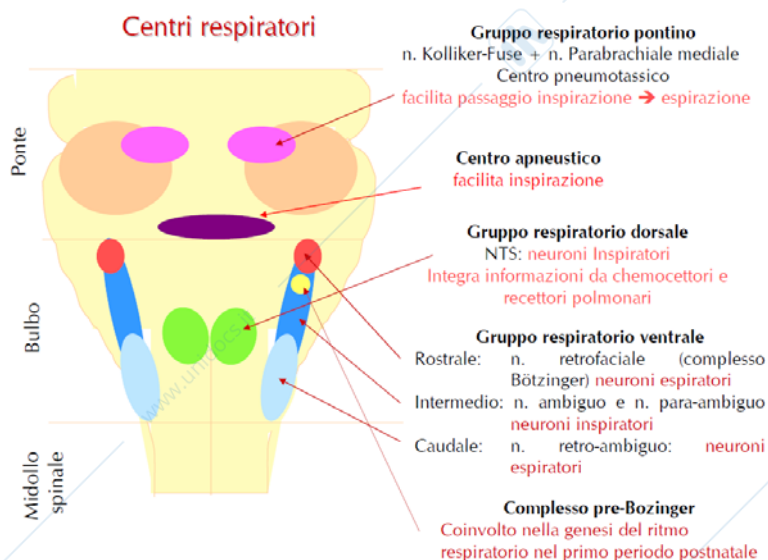


lesione medio-pontina causa un respiro a ridotta frequenza e maggiore ampiezza (accentuato da vagotomia bilaterale): allungamento della fase inspiratoria (**respiro apneustico**) → tra queste due sezioni deve esistere un centro che inibisce l'inspirazione; una lesione bulbo-pontina causa un respiro ritmico, ma irregolare (**gaspig**: accentuato dalla vagotomia bilaterale) caratterizzato da fasi inspiratorie profonde e brevi; una lesione bulbo-spinale causa l'arresto del respiro (taglio le efferenze di questi centri che

devono raggiungere i motoneuroni dei muscoli inspiratori (es. muscolo diaframma con il nervo frenico)).

Il **gruppo respiratorio dorsale** è costituito da neuroni del nucleo del tratto solitario (NTS): neuroni inspiratori, estremamente importanti nei processi di integrazione delle informazioni provenienti dai chemocettori e dei recettori polmonari (afferenze).

Responsabile della ritmicità è il **gruppo respiratorio ventrale** che comprende varie aree: • una zona rostrale, corrispondente al nucleo retro-facciale (complesso di Bötzing) che ha funzione espiratoria; • una zona intermedia, corrispondente al nucleo ambiguo e para-ambiguo, con funzione inspiratoria; • una zona caudale, corrispondente al nucleo retro-ambiguo, con funzione espiratoria. A questi nuclei si aggiunge il complesso pre-Bötzing, coinvolto nella genesi del ritmo respiratorio nel primo periodo post-natale.

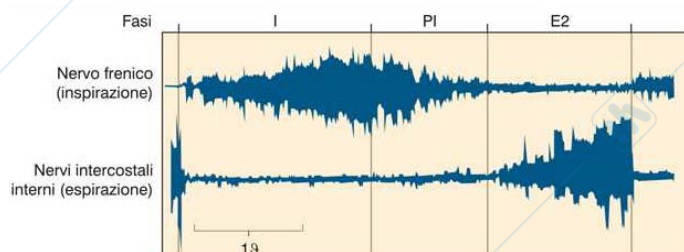


Il **centro pneumotassico**, che costituisce il **gruppo respiratorio pontino**, comprende il nucleo di Kolliker-Fuse e il nucleo parabrachiale mediale i cui neuroni (**neuroni interruttore**) facilitano il passaggio dalla inspirazione alla espirazione (infatti una lesione tra centro pneumotassico e i centri sottostanti causa respiro apneustico: lunga inspirazione e corta espirazione).

Il **centro apneustico** è centrale e non ben definito; fa parte della sostanza reticolare gigante-cellulare e magno-cellulare pontina (reticolare), avente un'azione attivatrice generale (l'interruzione di questa connessione riduce la regolarità dell'attività dei neuroni bulbari).

→ Il gruppo respiratorio ventrale, attivando alternatamente motoneuroni di muscoli inspiratori ed espiratori, genera il ritmo, che viene regolato dal centro pneumotassico, dai chemocettori centrali e periferici e dai meccanocettori polmonari (centro respiratorio dorsale) e dalla volontà.

L'attività respiratoria viene divisa in 3 fasi: una **fase inspiratoria (I)** in cui si ha un aumento graduale (a rampa) dell'attività del nervo frenico (attivazione diaframma) che assicura un graduale aumento del volume polmonare; una **fase espiratoria** (divisibile in fase post-inspiratoria (PI) ed espiratoria) in cui si ha una progressiva diminuzione dell'attività del nervo frenico (rilasciamento diaframma); una fase di **espirazione attiva (E2)** in cui si ha un'attività crescente (a rampa) dei nervi intercostali interni.



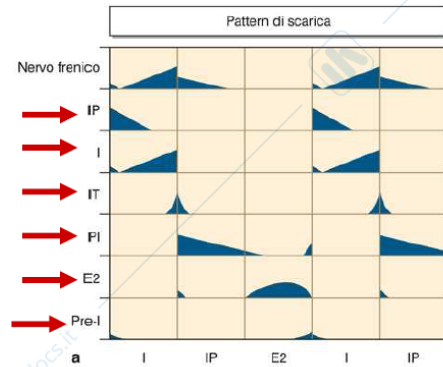
I neuroni respiratori sono divisibili in 2

categorie: **proprio-bulbari** (interneuroni costituenti la rete neuronale) e **bulbo-spinali** (neuroni che proiettano il segnale elaborato dalla rete neuronale ai motoneuroni del midollo spinale).

I neuroni respiratori proprio-bulbari sono divisibili, in base alla modificazione di frequenza di

scarica durante il ciclo respiratorio, in: neuroni a scarica crescente (a rampa), neuroni a scarica decrescente e neuroni a scarica costante; i neuroni respiratori bulbo-spinali sono invece tutti neuroni a scarica crescente (a rampa).

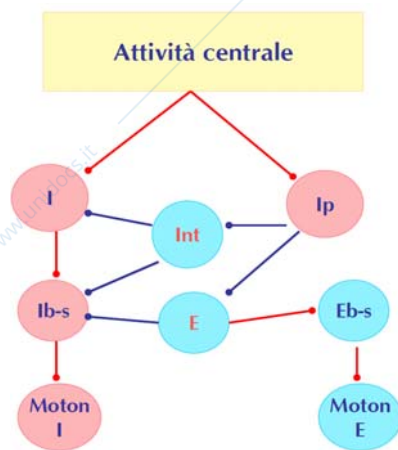
Il pattern di scarica dei vari tipi di neuroni respiratori proprio-bulbari deriva dalle proprietà intrinseche di membrana del neurone e dalle connessioni sinaptiche eccitatorie ed inibitorie della rete neuronale.



**Neuroni inspiratori precoci (IP):** scaricano a inizio inspirazione e poi la scarica decresce; **neuroni inspiratori (I):** hanno una scarica crescente e sono inibiti in espirazione; **neuroni inspiratori tardivi (IT):** scaricano nell'ultima parte della fase inspiratoria e la scarica decresce nella prima parte della fase post-inspiratoria (utile perché il passaggio da inspirazione ad espirazione sia graduale); **neuroni post-inspiratori (PI):** hanno una scarica decrescente in espirazione (inibiti in espirazione attiva); **neuroni espiratori (E2):** hanno una

piccola scarica alla fine dell'inspirazione, mentre in espirazione attiva scaricano in maniera crescente se diminuiscono gli input inibitori; **neuroni pre-inspiratori (Pre-I):** scaricano nell'ultima parte dell'espirazione e nella prima dell'inspirazione.

Al fine di capire i meccanismi della ritmogenesi respiratoria (attivazione inspirazione, genesi pattern inspiratorio, inattivazione reversibile ed irreversibile inspirazione, attivazione ed inattivazione espirazione) sono stati proposti vari modelli che riguardano il comportamento e l'interazione dei neuroni suddetti: • **modello a rete:** la genesi del ritmo è il risultato di interazioni eccitatorie ed inibitorie tra neuroni; • **modello a segnapassi:** la genesi del ritmo è il risultato di proprietà intrinseche di membrana della rete neuronale, che generano oscillazioni ritmiche del potenziale di membrana (attività pacemaker); • **modello ibrido:** neuroni con attività pacemaker sono influenzati da interconnessioni sinaptiche.



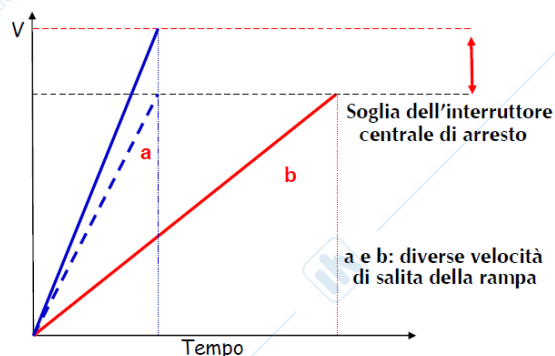
I neuroni IP e I sono sotto il controllo dell'attività eccitatoria della reticolare ed I stimola Ib-s (inspiratori bulbo-spinali) che attiva i motoneuroni inspiratori; nella rete è presente un interruttore dell'inspirazione (Int) che è inibito da IP e va ad inibire I e Ib-s (→ inibisce l'inspirazione); i neuroni espiratori (E), quando non inibiti da IP, inibiscono Ib-s ed attivano Eb-s che attiva i motoneuroni E.

In inspirazione IP scarica inibendo Int, che non può inibire I, ed E → I attiva Ib-s che attiva i motoneuroni I; man mano la scarica di IP decresce → ↓ l'inibizione di Int ed E → Int inibisce I ed Ib-s, ed E può attivare Eb-s (solo se la soglia di scarica dei neuroni espiratori bulbo spinali viene superata) che stimola i motoneuroni E (espirazione forzata).

Durante l'inspirazione l'attività di scarica dei neuroni inspiratori aumenta costantemente (segnale a rampa) e poi cessa (per circa 3 s) causando l'espirazione. La cessazione del segnale a rampa è operata dagli interneuroni interruttore.

Studio della rampa: modificazioni della velocità di salita della rampa → modificazioni della profondità del respiro (VC); modificazioni del punto di cessazione del segnale a rampa → modificazioni della frequenza respiratoria (perché modifica durata inspirazione).

Controllo del segnale a rampa: • regolazione della velocità di salita della rampa (modalità di controllo della profondità del respiro): gli stimoli che aumentano la velocità della rampa, innalzano anche la soglia dell'interruttore; • controllo del punto limite in corrispondenza del quale il segnale a rampa cessa (modalità di controllo della frequenza respiratoria): il centro



respiratorio pontino (centro pneumotassico) limita la durata dell'inspirazione, regolando il punto di interruzione del segnale inspiratorio a rampa; al meccanismo di interruzione dell'inspirazione partecipano segnali (afferenze vagali) da recettori di stiramento polmonare. La mancanza di questa informazione determina progressiva salita della rampa, la durata dell'inspirazione diventa indipendente dal volume raggiunto e l'inspirazione cessa solo

quando viene raggiunto il limite intrinseco del generatore.

Il volume polmonare a cui si arresta l'inspirazione aumenta con la frequenza, perché gli stimoli che aumentano la velocità di salita della rampa (ipercapnia, ipossia, acidosi, stimoli propriocettivi) innalzano la soglia dell'interruttore. I neuroni risultano più resistenti all'inibizione vagale.

#### Modulazione vagale dell'attività respiratoria

Col vago viaggiano afferenze polmonari e afferenze dalle vie aeree superiori.

**Afferenze polmonari:** • connesse a recettori da stiramento (meccanocettori) a lento adattamento (albero bronchiale), giungono al NTS (gruppo respiratorio dorsale) e mediano il **riflesso di Hering-Breuer** (inibizione inspirazione-attivazione espirazione, in risposta a distensione polmonare); questo riflesso, molto importante negli animali, nell'uomo ha una soglia elevata: servono incrementi del volume > 1,5 litri (rispetto a CFR) → non partecipa all'atto respiratorio normale, ma è visibile sotto anestesia e nel sonno; • connesse a recettori di irritazione a rapido adattamento (mucosa bronchi) sensibili a stimoli chimici (sostanze irritanti) mediano il **riflesso della tosse**; comprendono recettori attivati da intense e rapide riduzioni del volume polmonare (afferenze al NTS) che mediano il **riflesso di Head** (attivazione inspirazione-inibizione espirazione, in risposta a riduzioni eccessive del volume polmonare → contrario del riflesso di Hering-Breuer); • connesse a meccanorecettori iuxtacapillari (recettori J) sensibili a stimoli chimici e a variazioni del volume extracellulare (localizzati in vicinanza degli spazi alveolo-capillari; segnalano edema), responsabili dell'**inibizione riflessa dell'inspirazione** (apnea seguita da respiro superficiale e frequente).

#### Modulazione dell'attività respiratoria dipendente da afferenze muscolari

**Afferenze muscolari:** • nel diaframma (25% delle afferenze nel nervo frenico) abbiamo: fusi neuromuscolari ( $I_A$ ) che rispondono all'allungamento delle fibre (→ eccitano i motoneuroni  $\alpha$  del diaframma), organi tendinei di Golgi ( $I_B$ ) che rispondono a variazioni di tensione (→ inibiscono i motoneuroni  $\alpha$  e i neuroni centrali), nocicettori, termocettori ed ergocettori (fibre del III e del IV tipo → inibiscono i motoneuroni  $\alpha$ : controllo della fatica muscolare); • negli intercostali abbiamo: fusi neuromuscolari ( $I_A$ ) che eccitano i motoneuroni  $\alpha$  (rinforzano contrazione quando la ventilazione avviene a carico aumentato), organi tendinei di Golgi ( $I_B$ ) craniali che inibiscono i motoneuroni  $\alpha$  e i neuroni centrali ed organi tendinei di Golgi caudali che eccitano i motoneuroni  $\alpha$  del nervo frenico (**riflesso facilitatorio intercostale-frenico**: rinforza la contrazione nel passaggio da clinostatismo ad ortostatismo); • negli addominali abbiamo: fusi neuromuscolari ( $I_A$ ) che eccitano i motoneuroni  $\alpha$  e organi tendinei di Golgi ( $I_B$ ) che inibiscono i motoneuroni  $\alpha$  e i neuroni espiratori bulbari.

Come detto, nel passaggio dalla posizione supina a quella eretta, si ha il riflesso facilitatorio intercostale-frenico: allungamento dei muscoli addominali e della gabbia toracica (per la forza di gravità) → stimolazione dei fusi neuromuscolari → eccitazione dei motoneuroni → facilitazione dei muscoli intercostali ed addominali → spinta del diaframma in alto (non legato alla sua contrazione, ma a quella degli addominali) → accorciamento del diaframma →

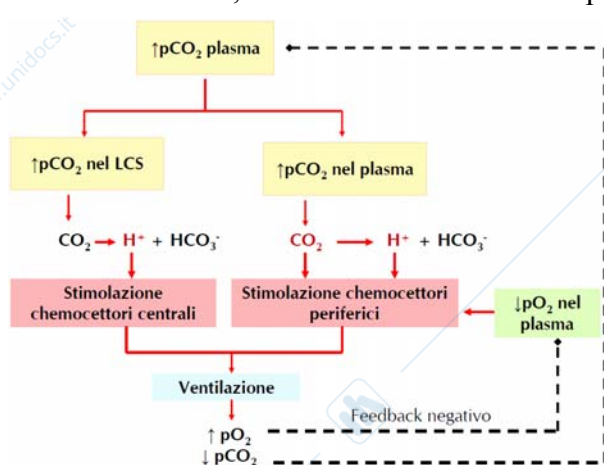
cessazione della scarica dei Golgi del diaframma e soprattutto degli intercostali esterni (più caudali) → attivazione motoneuroni del frenico (rinforzo).

Queste afferenze neuromuscolari sono importanti per la genesi della dispnea (difficoltà a respirare): quando l'accorciamento del muscolo è inadeguato a generare la forza che deve essere sviluppata, si ha discrepanza tra l'informazione dei fusi (lunghezza muscolo) e dei Golgi (tensione) → si avverte una sensazione di ostacolo alla respirazione.

Anche i recettori articolari (delle articolazioni della gabbia toracica) informano su inadeguati spostamenti della gabbia toracica.

### Controllo chimico della respirazione

Assicura l'adattamento della ventilazione al fabbisogno metabolico dell'organismo di cui siamo informati grazie a chemocettori centrali (neuroni situati bilateralmente al di sotto della superficie ventro-laterale del bulbo, sensibili alle variazioni di  $pCO_2$ ) e periferici (glomi aortici e carotidei, sensibili alle variazioni di  $pO_2$ ,  $pCO_2$  e pH).

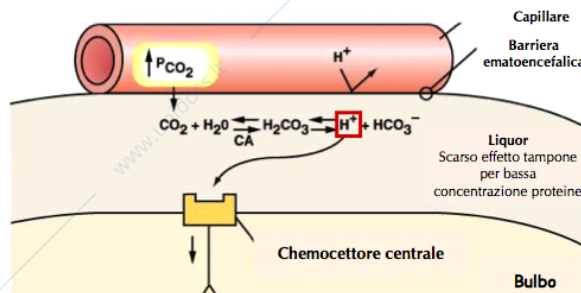


Il controllo chemocettivo è un controllo a feedback negativo.

L'aumento della  $pCO_2$  nel plasma viene recepito sia dai chemocettori centrali che periferici: i chemocettori centrali, a livello del liquor, non rispondono direttamente all'aumento di  $CO_2$ , ma di  $H^+$  (poiché l'anidraasi carbonica catalizza la reazione  $CO_2 + H_2O \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$ ) → viene indotta iperventilazione per ridurre la  $pCO_2$ ; i chemocettori periferici sentono l'aumento di  $pCO_2$  nel plasma sia sentendo l'incremento di  $CO_2$  che di  $H^+$  → iperventilazione.

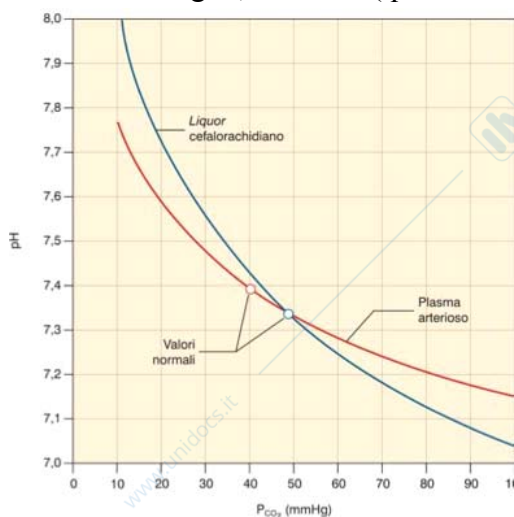
La diminuzione della  $pO_2$  è sentita dal recettore periferico → iperventilazione →  $\uparrow pO_2$ .

**Chemocettori centrali:** situati al di sotto della superficie ventro-laterale del bulbo (neuroni serotoninergici organizzati in un'area rostrale, intermedia e caudale) rispondono a variazioni del pH nel liquor (ai fini della modulazione respiratoria l'acidosi stimola anche neuroni del raphe (serotoninergici), del nucleo ambiguo, del NTS (quindi direttamente



neuroni respiratori), del locus caeruleus e dell'ipotalamo).

I chemocettori centrali sono a contatto con il liquor (cerebrospinale) che è a sua volta a contatto con il capillare cerebrale dotato di barriera ematoencefalica (endotelio impermeabile a molte sostanze tra cui gli  $H^+$  che si formano nel plasma; la  $CO_2$  passa perché liposolubile). Se  $\uparrow pCO_2$  → la  $CO_2$  passa perché liposolubile). Se  $\uparrow pCO_2$  → la  $CO_2$  diffonde nel liquor dove viene idratata (anidraasi carbonica) → si forma  $H^+$  che stimola il chemocettore. Questa è una risposta molto potente perché l' $H^+$  che si forma nel liquor ha poche possibilità di essere tamponato nel liquor stesso data la bassa concentrazione di proteine (tamponi importanti).



Le curve precedenti mostrano come la minor concentrazione di proteine nel liquor, rispetto al plasma, determini, a parità di  $\uparrow pCO_2$ , maggiori  $\downarrow pH$  nel liquor, rispetto al plasma.

L'aumento della ventilazione indotto dall'aumento della  $pCO_2$  è maggiore di quello provocato dalla diminuzione del pH ematico: ciò è dovuto al fatto che gli  $H^+$  non possono attraversare la barriera ematoencefalica (come tutti i cationi)  $\rightarrow$  se  $\uparrow H^+$  nel plasma si ha la stimolazione dei chemiocettori centrali perché gli  $H^+$  vengono tamponati nel plasma dal  $HCO_3^-$  (bicarbonato) con formazione della  $CO_2$  che può andare nel liquor dove viene idratata riformando  $H^+$   $\rightarrow$  varia il pH del liquor, ma in realtà è una variazione della  $pCO_2$  plasmatica.

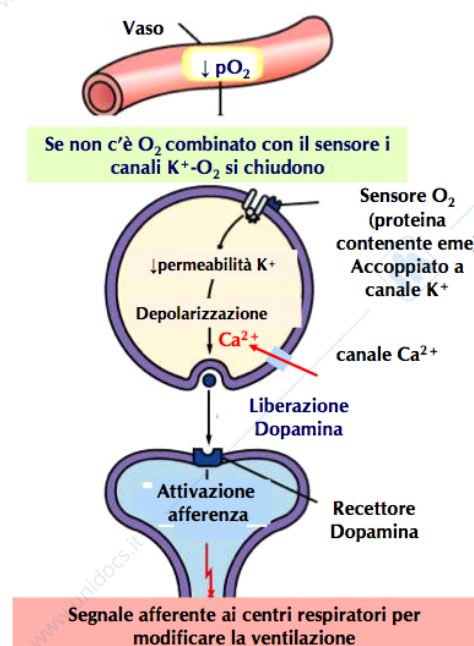
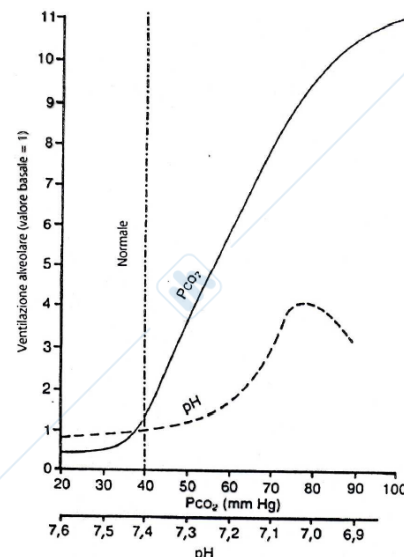
Il chemocettore centrale, che risponde velocemente e potentemente in fase acuta, riduce la sua risposta di circa un quinto in condizioni croniche (es. problemi di diffusione polmonare) perché dopo qualche giorno va incontro ad adattamento recettoriale: diventa meno sensibile all'incremento di  $pCO_2$  perché il rene risponde alle variazioni di pH ematico (se  $\uparrow pCO_2 \rightarrow \downarrow pH$ ) aumentando la quota di  $HCO_3^-$  nel sangue che, potendo attraversare la barriera ematoencefalica, passa anche nel liquor  $\rightarrow$  dato che la variazione di pH del liquor è lo stimolo principale per l'attivazione del chemocettore, venendo tamponati di più gli  $H^+$ , il recettore verrà stimolato di meno (il pH varia meno in condizioni croniche).

Se  $\downarrow pCO_2 \rightarrow$  l'azione tonica (adattata) che hanno i chemocettori centrali alla normale  $pCO_2$  (aiuta a mantenere la respirazione normale) si riduce  $\rightarrow \downarrow$  ventilazione: se  $pCO_2 < 15$  mmHg (**soglia apnoica**)  $\rightarrow$  apnea (il respiro si interrompe perché i neuroni pacemaker non sono più rinforzati da queste informazioni); in caso di narcosi (anestesia e sonno) la soglia apnoica si alza a  $pCO_2 = 30$  mmHg.

**Chemocettori periferici:** i glomi aortici e carotidei sono recettori formati da cellule ( $\rightarrow$  non terminazioni libere come per i barocettori) glomiche (rotondeggianti) in contatto sinaptico con afferenze del nervo di Hering (le stesse che vengono dai barocettori e che viaggiano poi nel nervo glossofaringeo) per quanto riguarda i glomi carotidei, e con afferenze del vago per quanto riguarda i glomi aortici. Le cellule glomiche rispondono a  $\downarrow pO_2$  ( $\rightarrow$  sente  $O_2$  disciolto),  $\uparrow pCO_2$  e  $\downarrow pH$  del sangue arterioso e si comportano come interneuroni: rilasciano dopamina depolarizzando le cellule delle fibre afferenti di cui incrementano la scarica (che è tonica a valori normali di  $pO_2$ ,  $pCO_2$  e pH). Questi recettori non si adattano nelle condizioni croniche.

La risposta alla  $pCO_2$  dei chemocettori periferici è meno potente di quella dei chemocettori centrali, ma è più rapida (perché ci vuole tempo affinché il sangue in cui si modifica  $p$  arrivi all'endefalo e stimoli i chemocettori centrali).

Questi recettori sono perfusi con un flusso ematico molto elevato (2 l/min/100 g di tessuto)  $\rightarrow$  a questo livello la velocità di flusso è talmente elevata che l' $O_2$  prelevato per il metabolismo delle cellule glomiche non fa variare la  $pO_2 \rightarrow$  i recettori sono sempre a contatto con alti livelli di  $pO_2$  (sangue arterioso)  $\rightarrow$  riescono a rilevarne la minima variazione.



- Meccanismo di attivazione dei chemocettori periferici da parte di  $\downarrow pO_2$  (**ipossia**): come detto, a causa del flusso ematico elevato, le cellule glomiche sono esposte sempre a  $pO_2$  arteriosa e riescono quindi a rilevarne la minima variazione; le fibre afferenti sono già attive per  $pO_2$  95-100 mmHg, ma se  $\downarrow O_2 \rightarrow$  desaturazione del sensore per l' $O_2$  (gruppo eme che in condizioni normali lega l' $O_2$ )  $\rightarrow$  chiusura del canale al  $K^+$  accoppiato  $\rightarrow$  depolarizzazione (proporzionale alla  $\downarrow$  di  $pO_2$ )  $\rightarrow$  ingresso  $Ca^{2+}$   $\rightarrow$  rilascio dopamina  $\rightarrow$   $\uparrow$  frequenza di scarica delle fibre afferenti (vanno a NTS).
- Meccanismo di attivazione dei chemocettori periferici da parte di  $\uparrow pCO_2$  (**ipercapnia**) e  $\downarrow pH$  (**acidosi**): se  $\uparrow pCO_2$  e  $\downarrow pH \rightarrow$  chiusura di canali al  $K^+$  sensibili a modificazioni di pH intracellulare (se  $\uparrow CO_2$  nel sangue  $\rightarrow$  ingresso  $CO_2$  nella cellula e sua idratazione  $\rightarrow$   $\downarrow pH$  intracellulare; se  $\downarrow pH$  ematico  $\rightarrow$  stimolazione scambiatori acido-base (es  $Cl^-/HCO_3^-$ )  $\rightarrow$  ingresso  $H^+$  nella cellula  $\rightarrow$   $\downarrow pH$  intracellulare).

È stato proposto anche un altro meccanismo:  $\downarrow pH$  intracellulare  $\rightarrow$  attivazione scambiatore  $Na^+/H^+$   $\rightarrow$  inversione scambiatore  $Na^+$  (dentro)/ $Ca^{2+}$  (fuori)  $\rightarrow$   $\uparrow Ca^{2+}$  intracellulare  $\rightarrow$   $\uparrow$  rilascio dopamina.

Come detto le fibre afferenti dai chemocettori sono già attive a  $pO_2$  normale (95-100 mmHg) e la loro frequenza di scarica diminuisce all'aumentare della  $pO_2$  (si azzerava per  $pO_2 > 400$  mmHg) e aumenta in maniera consistente ( $\rightarrow$   $\uparrow$  ventilazione) per  $pO_2 < 60$  mmHg (valori ai quali la saturazione in  $O_2$  dell'Hb decresce rapidamente).

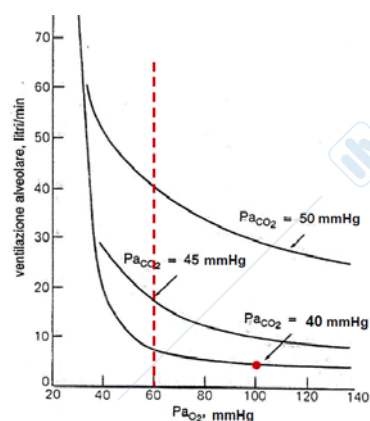
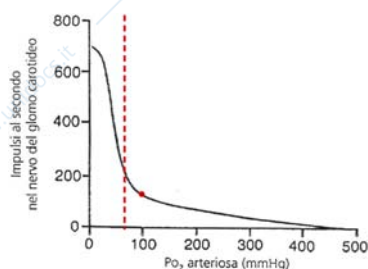
Questa curva si può vedere anche mettendo in ordinata la variazione della risposta ventilatoria e si nota che l'aumento di ventilazione provocato da diminuzione di  $pO_2$  (molto evidente per  $pO_2 < 60$  mmHg) è incrementato dal contemporaneo aumento di  $pCO_2$  o dalla riduzione del pH (effetto sinergico).

La risposta ventilatoria alla diminuzione di  $pO_2$  ha un andamento diverso se la  $pCO_2$  è mantenuta costante o viene fatta variare; la causa di ciò è che il chemocettore centrale va in contro ad adattamento: •  $\downarrow$  della  $pO_2$  acuta  $\rightarrow$  stimolazione del chemocettore periferico  $\rightarrow$  iperventilazione  $\rightarrow$   $\downarrow$  della  $pCO_2$   $\rightarrow$  stimolazione del chemocettore centrale  $\rightarrow$  l'iperventilazione

viene frenata ( $\rightarrow$  il centro respiratorio viene stimolato per ipossia dal chemocettore periferico ed inibito per ipocapnia dal chemocettore centrale); •  $\downarrow$  della  $pO_2$  cronica  $\rightarrow$  stimolazione del chemocettore periferico  $\rightarrow$  iperventilazione non frenata dai chemocettori centrali che si sono adattati e sentono di meno la  $\downarrow$  della  $pCO_2$  (es. acclimatazione in alta quota).

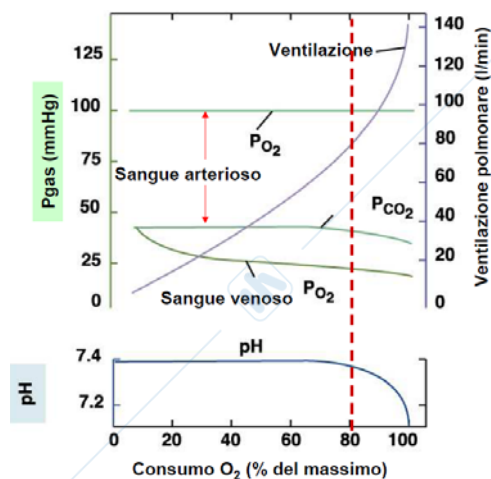
Ci sono condizioni in cui si ha ipossia accompagnata da ipercapnia (patologie che interessano la capacità di diffusione polmonare; es. polmonite ed enfisema): in condizioni acute il soggetto ha sia  $\downarrow pO_2$  che  $\uparrow pCO_2$   $\rightarrow$  iperventila, ma senza riuscire a bilanciare  $\rightarrow$  diventa una condizione cronica  $\rightarrow$  il chemocettore periferico è l'unico che risente di queste condizioni (perché il centrale si è adattato)  $\rightarrow$  notevole ipossia e se si somministra  $O_2$  ad alte concentrazioni, lo stimolo ventilatorio viene a mancare (perché blocchiamo lo stimolo del chemocettore periferico) e si produce acidosi respiratoria grave ( $\rightarrow$  si deve dare  $O_2 + CO_2$ ).

Durante l'esercizio fisico si ha un aumento della ventilazione prima che si instaurino modificazioni di  $pO_2$ ,  $pCO_2$  e pH ematici; l'aumento è il risultato dell'attivazione dei centri respiratori da parte di: • segnali anticipatori dalla corteccia motoria, • segnali da propriocettori articolari e muscolari durante l'attività fisica  $\rightarrow$  la ventilazione viene modificata in anticipo (comando a feedforward) permettendo di evitare condizioni ipoossiche ed ipercapniche che si avrebbero all'inizio dell'esercizio fisico.



Durante l'esercizio fisico intenso il fattore neurogeno sposta la curva  $p\text{CO}_2$ -ventilazione di oltre 20 volte verso l'alto, in modo da compensare esattamente l'aumentato consumo di  $\text{O}_2$  e produzione di  $\text{CO}_2$ , e mantenere la  $p\text{CO}_2$  arteriosa al valore normale (40 mmHg).

La ventilazione aumenta all'aumentare del consumo di  $\text{O}_2$  ( $p\text{O}_2$ ,  $p\text{CO}_2$  e pH arteriosi non variano). Quando il consumo di  $\text{O}_2$  raggiunge l'80% del massimo  $\rightarrow$   $\downarrow$  pH (perché  $\uparrow$  acido lattico)  $\rightarrow$  si ha un rapido incremento di ventilazione che determina riduzione della  $p\text{CO}_2$  arteriosa.



### Sonno e ventilazione

La formazione reticolare tronco-encefalica influenza il ritmo sonno-veglia ed il respiro  $\rightarrow$  variazioni stato sonno-veglia si ripercuotono su variazioni della ventilazione.

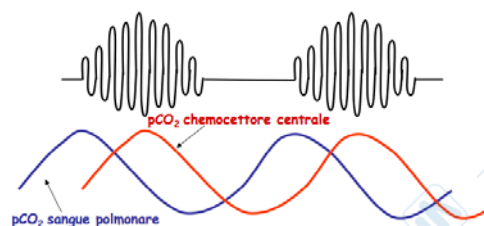
Nella fase di sonno non-REM c'è una maggiore regolarità del respiro e una diminuita sensibilità alla  $\text{CO}_2$  dovuta al fatto che si ha una diminuita attività della reticolare  $\rightarrow$  la ventilazione è regolata principalmente da influenze di tipo metabolico.

Nella fase di sonno REM c'è una maggiore irregolarità del respiro e si ha un'ulteriore diminuzione di sensibilità alla  $\text{CO}_2$   $\rightarrow$  rischio di *apnee da sonno* (arresto della ventilazione)  $\rightarrow$  la sonno-poligrafia registra l'attività respiratoria nelle diverse fasi del sonno, evidenziando eventuali periodi di apnea.

Patologiche sono le *apnee da sonno centrale* (o *maledizione di Ondine*): mancanza di ventilazione durante il sonno per perdita dell'attivazione centrale (il soggetto dev'essere aiutato a respirare durante il sonno).

### Alterazioni del ritmo respiratorio

- *Respiro superficiale e frequente*: durante insufficienza cardiaca, edema polmonare, lesioni del tronco dell'encefalo;
- *respiro profondo di Kussmaul*: durante ipossia acuta, ipercapnia, acidosi, diabete, intossicazioni da metanolo e salicilati;
- *respiro atassico di Biot*: meningite, ipertensione endocranica;
- *respiro periodico di Cheyne-Stokes*: in condizioni che ritardano il trasporto dei gas dai polmoni all'encefalo  $\rightarrow$  i chemocettori centrali risentono in ritardo di variazioni di  $p$  nel sangue polmonare; il ritardo con cui vengono risentite le variazioni di  $p\text{CO}_2$  a livello centrale provoca variazioni ritardate della ventilazione, che portano a periodi di iperventilazione, seguiti da periodi di apnea: apnea  $\rightarrow$   $\uparrow$   $p\text{CO}_2$   $\rightarrow$  iperventilazione ritardata  $\rightarrow$   $\downarrow$   $p\text{CO}_2$  che viene risentita in ritardo dal chemocettore centrale  $\rightarrow$  apnea; tipica della persona agonizzante, insufficienze cardiaca grave, lesioni cerebrali diffuse, intossicazione da oppiacei.



### Equilibrio acido-base

$\text{pH} = \log(1/[\text{H}^+]) = -\log[\text{H}^+]$ ; valori nei liquidi corporei: sangue arterioso  $\text{pH} = 7,4$ , sangue venoso  $\text{pH} = 7,35$  ( $\text{pH}$  inferiori = acidosi,  $\text{pH}$  superiori = alcalosi: limiti di  $\text{pH}$  compatibili con la vita = 6,8-8),  $\text{pH}$  intracellulare = 6-7,4,  $\text{pH}$  urina 4,5-8.

Effetti delle alterazioni del  $\text{pH}$ : • alterazioni dell'eccitabilità delle cellule nervose e muscolari (se  $\downarrow$   $\text{pH}$   $\rightarrow$  depressione del SNC (disorientamento e coma), se  $\uparrow$   $\text{pH}$   $\rightarrow$  ipereccitabilità del

SNP (formicolii, scosse muscolari, spasmi) e del SNC (convulsioni)), • alterazioni delle attività enzimatiche, • alterazioni della concentrazione di  $K^+$  (se  $\downarrow$  pH  $\rightarrow$   $\uparrow$  escrezione renale di  $H^+$   $\rightarrow$   $\downarrow$  secrezione di  $K^+$ ).

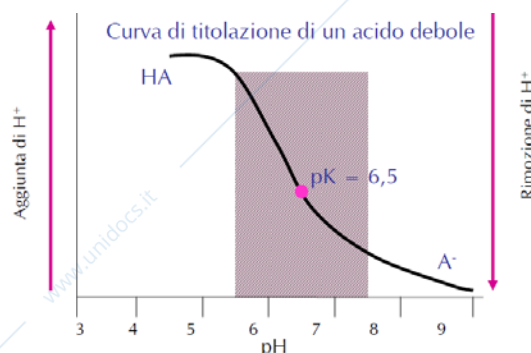
Il nostro organismo produce  $H^+$ : • acidità volatile (15000 mmol/die): dalla reazione di idratazione catalizzata dall'anidrasi carbonica ( $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$ ); l' $H^+$  così formatosi viene temporaneamente tamponato dall'Hb e restituito sotto forma di  $CO_2$  a livello polmonare  $\rightarrow$  non costituisce un guadagno di  $H^+$  perché la  $CO_2$  (volatile) viene eliminata con la respirazione; • acidità fissa (0,2%,  $\approx$  210 mmol/die): acido solforico (dal metabolismo proteico: metionina, cisteina, cistina), acido fosforico (dal metabolismo dei fosfolipidi), acido cloridrico (dalla conversione del cloruro di ammonio in urea), acido lattico (dalla glicolisi aerobica), corpi chetonici (acido acetoacetico,  $\beta$ -idrossibutirrico, acetone).

$H^+$  viene tuttavia consumato nella quantità di 140 mmol/die (per le reazioni di ossidazione degli anioni)  $\rightarrow$  in dieta mista il bilancio di  $H^+$  è di 1 mmol/Kg/die ( $\rightarrow$  70 mmol/die in un adulto di 70 Kg)  $\rightarrow$  eccesso di  $H^+$   $\rightarrow$  affinché non venga alterato il pH fisiologico servono sistemi tampone che agiscano velocemente intrappolando temporaneamente gli  $H^+$  (tempi delle reazioni chimiche: risposta immediata) finché non vengono eliminati da polmoni (minuti: risposta rapida) e reni (giorni: risposta lenta).

**Potere tampone:** quantità (moli) di acido o base che occorre aggiungere ad 1 litro di soluzione tampone per variare il pH di 1 unità.

L'**equazione di Henderson-Hasselbalch** permette di calcolare il pH di una soluzione tampone conoscendo la concentrazione dei componenti del sistema tampone ed è descritta dalla cinetica della reazione di dissociazione di un acido:  $HA \leftrightarrow H^+ + A^-$  (esiste una costante di dissociazione ( $k_1$ ) e una costante di riassociazione ( $k_2$ ) che all'equilibrio sono uguali); per la **legge di azione di massa**:  $k_1[HA] = k_2[H^+][A^-] \rightarrow k_1/k_2 = K$  (costante di equilibrio) =  $([H^+][A^-])/[HA] \rightarrow [H^+] = K[HA]/[A^-] \rightarrow -\log [H^+] = -\log K - \log ([HA]/[A^-]) \rightarrow$  **pH = pK + log ([A<sup>-</sup>]/[HA])**.

La rappresentazione grafica di questa equazione ci dice che quando il valore del pH è uguale al valore del pK (del sistema tampone), le concentrazioni di HA ed  $A^-$  sono uguali. Il sistema tampone è più efficiente nella parte centrale della curva (entro oscillazioni di 1 unità di pH in più o in meno del valore di pK)  $\rightarrow$  il tampone è efficace se: • il suo pK è vicino al pH desiderato, • se è presente in elevate concentrazioni.



**Sistema tampone del bicarbonato**

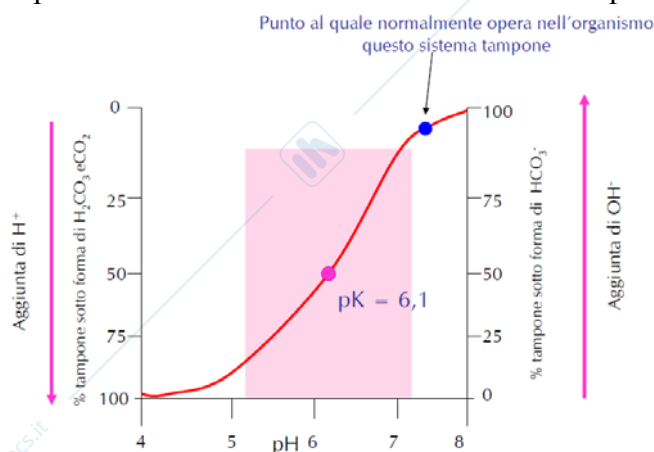
È il tampone più importante di plasma e LEC; è formato dalla coppia tampone  $HCO_3^-/H_2CO_3$ . Quando viene aggiunto un acido forte come HCl, l' $H^+$  liberato viene tamponato da  $HCO_3^-$  con formazione di  $H_2CO_3$  secondo la reazione:  $H^+ + HCO_3^- \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H_2O + CO_2$ .

Quando viene aggiunta una base forte, come NaOH, l' $OH^-$  liberato si combina con  $H_2CO_3$  formando  $HCO_3^-$ . La concentrazione di  $H_2CO_3$  diminuisce e la reazione è spostata verso sinistra.

Secondo l'equazione di Henderson-Hasselbalch:  $pH = pK + \log ([HCO_3^-]/[H_2CO_3]) \rightarrow$  poiché  $H_2CO_3$  non sta mai in questa forma può essere sostituito nella formula dalla  $CO_2 \rightarrow pH = pK + \log ([HCO_3^-]/[CO_2])$ ; **pK = 6,1** (distante dal pH che vogliamo  $\rightarrow$  serve una concentrazione del tampone molto superiore a quella dell'acido)  $\rightarrow pH = 6,1 + \log ((24 \text{ mmol/l})/(1,2 \text{ mmol/l})) = 6,1 + \log 20 = 7,4$ .

Se  $\uparrow [HCO_3^-] \rightarrow \uparrow$  pH (equilibrio acido-base spostato verso l'alcalosi); se  $\uparrow [CO_2] \rightarrow \downarrow$  pH (equilibrio acido-base spostato verso l'acidosi).

La curva di titolazione del sistema bicarbonato ci mostra appunto che il sistema tampone non sembra essere particolarmente efficiente perché  $pK = 6,1$  mentre il pH del sangue =  $7,4$  (→ dal punto di vista chimico non è un buon tampone). La parte del tampone sotto forma di  $HCO_3^-$  è 20 volte > di quella sotto forma di  $CO_2$ . Inoltre le concentrazioni di  $HCO_3^-$  e  $CO_2$  sono basse.



In realtà il sistema bicarbonato è il sistema tampone extracellulare più potente dell'organismo, perché è un **sistema aperto**, cioè un sistema nel quale i componenti possono essere regolati dall'organismo (la  $CO_2$  dall'attività respiratoria e l' $HCO_3^-$  dal rene).

L'equazione di Henderson-Hasselbalch per il bicarbonato è  $pH = 6,1 + \log \left( \frac{24}{1,2} \right)$ ; se aggiungiamo 5 mmol di HCl, in un sistema chiuso (il bicarbonato si riduce perché va a tamponare le 5 mmol):  $pH = 6,1 + \log \left( \frac{24 - 5}{1,2 + 5} \right) = 6,1 + \log \left( \frac{19}{6,5} \right) = 6,6$ ; se aggiungiamo a 5 mmol di HCl, in un sistema aperto, in cui la  $CO_2$  è costantemente controllata (man mano eliminata grazie alla iperventilazione indotta da  $\uparrow pCO_2$  → pH mantenuto costante):  $pH = 6,1 + \log \left( \frac{19}{1,2} \right) = 7,3$ .

Sistema tampone fosfato

Sistema tampone importante soprattutto nel LIC e nel tubulo renale; è formato dalla coppia tampone  $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ , con un  $pK = 6,8$ , ma è meno efficace perché è un sistema chiuso (→ la forma acida non può essere eliminata come la  $CO_2$ ) ed è meno concentrato (1-2 mEq/l). È comunque essenziale per la regolazione del pH del liquido extracellulare e del liquido tubulare renale perché il fosfato è molto concentrato nei tubuli renali e perché il liquido tubulare (preurina) ha un pH (valori estremi: 4,5-8) vicino al pK del tampone.

#### Sistema tampone delle proteine

Le proteine sono i sistemi tampone più abbondanti dell'organismo. La loro capacità tampone è legata all'esistenza di gruppi imidazolici dell'istidina ( $pK = 6,4-7,0$ ; dipende da quanti gruppi ci sono) e  $\alpha$ -aminici ( $pK = 7,3-7,4$ ). Nei globuli rossi, l'Hb ha una funzione tampone molto importante.

#### Tamponi intracellulari

Il pH intracellulare (6-7,4) è leggermente inferiore a quello del LEC, ma ne segue, anche se lentamente, le variazioni, perché la  $CO_2$  diffonde nelle cellule e  $H^+$  entra con anioni organici e in scambio con il  $K^+$ .

I sistemi tampone intracellulari contribuiscono ad impedire variazioni del pH del LEC, anche se agiscono lentamente e sono rappresentati dalle proteine e dai fosfati inorganici (ATP, ADP, AMP, glucosio-1-monofosfato e 2,3-DPG).

#### Principio isoidrico

quando varia la concentrazione di  $H^+$  nel LEC, cambia, contemporaneamente, l'equilibrio di tutto il sistema tampone → ogni condizione che altera l'equilibrio di uno dei sistemi tampone, cambia anche l'equilibrio di tutti gli altri.

**Principio isoidrico:** quando varia la concentrazione di  $H^+$  nel LEC, cambia, contemporaneamente, l'equilibrio di tutto il sistema tampone → ogni condizione che altera l'equilibrio di uno dei sistemi tampone, cambia anche l'equilibrio di tutti gli altri.

**Basi tampone totali**

Somma di tutti gli anioni (proteinati e bicarbonati) con effetto tampone: la concentrazione totale delle basi tampone (**riserva alcalina**) nel sangue è circa 48 mmol/l e non si modifica se

varia la  $p\text{CO}_2 \rightarrow$  la valutazione di questo valore ci permette di capire se ci troviamo di fronte ad uno squilibrio di natura respiratoria (non varia riserva alcalina) o metabolica (non-respiratoria: varia riserva alcalina): se  $\uparrow p\text{CO}_2$  (acidosi respiratoria)  $\rightarrow \uparrow (\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-)$   $\rightarrow$  ma  $\downarrow$  proteinati (utilizzati per tamponare l' $\text{H}^+$ )  $\rightarrow$  essendo aumentato il bicarbonato e diminuiti i proteinati la riserva alcalina non si modifica.

L'aumento della concentrazione delle basi tampone, rispetto al normale, viene definito eccesso di basi (BE) o **BE positivo**. In caso di riduzione, si parla di **BE negativo**.

### Regolazione respiratoria dell'equilibrio acido-base

La seconda linea di difesa dalle alterazioni dell'equilibrio acido-base è costituita dal controllo polmonare della concentrazione di  $\text{CO}_2$  (impiega pochi minuti).

Se  $\uparrow/\downarrow p\text{CO}_2 \rightarrow \downarrow/\uparrow \text{pH} \rightarrow$  attraverso modificazioni della ventilazione, che regolano la  $p\text{CO}_2$ , il sistema respiratorio può regolare il pH: • se  $\downarrow \text{pH} \rightarrow \uparrow$  ventilazione  $\rightarrow \downarrow p\text{CO}_2 \rightarrow \text{pH}$  vicino ai valori normali, • se  $\uparrow \text{pH} \rightarrow \downarrow$  ventilazione  $\rightarrow \uparrow p\text{CO}_2 \rightarrow \text{pH}$  vicino ai valori normali.

Questa regolazione è scatenata da variazioni del pH che agiscono sui chemocettori. Ovviamente il compenso respiratorio non ha nessun significato se le variazioni del pH (gli squilibri) sono di natura respiratoria  $\rightarrow$  ruolo importante del rene.

### Il rene nell'equilibrio acido-base

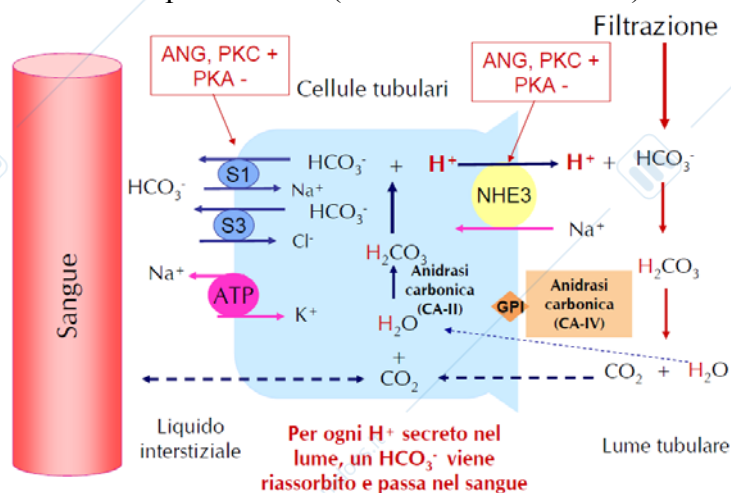
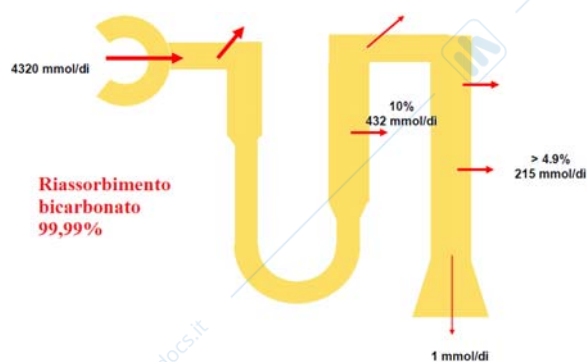
Per mantenere l'equilibrio acido-base i reni devono: • eliminare con le urine ioni  $\text{H}^+$  in quantità equivalente a quella prodotta ( $\approx 70 \text{ mmol/die}$ ); • impedire la perdita con le urine di  $\text{HCO}_3^-$  (che è liberamente filtrato) riassorbendolo quasi totalmente (carico filtrato:  $\text{VFG} \cdot [\text{HCO}_3^-]_p = 180 \text{ l/die} \cdot 24 \text{ mmol/l} = 4320 \text{ mmol/die}$ ).

Se le  $70 \text{ mmol/die}$  di  $\text{H}^+$  rimanessero libere in  $1,5 \text{ l/die}$  di urina determinerebbero una  $[\text{H}^+]_u$  nelle urine di  $0,07 \text{ mol/1,5 l} = 0,047 \text{ M} \rightarrow \text{pH} \approx 1,3 \rightarrow$  poiché il minimo pH urinario è  $\approx 4-4,5 \rightarrow [\text{H}^+]_u$  deve essere 3 volte inferiore  $\rightarrow$  il rene abbassa la  $[\text{H}^+]_u$  tamponando  $\text{H}^+$  con tamponi presenti nel filtrato ( $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{HPO}_4^-$ ) o prodotti nel rene ( $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ ).

Gli  $\text{H}^+$  sono secreti a livello tubulare ( $4400 \text{ mmol/die}$ ), gran parte dei quali ( $4320 \text{ mmol/die}$ ) vengono utilizzati per il riassorbimento di  $\text{HCO}_3^-$ ; la parte rimanente ( $\approx 80 \text{ mmol/die}$ ) è escreta con le urine, in gran parte associata a tamponi urinari (fosfato ed ammoniaca) ed in piccola parte in forma libera.

Reassorbimento dell' $\text{HCO}_3^-$  filtrato: la maggior parte avviene a livello prossimale, un 10% a livello distale, un 5% a livello del tubulo collettore e se ne perde solo  $1 \text{ mmol/die}$ .

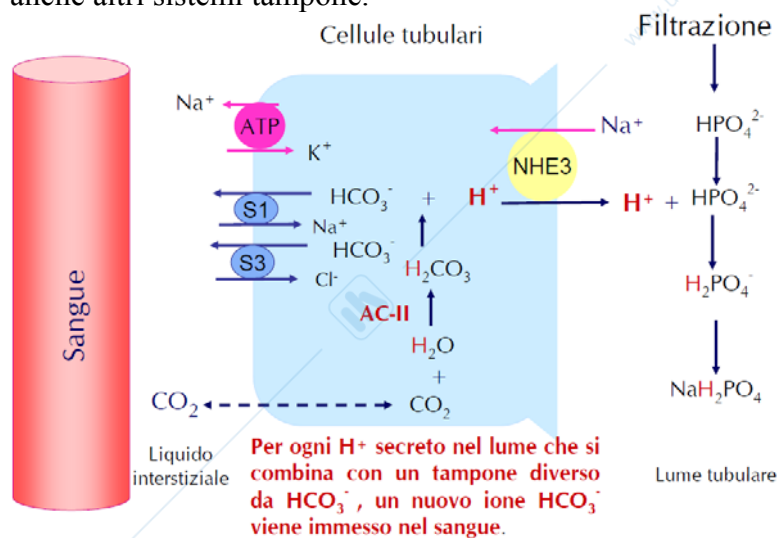
Nella membrana apicale delle cellule del tubulo prossimale è presente uno scambiatore  $\text{Na}^+$  (riassorbito; poi va nel sangue con la pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{H}^+$  (secreto) detto NHE3 la cui attività è modulata dall'angiotensina II, facilitata dalla PKC ed inibito dalle PKA.



$\text{HCO}_3^-$  viene filtrato nel glomerulo e non può essere riassorbito come tale perché la membrana di queste cellule è impermeabile agli anioni → si combina con l' $\text{H}^+$  secreto → si forma  $\text{H}_2\text{CO}_3$  (acido carbonico) che si dissocia (nell'orletto a spazzola è presente un'anidrasi carbonica: CA-IV) in  $\text{H}_2\text{O}$  (che può essere riassorbita a seconda della parte di tubulo dove ci troviamo) e  $\text{CO}_2$  che, essendo liposolubile, rientra nella cellula (la  $\text{CO}_2$  presente nella cellula può anche venire dal plasma) dove viene idratata da un'anidrasi carbonica intracellulare (CA-II) → l' $\text{H}^+$  viene secreto da NHE3 (→ è ricircolato), l' $\text{HCO}_3^-$  viene immesso nel sangue in controtrasporto col  $\text{Na}^+$  (S1) o col  $\text{Cl}^-$  (S3).

I controtrasporti  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  sono gli stessi che sono coinvolti nel riassorbimento del  $\text{Na}^+$  → in ipovolemia (↓ LEC; es. terapie con diuretici o vomito) → l'angiotensina II accelera il funzionamento e l'espressione dei trasportatori → ↑ riassorbimento del  $\text{Na}^+$ , ma anche la secrezione di  $\text{H}^+$  e quindi il riassorbimento di  $\text{HCO}_3^-$  → meccanismo che provoca alcalosi (da riduzione del LEC).

Il riassorbimento di  $\text{HCO}_3^-$  non porta ad escrezione netta di  $\text{H}^+$  (che riciccola); la secrezione di  $\text{H}^+$  serve fundamentalmente ad impedire la perdita di  $\text{HCO}_3^-$  → per ogni  $\text{H}^+$  secreto abbiamo riassorbito un  $\text{HCO}_3^-$  che però è meno rispetto alla quantità di  $\text{H}^+$  da eliminare → servono anche altri sistemi tampone.



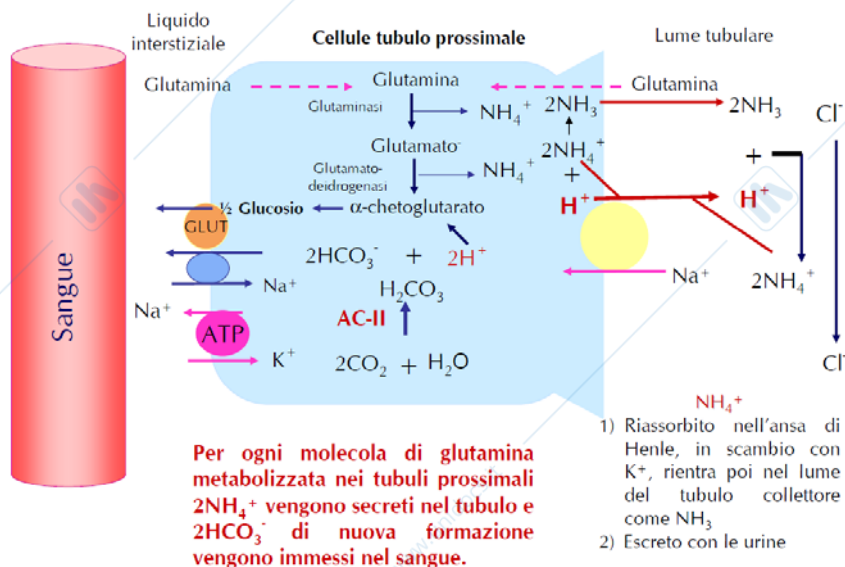
Sempre nel tubulo prossimale agisce il sistema tampone del fosfato: l' $\text{H}^+$ , derivante dalla reazione di idratazione (AC-II) della  $\text{CO}_2$  (→ si forma anche  $\text{HCO}_3^-$ ), viene secreto mediante NHE3 e si combina con  $\text{HPO}_4^{2-}$  a formare  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  che viene eliminato con l'urina come  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (fosfato di sodio).

Per ogni  $\text{H}^+$  secreto nel lume che si combina con un tampone diverso da  $\text{HCO}_3^-$ , un nuovo ione  $\text{HCO}_3^-$  viene immesso nel sangue.

In condizioni normali, la maggior parte del fosfato filtrato è riassorbita (cotrasporto  $\text{Na}^+/\text{fosfato}$  a livello del tubulo prossimale) → solo 30-40 mmol/die sono utilizzabili come tampone urinario. Il cotrasporto  $\text{Na}^+/\text{fosfato}$  è inibito da un pH luminale basso → minor riassorbimento in caso di acidosi → più utilizzabile per tamponare. Il carrier  $\text{Na}^+/\text{fosfato}$  inoltre trasporta meglio  $\text{HPO}_4^{2-}$  rispetto ad  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  (→ una volta tamponato  $\text{H}^+$  è meno riassorbibile → è facilitata l'escrezione di  $\text{H}^+$ ).

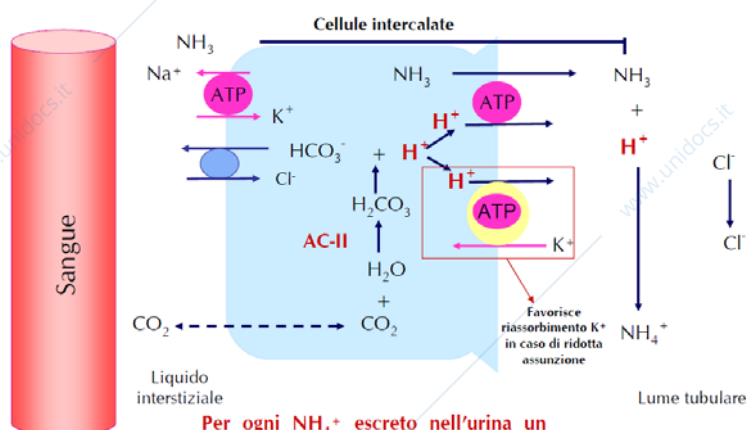
Un sistema tampone importante (il più importante in condizioni di acidosi) è quello dell' $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ .

$\text{NH}_3$  (ammoniaca) si produce dal metabolismo



della glutammina che viene filtrata nel glomerulo e riassorbita dalle cellule del tubulo prossimale dove viene scissa dalla glutaminasi in glutammato e  $\text{NH}_4^+$  (ione ammonio) che deriva anche dalla successiva trasformazione del glutammato in  $\alpha$ -chetoglutarato ad opera della glutammato-deidrogenasi. Questi 2  $\text{NH}_4^+$  non possono essere secreti  $\rightarrow$  scissi in 2  $\text{NH}_3 + 2 \text{H}^+$  (secreto dalla NHE3) che possono essere secreti nel tubulo e qui si riassociano in 2  $\text{NH}_4^+$  che in piccola parte vengono riassorbiti a livello dell'ansa di Henle in scambio col  $\text{K}^+$ , ma per lo più si combinano col  $\text{Cl}^-$  per essere eliminati ( $\rightarrow$  nell'urina troviamo cloruro di ammonio). L' $\alpha$ -chetoglutarato formatosi nella cellula, associandosi a 2  $\text{H}^+$  derivanti dall'idratazione della  $\text{CO}_2$  (CA-II), forma ( $1/2$ ) glucosio che viene riassorbito; dall'idratazione si formano anche 2  $\text{HCO}_3^- \rightarrow$  per ogni molecola di glutammina metabolizzata nei tubuli prossimali 2  $\text{NH}_4^+$  vengono secreti nel tubulo e 2  $\text{HCO}_3^-$  di nuova formazione vengono immessi nel sangue.

$\rightarrow$  Ogni volta che tamponiamo  $\text{H}^+$  con sistemi diversi da  $\text{HCO}_3^-$  riformiamo  $\text{HCO}_3^-$ .



$\text{NH}_3$  viene secreto anche dalle cellule intercalate del tubulo collettore: l' $\text{H}^+$ , prodotto dall'idratazione della  $\text{CO}_2$  (CA-II), viene secreto nel tubulo da solo da una ATPasi o in scambio col  $\text{K}^+$  dall'ATPasi  $\text{H}^+/\text{K}^+$  e nel lume si associa a  $\text{NH}_3$  che vi arriva invece passando liberamente la membrana luminale o, dal liquido interstiziale, tramite la via paracellulare  $\rightarrow$  anche qui per

ogni  $\text{NH}_4^+$  escreto nell'urina un nuovo  $\text{HCO}_3^-$  viene immesso nel sangue.

L'acidosi stimola la sintesi della glutaminasi  $\rightarrow$  incrementa il metabolismo renale della glutammina; nell'acidosi cronica l'escrezione di  $\text{NH}_4^+$  aumenta notevolmente e diventa il meccanismo prevalente per l'eliminazione dell'eccesso di  $\text{H}^+$ .

Le cellule intercalate possono essere di tipo  $\alpha$  e  $\beta$ : • in caso di acidosi le **cellule intercalate di tipo  $\alpha$**  secernono  $\text{H}^+$  (responsabili del 5% della secrezione) e riassorbono  $\text{HCO}_3^-$  (pompa ATPasi- $\text{H}^+$  e pompa ATPasi- $\text{H}^+/\text{K}^+$  site nella membrana apicale)  $\rightarrow$  in eccesso di  $\text{H}^+$  c'è la possibilità di liberare nell'urina  $\text{H}^+$  libero (**acidità titolabile**: quantità di acido libero, valutabile in base alla quantità di base,  $\text{NaOH}$ , necessaria a riportare il pH a 7,4)  $\rightarrow$   $\downarrow$  pH urina fino a 4-4,5; • in caso di alcalosi le **cellule intercalate di tipo  $\beta$**  riassorbono  $\text{H}^+$  ed eliminano  $\text{HCO}_3^-$  (pompa ATPasi- $\text{H}^+$  e pompa ATPasi- $\text{H}^+/\text{K}^+$  site nella membrana baso-laterale).

L'acidosi stimola l'inserimento della pompa ATPasi- $\text{H}^+/\text{K}^+$  nella membrana apicale. La funzione di questa pompa può creare alterazioni nella kaliemia, parallele a quelle dell'equilibrio acido-base (acidosi associata ad iperkaliemia e alcalosi associata ad ipokaliemia).

L'acidosi stimola l'espressione e l'inserimento della pompa ATPasi- $\text{H}^+$  nella membrana apicale, l'alcalosi ha effetto opposto.

La secrezione di  $\text{H}^+$  è stimolata dall'aldosterone: • azione diretta sulle cellule intercalate (meccanismo non ancora chiarito), • azione indiretta, associata al riassorbimento di  $\text{Na}^+$  a livello delle cellule principali, che aumenta il voltaggio negativo del lume, favorendo la secrezione di  $\text{H}^+$  da parte delle cellule intercalate.

Quando si ha un eccesso di  $\text{HCO}_3^-$  rispetto ad  $\text{H}^+$  (alcalosi) gli  $\text{HCO}_3^-$  in eccesso non possono essere riassorbiti a livello renale  $\rightarrow$  vengono escreti (compensazione renale dell'alcalosi).

Quando si ha un eccesso di  $H^+$  rispetto ad  $HCO_3^-$  (acidosi),  $HCO_3^-$  viene completamente riassorbito e gli  $H^+$  in eccesso passano nell'urina, dove sono tamponati da fosfato ed ammoniaca ed escreti in forma di sali (compensazione renale dell'acidosi).

#### Acido netto escreto

Il carico escreto di  $HCO_3^-$  ( $U_{HCO_3^-} \cdot V$ ) è un indice della rimozione di  $HCO_3^-$  dal sangue (o della immissione di  $H^+$  nel sangue).

La quantità di  $H^+$  escreta sotto forma di tamponi diversi da  $HCO_3^-$  ( $NH_4^+$  + acidità titolabile) è un indice della quantità di  $HCO_3^-$  di nuova formazione  $\rightarrow$  **acido netto escreto =  $NH_4^+$  escreto + acido titolabile urinario -  $HCO_3^-$  escreto.**

In acidosi si ha aggiunta netta di  $HCO_3^-$  al sangue ed aumento di  $NH_4^+$  ed acidi titolabili nelle urine; in alcalosi l'escrezione urinaria di  $NH_4^+$  ed acidi titolabili scende a 0, mentre aumenta l'escrezione di  $HCO_3^-$ .

$\rightarrow$  I reni ripristinano l'equilibrio acido-base in condizioni di alterazione attraverso: • riassorbimento di tutto l' $HCO_3^-$  filtrato (acidosi) o di quantità minori di  $HCO_3^-$  filtrato (alcalosi); • secrezione di quantità maggiori (acidosi) o minori (alcalosi) di  $H^+$ ; • produzione di nuovi  $HCO_3^-$  (acidosi).

#### Alterazioni dell'equilibrio acido-base

In base all'equazione di Henderson-Hasselbalch ( $pH = pK + \log ([HCO_3^-]/[CO_2])$ ): • acidosi:  $\downarrow$  del rapporto  $HCO_3^-/CO_2 \rightarrow \downarrow pH$  (se la diminuzione dipende da  $\downarrow HCO_3^- \rightarrow$  acidosi metabolica (non-respiratoria), se da  $\uparrow CO_2 \rightarrow$  acidosi respiratoria); • alcalosi:  $\uparrow$  rapporto  $HCO_3^-/CO_2 \rightarrow \uparrow pH$  (se l'aumento dipende da  $\uparrow HCO_3^- \rightarrow$  alcalosi metabolica (non-respiratoria), se da  $\downarrow CO_2 \rightarrow$  alcalosi respiratoria).

I compensi che si attuano in queste circostanze sono: • respiratori (solo nelle alterazioni metaboliche): • acidosi  $\rightarrow$  iperventilazione, • alcalosi  $\rightarrow$  ipoventilazione (il compenso respiratorio non ha mai la possibilità di riportare il pH al valore normale perché la risposta dei chemocettori, indotta dalla variazione di pH, non rimane costante, ma si riduce man mano che si iperventila venendo a diminuire lo stimolo che la induce); • renali (nelle alterazioni respiratorie e metaboliche): • acidosi  $\rightarrow$  aggiunta (filtrato o prodotto da sistemi di tamponamento diversi)  $HCO_3^-$  al sangue + maggiore escrezione di  $NH_4^+$  ed acidi titolabili nelle urine, • alcalosi  $\rightarrow$  aumentata escrezione  $HCO_3^-$  + mancata escrezione di  $NH_4^+$  ed acidi titolabili nelle urine.

**Basi tampone totali (riserva alcalina:** vd. prima): somma di tutti gli anioni (essenzialmente proteinati e bicarbonati) con effetto tampone  $\rightarrow$  la concentrazione totale delle basi tampone è un buon indice per il riconoscimento delle alterazioni dell'equilibrio acido-base (maggiore concentrazione delle basi tampone, rispetto al normale, viene indicato come BE positivo, minore concentrazione come BE negativo).

**Acidosi respiratoria:** sono riscontrabili  $\downarrow pH$  e  $\uparrow pCO_2 \rightarrow \uparrow HCO_3^-$  nel sangue.

- In fase acuta si ha un tamponamento intracellulare dell' $H^+$  in eccesso e la  $[HCO_3^-]$  aumenta di 1 mEq/l per ogni aumento di 10 mmHg della  $pCO_2$ .
- In fase cronica (compenso renale) si ha  $\uparrow$  della secrezione di  $H^+$ , riassorbimento totale di  $HCO_3^-$  e  $\uparrow$  escrezione di  $NH_4^+$  (con formazione di nuovo  $HCO_3^-$ )  $\rightarrow$  la  $[HCO_3^-]$  aumenta di 3,5 mEq/l per ogni aumento di 10 mmHg della  $pCO_2$ .

Eziologia: • inibizione del centro respiratorio (oppiacei, barbiturici, anestetici, lesioni del sistema nervoso centrale, apnea protratta di origine centrale, terapia con ossigeno), • disordini neuromuscolari (sindrome di Guillain-Barrè, poliomelite, sclerosi multipla, lesioni del midollo spinale, miastenia grave, patologie muscoli respiratori), • ostruzione delle vie aeree

(broncopneumopatia ostruttiva), • restrizione toracopolmonare (cifoscoliosi, fibrosi polmonare, pneumotorace), • disordini degli scambi gassosi (polmonite, edema polmonare).

**Acidosi metabolica:** sono riscontrabili  $\downarrow$  pH e  $\downarrow$   $\text{HCO}_3^-$   $\rightarrow$   $\downarrow$   $\text{pCO}_2$  (perché il soggetto tampona  $\text{H}^+$  con  $\text{HCO}_3^-$   $\rightarrow$  la reazione si sposta verso la formazione di  $\text{CO}_2$   $\rightarrow$  iperventilazione  $\rightarrow$   $\downarrow$   $\text{pCO}_2$ ).

• In fase acuta (compenso respiratorio) si ha iperventilazione ( $\downarrow$   $\text{pCO}_2$  di 1,2 mmHg per ogni  $\downarrow$   $[\text{HCO}_3^-]$  di 1 mEq/l); la risposta è limitata dalla conseguente  $\downarrow$   $\text{pCO}_2$  che inibisce la ventilazione.

• In fase cronica (compenso renale) si ha  $\uparrow$  della secrezione di  $\text{H}^+$ , riassorbimento totale di  $\text{HCO}_3^-$  e  $\uparrow$  escrezione di  $\text{NH}_4^+$  (con formazione di nuovo  $\text{HCO}_3^-$ ).

Eziologia: • eccessiva produzione o ingestione di  $\text{H}^+$  (• chetoacidosi: diabete mellito, alcolismo, denutrizione; • acidosi lattica: ipossiemia, anemia, avvelenamento da CO, esercizio intenso, sindrome da distress respiratorio dell'adulto; • ingestione di farmaci o sostanze tossiche: metanolo (acido formico), etanolo, salicilati, glicole etilenico, cloruro di ammonio), • incapacità di eliminare  $\text{H}^+$  (insufficienza renale cronica, acidosi renale tubulare di tipo I, acidosi renale di tipo IV (ipoaldosteronismo  $\rightarrow$  iperpotassiemia che inibisce la sintesi di  $\text{NH}_3$ )), • perdita di  $\text{HCO}_3^-$  (diarrea, acidosi renale di tipo II (insufficiente riassorbimento renale di  $\text{HCO}_3^-$ )).

**Alcolosi respiratoria:** sono riscontrabili  $\uparrow$  pH e  $\downarrow$   $\text{pCO}_2$   $\rightarrow$   $\downarrow$   $\text{HCO}_3^-$  (non c'è una normale formazione di  $\text{HCO}_3^-$  perché manca il precursore  $\text{CO}_2$ ).

• In fase acuta si ha un tamponamento intracellulare ed una  $\downarrow$  della  $[\text{HCO}_3^-]$  di 2 mEq/l per ogni  $\downarrow$  di 10 mmHg della  $\text{pCO}_2$ .

• In fase cronica (compenso renale) si ha  $\downarrow$  della secrezione di  $\text{H}^+$ ,  $\downarrow$  riassorbimento e  $\uparrow$  escrezione di  $\text{HCO}_3^-$  (perché non ho  $\text{H}^+$  a sufficienza per riassorbirlo) e  $\downarrow$  escrezione di  $\text{NH}_4^+$   $\rightarrow$   $\downarrow$  della  $[\text{HCO}_3^-]$  di 5 mEq/l per ogni  $\downarrow$  di 10 mmHg della  $\text{pCO}_2$ .

Eziologia: • stimolazione del centro respiratorio (iperventilazione psiconevrotica, setticemia da Gram negativi, intossicazione da salicilato, disordini neurologici (tumori, ictus)), • carenza di ossigeno (altitudini elevate, polmonite, embolia polmonare, anemia grave), • ventilazione meccanica (iperventilazione).

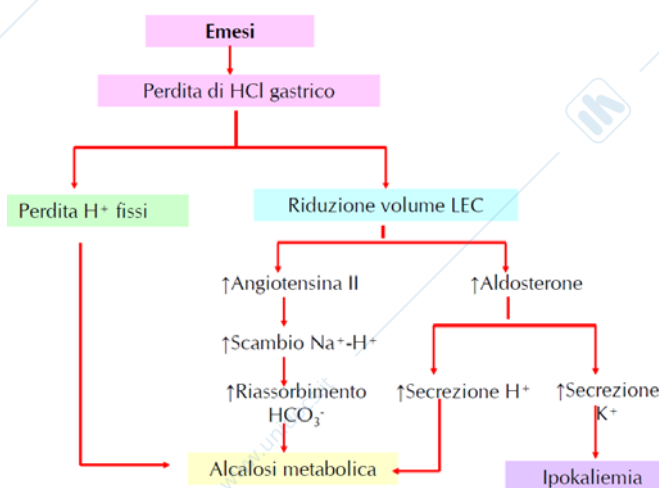
**Alcalosi metabolica:** sono riscontrabili  $\uparrow$  pH e  $\uparrow$   $\text{HCO}_3^-$   $\rightarrow$   $\uparrow$   $\text{pCO}_2$  (a causa dell'ipoventilazione indotta dal compenso ventilatorio).

• In fase acuta (compenso respiratorio) si ha ipoventilazione ( $\uparrow$   $\text{pCO}_2$  di 0,7 mmHg per ogni  $\uparrow$  di  $[\text{HCO}_3^-]$  di 1 mEq/l).

• In fase cronica (compenso renale) si ha  $\downarrow$  della secrezione di  $\text{H}^+$ ,  $\downarrow$  riassorbimento e  $\uparrow$  escrezione di  $\text{HCO}_3^-$ .

Eziologia: • perdita di  $\text{H}^+$  (vomito ( $\rightarrow$  perdita di  $\text{H}^+$  gastrici, permanenza di  $\text{HCO}_3^-$  nel sangue, sostenuta dalla riduzione del LEC, ipokaliemia), • iperaldosteronismo ( $\rightarrow$   $\uparrow$  secrezione di  $\text{H}^+$  dalle cellule intercalari, ipokaliemia)), • alcalosi da riduzione del LEC (diuretici che agiscono sull'ansa di Henle e diuretici tiazidici (aumentato riassorbimento di  $\text{HCO}_3^-$  per aumento di angiotensina II)); • ingestione o somministrazione eccessiva di  $\text{HCO}_3^-$  (ingestione di antiacidi,  $\text{HCO}_3^-$  endovenoso).

Nell'emesi (vomito) la perdita di HCl gastrico causa perdita di  $\text{H}^+$  ( $\rightarrow$  alcalosi) e causa una riduzione del LEC che scatena: •  $\uparrow$  produzione di angiotensina II  $\rightarrow$   $\uparrow$  attività degli scambiatori  $\text{Na}^+/\text{H}^+$

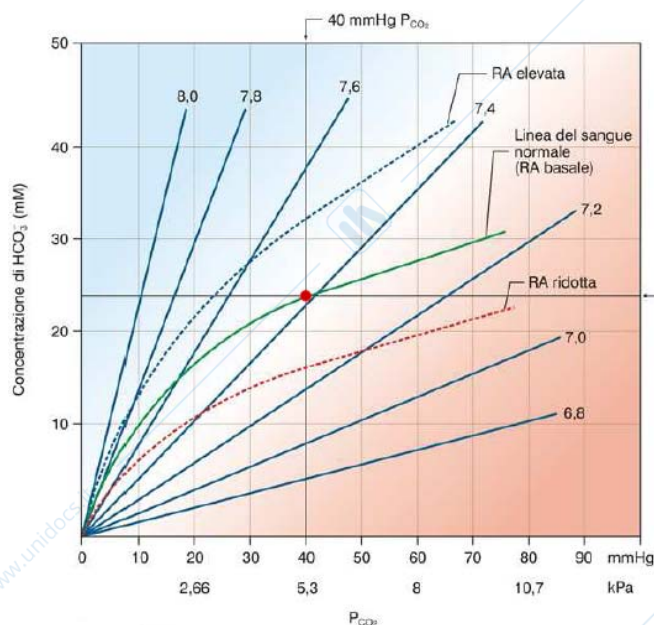
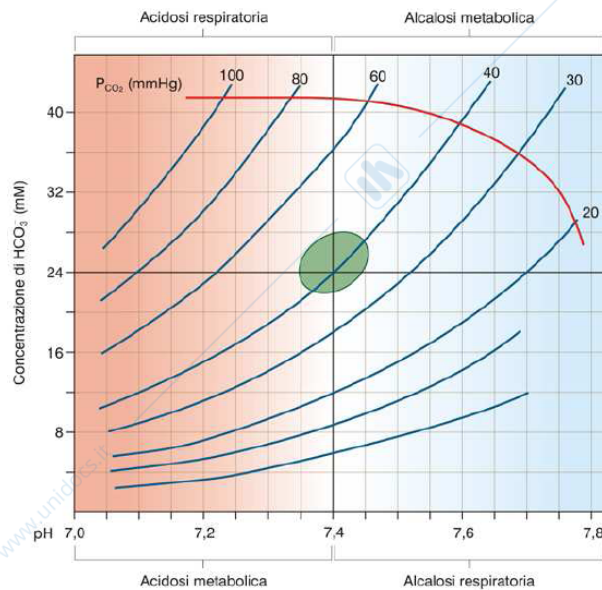


→ ↑ riassorbimento  $\text{HCO}_3^-$  (→ alcalosi); • ↑ produzione di aldosterone → ↑ secrezione di  $\text{H}^+$  (→ alcalosi) e  $\text{K}^+$  (→ ipokaliemia).

### Nomogramma acido-base

Grafico in cui sono riportati i valori di pH (sangue arterioso),  $[\text{HCO}_3^-]$  e  $\text{pCO}_2$  che si intersecano, secondo l'equazione di Henderson-Hasselbalch.

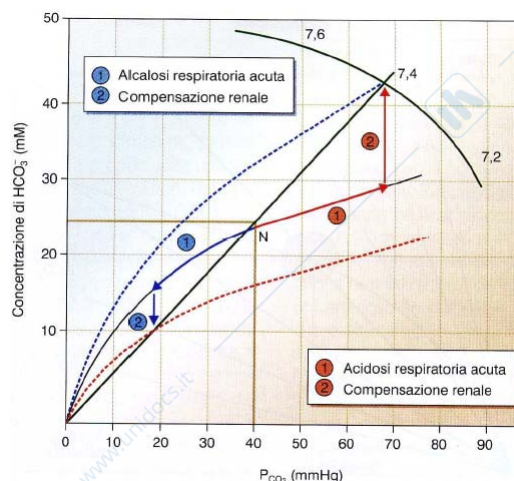
Il nomogramma a dx rappresenta la relazione tra  $[\text{HCO}_3^-]$  plasmatica e pH per diversi valori di  $\text{pCO}_2$  (le linee blu sono isobare della  $\text{CO}_2$ ): la zona verde indica gli ambiti fisiologicamente accettabili di  $\text{pCO}_2$  (35-50 mmHg) e  $[\text{HCO}_3^-]$  (22-28 mM); fuori da tale regione, si delimitano 4 quadranti: • sinistra-alto: acidosi respiratoria, • sinistra-basso: acidosi non-respiratoria (metabolica), • destra-alto: alcalosi non-respiratoria (metabolica), • destra-basso: alcalosi respiratoria.



Un altro tipo di nomogramma rappresenta la relazione tra  $[\text{HCO}_3^-]$  plasmatica e  $\text{pCO}_2$  per diversi valori di pH: ad ogni pH (linee rette blu) corrisponde un rapporto fisso tra  $[\text{HCO}_3^-]$  e  $\text{pCO}_2$ . Le variazioni di pH nel sangue (**linea del sangue**) dipendono principalmente dal suo contenuto di  $\text{HCO}_3^-$  (riserva alcalina: RA). Con una RA normale ( $\text{HCO}_3^- = 24 \text{ mM/l}$ ) alterazioni della  $\text{pCO}_2$  (non variano la RA perché  $\uparrow \text{HCO}_3^-$  e  $\downarrow$  proteinati) spostano il sistema lungo la “**linea del sangue normale**” (verde). Modificazioni della RA cambiano le proprietà tampone del sangue (linea blu: RA elevata, BE+; linea rossa: RA ridotta, BE-).

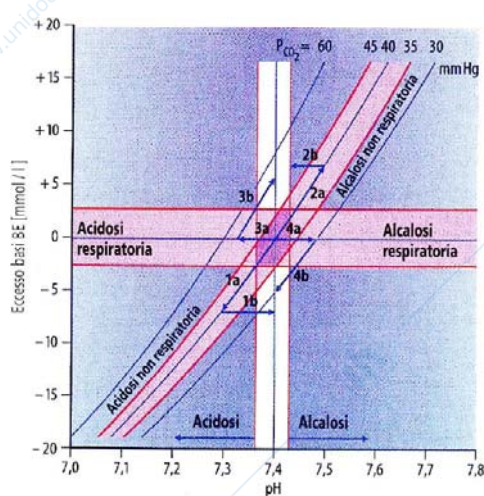
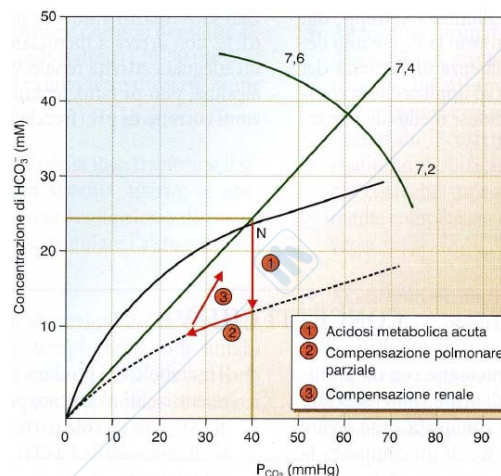
Le regioni sopra e sotto la linea di  $[\text{HCO}_3^-]$  normale indicano rispettivamente alcalosi ed acidosi metabolica. Le regioni a sinistra e a destra del valore di  $\text{pCO}_2$  normale indicano rispettivamente alcalosi e acidosi respiratoria.

• Disturbi respiratori: con una  $[\text{HCO}_3^-]$  normale (RA normale), la risposta passiva del sangue, come tampone chimico, alle alterazioni di  $\text{pCO}_2$  in fase acuta è rappresentata da spostamenti lungo la linea del sangue normale (1: blu = alcalosi, rossa = acidosi). Se persiste la  $\downarrow$  di  $\text{pCO}_2$  (alcalosi respiratoria cronica), il sistema ripristina il pH, grazie all'eliminazione renale di  $\text{HCO}_3^-$  (2 blu), che sposta il sistema su una curva del sangue



corrispondente a ridotta RA. Se persiste  $\uparrow$  di  $p\text{CO}_2$  (acidosi respiratoria cronica), la produzione di  $\text{HCO}_3^-$  aumenta (2 rosso) con spostamento su una curva del sangue corrispondente ad una maggiore RA.

- Disturbi metabolici: in caso di perdita di  $\text{HCO}_3^-$  (utilizzato per tamponare  $\text{H}^+$ ) si ha una riduzione della RA  $\rightarrow$  il sistema si sposta su una curva a ridotta RA (1: acidosi metabolica acuta). Il meccanismo di compenso respiratorio (iperventilazione per ridurre la  $p\text{CO}_2$  e ristabilire il pH) si traduce in uno spostamento lungo questa nuova linea (2), ma non permette un compenso completo. Solo il compenso renale potrà ristabilire la RA (3: il rene fa  $\uparrow$   $[\text{HCO}_3^-]$  nel plasma). Si parla di acidosi metabolica completamente o parzialmente compensata se il pH torna o meno al valore normale.



Le stesse analisi le possiamo fare col diagramma che riporta come parametro le isobare della  $\text{CO}_2$  (sulle ascisse BE anziché  $[\text{HCO}_3^-]$ ): **1a**: acidosi primaria non respiratoria ( $p\text{CO}_2 = 40$  mmHg,  $\downarrow$  basi  $\rightarrow$   $[\text{HCO}_3^-]$ ); **1b**: compenso respiratorio (iperventilazione  $\rightarrow$   $\downarrow$   $p\text{CO}_2$ ). Si parla di acidosi non respiratoria completamente o parzialmente compensata se il pH torna o meno al valore normale. **2a**: alcalosi primaria non respiratoria ( $p\text{CO}_2 = 40$  mmHg,  $\uparrow$  basi  $\rightarrow$   $[\text{HCO}_3^-]$ ); **2b**: compenso respiratorio (ipoventilazione  $\rightarrow$   $\uparrow$   $p\text{CO}_2$ ) che è sempre incompleto. **3a**: acidosi respiratoria primaria ( $\uparrow$   $p\text{CO}_2$ ); **3b**: compenso renale ( $\uparrow$  basi  $\rightarrow$   $[\text{HCO}_3^-]$ ). **4a**: alcalosi respiratoria primaria ( $\downarrow$   $p\text{CO}_2$ ); **4b**: compenso renale ( $\downarrow$  basi,  $[\text{HCO}_3^-]$ ).

### Criteri diagnostici

Misurare su campioni di sangue arterioso le grandezze che permettono la distinzione fra alcalosi-acidosi, come fra forme respiratorie e non-respiratorie:

- pH: indica se è presente uno squilibrio acido-base;
- $p\text{CO}_2$ : permette di distinguere un'alterazione primaria di tipo respiratorio;
- eccesso delle basi (BE: ambito normale  $-2,5/+2,5$  mmol/l): permette di riconoscere se si è in presenza di un'alterazione primaria di tipo respiratorio o non respiratorio.

Es.  $\text{pH} < 7,4 \rightarrow$  acidosi  $\rightarrow$

- se  $[\text{HCO}_3^-] < 24$  mEq/l  $\rightarrow$  metabolica (se c'è un compenso respiratorio in atto  $p\text{CO}_2 < 40$  mmHg);
- se  $p\text{CO}_2 > 40$  mmHg  $\rightarrow$  respiratoria (se c'è compenso renale in atto  $[\text{HCO}_3^-] > 24$  mEq/l).

$\text{pH} > 7,4 \rightarrow$  alcalosi  $\rightarrow$

- se  $[\text{HCO}_3^-] > 24$  mEq/l  $\rightarrow$  metabolica (se c'è un compenso respiratorio in atto  $p\text{CO}_2 > 40$  mmHg);
- se  $p\text{CO}_2 < 40$  mmHg  $\rightarrow$  respiratoria (se c'è compenso renale in atto  $[\text{HCO}_3^-] < 24$  mEq/l).

Se nel sangue arterioso:  $\text{pH} = 7,35$ ,  $[\text{HCO}_3^-] = 16$  mEq/l e  $p\text{CO}_2 = 30$  mmHg  $\rightarrow$  acidosi metabolica perché:  $\text{pH} < 7,4$ ,  $[\text{HCO}_3^-] < 24$  mEq/l e  $p\text{CO}_2 < 40$  mmHg  $\rightarrow$  analisi della risposta compensatoria: acidosi metabolica compensata perché  $p\text{CO}_2 < 40$  mmHg; diagnosi: acidosi metabolica semplice, con appropriata risposta compensatoria respiratoria in atto.

Se nel sangue arterioso:  $\text{pH} = 6,96$ ,  $[\text{HCO}_3^-] = 12$  mEq/l e  $p\text{CO}_2 = 55$  mmHg  $\rightarrow$  acidosi metabolica e respiratoria perché:  $\text{pH} < 7,4$ ,  $[\text{HCO}_3^-] < 24$  mEq/l e  $p\text{CO}_2 > 40$  mmHg; diagnosi: alterazione mista; potrebbe essere presente in paziente con patologia respiratoria cronica (enfisema) e con una forma gastrointestinale acuta (diarrea).

### Gap anionico

Utile nella diagnosi differenziale dell'acidosi metabolica:  $GA = [Na^+] - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$ ; il range di normalità è 5-11 mEq/l.

Si basa essenzialmente sul principio di elettroneutralità (in ogni istante deve essere presente una situazione di elettroneutralità: la somma dei cationi deve essere uguale alla somma degli anioni)  $\rightarrow Na^+ + K^+ + CNM = Cl^- + HCO_3^- + ANM$  (CNM e ANM sono rispettivamente i cationi e gli anioni non misurabili)  $\rightarrow (Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-) = (ANM - CNM) \rightarrow$  se la somma di tutti i cationi misurati (140 + 4) è sempre superiore alla somma degli anioni misurati (105 + 24), la loro differenza esprimerà una quota importante degli altri anioni presenti ma non misurati perché servirebbero metodiche complesse (**gap anionico**).

Riflette le cariche negative associate alle proteine plasmatiche in quanto gli altri cationi ( $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  e  $Mg^{2+}$ ) sono bilanciate da fosfati, solfati ed anioni organici.

- Gap anionico elevato indica acidosi metabolica da accumulo di anioni non misurati (solfato nell'insufficienza renale, corpi chetonici nel diabete o chetoacidosi alcolica, lattato o agenti tossici esogeni come il glicole etilenico o i salicilati).
- Gap anionico normale: acidosi metabolica ipercloremica, perché l'anione acido è il cloro che entra nel calcolo del gap anionico. Le perdite renali o extrarenali di  $HCO_3^-$  determinano acidosi metabolica ipercloremica (senza gap anionico), poiché i meccanismi renali conservano il cloro nel tentativo di mantenere il volume del LEC. Acidosi con gap anionico normale segnalano alterazione dell'escrezione renale di  $H^+$  (acidosi tubulare renale (Renal Tubular Acidosis: RTA), nefropatia interstiziale).

## Sistema renale

Le funzioni del rene

- Funzione di filtro: eliminazione dal sangue ed escrezione con le urine di cataboliti (urea, creatinina, acido urico, prodotti finali degradazione emoglobina, metaboliti, ormoni) e sostanze esogene (farmaci, additivi alimentari).
- Funzione omeostatica: regolazione dell'equilibrio idrico, regolazione del bilancio elettrolitico, regolazione dell'equilibrio acido-base e regolazione della pressione arteriosa.
- Funzione ormonale: i reni producono ormoni coinvolti nell'eritropoiesi (eritropoietina), nel metabolismo del  $\text{Ca}^{2+}$  (forma attiva della vitamina D: 1,25-diidrossicoliciferolo) e nella regolazione della pressione arteriosa e del flusso ematico (renina).

Il **flusso ematico renale (FER)** è il 21% della GC  $\rightarrow$  1200 ml/min che si distribuiscono per il 90% alla corticale e per il 10% alla midollare.

Le unità anatomico-funzionali del rene sono i **nefroni** che in base alla loro distribuzione si dividono in corticali e iuxtamidollari (questi hanno lunghe anse di Henle).

Il glomerulo vascolare è costituito dalla capillarizzazione dell'arteriola afferente e questi capillari confluiscono nell'arteriola efferente che dà origine ad una seconda capillarizzazione (capillari peritubulari). Il glomerulo è avvolto dalla capsula di Bowman, un'estroflessione del tubulo contorto prossimale che prosegue con l'ansa di Henle e col tubulo contorto distale che si apre in un dotto collettore.

A livello del nefrone si realizzano tre processi fondamentali che portano alla formazione dell'urina: l'ultrafiltrazione (a livello del glomerulo), il riassorbimento e la secrezione (a livello dei tubuli); la quantità di qualsiasi sostanza presente nell'urina (**carico escreto**) è il risultato di questi tre processi  $\rightarrow$  **carico escreto (E) = carico filtrato (F) - carico riassorbito (R) + carico secreto (S)**.

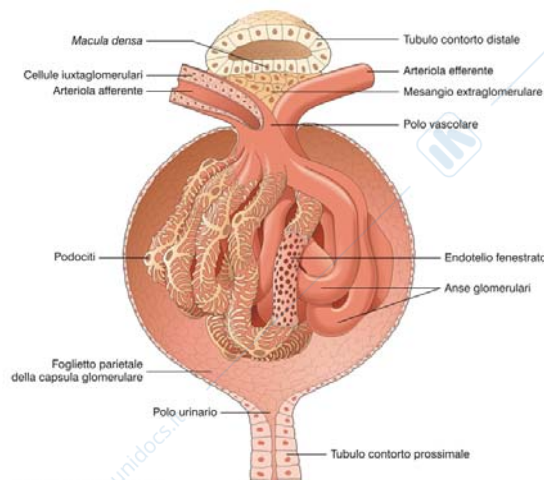
Per eliminare dal circolo le sostanze in eccesso, o tossiche, è richiesta ultrafiltrazione e non è sufficiente la sola secrezione perché l'ultrafiltrazione permette: un'uscita più rapida delle sostanze dal circolo e un risparmio energetico, perché utilizza un processo fisico che sfrutta l'energia pressoria creata dal cuore anziché trasporti attivi.

L'ultrafiltrazione consiste nel passaggio di un elevato volume di plasma privo di proteine.

È necessario un filtro scarsamente selettivo perché rimangano nel sangue solo le proteine, che creano una pressione colloidale-osmotica che la pressione ematica può contrastare (si evita al cuore un lavoro eccessivo)  $\rightarrow$  se il filtro fosse più selettivo  $\rightarrow$   $\uparrow$  pressione colloidale-osmotica  $\rightarrow$  servirebbe una  $P_a$  molto maggiore. L'ultrafiltrazione impone però un processo di riassorbimento tubulare atto a recuperare le sostanze utili all'organismo.

Il volume di plasma che viene filtrato nell'unità di tempo nel glomerulo renale ci dice la **velocità di filtrazione glomerulare (VFG)**; la **frazione di filtrazione (FF)** rappresenta la percentuale del **flusso plasmatico renale (FPR)** che subisce filtrazione:  **$FF = VFG/FPR = 20\%$** .

Perché si abbia una corretta ultrafiltrazione sono necessari: la presenza di una struttura capace di trattenere le proteine e far passare solvente e cristalloidi (barriera di ultrafiltrazione); la presenza di una pressione glomerulare (pressione di filtrazione) risultante da una pressione ematica capace di superare la pressione colloidale-osmotica del plasma e la pressione della capsula di Bowman (equivalente della pressione interstiziale).



### Barriera di ultrafiltrazione

La **barriera di ultrafiltrazione** è permeabile all'acqua e a tutti i soluti con  $PM < 70$  kDa (l'albumina è la proteina col minor PM: 69 kDa).

La capacità di filtro dipende dalle dimensioni delle molecole (cui corrisponde un raggio atomico) e dalla loro carica elettrica (le proteine, al pH dei liquidi corporei, sono anioni → respinte dalle cariche negative dei componenti della barriera): la filtrazione è libera per molecole con raggio  $< 20 \text{ \AA}$  ( $PM < 5$  kDa), è parziale per sostanze con raggio  $< 42 \text{ \AA}$  ( $PM < 70$  kDa) ed è nulla per molecole con raggio e PM maggiori.

La barriera di ultrafiltrazione è formata da: un **endotelio fenestrato** (pori di 50-100 nm) caricato negativamente, una **membrana basale** costituita da collagene, proteoglicani polianionici e mucopolisaccaridi acidi (cariche negative fisse), l'**epitelio viscerale della capsula di Bowman** costituito da podociti i cui prolungamenti (pedicelli) aderiscono alla membrana basale grazie a ponti molecolari (integrine) e formano fessure ( $\approx 5$  nm) chiuse da un **diaframma** (con pori di 4-14 nm) formato da nefrina e podocina ancorate all'actina del citoscheletro tramite caderina (per regolare l'apertura di questi pori).

Dipendenza della filtrabilità dalla carica elettrica: la relazione tra dimensioni molecolari, carica e coefficiente di filtrazione (filtrabilità) è stata studiata utilizzando polimeri di destrano: la filtrabilità di macromolecole con raggio 20-42  $\text{\AA}$  dipende dalla carica ed è maggiore per le forme cationiche.

La filtrazione delle proteine è limitata perché caricate negativamente. Se l'albumina (raggio 35  $\text{\AA}$ ) fosse neutra filtrerebbe significativamente con conseguente *ipoalbuminemia*.

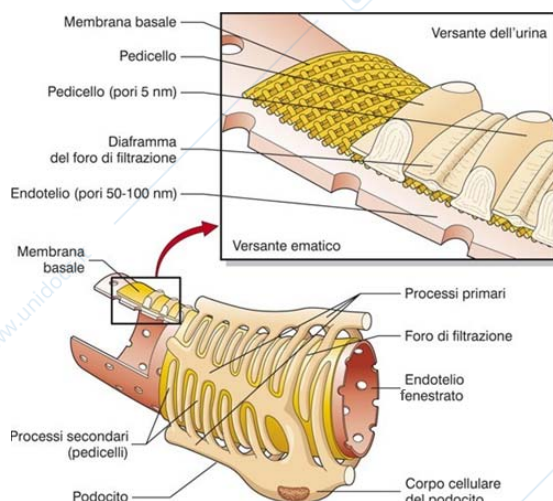
La perdita della carica negativa sulla barriera di filtrazione (*glomerulonefriti*) provoca aumento di filtrazione delle proteine polianioniche con raggio fino a 42 $\text{\AA}$  e comparsa nelle urine (*proteinuria*).

La VFG è il volume di filtrato che si forma nell'unità di tempo e corrisponde a 125 ml/min (180 l/die → i 3 litri di plasma che abbiamo in condizioni normali sono filtrati 60 volte in un giorno).

Questo volume dipende dalla **pressione netta di ultrafiltrazione ( $P_f$ )**, che è la risultante delle forze di Starling (idrostatiche e colloidale-osmotiche), e dal **coefficiente di ultrafiltrazione ( $K_f$ )** (= permeabilità · superficie filtrante), che nel rene è 400 volte superiore a quello degli altri distretti vascolari.

In un capillare sistemico la pressione idrostatica nel versante arterioso è 30-32 mmHg e diminuisce nel versante venoso (per le resistenze) fino a 10 mmHg cui si oppone una pressione colloidale-osmotica di 28 mmHg, una pressione idrostatica interstiziale di -3 mmHg e si somma una pressione colloidale-osmotica interstiziale di 8 mmHg → nella porzione arteriolare c'è filtrazione, ma andando verso il versante venulare le forze che la causano diminuiscono e poi si invertono causando riassorbimento (considerando i valori medi c'è un eccesso di filtrazione che viene recuperato dal sistema linfatico).

Nel glomerulo non ci deve essere riassorbimento (che deve avvenire nei tubuli grazie ai capillari peritubulari) → le pressioni devono rimanere a favore della filtrazione: al capo afferente la pressione ematica è 60 mmHg (alta perché sia sicuramente efficiente: dovuta alla bassa resistenza offerta dall'arteriola afferente che è più larga e corta di quelle sistemiche), al capo efferente è 58-59 mmHg (alta perché la rete capillare offre una bassa resistenza e perché



l'arteriola efferente ha un'alta resistenza → diminuisce la pressione a valle → il capillare peritubulare avrà una pressione capillare bassa → favorito riassorbimento) → variazione modestissima; la pressione colloid-osmotica invece aumenta da 28 a 36 mmHg (ecco perché è necessario mantenere quella ematica elevata) perché la filtrazione fa sì che le proteine si concentrino nel sangue; la pressione nella capsula di Bowman è costante a 18 mmHg (più alta che nell'interstizio sistemico); la pressione colloid-osmotica dell'interstizio è 0 poiché le proteine sono trattenute dal filtro → utilizzando l'equazione di Starling ( $P_f = (P_c + \pi_i) - (P_i + \pi_c)$ ) otteniamo una pressione netta di filtrazione al capo afferente di 14 mmHg e al capo efferente di 5 mmHg ( $P_f$  è mediamente:  $60 - (18 + 32) = 10$  mmHg).

Per avere una VFG adeguata, il cuore deve assicurare una P ematica in grado di superare la P colloid-osmotica del glomerulo, che, per le caratteristiche del filtro glomerulare, dipende solo dalle proteine.

Se il filtro fosse meno permeabile e trattenesse nel sangue molecole come glucosio ed aminoacidi, la  $\pi$  glomerulare da vincere aumenterebbe in proporzione alla concentrazione dei soluti che non vengono ultrafiltrati (il solo glucosio (100 mg/100 ml) eserciterebbe una pressione osmotica di 104,5 mmHg).

Questo ridurrebbe il lavoro metabolico del rene per riassorbire questi composti, ma aumenterebbe il lavoro cardiaco per assicurare una P ematica che consenta la filtrazione.

Il bilancio tra il lavoro del rene (per il riassorbimento) e il lavoro del cuore (per produrre la P necessaria alla filtrazione) è ottenuto con una soluzione di compromesso: un filtro così permeabile che la  $\pi$  da superare non imponga un lavoro eccessivo al cuore e non troppo permeabile in modo che il lavoro del rene per il riassorbimento dei soluti di elevato valore biologico non sia eccessivo.

Al variare della velocità con cui fluisce il sangue nel rene varia il tempo a disposizione della filtrazione: se la velocità di flusso (FPR) è bassa la VFG porta ad un incremento maggiore della pressione colloid-osmotica perché il plasma viene filtrato per più tempo e le proteine si concentrano di più; se il flusso è elevato la pressione colloid-osmotica aumenta di meno → la velocità di incremento della pressione colloid-osmotica varia in funzione della FF.

Se le forze che favoriscono la filtrazione e quelle che vi si oppongono diventano uguali la filtrazione si interrompe.

La VFG può essere ridotta da: una diminuzione del  $K_f$  (per una riduzione del numero di capillari glomerulari funzionanti (*glomerulonefriti*), per un ispessimento della parete capillare (*ipertensione cronica, diabete mellito*)), un incremento della pressione nella capsula di Bowman (ostruzione vie urinarie → *idronefrosi*), un incremento della pressione colloid-osmotica del plasma e una diminuzione della pressione ematica (fattori che possono essere soggetti a variazioni → fattori sotto controllo regolatorio).

La pressione nel capillare glomerulare dipende da: la pressione arteriosa a monte (effetto controllato dall'autoregolazione renale), la resistenza dell'arteriola afferente e la resistenza dell'arteriola efferente (se  $\uparrow P_a$  o  $\downarrow R_a$  o  $\uparrow R_e$  →  $\uparrow P_c$  e  $\uparrow$  VFG ( $\uparrow$  FER)). Per  $\uparrow R_e$  VFG varia con andamento bifasico: per costrizioni modeste →  $\uparrow$  VFG, per costrizioni consistenti →  $\uparrow$  pressione colloid-osmotica →  $\downarrow$  VFG.

Le sostanze che modificano la resistenza delle arteriole afferenti ed efferenti influenzando FER e VFG sono: la **noradrenalina** (simpatico) e l'**adrenalina** che, agendo sui recettori  $\alpha_1$ , provocano vasocostrizione (soprattutto a livello dell'arteriola afferente: più recettori o più terminazioni nervose) →  $\downarrow$  FER e  $\downarrow$  VFG (effetto minimo in condizioni normali, consistente in caso di emorragia imponente, ischemia cerebrale, paura, dolore); l'**angiotensina II**, trasformata a partire dall'angiotensina I mediante ACE sia a livello sistemico che renale, provoca vasocostrizione dell'arteriola afferente ed efferente (più sensibile) →  $\downarrow$  FER e  $\uparrow/\downarrow$  (a seconda del livello di costrizione) VFG; l'**adenosina**, prodotta dalla macula densa, provoca vasocostrizione dell'arteriola afferente (solitamente vasodilata, ma qui ci sono i recettori A1A) →  $\downarrow$  FER e  $\downarrow$  VFG (coinvolta nel feedback tubulo-glomerulare); il **NO** provoca

vasodilatazione dell'arteriola afferente ed efferente; l'**endotelina**, prodotta dall'endotelio vasi renali e dalle cellule del mesangio, provoca vasocostrizione dell'arteriola afferente ed efferente → ↓ FER e ↓ VFG (produzione elevata in diverse patologie del glomerulo: alterazioni associate a diabete mellito); **PGE<sub>1</sub>**, **PGE<sub>2</sub>** e **PGI<sub>2</sub>** provocano vasodilatazione (soprattutto a livello dell'arteriola afferente) → ↑ FER e ↑ VFG (hanno effetto in condizioni patologiche (*emorragia*) in cui attenuano gli effetti vasocostrittori di simpatico e angiotensina II prevenendo vasocostrizioni che possono portare a ischemia renale); la **bradichinina** stimola il rilascio di NO e PG → vasodilatazione → ↑ FER e ↑ VFG.

### Autoregolazione renale

Tutti i distretti, tranne il polmonare, sono in grado di autoregolarsi, ossia di mantenere il flusso costante, in un ambito di variazione pressoria (ambito di autoregolazione), grazie all'effetto miogeno (di Bayliss) che consiste nella contrazione/rilasciamento della muscolatura (→ cambia la resistenza) stimolata dallo stato di distensione dovuta all'aumento/diminuzione della pressione (se ↑ P<sub>a</sub> → perché non incrementi il flusso ↑ R).

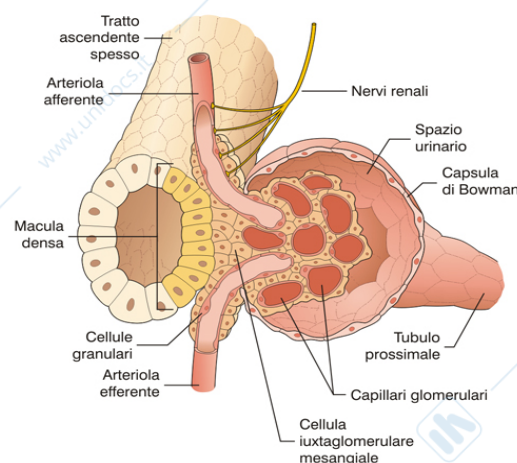
Nel rene questo meccanismo è fondamentale per mantenere costanti il FER e quindi la VFG: se la P<sub>a</sub> aumenta da 100 a 120, senza autoregolazione, la VFG aumenta da 180 a 216 l/die che, con riassorbimento tubulare invariato, comporta un aumento dell'escrezione urinaria da 1,5 a 36 l/die → completa deplezione del volume ematico in 2 ore.

Nell'ambito di autoregolazione (75-180 mmHg) le variazioni di FER sono minime e VFG rimane costante, mentre il **volume urinario (V<sub>u</sub>)** aumenta in maniera significativa, incrementando l'escrezione di acqua e sodio (**diuresi e natriuresi pressoria**: controllo renale della P<sub>a</sub>) grazie a modificazioni del riassorbimento: ↑ P<sub>a</sub> → ↓ riassorbimento H<sub>2</sub>O e Na<sup>+</sup> → ↑ diuresi e natriuresi.

Nel rene il meccanismo di autoregolazione principale è il feedback tubulo-glomerulare e in misura minore il meccanismo miogeno (di Bayliss) e il bilancio glomerulo-tubulare (permette di mantenere il riassorbimento bilanciato con la filtrazione quando ci sono variazioni della VFG).

**Feedback tubulo-glomerulare:** per questo meccanismo sono fondamentali la **macula densa**, costituita da cellule del tubulo contorto distale, e l'**apparato iuxtaglomerulare**, costituito da cellule del mesangio in stretto rapporto con l'arteriola afferente ed efferente. Le cellule della macula densa sono dei sensori che monitorano la concentrazione del NaCl nel tubulo distale: • se ↑ P<sub>a</sub> → ↑ FER → ↑ VFG → ↑ la concentrazione di NaCl nel filtrato e quindi alla macula densa che libera sostanze paracrine (ATP che agisce attraverso recettori purinici di tipo 2 (P<sub>2</sub>) e adenosina (agisce attraverso i recettori A<sub>1</sub>A)) che determinano vasocostrizione dell'arteriola afferente e diminuisce la produzione di renina da parte delle cellule iuxtaglomerulari provocando vasodilatazione parziale dell'arteriola efferente → ↓ P<sub>c</sub> → ↓ VFG; • se ↓ P<sub>a</sub> → ↓ FER → ↓ VFG → ↓ la concentrazione di NaCl → la macula densa libera sostanze paracrine (PGE<sub>2</sub>) che determinano vasodilatazione dell'arteriola afferente e aumenta la produzione di renina da parte delle cellule iuxtaglomerulari che fa aumentare l'angiotensina II provocando vasocostrizione dell'arteriola efferente → ↑ P<sub>c</sub> → ↑ VFG.

A livello del rene inoltre, se ↓ P<sub>a</sub>, le cellule iuxtaglomerulari sono stimolate a produrre renina tramite altri due meccanismi: 1) si innesca il riflesso barocettivo → ↑ attività del simpatico



che agisce sulle cellule iuxtaglomerulari facendo  $\uparrow$  la produzione di renina; 2) le cellule iuxtaglomerulari inoltre sono stimulate direttamente da una  $\downarrow$  della  $P_a$  nell'arteriola afferente.

**Effetto miogeno di Bayliss:** è associato solamente allo stato di stiramento della parete del vaso: se  $\uparrow P_a \rightarrow \uparrow$  l'entrata di  $Ca^{2+}$  nelle cellule  $\rightarrow \uparrow$  contrazione.

**Bilancio glomerulo-tubulare:** serve per bilanciare il riassorbimento (nel tubulo prossimale) in funzione di variazioni transitorie di VFG al fine di riequilibrare il flusso tubulare a valle: se  $\uparrow P_a \rightarrow \uparrow$  VFG  $\rightarrow \uparrow$  la pressione colloidale-osmotica nel capillare facilitando il riassorbimento all'altezza del capillare peritubulare.

### Clearance renale

La **clearance renale** ( $C_s$ ) esprime l'efficacia con cui i reni rimuovono varie sostanze dal plasma (considera filtrazione, riassorbimento e secrezione). La clearance renale di una sostanza è definita come il volume ipotetico di plasma completamente depurato di quella sostanza nell'unità di tempo e rappresenta, quindi, il volume virtuale di plasma necessario per fornire la quantità di sostanza che è escreta con l'urina nell'unità di tempo.

Il calcolo della  $C_s$  permette di comparare la velocità alla quale il glomerulo filtra quella sostanza (acqua o soluti), con la velocità alla quale la sostanza viene eliminata nell'urina: se il plasma che fluisce attraverso il rene contiene 1 mg/ml di sostanza, e 1 mg/min della stessa sostanza viene escreto nell'urina, il volume di plasma depurato di quella sostanza in 1 min ( $C_s$ ) è 1 ml.

La quantità di una sostanza eliminata dal plasma ( $Q_{s1}$ ) è uguale alla quantità di sostanza presente nelle urine ( $Q_{s2}$ ); poiché la quantità è concentrazione per volume  $\rightarrow Q_{s1} =$  concentrazione della sostanza nel plasma ( $P_s$ )  $\cdot$  volume di plasma depurato (clearance renale:  $C_s$ ) e  $Q_{s2} =$  concentrazione della sostanza nell'urina ( $U_s$ )  $\cdot$  volume di urina che viene eliminato nell'unità di tempo (cioè il flusso urinario:  $V_u$ )  $\rightarrow$  nell'unità di tempo:  $C_s \cdot P_s = V_u \cdot U_s \rightarrow C_s = (V_u \cdot U_s) / P_s$ . Praticamente si calcola la concentrazione di una sostanza nella raccolta delle urine giornaliera e la concentrazione plasmatica in un prelievo ematico.

- Clearance di una sostanza non riassorbita e non secreta: il plasma e la sostanza vengono filtrati ed entrano nella per-urina; il plasma viene riassorbito senza la sostanza  $\rightarrow$  rappresenta la  $C_s$ ; il calcolo della clearance di una sostanza non riassorbita e non secreta (volume di plasma depurato nell'unità di tempo) è la VFG  $\rightarrow VFG = (V_u \cdot U_s) / P_s \rightarrow$  utilizzando sostanze di questo tipo posso valutare se il paziente ha una funzionalità renale corretta.

I criteri nell'uso di una sostanza nel calcolo della VFG sono: che deve essere liberamente filtrabile, non deve essere riassorbita o secreta a livello renale, non deve essere metabolizzata o prodotta dal rene e deve essere inerte (non tossica); l'**inulina** è un polimero del fruttosio che rispetta questi criteri, ma è una sostanza esogena; la creatinina, che deriva dal metabolismo muscolare del creatinfosfato, viene minimamente secreta a livello tubulare  $\rightarrow$  causa una sovrastima della VFG del 20%; metodi calorimetrici usati per misurare la concentrazione plasmatica di creatinina però sovrastimano questo valore  $\rightarrow$  l'effetto netto dei due errori riporta il valore della clearance della creatinina vicino a quello della clearance dell'inulina  $\rightarrow$  in clinica, come indice della VFG, si usa frequentemente la concentrazione plasmatica di creatinina (normalmente 1 mg/100 ml), sulla base della relazione inversa fra concentrazione plasmatica della creatinina ( $P_{cr}$ ) e clearance della creatinina ( $C_{cr}$ ): se  $\uparrow/\downarrow C_{cr}$  (VFG)  $\rightarrow \downarrow/\uparrow P_{cr}$ . Se normalmente VFG = 100 ml/min e  $P_{cr} = 1$  mg/100ml  $\rightarrow VFG \cdot P_{cr} = 1$  mg/min (velocità produzione ed escrezione creatinina); se improvvisamente la VFG diminuisce a 50 ml/min, poiché la produzione di creatinina rimane invariata, il rene inizialmente filtra ed elimina meno creatinina  $\rightarrow \uparrow P_{cr}$  e all'equilibrio è 2 mg/100ml  $\rightarrow VFG$  (50 ml/min)  $\cdot P_{cr}$  (2 mg/100 ml) torna ad essere 1 mg/min.

- Clearance di una sostanza filtrata e parzialmente riassorbita:  $C_s < VFG$ .

- Clearance di una sostanza soggetta a maggiore riassorbimento: l'urea viene riassorbita in grandi quantità a livello dei tubuli  $\rightarrow$  la sua clearance è ancora più lontana dal volume filtrato.

- Clearance di una sostanza completamente riassorbita: il glucosio viene tutto riassorbito (la presenza di glucosio nelle urine è segno di *diabete mellito*) → la sua clearance è 0.
- Clearance di una sostanza filtrata e totalmente secreta:  $C_s > VFG$ ; se una sostanza è completamente eliminata dal plasma a livello renale, la sua clearance corrisponde al flusso plasmatico renale (FPR).

Per qualsiasi soluto che il rene non metabolizza e non produce, l'unica via di entrata è l'arteria renale e le sole due vie di uscita sono la vena renale e l'uretere.

Poiché la VFG è solo il 20% del FPR totale, una sostanza, per essere completamente eliminata dal plasma, deve essere non solo filtrata, ma anche secreta, a livello tubulare.

Una sostanza endogena con queste caratteristiche non esiste, ma l'acido para-aminoippurico (PAI), somministrato dall'esterno, si avvicina a queste condizioni, perché viene eliminato per il 90% (frazione di estrazione del PAI) →  $FPR \approx C_{PAI} = (U_{PAI} \cdot V_u) / P_{PAI} = (5,85 \text{ mg/ml} \cdot 1 \text{ ml/min}) / 0,01 \text{ mg/ml} = 585 \text{ ml/min}$  che viene corretto (poiché non è eliminato al 100%) dividendolo per la frazione di estrazione del PAI:  $FPR = 585 / 0,9 = 650 \text{ ml/min}$ .

Il FER si può ricavare tenendo in considerazione che l'ematocrito costituisce il 45% del sangue →  $FER = FPR / (1 - \text{ematocrito}) = FPR / (1 - 0,45) = 1182 \text{ ml/min}$ .

### Riassorbimento

La quantità di sostanza riassorbita può essere calcolata perché corrisponde alla quantità che è stata filtrata meno la quantità escreta:  $Q_r = Q_f - Q_e = (VFG \cdot P_s) - (U_s \cdot V_u)$ .

La quantità di sostanza secreta è invece la quantità di sostanza escreta meno quella filtrata:  $Q_s = Q_e - Q_f = (U_s \cdot V_u) - (VFG \cdot P_s)$ .

Lungo i tubuli renali viene riassorbita la maggior parte dei soluti ed il 99% dell'acqua filtrata (178,5 l/die): VFG = 125 ml/min (180 l/die), riassorbimento = 124 ml/min (178,5 l/die), escrezione = 1 ml/min (1,44 l/die). Il 65% del carico filtrato di acqua e sodio viene riassorbito nel tubulo prossimale (**riassorbimenti obbligatori**); la parte restante può essere riassorbita o meno (a seconda delle condizioni dell'organismo) nelle parti più distali del nefrone, che sono soggette alle azioni ormonali di ADH ed aldosterone.

Il riassorbimento tubulare dei soluti avviene grazie a meccanismi passivi (diffusione) e meccanismi attivi: il riassorbimento per diffusione avviene grazie a gradiente di concentrazione e gradiente elettrico (per gli ioni); il riassorbimento di H<sub>2</sub>O avviene per osmosi e dipende dal gradiente osmotico (l'H<sub>2</sub>O trasporta i soluti (drenaggio del solvente)) a meno che il tubulo non sia impermeabile all'H<sub>2</sub>O; il trasporto attivo può essere: **primario** se accoppiato direttamente ad una fonte di energia (idrolisi di ATP; es. pompa ATPasi Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> che è attiva in quasi tutto il tubulo renale), **secondario** se l'energia deriva dal movimento di un altro soluto, accoppiato direttamente ad una fonte di energia (meccanismi di co-trasporto e contro-trasporto).

Il riassorbimento di peptidi, piccole proteine e macromolecole avviene per pinocitosi. La membrana tubulare esprime anche carrier per peptidi a catena breve (PEPT1-T2).

Le cellule tubulari sono molto ravvicinate e connesse da giunzioni strette (tight junction: proteine transmembrana dette: occludine, claudine e JAM (junction adhesion molecule)) che formano pori a diversa permeabilità formando quella che viene detta **via paracellulare**; i grossi trasporti avvengono per **via transcellulare** (diffusione e trasporto attivo); l'acqua, se c'è permeabilità all'acqua, può prendere entrambe le vie seguendo i soluti per osmosi (canali per l'acqua formati da proteine dette **acquaporine** che possono essere regolate nel nefrone distale).

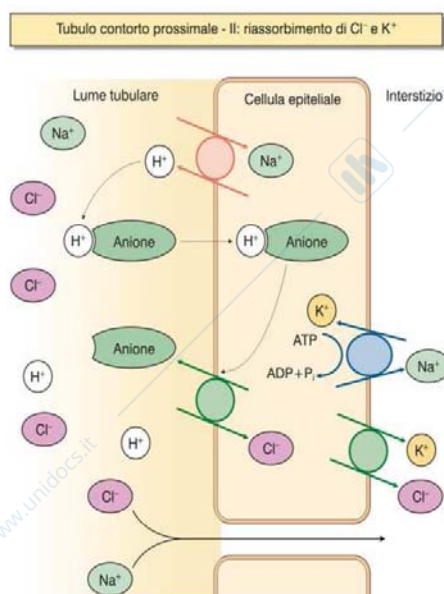
**Trasporto massimo:** per le sostanze riassorbite con meccanismo attivo, esiste un limite alla velocità di riassorbimento (trasporto massimo,  $T_m$ ) dovuto alla saturazione dei sistemi di trasporto. Si ha saturazione quando il **carico tubulare** ( $P_s \cdot VFG$ ) supera la disponibilità del trasportatore. Il valore di carico tubulare al quale si ha saturazione è detto **soglia renale**.

**Trasporto tempo-gradiente dipendente:** le sostanze riassorbite passivamente (diffusione) non hanno un  $T_m$  e la velocità di trasporto dipende da: gradiente elettrochimico, permeabilità selettiva della membrana cellulare e tempo di permanenza nel tubulo del liquido contenente il soluto (dipendente dalla velocità di flusso tubulare e quindi VFG: se  $\uparrow/\downarrow$  velocità  $\rightarrow \downarrow/\uparrow$  riassorbimento).

**Riassorbimento del  $\text{Na}^+$ :** è un riassorbimento attivo primario mediato dalla pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ; le cellule del tubulo hanno un potenziale interno negativo (-70 mV) e il filtrato glomerulare, per la sua composizione, fa sì che nel tubulo ci sia una negatività di -3 mV  $\rightarrow$  il  $\text{Na}^+$  passa per diffusione passiva, attraverso **open-leak channels** della membrana luminale, dal lume alle cellule, grazie ad un gradiente chimico (140 mEq/l nel filtrato glomerulare e 12 mEq/l nella cellula) e ad un gradiente elettrico (escono 3 cariche positive e ne entrano 2) mantenuti dalle ATPasi  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  della membrana baso-laterale.

Il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  crea una forza osmotica che fa sì che l' $\text{H}_2\text{O}$  attraversi i canali costituiti dalle acquaporine venendo riassorbita; ciò provoca il **drenaggio dei solventi**: le sostanze presenti nel filtrato ( $\text{Cl}^-$ , urea...) si concentrano perché si riduce  $\text{H}_2\text{O}$   $\rightarrow$  si crea un gradiente di concentrazione che gli permette di essere riassorbite.

Nel tubulo prossimale il riassorbimento di elevate quantità di  $\text{Na}^+$  dipende anche dall'estensione della superficie della membrana luminale (aumentata dalla presenza dell'orletto a spazzola) e dalla presenza di trasporti attivi secondari, possibili grazie al potenziale elettrochimico generato dall'ATPasi  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ .



Nella prima metà del tubulo prossimale si ha il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  in co-trasporto con glucosio (SGLT2; SGLT1 nel secondo segmento), aminoacidi, fosfato e lattato e contro-trasporto con  $\text{H}^+$  (NHE3: importante nel mantenimento dell'equilibrio acido-base).

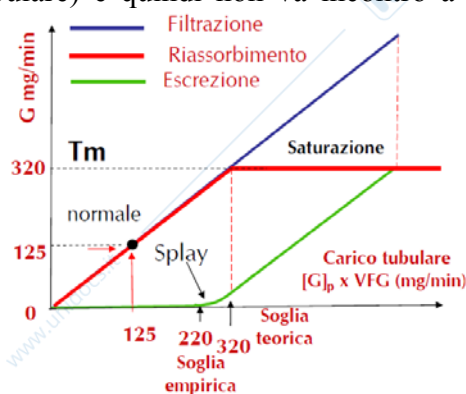
Nella seconda metà del tubulo prossimale si ha il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  associato al riassorbimento del  $\text{Cl}^-$  grazie alla presenza di contro-trasporti (lume  $\rightarrow$  cellula)  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  e  $\text{Cl}^-$ -anioni ( $\text{H}^+$  e anione si associano nel tubulo e tornano nella cellula permettendo il ripetersi del processo) e al riassorbimento passivo (via paracellulare) dovuto al gradiente di concentrazione del  $\text{Cl}^-$  che si è costituito in seguito al riassorbimento di  $\text{H}_2\text{O}$  nella prima parte del tubulo.

La diffusione di  $\text{Cl}^-$  crea un potenziale transcellulare che causa il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e di altri cationi ( $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Mg}^{2+}$ ).

Il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  è tempo-gradiente dipendente (nonostante sia attivo): non ha un  $T_m$  perché la massima capacità di trasporto della pompa  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  è notevolmente superiore alla velocità di riassorbimento del  $\text{Na}^+$  (che cresce all'aumentare della concentrazione del  $\text{Na}^+$  e della diminuzione della velocità di flusso del liquido tubulare) e quindi non va incontro a saturazione.

**Riassorbimento del glucosio:** carico tubulare del glucosio =  $[G]_p$  (glicemia)  $\cdot$  VFG  $\rightarrow$  se VFG è costante aumenta all'aumentare della concentrazione plasmatica del glucosio (glicemia); normalmente  $[G]_p = 100$  mg/100 ml e VFG = 125 ml/min  $\rightarrow$  carico tubulare = 125 mg/min.

Il riassorbimento cresce linearmente con il carico tubulare fino al raggiungimento del  $T_m$  (320-375 mg/min che corrispondono a una  $[G]_p = 2,5-3$  mg/ml), dopo di



che rimane costante → l'escrezione è nulla fino al raggiungimento della soglia renale (220 mg/min,  $[G]_p$  1,8 mg/ml), poi cresce linearmente al crescere del carico tubulare (la curva di escrezione non sale subito linearmente (concavità: "splay") poiché la soglia renale empirica è più bassa di quella teorica in quanto diversi nefroni hanno diversi  $T_m$  (legato alle caratteristiche del nefrone e alla diversa quantità di trasportatori espressi) → saturazione a diversi valori).

Diversità tra la soglia empirica e teorica: ha ragioni morfologico-funzionali e biochimiche.

- Ragione morfologica e funzionale: eterogeneità nello sviluppo glomerulare (entità filtrazione) rispetto allo sviluppo tubulare (entità riassorbimento) nei diversi nefroni (es. se ho un glomerulo ridotto e un tubulo molto sviluppato si filtra poco e si ha un  $T_m$  alto → soglia più alta).
- Ragione biochimica: legata alla legge d'azione di massa per l'equazione  $G$  (glucosio) +  $C$  (carrier) =  $GC$  → se  $[G] \ll [C]$  → tutto  $G$  si combina con  $C$  →  $Q_e = 0$  e ci sono molte molecole  $C$  libere; se  $[G] \approx [C]$  → non tutto  $G$  si combina con  $C$  →  $Q_e > 0$  e ci sono alcune molecole  $C$  libere; se  $[G] \gg [C]$  → tutto  $C$  è saturato e  $G$  è in eccesso →  $Q_e \gg 0$ .

### Secrezione

Utilizza gli stessi meccanismi del riassorbimento (attivo, che è caratterizzato da  $T_m$ , e passivo), ma ha la funzione di aggiungere sostanze al filtrato al fine di accelerarne l'eliminazione.

Operano sistemi di trasporto poco specifici, che permettono la secrezione di anioni e cationi organici sia endogeni ( $H^+$ ; formiato, ossalato, urati, anioni degli acidi biliari; creatinina, istamina, dopamina, adrenalina, acetilcolina) che esogeni (PAI, farmaci: antibiotici (penicilline, cefalosporine), salicilati, FANS; farmaci: morfina, atropina, cimetidina, ranitidina).

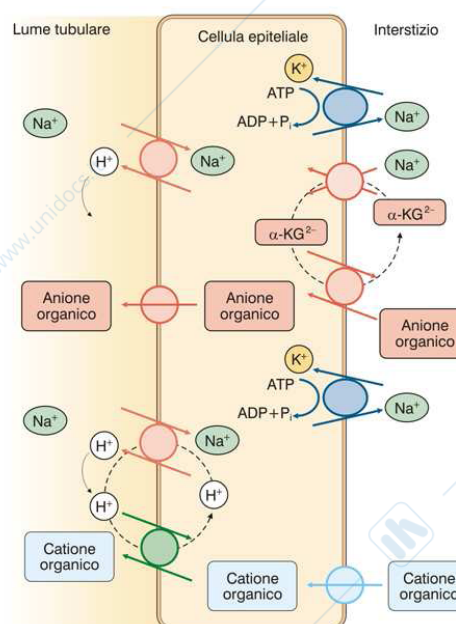
La maggior parte della secrezione si ha nel tubulo contorto prossimale e riguarda anioni organici (AO) e cationi organici (CO).

- AO: l'ingresso nella cellula, a livello della membrana basale, dipende dallo scambio (controtrasporto) con un  $\alpha$ -chetoglutarato (derivato dal metabolismo del glutammato) che rientra in controtrasporto con il  $Na^+$ . Il trasferimento dalla cellula al liquido tubulare avviene in gran parte per diffusione facilitata e controtrasporto con il  $Cl^-$ .

- CO: l'ingresso nella cellula, a livello della membrana basale, avviene per diffusione facilitata (carrier) favorita dalla negatività intracellulare. Il trasporto attraverso la membrana luminale è mediato da un controtrasporto  $H^+$ -CO ( $H^+$  riesce in controtrasporto con  $Na^+$ ).

Sia gli anioni che i cationi organici competono tutti per lo stesso trasportatore (processi poco selettivi) → l'elevata concentrazione plasmatica di uno, inibisce la secrezione degli altri, aumentandone il tempo di permanenza nell'organismo.

Tubulo contorto prossimale - III: secrezione di anioni e cationi organici

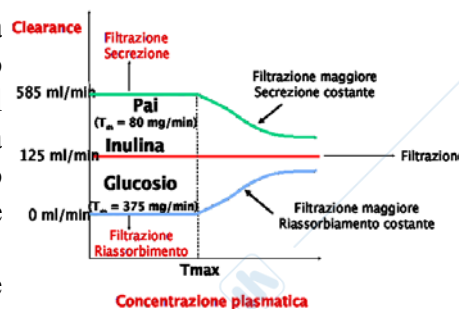


**Rapporto tra clearance e  $T_m$ :** il  $T_m$  esiste sia per i riassorbimenti attivi che per le secrezioni mediate da carrier.

La clearance delle sostanze riassorbite ( $C_s$ ) è minore della di quella dell'inulina ( $C_s < C_i = VFG$ ). La  $C_s$  rimane invariata finché si ha riassorbimento, ma quando la concentrazione plasmatica, e quindi il carico filtrato, supera il  $T_m$  → troveremo la sostanza nell'urina →  $C_s$

incrementa e tende a  $C_i$  (sostanza tutta filtrata e tutta escreta). Viceversa, le sostanze secrete con un  $T_m$  hanno  $C_s > C_i$  (come il PAI, che viene quasi tutto rimosso dal plasma per filtrazione e secrezione) e quando la concentrazione plasmatica aumenta e il  $T_m$  viene superato (non si può avere un'ulteriore secrezione) la  $C_s$  diminuisce e tende alla  $C_i$ .

→ Raggiunto il  $T_m$  la clearance  $\uparrow$  per le sostanze riassorbite, e  $\downarrow$  per le sostanze secrete.



**Bilancio glomerulo-tubulare:** permette di modificare la velocità di riassorbimento (es.  $\text{Na}^+$ ) in funzione di cambiamenti dell'emodinamica renale, che modificano il carico tubulare ( $\text{VFG} \cdot P_s$ ). Il tubulo prossimale riassorbe una frazione costante del carico tubulare (65%)  $\rightarrow$  per aumenti o diminuzioni del carico tubulare ( $\uparrow$  o  $\downarrow$  VFG) si ha aumento o diminuzione del riassorbimento (in valore assoluto), senza che vari la percentuale riassorbita o escreta (es. filtrazione = 100  $\rightarrow$  riassorbimento = 65, uscita = 35;  $f = 200 \rightarrow r = 130$ ,  $u = 70$ ;  $f = 50 \rightarrow r = 32.5$ ,  $u = 17.5$ ).

Il bilancio glomerulo-tubulare serve ad impedire, quando la VFG aumenta, un sovraccarico dei segmenti tubulari distali, per permettere un controllo ottimale dell'eliminazione con l'urina.

È determinato da modificazioni delle forze fisiche per il riassorbimento. La velocità di riassorbimento nei capillari peritubulari (124 ml/min) dipende dalla pressione netta di riassorbimento:  $(P_i + \pi_c) - (P_c + \pi_i) = 10$  mmHg (in media) e dal coefficiente di filtrazione ( $K_f$ : in questo caso coefficiente di riassorbimento) che è molto elevato e dipende dalla conduttanza idraulica e dall'estensione della superficie capillare.

Il riassorbimento varia al variare di uno di questi valori: se  $\downarrow R$  dell'arteriola afferente e dell'arteriola efferente (o  $\uparrow P_a$  sopra l'ambito dell'autoregolazione)  $\rightarrow \uparrow P_c \rightarrow \downarrow$  riassorbimento; se  $\uparrow$  la concentrazione delle proteine nel capillare o  $\uparrow FF$  ( $\text{VFG}/\text{FER}$ )  $\rightarrow \uparrow \pi_c \rightarrow \uparrow$  riassorbimento; se  $\uparrow K_f \rightarrow \uparrow$  riassorbimento.

Nel bilancio glomerulo-tubulare, il maggior riassorbimento che segue aumenti della VFG, dipende dall'elevata  $\pi_c$  determinata dall'aumento della concentrazione proteica; questo meccanismo consente di mantenere normale l'escrezione di soluti (es.  $\text{Na}^+$ ) finché la VFG non torna alla norma, grazie al feedback tubuloglomerulare.

Al variare delle forze il riassorbimento nei capillari peritubulari il processo può diminuire anche fino ad avere una retro-diffusione di  $\text{H}_2\text{O}$  e soluti dall'interstizio al lume.

Il bilancio glomerulo-tubulare costituisce una seconda barriera (la prima è rappresentata dal feedback tubulo-glomerulare) per la compensazione di modificazioni spontanee della VFG e la produzione di quantità normali di urina.

L'attività congiunta del feedback tubulo-glomerulare, che impedisce variazioni della VFG, e del bilancio glomerulo-tubulare, che previene variazioni rilevanti del flusso nei tubuli distali, serve a mantenere l'equilibrio tra la filtrazione e la produzione dell'urina.

## Bilancio Idrico

È essenziale per l'omeostasi mantenere costanti volume ed osmolalità dei liquidi corporei, attraverso il bilancio tra assunzione ed eliminazione di  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{NaCl}$ .

I reni giocano un ruolo fondamentale nel mantenimento del volume e dell'osmolalità dei liquidi corporei, regolando l'escrezione di  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{NaCl}$  in base ai bisogni.

**Osmolarità** (Osm/l): pressione osmotica generata dalle molecole di soluto disciolte in 1 l di solvente ed è dipendente dalla temperatura, che modifica il volume ( $\uparrow T \rightarrow \uparrow V$ ).

L'osmolarità viene calcolata come concentrazione della sostanza nella soluzione per il **coefficiente osmotico** ( $0,934 \rightarrow < 1$  perché parte delle particelle è legata e non partecipa).

La pressione osmotica si calcola come  $= nCRT$  (**legge di van't Hoff**:  $n$  = numero di particelle dissociate,  $C$  = concentrazione della sostanza,  $R$  = costante universale dei gas,  $T$  = temperatura assoluta) e si misura in atm ( $1 \text{ atm} = 760 \text{ mmHg}$ ).

**Osmolalità**: numero di molecole disciolte in 1 Kg di solvente ed è indipendentemente dalla  $T \rightarrow$  preferibile nei sistemi biologici (per le soluzioni fisiologiche si esprime in  $\text{mOsm/KgH}_2\text{O}$ ).

In un adulto sano il **liquido extracellulare (LEC)** ammonta a 14 l (20% del peso corporeo) distribuiti fra plasma ( $\approx 3$  l), liquido interstiziale ( $\approx 11$  l) e una piccola quota di liquidi transcellulari (sinoviale, peritoneale, intraoculare e cerebrospinale: 1-2 litri); il **liquido intracellulare (LIC)** ammonta a 28 l (40% del peso corporeo).

Assumiamo liquidi con cibo e bevande per circa 2100 ml/die; il metabolismo produce circa 300 ml di  $\text{H}_2\text{O}$  (soprattutto glicolisi)  $\rightarrow$  per bilanciare perdiamo liquidi con la perspiratio insensibilis (tramite vie respiratorie e tramite un velo di liquido cutaneo) per circa 700 ml/die, con la sudorazione (da 100 ml a 5 l/die) che dipende dall'attività fisica e dall'ambiente, con le feci (100 ml) e con le urine (1500 ml/die: volume regolabile ai fini del mantenimento del bilancio idrico, mentre il sudore si modifica ai fini della termoregolazione).

L'assunzione di  $\text{H}_2\text{O}$  è determinata dalla sensazione di sete (vd. dopo). L'escrezione renale di  $\text{H}_2\text{O}$  dipende dal suo riassorbimento facoltativo che è regolato dall'ADH e avviene a livello del tubulo convoluto distale (nel tubulo prossimale il riassorbimento è obbligatorio).

Quando l'assunzione di acqua è scarsa o acqua viene persa dall'organismo attraverso altre vie, il rene tende a conservare acqua producendo un volume ridotto di urina iper-osmotica rispetto al plasma; quando l'assunzione di acqua è elevata, il rene produce un elevato volume di urine ipo-osmotiche (in un soggetto normale l'osmolalità dell'urina può variare da 50 a 1200  $\text{mOsm/KgH}_2\text{O}$ , mentre il suo volume da 0,5 a 18 l/die). Quando il bilancio idrico è alterato, si modifica anche l'osmolalità dei liquidi corporei.

L'acqua si muove rapidamente tra i diversi compartimenti liquidi dell'organismo: il movimento di  $\text{H}_2\text{O}$  attraverso la parete capillare dipende dalle forze di Starling (pressione idrostatica e pressione colloidale-osmotica), il movimento di  $\text{H}_2\text{O}$  attraverso le membrane cellulari dipende dalla differenza di osmolalità tra LIC e LEC (data la grande permeabilità delle membrane cellulari all' $\text{H}_2\text{O}$ , variazioni di osmolalità del LEC o del LIC comportano rapido movimento di  $\text{H}_2\text{O}$  tra i due compartimenti che, con l'eccezione di brevi periodi transitori, permette l'equilibrio osmotico tra LEC e LIC).

La composizione dei compartimenti liquidi regola gli scambi di acqua e soluti; tra il plasma e il liquido interstiziale (LEC) non ci sono grosse differenze, mentre ci sono tra LEC (in cui c'è molto  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ ) e LIC (in cui c'è molto  $\text{K}^+$ ), ma se si considera il totale di soluti i valori tra i tre compartimenti è pressoché uguale (300  $\text{mOsm}$ ) come pure l'osmolarità (280/300  $\text{mOsm/l}$ : nel LEC determinata per il 90% da ioni  $\text{Na}^+$   $\text{Cl}^-$ , nel LIC per il 50% da ioni  $\text{K}^+$ ) e la pressione osmotica (5420 mmHg  $\rightarrow$  la  $\pi_c$  (28 mmHg), determinata dalle proteine che non diffondono attraverso la parete capillare, è solo un duecentesimo della totale, ma è fondamentale per gli scambi con l'interstizio).

Effetto sul volume cellulare di soluzioni con tonicità diverse: tutti gli scambi di acqua con l'ambiente esterno (infusione endovenosa, assunzione e perdita attraverso l'apparato gastroenterico) avvengono attraverso il LEC (con cui il LIC si mette in equilibrio).

L'introduzione di soluzioni iso-, ipo- o iper-osmotiche comporta solo variazioni di volume del LIC e del LEC, perché l'eventuale differenza di osmolalità tra LIC e LEC viene bilanciata rapidamente dal movimento di acqua (la membrana cellulare è molto permeabile all'acqua e quasi totalmente impermeabile a molti soluti).

Considerando una cellula in soluzione isotonica (280  $\text{mOsm/l}$ ) non c'è alcun movimento di  $\text{H}_2\text{O}$  tra LEC e LIC (il glucosio al 5% o il NaCl allo 0,9% sono soluzioni fisiologiche); nella

soluzione ipotonica il tentativo di bilanciare l'osmolarità tramite il movimento di H<sub>2</sub>O fa sì che la cellula si rigonfi; nella soluzione ipertonica l'H<sub>2</sub>O esce dalla cellula per bilanciare l'osmolarità raggrinzendosi.

Metodo per la valutazione delle variazioni di volume (LEC e LIC) quando si aggiungono soluzioni a diversa osmolarità: tenendo conto che  $C = Q/V \rightarrow V = Q/C$ ; si valuta la quantità totale di osmoli presenti (Q totale di LEC e LIC) e il volume totale (V: ad es. tramite la conoscenza del peso corporeo); si valuta l'osmolarità globale che è data dal rapporto delle osmoli totali sul volume totale ( $C = Q/V$ ); si divide la quantità di osmoli presenti in ciascun compartimento per l'osmolarità globale ( $V = Q/C$ ).

Distribuzione normale: 42 l (14 LEC, 28 LIC) con un'osmolarità (C) di 280 mOsm/l  $\rightarrow C_{LEC} = 3920$  mOsm,  $C_{LIC} = 7840$  mOsm  $\rightarrow C_{tot} = 11760$  mOsm.

Es. partendo da una condizione (per semplificare) in cui si ha un volume totale (V) di 6 l di cui 2 l LEC e 4 l LIC con un'osmolarità (C) di 200 mOsm/l  $\rightarrow Q_{tot} = 1200$  mOsm,  $Q_{LEC} = 400$  mOsm e  $Q_{LIC} = 800$  mOsm: • se si aggiungono 2 l di una soluzione iso-osmotica ( $\rightarrow 200$  mOsm/l  $\rightarrow 400$  mOsm)  $\rightarrow \uparrow V_{tot}$  (8 l) e le moli (1600 mOsm)  $\rightarrow C_{tot}$  rimane 200 mOsm/l  $\rightarrow C_{LEC}$  e  $C_{LIC}$  rimangono 200 mOsm, ma le osmoli nel LEC sono aumentate ( $Q_{LEC} = 800$  mOsm; perché tutto ciò che si introduce finisce nel LEC)  $\rightarrow \uparrow V_{LEC}$  (800 mOsm/200 mOsm/l = 4 l); • se si aggiungono 2 l di una soluzione ipo-osmotica (40 mOsm/l  $\rightarrow 80$  mOsm)  $\rightarrow \uparrow V_{tot}$  (8 l) e le moli (1280 mOsm)  $\rightarrow \downarrow C_{tot}$  (160 mOsm/l)  $\rightarrow \downarrow C_{LEC}$  e  $C_{LIC}$  (160 mOsm/l) e  $\uparrow Q_{LEC}$  (480 mOsm)  $\rightarrow \uparrow V_{LEC}$  (3 l) e  $\uparrow V_{LIC}$  (5 l); • se si aggiungono 2 l di una soluzione iper-osmotica ( $\rightarrow 400$  mOsm/l  $\rightarrow 800$  mOsm)  $\rightarrow \uparrow V_{tot}$  (8 l) e  $\downarrow$  le moli (2000 mOsm)  $\rightarrow \uparrow C_{tot}$  (250 mOsm/l)  $\rightarrow \uparrow C_{LEC}$  e  $C_{LIC}$  (250 mOsm/l) e  $\uparrow Q_{LEC}$  (1200 mOsm)  $\rightarrow \uparrow V_{LEC}$  (4,8 l) e  $\downarrow V_{LIC}$  (3,2 l).

$\rightarrow$  Se aumenta l'osmolarità dei liquidi corporei di un paziente da 280 a 320 mOsm/l calcolo la Q (13440 mOsm) e determino il V necessario affinché C torni normale (per diluire; 48 l); quindi introduco il liquido che serve per raggiungere tale volume (6 l che si distribuiscono 2 nel LEC e 4 nel LIC).

Alterazioni del bilancio idrico sono in genere conseguenza di squilibri nell'introduzione ed escrezione di acqua ed elettroliti: disidratazione isotonica (perdita di H<sub>2</sub>O e soluti  $\rightarrow \downarrow$  volumi, ma rimane invariata l'osmolarità: sudorazione intensa, vomito, diarrea, diuretici)  $\rightarrow \downarrow$  LEC  $\rightarrow \downarrow$  volemia  $\rightarrow \downarrow$  collasso cardiocircolatorio; disidratazione ipertonica (perdita di sola H<sub>2</sub>O  $\rightarrow$  aumento perspirazione insensibilis nella febbre, ipertermia, iperventilazione)  $\rightarrow \downarrow$  LIC (raggrinzimento cellulare); disidratazione ipotonica (perdita di soluti)  $\rightarrow \uparrow$  LIC (rigonfiamento cellulare: es. *edema cerebrale*); iperidratazione isotonica ( $\uparrow$  assunzione di H<sub>2</sub>O e soluti o  $\downarrow$  diuresi)  $\rightarrow \uparrow$  LEC  $\rightarrow \uparrow$  volemia (*edema*); iperidratazione ipertonica ( $\uparrow$  ingestione di soluti: es. acqua di mare)  $\rightarrow \downarrow$  LIC e  $\uparrow$  LEC  $\rightarrow \uparrow$  diuresi  $\rightarrow \downarrow$  volemia (collasso cardiocircolatorio); iperidratazione ipotonica ( $\uparrow$  assunzione acqua)  $\rightarrow \uparrow$  LIC (es. *edema cerebrale*)

### Bilancio idrico-salino

Il controllo dell'osmolalità ( $\approx 300$  mOsm/KgH<sub>2</sub>O) e del volume del LEC dipende dalla capacità del rene di eliminare o trattenere acqua, indipendentemente dai soluti (principalmente NaCl). In caso di ipo-osmolalità del LEC (eccesso di acqua), il rene elimina l'acqua in eccesso: riassorbimento soluti  $>$  riassorbimento acqua  $\rightarrow$  urina diluita (ipo-osmotica, fino a 50 mOsm/KgH<sub>2</sub>O). In caso di iper-osmolalità del LEC (carenza di acqua), il rene elimina meno acqua: riassorbimento acqua  $>$  riassorbimento soluti  $\rightarrow$  urina concentrata (iper-osmotica, fino a 1200 mOsm/KgH<sub>2</sub>O).

Il rene per equilibrare queste situazioni legate all'ingestione di liquidi impiega  $\approx 30$  min.

La massima capacità di concentrazione dell'urina stabilisce il **volume minimo di urina** che deve essere escreto per poter eliminare dall'organismo i prodotti di scarto del metabolismo: la quantità di soluti da eliminare è  $\approx 600$  mOsm/die; la concentrazione massima dell'urina è  $\approx 1200$  mOsm/KgH<sub>2</sub>O  $\rightarrow$  il volume minimo di urina che può essere eliminato giornalmente (**volume obbligatorio**):  $(600 \text{ mOsm/die}) / (1200 \text{ mOsm/l}) = 0,5$  l/die.

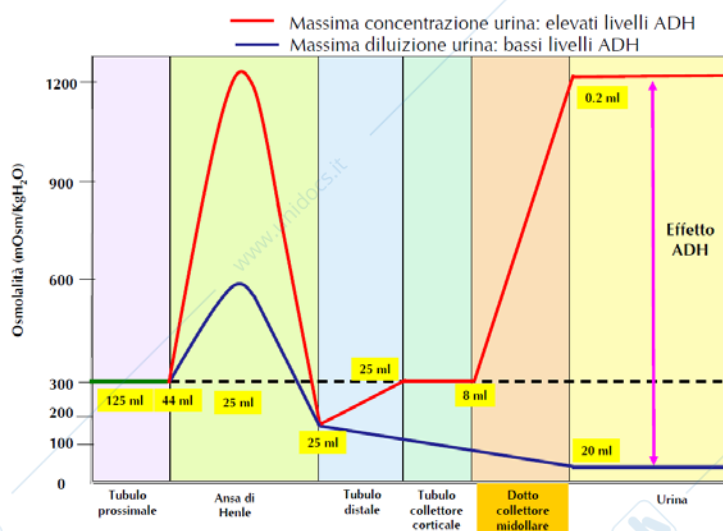
In un soggetto normale l'osmolalità dell'urina può variare da 50 a 1200 mOsm/KgH<sub>2</sub>O mentre il suo volume può variare da 0,5 a 18 l/die.

La **clearance osmolare** (clearance di tutti i soluti) è il volume di plasma completamente depurato dai soluti osmoticamente attivi nell'unità di tempo:  $C_{osm} = (U_{osm} \cdot V_u) / P_{osm} = (600 \text{ mOsm/KgH}_2\text{O} \cdot 1 \text{ l/die}) / 300 \text{ mOsm/KgH}_2\text{O} = 2$  l/die; se  $U_{osm} = P_{osm} \rightarrow C_{osm} = V_u$  (1 l/die); se  $U_{osm} > / < P_{osm} \rightarrow C_{osm} > / < V_u$  ( $> / < 1$  l/die).

Poiché il rene può trattare separatamente i soluti e l'acqua possiamo parlare anche di una **clearance dell'H<sub>2</sub>O libera** (senza soluti) che è il volume di plasma depurato dall'acqua nell'unità di tempo e si ottiene facendo:  $C_{H_2O} = V_u - C_{osm}$ ; se è positiva  $\rightarrow V_u > C_{osm}$  (escrezione H<sub>2</sub>O in eccesso  $\rightarrow$  urine ipo-osmotiche), se è negativa  $\rightarrow V_u < C_{osm}$  (escrezione soluti in eccesso  $\rightarrow$  urine iper-osmotiche).

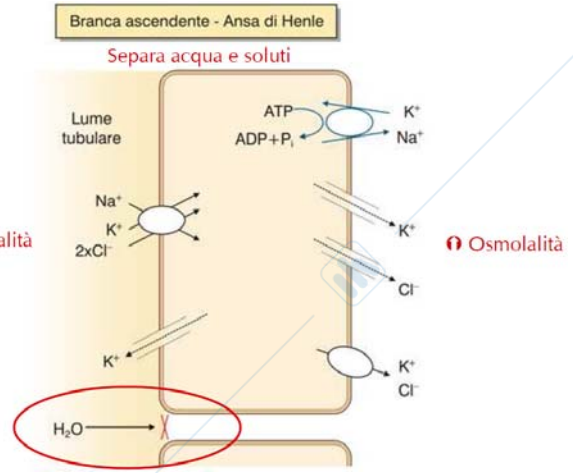
Per permettere la concentrazione urinaria è necessario che il rene crei un'**iper-osmolarità** nell'interstizio midollare (l'osmolarità cresce verso la papilla) al fine di fornire il gradiente osmotico necessario per il riassorbimento di H<sub>2</sub>O e, nel contempo, è necessario che possa agire l'**ADH** per regolare la permeabilità dei tubuli  $\rightarrow$  modula il riassorbimento di H<sub>2</sub>O secondo le esigenze;  $\rightarrow$  elemento chiave nella formazione di urina concentrata è il transito, attraverso l'interstizio midollare iper-osmotico, di un tubulo (**dotto collettore**) la cui permeabilità all'acqua può essere regolata (ADH); il fluido tubulare si mette in equilibrio con l'interstizio iperosmotico, portando alla concentrazione dell'urina.

Il tubulo prossimale opera un riassorbimento ( $\downarrow V$ ) bilanciato di soluti e H<sub>2</sub>O  $\rightarrow$  l'osmolarità non varia; in condizione di elevati livelli di ADH lungo la branca discendente dell'ansa di Henle (molto sviluppata nei nefroni iuxtamidollari) la concentrazione cresce molto e lungo l'ascendente si riduce fino a diventare iposmotica rispetto al plasma (gli animali d'acqua dolce hanno reni che non presentano l'ansa di Henle, mentre gli animali desertici presentano un'ansa di Henle lunghe 4 volte quelle umane in proporzione); nel tubulo distale l'osmolarità riaumenta, non varia nel tubulo collettore corticale, ma aumenta moltissimo nel dotto collettore midollare; in condizione di bassi livelli di ADH la variazione di osmolarità nell'ansa di Henle è minore e poi diminuisce progressivamente.



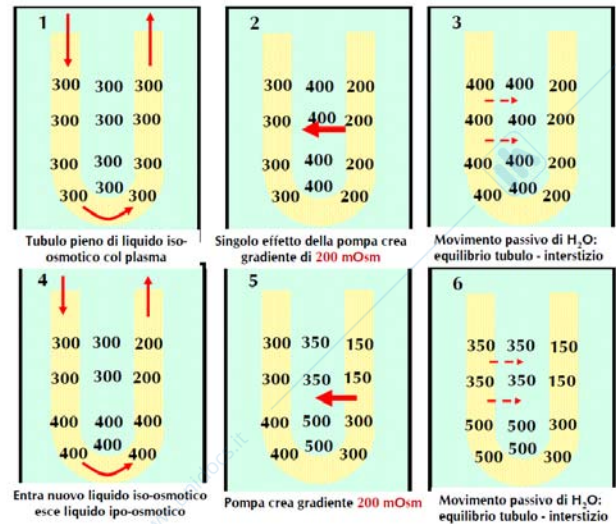
L'iper-osmolarità della midollare è creata e mantenuta dal **meccanismo di moltiplicazione controcorrente** ("controcorrente" perché la preurina scende e risale), dipendente dall'organizzazione anatomica dell'ansa di Henle (nefroni iuxtamidollari) e dei vasa recta (i capillari peritubulari della midollare renale), che permette la separazione tra soluti e acqua.

Condizioni che permettono l'iperosmolalità nella midollare: • branca ascendente ansa di Henle (impermeabile all'acqua): riassorbimento di soluti (soprattutto NaCl) passivo (segmento sottile) e attivo per simporto  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  (NKCC: nella membrana luminale; → il segmento spesso è diluente → ↓ osmolarità nel lume tubulare e ↑ nell'interstizio); • branca discendente ansa di Henle (molto permeabile all'acqua, poco ad urea e NaCl): riassorbimento acqua; • tubulo distale e dotto collettore corticale (impermeabili all'acqua in assenza di ADH): riassorbimento attivo NaCl; • dotto collettore midollare interna (poco permeabile a acqua e urea in assenza di ADH): riassorbimento attivo NaCl.

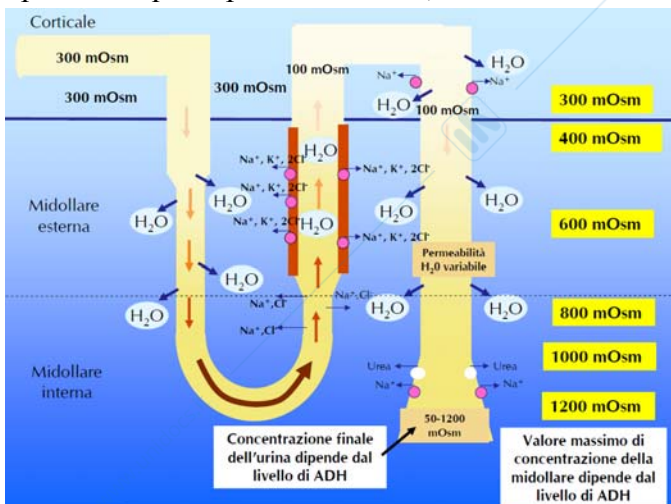


**Meccanismo di moltiplicazione controcorrente**

Partendo da una condizione statica per arrivare a quella dinamica: la pompa  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ , localizzata nella branca ascendente dell'ansa di Henle comincia a riassorbire soluti che non possono essere seguiti dall' $\text{H}_2\text{O}$  → ↓ osmolarità nella branca ascendente e ↑ nella midollare → richiama  $\text{H}_2\text{O}$  dalla branca discendente che è permeabile → tende ad equilibrare l'osmolarità tra branca discendente ed interstizio (in cui l'osmolarità non varia perché continua ad arrivare soluto dalla branca ascendente); nella branca discendente continua ad entrare filtrato che ha l'osmolarità del tubulo prossimale (300 mOsm) e che spinge in basso il liquido iperosmotico e tende a mettersi in equilibrio con la midollare; la pompa ricrea un gradiente di 200 mOsm → nella parte più profonda della midollare, in corrispondenza della quale è stato spinto il liquido più concentrato, l'osmolarità è maggiore che in quella più superficiale → la



branca discendente cede  $\text{H}_2\text{O}$  per equilibrare l'osmolarità con la midollare (la cui osmolarità non diminuisce); il ciclo si ripete finché non abbiamo la condizione per cui: il liquido in entrata nell'ansa discendente ha un'osmolarità di 300 mOsm e scendendo questo valore aumenta fino a 1200 mOsm per poi diminuire progressivamente nel tubulo ascendente fino a diventare iposmotico. Grazie al ripetersi del ciclo, il flusso controcorrente nei tratti ascendente e discendente moltiplica (**moltiplicazione**



**controcorrente**) il gradiente osmotico tra tratto ascendente e discendente e porta ad un gradiente osmotico crescente nell'interstizio.

Il sistema raggiunge l'equilibrio quando la tendenza alla dissipazione passiva del gradiente nell'interstizio (soluti verso la corticale,  $H_2O$  verso la midollare) controbilancia il meccanismo di moltiplicazione controcorrente.

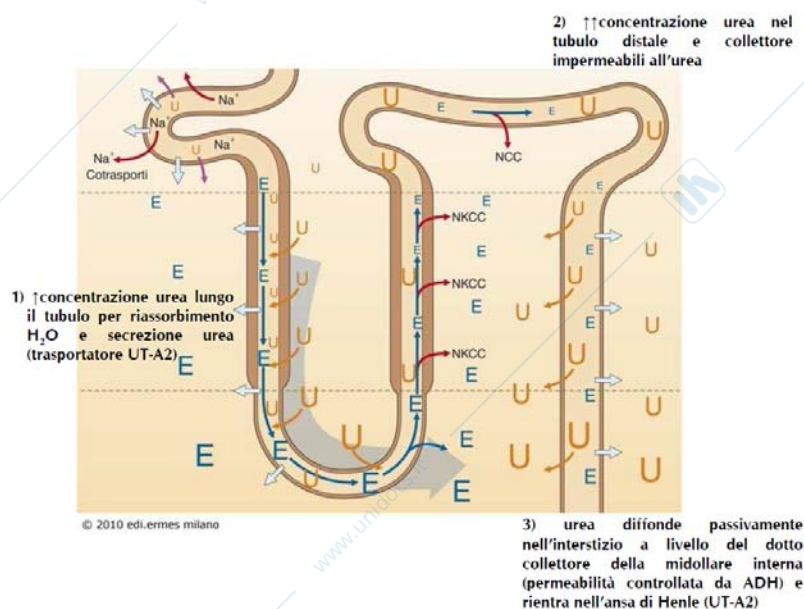
La massima concentrazione nell'interstizio (1200 mOsm/Kg $H_2O$ ) dipende dall'ADH che, oltre ad aumentare la permeabilità all' $H_2O$  nel tubulo collettore, influenza il riassorbimento di NaCl ed urea.

**Urea:** nella situazione in cui l'organismo ha grande necessità di riassorbire acqua (urina concentrata), sotto l'azione dell'ADH, il 50% dell'iperosmolarità della midollare ( $\rightarrow$  600 su 1200 mOsm) è dovuta all'urea (50% a NaCl).

A differenza del NaCl, l'urea è riassorbita passivamente e quando manca acqua (ovvero  $\uparrow$  ADH) viene riassorbita in grandi quantità poiché l'ADH agisce sul dotto collettore midollare aumentando la permeabilità per l'urea.

Se si fa una dieta ipoproteica  $\rightarrow$   $\downarrow$  concentrazione d'urea  $\rightarrow$   $\downarrow$  capacità di concentrare l'urina perché si ha una minor capacità di riassorbire  $H_2O$  (rischio in condizioni di disidratazione).

L'urea, nel tubulo prossimale, subisce un riassorbimento passivo che riguarda il 50% di quella filtrata; nella branca discendente dell'ansa di Henle, impermeabile all'urea, la concentrazione di urea  $\uparrow$  per riassorbimento di  $H_2O$  e secrezione di urea stessa (trasporto passivo, ma guidato dai trasportatori UT-A2)  $\rightarrow$  meccanismo importante nel ridurre il riassorbimento di  $H_2O$  poiché si impedisce un'eccessiva diluizione del gradiente osmotico. Il tubulo



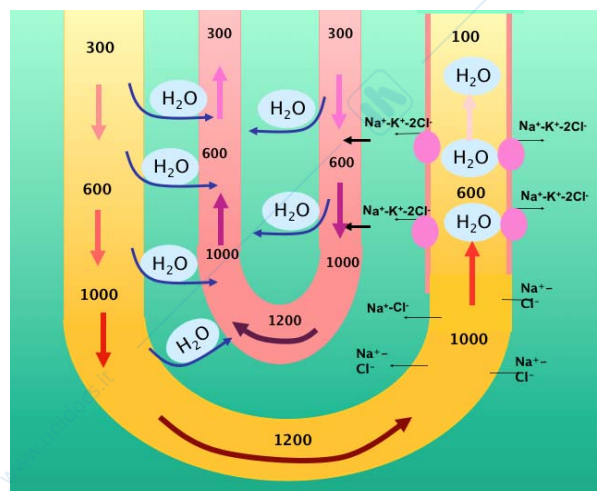
distale e il dotto collettore della midollare esterna sono impermeabili all'urea che si concentra progressivamente in seguito al riassorbimento di  $H_2O$  (controllato da ADH)  $\rightarrow$  nel dotto collettore della midollare interna arriva un'alta concentrazione di urea e se agisce ADH (che qui  $\uparrow$  permeabilità ad  $H_2O$  ed urea) l'urea viene qui riassorbita (per il 60%, di cui: il 10% va nel sangue e il 50% resta nell'interstizio: importante per incrementare la concentrazione della midollare). L'urea è però un catabolita che va eliminato  $\rightarrow$  viene recuperata dall'ansa: solo un 10% tornerà in circolo. Il ricircolo dell'urea è importante perché permette di incrementare la concentrazione della midollare e perché permette, grazie alla riscrezione che avviene nel tubulo, una progressiva concentrazione che ne permette l'eliminazione con l'urina.

Quando il tubulo è permeabile non è osmoticamente attiva poiché, potendosi muovere lei stessa non richiama acqua.

Tra la forza osmotica dell'urea nel dotto, quando questo è impermeabile, e quella del NaCl nella midollare quest'ultima è più potente  $\rightarrow$  prevale l'effetto del gradiente del NaCl.

**Vasa recta:** quando si crea questa iperosmolarità nella midollare c'è qualcosa che evita la dissipazione del gradiente per spostamento di soluti e  $H_2O$  tra le varie parti della midollare o dal sangue che vi scorre. I vasa recta hanno una forma a forcina, come le anse di Henle, e contribuiscono al mantenimento dell'iperosmolarità della midollare (non alla creazione) perché: 1) il flusso è molto basso (2% del FER  $\rightarrow$  bassa velocità di flusso; se  $\uparrow$  il flusso, ad es. per vasodilatazione farmacologica, si tende a dissipare il gradiente), 2) i vasa recta funzionano da scambiatori controcorrente (tra le due parti del vaso e rispetto al flusso dell'urina) e 3) l'elevata  $\pi_c$  dei vasa recta conferisce notevole capacità di richiamare acqua dall'interstizio.

Se avessi un capillare a decorso rettilineo, in una midollare più concentrata dall'alto in basso, ci sarebbe una dissipazione di gradiente perché il sangue, a causa del gradiente osmotico, acquisterebbe soluti e rilascierebbe  $H_2O$ . Invece, grazie al decorso controcorrente, nella parte discendente perde  $H_2O$  (accumulo soluti), e nella parte ascendente cede soluti e richiama  $H_2O$   $\rightarrow$  i vasa recta scorrono con lo stesso decorso dell'ansa di Henle: i soluti persi dalla branca ascendente entrano nel vaso, che ha un flusso discendente (il sangue si concentra); quando il vaso risale è in rapporto con la branca discendente che ha concentrazione più bassa  $\rightarrow$  il sangue riprende i soluti e riacquista  $H_2O$ .



$\rightarrow$  Grazie a questi meccanismi, troviamo una pre-urina iso-osmotica col plasma nel tubulo prossimale, una preurina che si concentra nella branca discendente dell'ansa di Henle (valore diverso a seconda del livello di ADH poiché se alto l'osmolarità dipende anche dall'urea riassorbita, altrimenti solo dal NaCl), si diluisce nella branca ascendente dell'ansa di Henle e, successivamente, se c'è ADH riassorbiamo  $H_2O$  (urina concentrata), altrimenti l'urina è diluita (volumi fino a 18/20 l/die). Nel *diabete insipido*, in cui per problemi centrali non viene prodotto ADH (natura neurogena), o in cui il rene non risponde all'ADH (natura nefrogena), il paziente elimina continuamente volumi enormi di urina altamente diluita.

**ADH:** è prodotto a livello dell'ipotalamo e secreto dalla neuroipofisi, dove ci sono osmocettori che rispondono a variazioni dell'osmolarità del LEC: se il LEC diventa iperosmotico  $\rightarrow$  gli osmocettori ipotalamici risentono di questa variazione e scatenano reazioni compensatorie a feedback (rispondono solo a soluti osmoticamente efficaci presenti nel plasma, ovvero che non possono attraversare le membrane  $\rightarrow$  l'urea non è efficace).

Gli osmocettori sono localizzati a livello del pavimento del III ventricolo e mandano segnali all'ipotalamo anteriore (nuclei sopraottico e paraventricolare) che produce il neuro-ormone ADH (che transita negli assoni fino alla neuroipofisi da cui va nel plasma). L'ADH va ad agire a livello dei dotti renali aumentando la permeabilità all' $H_2O$ , ma anche la permeabilità all'urea nel dotto collettore, e favorisce il riassorbimento di NaCl dalla branca ascendente dell'ansa di Henle, nel tubulo distale e nel dotto collettore.

Gli **osmocettori ipotalamici** sono cellule che risentono di variazioni di osmolarità del plasma. Sono in rapporto sinaptico con i neuroni del nucleo sopraottico e paraventricolare. Se c'è un iper-osmolarità plasmatica queste cellule perdono  $H_2O$  e raggrinziscono  $\rightarrow$  stimolo che varia la permeabilità di membrana  $\rightarrow$  si depolarizzano  $\rightarrow$  segnale eccitatorio che va a stimolare i neuroni che producono ADH, rilasciata nella neuroipofisi (questo meccanismo è controllato anche dai barocettori e dai volocettori). In caso di ipo-osmolarità  $\rightarrow$  la cellula si gonfia e

questo stiramento di membrana riduce la permeabilità di membrana → non si ha depolarizzazione → ↓ produzione di ADH.

L'ADH arriva col sangue al rene, agisce sulle cellule tubulari attraverso recettori specifici (V2) associati a proteine  $G_s$  → formazione di cAMP → attivazione PKA → fosforilazione di proteine coinvolte nel traffico delle vescicole contenenti **acquaporine** (tipo 2) → esocitosi e formazione di canali per l'acqua.

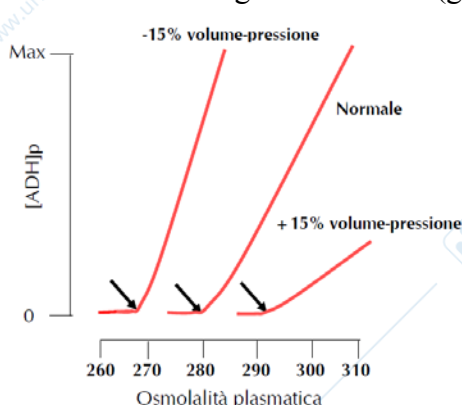
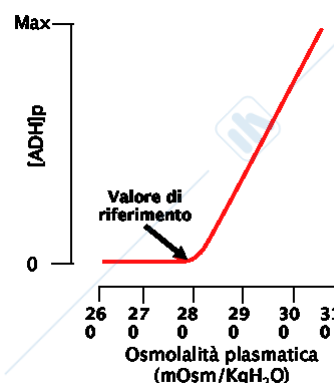
L'ADH ha un'azione acuta a breve termine legata alla fusione delle vescicole con la membrana apicale (↑ canali per l'acqua) e una condizione cronica a lungo termine che porta ad un incremento della trascrizione del gene per l'acquaporina-2 → ↑ espressione (favorendo l'escrezione di urine a massima concentrazione).

L'ADH, attraverso la cascata cAMP → PKA, aumenta la permeabilità all'urea della membrana apicale delle cellule della porzione terminale del dotto collettore della midollare interna, determinando fosforilazione del trasportatore per l'urea UT-A1 e forse UT-A3 (regolazione a breve termine). L'ADH determina inoltre un aumento dei trasportatori UT-A1 in caso di prolungata deprivazione di acqua e riduzione in caso di carico idrico aumentato (regolazione a lungo termine).

L'ADH stimola il riassorbimento di NaCl nel tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle, nel tubulo distale e nel dotto collettore, aumentando i trasportatori del sodio: simporto  $Na^+-K^+-2Cl^-$  (ansa di Henle), simporto  $Na^+-Cl^-$  (tubulo distale) e canale epiteliale del  $Na^+$  ("ENaC", tubulo distale e dotto collettore).

La produzione di ADH inizia quando l'osmolarità si muove dal **valore soglia** di 280/300 mOsm/KgH<sub>2</sub>O (varia da individuo ad individuo ed è determinato geneticamente). Una minima variazione rispetto al valore normale incrementa enormemente la produzione di ADH. Il valore di riferimento può essere modificato da variazioni del volume ematico e della  $P_a$  (la gravidanza si associa ad una sua diminuzione).

L'aumento di osmolarità, registrato dagli osmocettori ipotalamici, è lo stimolo principale che modula la produzione di ADH, seguito dall'ipovolemia (↓ LEC) e l'ipotensione (↓  $P_a$ ), registrate da volocettori cardiaci e barocettori (connessi con l'ipotalamo). Per incrementare la produzione di ADH è sufficiente una variazione di osmolarità dell'1%, mentre serve una diminuzione di volemia o  $P_a$  del 5-10% → volocettori e barocettori sono meno sensibili degli osmocettori (gli stimoli si possono sommare).



Le variazioni di volemia e di  $P_a$  influenzano la risposta alle variazioni di osmolarità, spostando il valore di riferimento e la pendenza della curva: in caso di ipovolemia o grave ipotensione devo riassorbire H<sub>2</sub>O → ↓ osmolarità del LEC → ↓ stimolo per l'ADH, ma è una situazione di emergenza → non ci si può permettere di non produrre ADH nonostante l'ipo-osmolarità dato che non c'è una sufficiente volemia. Se ↑  $P_a$  o LEC, anche se ho iperosmolarità la curva ADH diventa meno pendente e si sposta a destra, visto che dobbiamo preferibilmente eliminare liquidi.

### Meccanismo della sete

La maggior parte degli stimoli che provocano secrezione di ADH stimolano anche la sete attivando il **centro della sete** (parete antero-ventrale del terzo ventricolo, area AV3V): iperosmolarità del LEC (stimolazione neuroni centro sete), ↓  $P_a$  e ↓ volemia (segnali nervosi da

volò- e barocettori), angiotensina II (agisce sul centro della sete), secchezza del cavo orale e delle mucose esofagee (indotta dall'iper-osmolarità).

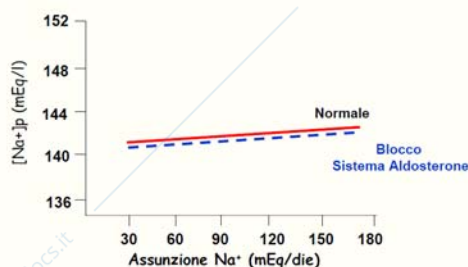
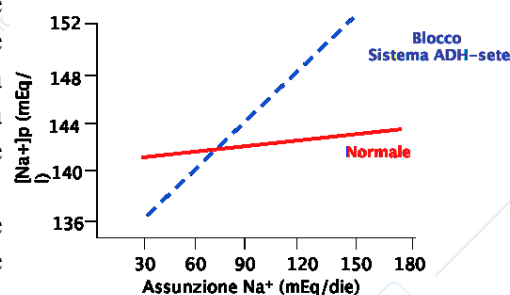
La sete è scatenata ad un valore di osmolarità (**soglia della sete**) che è superiore alla soglia per la produzione dell'ADH → se c'è iper-osmolarità del LEC prima produciamo ADH e successivamente, quando la concentrazione plasmatica di NaCl è aumentata almeno di 2 mEq/l rispetto al valore normale, viene indotta anche la sete (la sete è stimolata ad una osmolarità del LEC per la quale la secrezione di ADH è già massima).

Abbiamo una grande capacità di parametrare l'ingestione di liquido → prima che l'acqua arrivi a diluire i liquidi (30-60 min) sappiamo se è sufficiente (altrimenti continueremo a bere per quei 30-60 min) → il senso della sete riesce a ridursi prima che l'acqua abbia effettivamente diluito il LEC.

Il **meccanismo osmocettori-ADH-sete** controlla finemente la concentrazione plasmatica di  $\text{Na}^+$  e l'osmolarità del LEC: normalmente la concentrazione plasmatica del  $\text{Na}^+$  (**natremia**) è 140 mEq/l e in condizioni normali al variare dell'assunzione di  $\text{Na}^+$  la natremia rimane pressoché costante → l'introduzione progressiva di  $\text{Na}^+$  modifica transitoriamente l'osmolarità del LEC, scatenando una risposta finalizzata a trattenere liquidi per riportare l'osmolarità alla norma.

In assenza del sistema a feedback ADH-sete non c'è controllo della concentrazione del  $\text{Na}^+$  extracellulare e quindi dell'osmolarità del LEC.

L'aumentato riassorbimento di  $\text{Na}^+$  indotto dall'aldosterone non ha effetti sulla concentrazione di  $\text{Na}^+$  nel LEC, perché contemporaneamente viene stimolato il riassorbimento di  $\text{H}_2\text{O}$  → se il meccanismo ADH-sete è funzionante, la tendenza all'aumento della concentrazione plasmatica di  $\text{Na}^+$  è compensata dall'aumentato riassorbimento ed ingestione di  $\text{H}_2\text{O}$  → mentre il meccanismo ADH-sete è fondamentale per mantenere l'osmolarità del LEC, la mancanza dell'aldosterone non incide sulla variazione della concentrazione del  $\text{Na}^+$  nel LEC (molto più importante nella secrezione del  $\text{K}^+$ ).



### Bilancio del $\text{Na}^+$

Il  $\text{Na}^+$  è l'elemento fondamentale per il controllo dell'osmolarità → sue variazioni cambiano l'intera osmolarità → importante per volemia e  $P_a$ .

Normalmente con la dieta si introducono quantità di  $\text{Na}^+$  ( $\approx 200$  mEq/l/die) nettamente superiori al fabbisogno giornaliero (20 mEq/l/die) → importante la sua escrezione urinaria.

Il desiderio di  $\text{Na}^+$  è avviato dalla regione AV3V stimolata da ipo-osmolarità del LEC, ↓ volemia e ↓  $P_a$  (meccanismo importante per gli erbivori che hanno una dieta iposodica). Nel *morbo di Addison* si ha la mancanza di aldosterone → non viene riassorbito  $\text{Na}^+$  → escreto con le urine (→ con liquidi associati) → alto desiderio di sale.

In seguito ad aumenti o riduzioni dell'apporto di  $\text{Na}^+$ , l'escrezione renale non riesce a bilanciare immediatamente l'assunzione → si genera un transitorio bilancio sodico positivo (assunzione > escrezione) o negativo (assunzione < escrezione), con conseguenti variazioni di volume del LEC (dato che se ↑ concentrazione del NaCl ↑ richiamo di  $\text{H}_2\text{O}$ ) cui corrispondono variazioni di peso corporeo (1 l di LEC = 1 Kg).

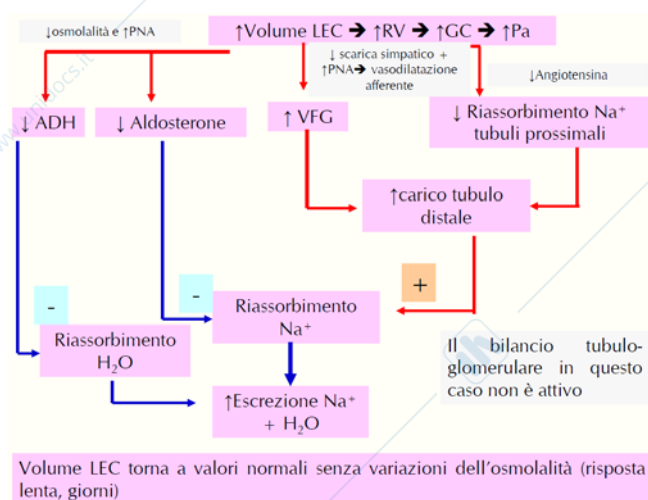
Es.  $\uparrow$  volume LEC  $\rightarrow$   $\uparrow$  volume urinario  $\rightarrow$  per non alterare osmolarità plasmatica, deve essere accompagnato da  $\uparrow$  escrezione di  $\text{Na}^+$   $\rightarrow$  il rene, controllando l'escrezione di  $\text{NaCl}$ , controlla il volume dei liquidi corporei.

La stimolazione dei volocettori e dei barocettori conseguente a variazioni della volemia ( $\uparrow$  per dieta ipersodica e  $\downarrow$  per dieta iposodica o emorragia) determina aggiustamenti dell'escrezione renale di  $\text{Na}^+$ .

Carico escreto  $\text{Na}^+$  = carico filtrato ( $\text{VFG} \cdot \text{ANP}_+$ ) - carico riassorbito; il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  nel tubulo prossimale (obbligatorio) è tempo-gradiente dipendente associato a co-trasporti (glucosio, aminoacidi) e contro-trasporti ( $\text{H}^+$ ) ed è controllato dal bilancio glomerulo-tubulare in presenza di variazioni della VFG. Il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  nel nefrone distale (facoltativo) avviene in scambio con il  $\text{K}^+$  ed è regolato dall'aldosterone ( $\uparrow$  riassorbimento  $\text{Na}^+$  e secrezione  $\text{K}^+$ ; se  $\uparrow$  riassorbimento  $\text{Na}^+$   $\rightarrow$   $\uparrow$  riassorbimento  $\text{H}_2\text{O}$ ) e dal peptide natriuretico atriale ( $\text{ANP}$ :  $\downarrow$  riassorbimento  $\text{Na}^+$  e secrezione  $\text{K}^+$ ).

Fattori che influenzano il riassorbimento di  $\text{Na}^+$ : • **simpatico**: vasocostrizione  $\rightarrow$   $\downarrow$  VFG,  $\uparrow$  riassorbimento,  $\uparrow$  renina-angiotensina-aldosterone  $\rightarrow$   $\uparrow$  riassorbimento  $\text{Na}^+$  (emorragia); • **angiotensina II**: stimola la vasocostrizione dell'arteriola efferente ( $\rightarrow$   $\uparrow$  riassorbimento tubulare perché diminuisce  $P_c$ ), stimola la produzione di aldosterone e stimola il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  agendo direttamente sulle cellule del tubulo prossimale dove è localizzato il recettore AT-1 che induce l'inserimento delle pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  nella membrana baso-laterale e l'attivazione dello scambiatore  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  della membrana luminale; • **aldosterone**:  $\uparrow$  riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e secrezione di  $\text{K}^+$  e  $\uparrow$  espressione ed attività delle pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ; • **ADH**: controlla la diuresi per effetti osmotici; il volume di liquido trattenuto non aumenta molto per gli effetti sulla  $P_a$  che, stimolando la diuresi, determina deplezione di  $\text{Na}^+$ ; • **ANP**: è prodotto dai miociti atriali in seguito ad  $\uparrow$  della volemia (recettori sensibili allo stiramento meccanico):  $\uparrow$  VFG (dilatazione arteriola afferente e costrizione arteriola efferente), inibisce la secrezione di renina, inibisce la produzione di aldosterone direttamente e indirettamente (inibendo la angiotensina), inibisce il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  a livello del dotto collettore ( $\uparrow$  cGMP  $\rightarrow$  inibisce canali al  $\text{Na}^+$  e al  $\text{K}^+$ ) e inibisce la secrezione di ADH ( $\rightarrow$  inibisce la sua azione a livello del tubulo collettore).

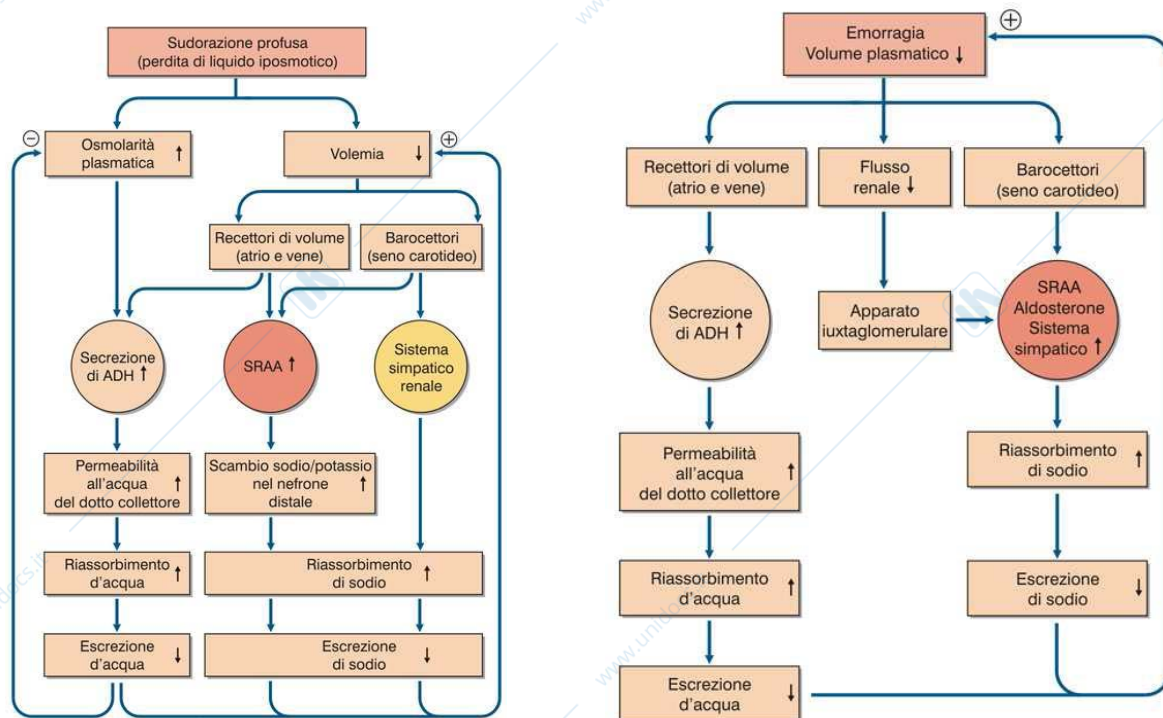
Ndr. il sistema ADH-sete (vd.) è responsabile della regolazione dell'osmolarità del  $\text{Na}^+$ .



• Ingestione acqua  $\rightarrow$   $\uparrow$  volemia e  $\downarrow$  osmolarità plasmatica  $\rightarrow$   $\downarrow$  secrezione dell'ADH  $\rightarrow$   $\downarrow$  permeabilità del dotto collettore  $\rightarrow$   $\downarrow$  riassorbimento di acqua.

•  $\downarrow$  volemia e soluti (es. emorragia)  $\rightarrow$  i recettori di volume stimolano la secrezione di ADH ( $\rightarrow$   $\uparrow$  riassorbimento di acqua), la  $\downarrow$   $P_a$  stimola direttamente (apparato iuxtaglomerulare) e indirettamente (tramite i barocettori) il sistema renina-angiotensina (SRAA)  $\rightarrow$   $\uparrow$  riassorbimento dei soluti direttamente e indirettamente (tramite l'aldosterone).

• Sudorazione profusa  $\rightarrow$  perdita di liquido ipo-osmotico  $\rightarrow$   $\uparrow$  osmolarità plasmatica ( $\uparrow$  secrezione di ADH  $\rightarrow$   $\uparrow$  riassorbimento di acqua) e  $\downarrow$  volemia ( $\rightarrow$  barocettori ( $\rightarrow$  SRAA e sistema simpatico renale)  $\rightarrow$   $\uparrow$  riassorbimento di  $\text{Na}^+$ ;  $\rightarrow$  volocettori  $\rightarrow$   $\uparrow$  secrezione di ADH  $\rightarrow$   $\uparrow$  riassorbimento di acqua).



### Bilancio del K<sup>+</sup>

È l'elemento più rappresentato nel citoplasma ed è importante per regolare l'eccitabilità delle cellule. La concentrazione di potassio nel sangue/LEC (**kaliemia**) è 4,2 mEq/l e 140 mEq/l nel LIC. L'assunzione del K<sup>+</sup> con la dieta è ≈ 100 mEq/die che vanno eliminati: tramite il rene eliminiamo 92 mEq/die, con le feci 8 mEq/die.

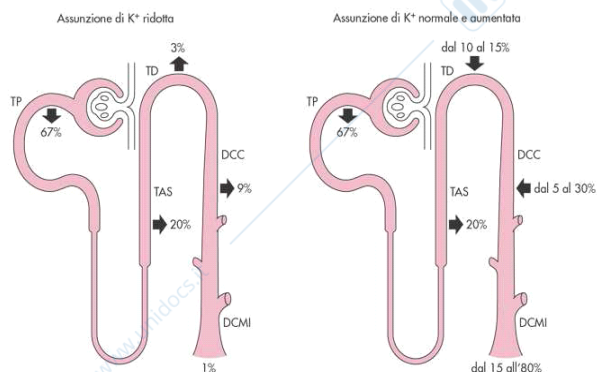
Variazioni dal valore normale di kaliemia causano problemi nella ripolarizzazione delle cellule cardiache: kaliemia > 5 mEq/l → iperkaliemia → intervallo PR prolungato, segmento ST depresso, onda T elevata, fibrillazione ventricolare; kaliemia < 3,5 mEq/l → ipokaliemia → segmento ST e onda T bassi e onda U (ripolarizzazione dei muscoli papillari) elevata.

Regolazione dei livelli di K<sup>+</sup>: se il potassio ingerito restasse nel LEC si avrebbero iperkaliemie in breve tempo poiché il rene, che bilancia totalmente le alterazioni, agisce lentamente (> 6 ore) → ciò è evitato dal **tamponamento cellulare**: il K<sup>+</sup> viene temporaneamente portato nelle cellule e successivamente eliminato attraverso il rene.

I fattori che stimolano il riassorbimento del K<sup>+</sup> nelle cellule agiscono stimolando le Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPasi; i fattori fisiologici, stimolati dall'iperkaliemia stessa, sono l'insulina, l'aldosterone e l'adrenalina (β<sub>2</sub>); i fattori fisiopatologici sono l'alcalosi (↑ pH) e l'ipo-osmolarità del LEC (↑ volume cellulare).

La mancanza di insulina o aldosterone o il blocco dei recettori β<sub>2</sub> causa l'uscita di K<sup>+</sup> dalle cellule e l'aumento nel LEC (→ iperkaliemia). Un fattore fisiologico iperkaliemizzante è l'adrenalina (recettori α) che dopo un esercizio fisico è importante per prevenire l'ipokaliemia.

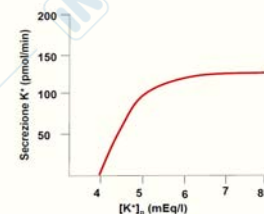
Fattori fisiopatologici sono l'acidosi (↓ pH), l'iperosmolarità del LEC (↓ volume cellulare), la lisi cellulare e l'esercizio muscolare (rilascio del K<sup>+</sup> durante la fase di ripolarizzazione del pda). Farmaci iperkaliemizzanti sono gli ACE inibitori, i diuretici (i cosiddetti "risparmiatori" di K<sup>+</sup>: evitano la secrezione e l'escrezione di K<sup>+</sup> con l'urina) e l'eparina.



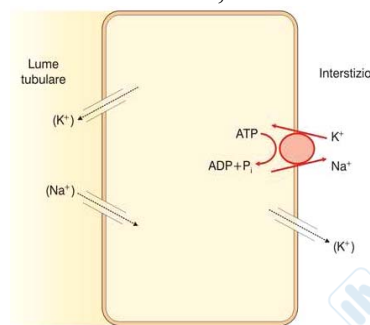
Funzione del rene nel bilancio del  $K^+$ : il mantenimento della kaliemia dipende dall'escrezione renale del  $K^+$  (92%) che deriva da 3 processi: la filtrazione del  $K^+$  ( $4,2 \cdot 180 = 756$  mEq/die), il riassorbimento (65% nel tubulo prossimale e 25-30% nella porzione spessa della branca ascendente dell'ansa di Henle tramite NKCC) e la secrezione (carico controllato nel tubulo distale e nel dotto collettore: 90% secreto dalle cellule principali ( $Na^+/K^+$ ), 10% riassorbito dalle cellule intercalari ( $H^+/K^+$ )).

Quando l'assunzione di  $K^+$  è nella norma lo ritroviamo nell'urina, se  $\uparrow$  ne  $\uparrow$  la secrezione (dal 15 all'80%), se  $\downarrow$  ne  $\downarrow$  la secrezione, ma se l'assunzione  $\downarrow$  molto  $\rightarrow$  nelle cellule intercalari c'è riassorbimento di  $K^+$  per mantenere i livelli normali.

Il più potente stimolatore della secrezione del  $K^+$  è proprio la sua concentrazione plasmatica: incremento rapido da valori normali fino a  $\approx 5$  mEq/l e poi si ha una secrezione costante  $\rightarrow$  se  $\uparrow$  ulteriormente nel plasma, si accumula e diventa letale.



Le cellule principali del tubulo distale e del dotto collettore sono le cellule implicate nella secrezione: la membrana luminale contiene canali per il  $K^+$  e per il  $Na^+$ , regolati dall'aldosterone; la membrana basale contiene la pompa  $Na^+/K^+$  che è necessaria per il mantenimento dei gradienti utili alla secrezione.



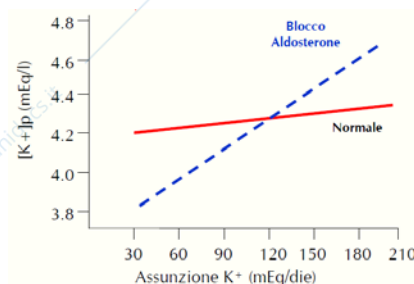
Il  $K^+$  può invece essere riassorbito dalle cellule intercalate mediante una  $H^+/K^+$  ATPasi posta sulla membrana apicale.

La kaliemia e l'aldosterone sono i principali regolatori fisiologici della secrezione di  $K^+$ : se  $\uparrow$  kaliemia stimola: • direttamente la pompa  $Na^+/K^+$  ATPasi  $\rightarrow \uparrow [K^+]$  intracellulare  $\rightarrow \uparrow$  uscita  $K^+$  attraverso la membrana apicale; • l'incremento della permeabilità dei canali della membrana apicale al  $K^+$ ; • la secrezione di aldosterone  $\rightarrow \uparrow$  numero di pompe  $Na^+/K^+$  ATPasi

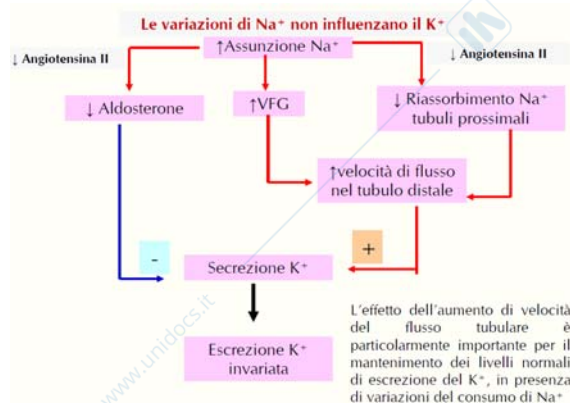
e permeabilità della membrana apicale (anche perché aumentano di numero i canali) al  $K^+$ ; • il flusso del liquido tubulare che stimola la secrezione di  $K^+$ .

La secrezione dell'aldosterone è inoltre aumentata dall'angiotensina II e ridotta dall'ANP ( $\rightarrow$  agisce contro il riassorbimento del  $Na^+$  e la secrezione del  $K^+$ ).

Se  $\uparrow$  assunzione  $K^+$   $\rightarrow \uparrow$  kaliemia  $\rightarrow \uparrow$  secrezione del  $K^+$  dal nefrone distale stimolata da un  $\uparrow$  dell'aldosterone  $\rightarrow$  mantenimento pressoché costante della kaliemia  $\rightarrow$  il sistema dell'aldosterone non è importante nel mantenimento della natriemia, ma fondamentale nel controllo della kaliemia.



La secrezione di  $K^+$  è influenzata dal flusso tubulare: se  $\uparrow$  flusso nel tubulo distale e dotto collettore (per  $\uparrow$  VFG,  $\uparrow$  consumo di  $Na^+$  o uso di diuretici)  $\rightarrow \uparrow$  secrezione  $K^+$   $\rightarrow$  mantiene normale l'escrezione di  $K^+$  compensando la  $\downarrow$  secrezione indotta da  $\downarrow$  aldosterone (in caso di aumentato apporto di  $Na^+$ ).



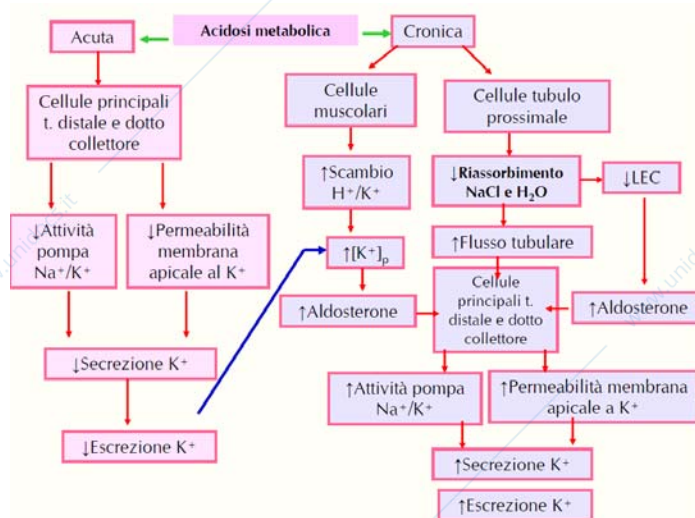
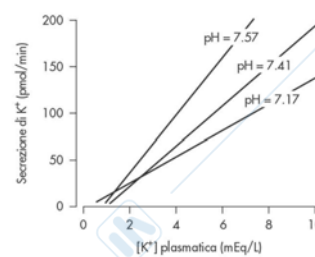
Ciò avviene grazie ad un sistema di rilevazione di velocità di flusso, costituito da un ciglio che si piega quando aumenta la velocità: • attiva canali per il  $Ca^{2+}$   $\rightarrow \uparrow Ca^{2+}$   $\rightarrow \uparrow$  permeabilità dei canali per il  $K^+$ ; •  $\uparrow$  permeabilità dei canali al  $Na^+$   $\rightarrow$  la cellula si depolarizza  $\rightarrow$  promuove la fuoriuscita dal  $K^+$ ; la pompa  $Na^+/K^+$  ribilancia la situazione.

Questi riassorbimenti di  $Ca^{2+}$  e  $Na^+$  sono

relativamente lievi → non influiscono più di tanto sul bilancio e quindi sono innocui fisiologicamente.

Lo schema della pagina precedente mostra come si possa avere un'escrezione di  $K^+$  invariata quando si associano due stimoli contrastanti avviati da un  $\uparrow$  dell'assunzione di  $Na^+$  ( $\downarrow$  aldosterone e  $\uparrow$  velocità di flusso).

La secrezione del  $K^+$  è modificata dall'equilibrio acido/base (il pH fisiologico è 7,4 nel sangue arterioso e 7,35 nel sangue venoso): nell'acidosi acuta  $\downarrow$  la secrezione di  $K^+$  (nell'alcalosi  $\uparrow$ )



perché  $\downarrow$  attività della pompa  $Na^+/K^+$  ATPasi e la permeabilità dei canali al  $K^+$ ; nell'acidosi cronica: meccanismi tampone dell'acidità aumentano l'ingresso di  $H^+$  nella cellula e quindi la fuoriuscita del  $K^+$  (scambiatore  $H^+/K^+$ ) →  $\uparrow$  kaliemia →  $\uparrow$  aldosterone →  $\uparrow$  attività delle pompe  $Na^+/K^+$  →  $\uparrow$  secrezione di  $K^+$ ; inoltre le cellule del tubulo prossimale, in acidosi cronica, riassorbono una quantità minore di  $NaCl$  e di  $H_2O$  →  $\uparrow$  flusso tubulare e  $\downarrow$  LEC (→  $\uparrow$  aldosterone) →  $\uparrow$  secrezione di  $K^+$ .

### Minzione (svuotamento della vescica)

Il processo avviene in due fasi: riempimento graduale della vescica, accompagnato da un aumento della tensione di parete (spiegabile con Laplace), fino ad un valore critico per l'attivazione della fase successiva; attivazione del riflesso della minzione che permette lo svuotamento della vescica.

La vescica è un organo cavo, formato da muscolatura liscia multiunitaria (muscolo detrusore), in cui si distinguono un corpo, che raccoglie l'urina, e un collo, connesso con l'uretra. Lo svuotamento della vescica dipende dalla contrazione del muscolo detrusore e normalmente è impedito dal tono dello sfintere interno (muscolatura liscia dell'uretra posteriore, parte del collo che si congiunge con l'uretra) e dalla contrazione volontaria dello sfintere striato esterno.

Il passaggio dell'urina dai bacinetti renali alla vescica, attraverso gli ureteri, è determinato da contrazioni peristaltiche della muscolatura liscia ureterale (valori pressori di 20-80  $cmH_2O$ ), generate da attività pacemaker di cellule della porzione prossimale della pelvi renale (parasimpatico stimola, simpatico inibisce). La porzione distale degli ureteri, che decorre all'interno della parete vescicale, viene compressa, durante la contrazione del muscolo detrusore, impedendo il reflusso dell'urina quando aumenta la pressione all'interno della vescica.

La cospicua innervazione dolorifica degli ureteri è responsabile del dolore inteso associato alla costrizione e distensione provocate da ostruzioni (calcoli). Gli stimoli dolorosi attivano il **riflesso uretero-renale**, mediato dal simpatico, che  $\downarrow$  la VFG al fine di prevenire l'eccessivo flusso di liquido nella pelvi renale quando l'uretere è ostruito poiché altrimenti si riempirebbe il bacinetto (*idronefrosi*) alterando completamente la filtrazione ( $\uparrow$  P nella capsula di Bowman).

È presente un'innervazione somatica che controlla la contrazione della muscolatura scheletrica dello sfintere esterno (nervi pudendi), un'innervazione simpatica che, tramite i nervi ipogastrici (segmenti lombari L1-2), va ad inibire il detrusore mediante recettori  $\beta_2$  ed innerva i vasi sanguigni ed un'innervazione parasimpatica che, tramite i nervi pelvici (parasimpatico sacrale S2-3-4), con fibre sensitive risente dello stiramento vescicale e con fibre motorie controlla il muscolo detrusore.

**Riflesso della minzione:** la contrazione del muscolo detrusore si ha in maniera riflessa in risposta allo stiramento della parete vescicale e dell'uretra posteriore. Una volta attivato è autorigenerante e dà origine a contrazioni crescenti in ampiezza e frequenza che tendono ad uno svuotamento rapido della vescica. Il riflesso comprende una sequenza di eventi: il progressivo e rapido aumento della pressione vescicale; il mantenimento della pressione vescicale elevata; il ritorno della pressione al livello basale. Se il riflesso non è accompagnato dallo svuotamento della vescica, segue un periodo di inibizione, prima che possa iniziare un altro riflesso.

Il **cistometrogramma basale** è un esame delle variazioni pressorie intravescicali alle variazioni di volume vescicale: durante il riempimento della vescica la P intravescicale aumenta da 0 (vescica vuota) a 5-10 cmH<sub>2</sub>O (30-50 ml di urina); per ulteriori aumenti di volume ( $\rightarrow \uparrow$  raggio), la pressione rimane relativamente costante (legge di Laplace) fino a 300-400 ml, oltre i quali sale rapidamente. Superati i 200 ml cominciano a comparire le **onde di minzione** dovute alla contrazione riflessa del muscolo detrusore  $\rightarrow$  aumenti di pressione periodici, la cui ampiezza e frequenza aumentano con l'aumentare del riempimento. Quando il riflesso della minzione è sufficientemente intenso si ha l'inibizione riflessa dello sfintere esterno  $\rightarrow$  se l'inibizione è più potente dei comandi volontari, che tengono lo sfintere esterno contratto, il soggetto urina; in caso contrario, la vescica continua a riempirsi, finché il riflesso non diviene ancora più potente.

Il controllo volontario dello svuotamento vescicale si sviluppa dopo la nascita: nei bambini con età inferiore ai 2-3 anni lo svuotamento della vescica è solo un meccanismo riflesso; negli adulti, la minzione è prevalentemente il risultato di un riflesso spinale autonomo, che può essere facilitato o inibito dai centri superiori.

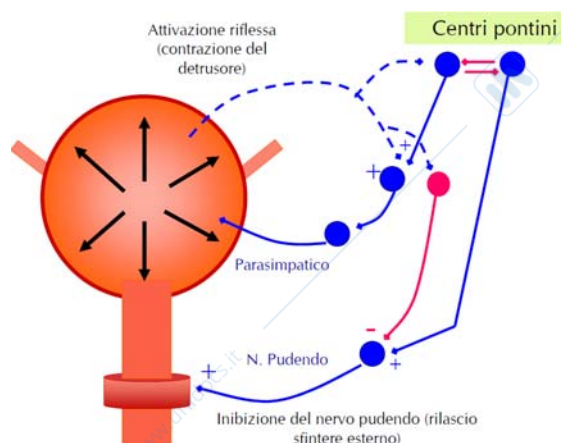
I neuroni spinali sono sotto il controllo di centri pontini della minzione e centri corticali.

Centri pontini: il **centro pontino mediale** manda input eccitatori ai neuroni parasimpatici sacrali  $\rightarrow$  facilita il riflesso della minzione; il **centro pontino laterale** manda input eccitatori ai motoneuroni sacrali  $\rightarrow$  contrazione sfintere esterno  $\rightarrow$  inibizione dello svuotamento vescica (i due centri si inibiscono a vicenda).

Centri corticali: mandano input eccitatori ai motoneuroni sacrali  $\rightarrow$  contrazione tonica dello sfintere esterno  $\rightarrow$  inibizione minzione, anche in presenza del riflesso della minzione; in caso di minzione volontaria, facilitano i centri sacrali responsabili del riflesso, contribuendo al suo inizio, e contemporaneamente inibiscono lo sfintere esterno.

Quando la vescica si riempie (recettori da stiramento) le fibre afferenti del riflesso della minzione vanno anche ad eccitare un interneurone inibitorio che va ad inibire il motoneurone somatico che innerva lo sfintere esterno.

La minzione volontaria inizia con una contrazione volontaria dei muscoli addominali  $\rightarrow \uparrow$  pressione vescicale  $\rightarrow \uparrow$  riempimento uretra posteriore  $\rightarrow$  distensione parete dell'uretra posteriore  $\rightarrow$  riflesso della minzione ed inibizione dello sfintere esterno (anche dalla volontà).



**Disturbi della minzione:** *vescica atonica (incontinenza da distensione o iscuria paradossa):* provocata da lesioni traumatiche del tratto sacrale del midollo spinale o lesione delle fibre sensitive (tabe dorsale, distruzione delle fibre nervose provocata da fibrosi costrittiva intorno alle radici dorsali in conseguenza di sifilide); caratterizzata da assenza del riflesso della minzione e perdita del controllo vescicale → la vescica si riempie al massimo e perde poche gocce di urina per volta; *automatismo vescicale:* conseguenza di lesione del midollo spinale al di sopra della regione sacrale; il riflesso di minzione è intatto, ma non può essere controllato dai centri superiori → dopo un periodo iniziale di soppressione del riflesso (shock spinale), nel quale la vescica deve essere svuotata periodicamente mediante catetere, l'eccitabilità del riflesso aumenta gradualmente fino al recupero totale, con svuotamento periodico ed involontario della vescica (solo riflesso, manca il controllo volontario); *vescica spastica:* conseguenza di lesioni parziali del midollo spinale o del bulbo che interrompono i segnali inibitori; prevale la facilitazione del riflesso della minzione → minzione frequente e incontrollata, che è scatenata anche quando in vescica è presente una modesta quantità di urina.

## Sistema gastrointestinale

La funzione di tutti gli organi è quella di controllare l'omeostasi del nostro organismo, ovvero di mantenere dei parametri entro dei limiti fisiologici: il sistema gastroenterico si occupa dell'omeostasi dei principi nutritivi e contribuisce al bilancio idrosalino col sistema renale.

Ci occuperemo di: 1) motilità gastroenterica (progressione del cibo); 2) secrezione dei succhi digestivi (digestione), 3) meccanismi di assorbimento.

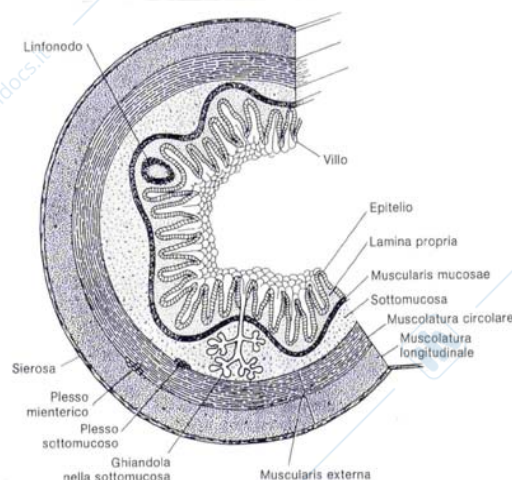
### Motilità dell'apparato gastroenterico

Strutture fondamentali per la motilità sono la muscolatura (longitudinale e circolare), la muscolaris mucosae, i villi e il SN. Si parla di terza branca del SN (sistema nervoso enterico) costituito da 100 milioni di neuroni organizzati in plessi intramurari che oltre alla motilità gestiscono le secrezioni e l'assorbimento.

A livello della muscolatura liscia profonda e nei plessi mioenterici esiste una rete di cellule non neuronali specializzate chiamate **cellule interstiziali di Cajal** che hanno una differenza di potenziale di membrana instabile nel tempo → se le depolarizzazioni superano la soglia si creano pda che tramite gap junction vengono trasferiti alle cellule muscolari lisce → cellule ad attività pacemaker → modulano le contrazioni fasiche dell'intestino.

Le fibre muscolari lisce sono cellule eccitabili collegate elettricamente tra di loro (gap junctions → il pda invade le cellule senza ritardo sinaptico) a formare un sincizio funzionale.

I principali neurotrasmettitori rilasciati dal SN gastroenterico sono: acetilcolina (ACh), noradrenalina (NE), ATP, 5-HT, dopamina (DA), colecistochinina (CCK), sostanza P (SP).



#### Plesso mioenterico (di Auerbach)

La stimolazione del plesso mioenterico fa aumentare il tono della contrazione della parete intestinale, l'intensità delle contrazioni ritmiche, la velocità di conduzione delle onde di eccitazione e la velocità di propagazione delle onde peristaltiche → il plesso mioenterico ha un ruolo fondamentale nella modulazione della motilità gastroenterica.

#### Plesso sottomucoso (di Meissner)

Controlla primariamente l'attività secretoria del tubo gastroenterico, ma ha anche un ruolo importante nel controllo del flusso sanguigno locale e dell'assorbimento locale; il suo ruolo nella motilità è dovuto al controllo del grado di contrazione locale della muscolatura sottomucosa (es. regola il grado di plicatura della mucosa dello stomaco → modula la superficie di contatto con i principi nutritivi).

#### Connessioni con il SN centrale

Il SN enterico, che lavora autonomamente, lavora anche perché viene modulato dal SN autonomo: il SN simpatico inibisce l'attività intestinale e provoca una vasocostrizione in tale distretto, mentre il parasimpatico (in particolare tramite il nervo vago) stimola l'attività intestinale.

Le fibre pregangliari simpatiche (ACh) si interrompono nei gangli mesenterico superiore, inferiore e celiaco da cui partono le fibre postgangliari (soprattutto NE) che vanno a contrarre sinapsi con i plessi intestinali intramurali. Il parasimpatico (il nervo vago innerva tutto l'intestino fino al colon trasverso, mentre i nervi pelvici ne innervano il resto) innerva direttamente i neuroni del SN enterico → plessi intramurali possono essere considerati come ganglio parasimpatico.

Quando viene secreta adrenalina, nel muscolo liscio la frequenza di scarica diminuisce fino ad annullarsi → diminuisce la tensione (→ effetto inibitorio); l'applicazione di ACh fa aumentare la frequenza di scarica e la tensione generata (→ effetto eccitatorio).

Inoltre a livello della parete intestinale vi sono chemocettori e meccanocettori che monitorano la composizione chimica del contenuto gastroenterico e il grado di distensione della parete e ne informano con afferenze locali il plesso enterico e con afferenze splancniche e vagali il SN centrale.

### Contrazione della muscolatura liscia gastrointestinale

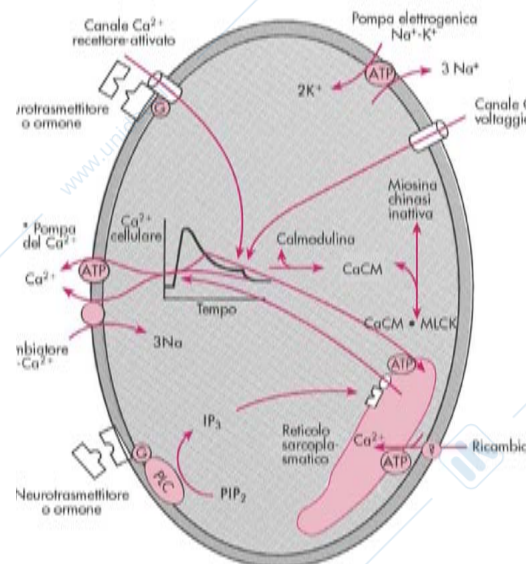
A causa dell'attività delle cellule interstiziali di Cajal le fibre muscolari lisce intestinali subiscono dei processi di contrazione e di rilasciamento → muscolo fascicamente attivo (andamento ad onde lente). Esistono anche muscoli lisci che sono in uno stato di contrazione continuo tranne che per brevi periodi in cui si rilasciano (sfinteri), che sono di norma parzialmente contratti (tono: vasi sanguigni e vie aeree) o che sono normalmente rilasciati (esofago, vescica urinaria).

Oltre ai neurotrasmettitori (che diffondono sulla fibra muscolare tramite esocitosi da varicosità (no sinapsi → tempi più lunghi) contenenti le vescicole) anche gli ormoni circolanti possono modulare lo stato di contrazione del muscolo intestinale favorendo l'aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  citoplasmatico.

La continua variazione della differenza di potenziale di membrana, qualora superi il potenziale soglia può innescare la generazione di pda  $\text{Ca}^{2+}$  dipendenti (non  $\text{Na}^+$  dipendenti come il muscolo striato) e quindi contrazione. Si può verificare anche il caso che i potenziali non superino il potenziale soglia o che non vi sia variazione di potenziale (→ no pda), ma il muscolo si contrae comunque: • quando il potenziale di membrana supera il valore soglia (pda) i canali del  $\text{Ca}^{2+}$  voltaggio-dipendenti si aprono → entra  $\text{Ca}^{2+}$  → attiva calmodulina → contrazione muscolare; • (variazioni che non raggiungono la soglia) il neurotrasmettitore o l'ormone, mediante proteine G, può attivare canali per il  $\text{Ca}^{2+}$  → entra  $\text{Ca}^{2+}$ ... → contrazione muscolare; • (nessuna variazione di potenziale) il neurotrasmettitore o l'ormone può, tramite proteine G e attivazione della PLC, indurre la formazione di  $\text{IP}_3$  (da  $\text{PIP}_2$ ) che attiva il rilascio di  $\text{Ca}^{2+}$  dal reticolo sarcoplasmatico ... → contrazione muscolare.

All'aumentare della frequenza di scarica dei pda (per: ACh, parasimpatico e stiramento radiale) aumenta la quantità di  $\text{Ca}^{2+}$  che entra nella cellula → aumenta il grado di contrazione; un'iperpolarizzazione (per NE e simpatico) fa diminuire la quantità di  $\text{Ca}^{2+}$  nella cellula → rilasciamento.

Le onde lente sono dovute ad una variazione dell'attività della pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . La frequenza di genesi delle onde lente varia lungo il tubo gastroenterico: 3 onde/min nello stomaco distale, 16/18 nel duodeno, 8 nell'ileo terminale, 6 in cieco e colon prossimale e 10/12 nel colon



sigmoideo → impostazione ottimale affinché le varie sezioni dell'intestino possano esplicare le proprie funzioni al meglio.

Contrazione tonica: alcuni muscoli del tratto gastrointestinale presentano oltre alle contrazioni fasiche, o invece di esse, una contrazione tonica; neurotrasmettitori e ormoni possono provocare una depolarizzazione continua della membrana senza la genesi di pda (potenziali a punta) e ciò dà luogo ad una contrazione tonica continua non associata alle onde lente che dura anche minuti od ore; inoltre quando si ha la genesi di una serie di pda aumenta la frequenza di scarica e aumenta il grado di contrazione → contrazione tonica.

Le coliche sono contrazioni continue, spastiche, della muscolatura intestinale anche dolorose.

### “Legge dell'intestino”

Ogni volta che c'è uno stiramento radiale dell'intestino si genera un'onda di contrazione che si propaga a valle e prende il nome di **riflesso peristaltico** o **riflesso mioenterico** (per importanza del plesso mioenterico): onda di costrizione viaggiante, in direzione aborale, prodotta dalla contrazione della muscolatura circolare e rilasciamento della muscolatura longitudinale a monte del sito di stimolazione (si restringe il lume) e contemporaneo rilasciamento della muscolatura circolare e contrazione della muscolatura longitudinale a valle della sede di stimolazione (aumenta diametro lume: “rilasciamento recettivo”).

Il riflesso è polarizzato (è più facile che lo stimolo elettrico viaggi) in direzione caudale, ma si inverte durante il riflesso del vomito.

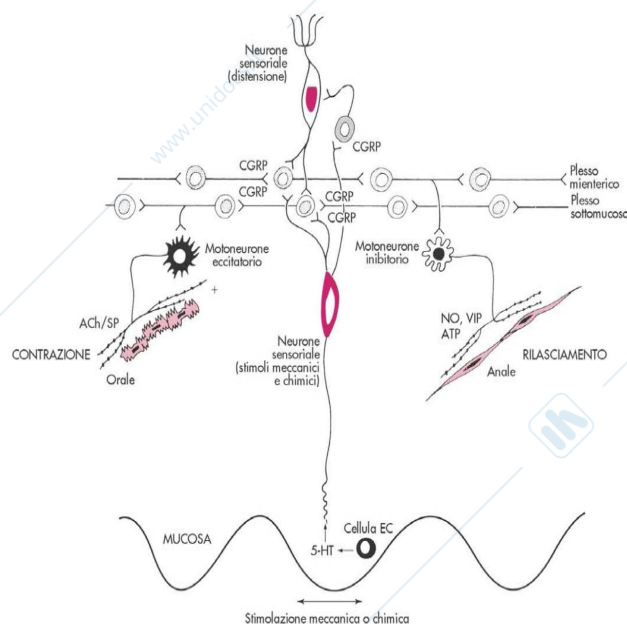
La funzione dell'onda peristaltica è quella di far progredire il contenuto gastroenterico, ma quando l'onda peristaltica incontra uno sfintere chiuso assume la funzione di rimescolamento.

Esistono anche quelli che sono detti **movimenti di segmentazione** e che possono essere spazati regolarmente (anche di debole intensità), isolati o spazati irregolarmente: avvengono a livello dello strato di muscolatura circolare e hanno la funzione di dividere il contenuto gastroenterico, ma possono influenzarne anche la progressione lenta nell'intestino.

Le fibre sensitive afferenti che originano nell'epitelio o nella parete dell'intestino possono avviare il riflesso peristaltico se stimolate da irritazioni della mucosa, eccessive distensioni del tubo digerente e presenza di sostanze chimiche (→ monitorano).

I neuroni sensoriali sensibili agli stimoli meccanici e chimici (attivabili anche dal rilascio di 5-HT dalle cellule cromaffini della parete intestinale), se attivati, portano l'informazione ai plessi intramurali (sottomucoso e mioenterico): viene attivato il motoneurone eccitatorio rostrale che rilascia sulla muscolatura liscia ACh e SP provocando una contrazione (a monte); viene attivato il motoneurone inibitorio caudale che rilascia NO, VIP e ATP facendo rilasciare il muscolo liscio. I neuroni sensoriali del plesso mioenterico sono sensibili soprattutto alla distensione, quelli del plesso sottomucoso sia a stimoli meccanici che chimici.

L'attività peristaltica nell'intestino tenue è normalmente debole, ma in seguito ad eccessiva distensione o intensa irritazione della mucosa (diarrea infettiva) vengono attivati riflessi mioenterici e troncoencefalici (che coinvolgono il nervo vago) → possono verificarsi potenti scariche peristaltiche atte a far progredire



rapidamente il contenuto gastroenterico verso il colon per rimuovere la causa della distensione o dell'irritazione.

#### Motilità interdigestiva: Complesso Motorio Migrante

Il **CMM** è un fenomeno peristaltico che, nelle fasi interdigestive, si origina a livello dello stomaco distale (aumenta contrazione dello sfintere esofageo inferiore perché non torni in esofago il contenuto dello stomaco) e progredisce fino all'ileo con frequenza di circa 90 min e con la funzione di far progredire quei residui di chimo rimasti nell'intestino (ripulitura) e riduzione della colonizzazione batterica. Vi è un contemporaneo aumento della secrezione gastrica e pancreatica (→ completamento digestione di tali residui).

La mancanza di questo fenomeno si associa alla proliferazione batterica a livello intestinale.

Il CMM è un ciclo di 3 fasi che avviene sia durante la veglia che durante il sonno: fase 1) assenza di attività contrattile (40-60 min); fase 2) contrazioni irregolari che raggiungono un'intensità del 50% del massimo (30 min); fase 3) intense contrazioni (100%) peristaltiche (15 min); la velocità di propagazione di queste onde è di 2-8 cm/min.

L'insorgenza dei cicli del CMM è stimolata da un aumento della concentrazione plasmatica dell'ormone **motilina** (secreta dal duodeno) ed è inibita dai pasti.

#### Movimenti causati dalla muscularis mucosae e dalle fibre muscolari dei villi intestinali

La presenza di chimo nell'intestino tenue avvia riflessi nervosi locali del plesso sottomucoso che provocano la contrazione della muscularis mucosae → comparsa e migrazione delle plicature → aumenta la superficie di contatto con il chimo → aumento dell'assorbimento.

La contrazione della muscularis mucosae dei villi intestinali provoca una spremitura (accorciamento ed allungamento intermittenti) del villo che promuove lo scorrimento della linfa dal vaso chilifero centrale del villo nel sistema linfatico.

#### Masticazione

La masticazione è un'attività motoria volontaria stereotipata controllata dalle aree corticali motorie primarie e supplementari e dai nuclei del tronco encefalico mediante la componente motoria del trigemino, il nervo facciale, glossofaringeo, vago e ipoglosso. Alla masticazione contribuisce in modo ciclico anche il **riflesso mandibolare ciclico**: bolo contro cavo orale → inibizione muscoli masticatori → abbassamento mandibola → stiramento dei muscoli elevatori della mandibola → contrazione riflessa.

Ruolo fisiologico della masticazione: frammentazione degli alimenti in particelle sempre più piccole per aumentarne la superficie di contatto con gli enzimi → aumenta velocità digestione; progressione del chimo; impedisce che ci siano escoriazioni; rompe le membrane cellulosiche in frutta e verdura.

#### Deglutizione

Quando il bolo alimentare viene spinto nella parte posteriore del cavo orale stimola meccanicamente i pilastri tonsillari: i meccanocettori trasformano l'informazione in segnali elettrici che trasmettono con le fibre sensitive del trigemino e del glossofaringeo al nucleo del tratto solitario e alla sostanza reticolare del bulbo che integrano queste informazioni e attivano il V, IX, X e XII nervo cranico avviando il riflesso della deglutizione.

Durante questa fase viene inibito il centro respiratorio bulbare per un paio di secondi per permettere al bolo di passare nell'esofago e si apre lo sfintere esofageo inferiore.

Il bolo alimentare viene spinto contro il palato molle che si solleva (chiusura rinofaringe), l'epiglottide chiude la glottide per impedire il passaggio in trachea, lo sfintere esofageo superiore si rilassa facendo entrare il bolo → stiramento delle pareti esofagee → induzione della peristalsi. Nel caso in cui l'onda peristaltica primaria non sia in grado di far passare il bolo nella cavità gastrica vengono indotte delle onde peristaltiche secondarie.

## Stomaco

Nello stomaco prossimale (tra fondo e corpo) esistono delle cellule con attività elettrica intrinseca (pacemaker) che controllano l'attività elettrica di tutto lo stomaco (onde lente). Nella parte prossimale dello stomaco l'attività contrattile è minima e la frequenza delle onde lente nello stomaco è inferiore a quella del duodeno.

Il centro pacemaker gastrico è sotto il controllo di ormoni gastroenterici: la gastrina, rilasciata dalle cellule G dell'antro e del duodeno, ne stimola l'attività (→ aumenta motilità gastrica); la secretina, rilasciata dalle cellule S duodenali quando il pH scende, ha un'attività inibitoria.

L'ampiezza delle onde lente gastriche dipende dal grado di stiramento dello stomaco e quando il potenziale raggiunge la soglia si generano dei pda che provocano contrazioni peristaltiche ad anello molto vigorose.

L'attività meccanica dello stomaco è controllata anche mediante riflessi; distensioni del duodeno, irritazione della mucosa duodenale, chimo acido nel duodeno (→ secretina), ipertonicità del chimo nel duodeno, presenza di peptidi e grassi (CCK da cellule I) inducono il **riflesso enterogastrico** che è un riflesso inibitorio volto a controllare l'attività meccanica dello stomaco per non sovraccaricare di lavoro il duodeno.

Le cellule pacemaker dello stomaco danno luogo a dei pda gastrici che durano 5 s (quello cardiaco 200-300 ms, quello neuronale 1-2 ms) e sono caratterizzati da una fase rapida, che dà luogo alla **contrazione primaria**, e da una fase di plateau, che qualora superi la soglia dà luogo ad una **contrazione secondaria**: il piloro, quando arriva l'onda di contrazione primaria, fa passare nel duodeno un fiotto di chimo se di dimensioni  $\approx 1$  mm; altrimenti il chimo sbatte contro il piloro, che in seguito all'arrivo dell'onda di contrazione si chiude, subendo un processo di **retropropulsione** che rimescola il chimo coi succhi gastrici e lo frammenta (**pompa antrale**).

Recettori sensibili allo stiramento attivano in faringe, esofago e stomaco delle afferenze vagali che giungono al SNC dove vengono attivate efferenze vagali (**riflesso vago-vagale**) che vanno a modulare i circuiti del SN enterico → attivazione motoneuroni inibitori che rilasciano VIP → rilasciamento muscolare.

Abbiamo 3 tipi di rilasciamento del serbatoio gastrico (recettivo, adattivo e a feedback): quando il cibo entra nella faringe e nell'esofago stimola recettori da stiramento → attivazione del riflesso vago-vagale → **rilasciamento recettivo** gastrico → ↓ P intragastrica; quando il cibo giunge nello stomaco vengono stimolati recettori da stiramento → attivazione del riflesso vago-vagale → **rilasciamento adattivo** (o di accomodazione; assente nei vagotomizzati) dello stomaco → ↓ P intragastrica → meccanismi volti a permettere, anche in caso di pasti abbondanti, riempimento gastrico senza incremento di P e di velocità di svuotamento. Il **rilasciamento a feedback** è determinato dal passaggio di chimo nel duodeno dove attiva il rilascio di ormoni e/o riflessi nervosi locali che coinvolgono prevalentemente il SN enterico che causano rilasciamento della muscolatura gastrica.

Ormoni interessati: • **gastrina**: rilasciata dalle cellule G (mucosa dell'antro e duodeno) stimulate dai prodotti del catabolismo proteico nello stomaco, dalla distensione della parete gastrica o dall'attivazione vagale; aumenta la motilità gastrica e l'attività della pompa antrale, aumenta la secrezione di HCl e di pepsinogeno e aumenta la crescita della mucosa; • **colecistochinina** (CCK): rilasciata dalle cellule I di duodeno e digiuno (anche da neuroni del SNC) stimulate da prodotti del catabolismo proteico e da acidi grassi a lunga catena che si trovano nel duodeno; promuove un ritardo nello svuotamento gastrico (inibisce contrattilità), aumenta la secrezione di enzimi pancreatici, aumenta la contrazione della colecisti, promuove debolmente il rilascio dello sfintere di Oddi, rinforza gli effetti della secretina, diminuisce la secrezione di HCl e aumenta la secrezione di pepsinogeno ("ormone della sazietà"); • **secretina**: rilasciata dalle cellule S duodenali e del digiuno in seguito a una diminuzione del pH (al di sotto di 4) del contenuto duodenale o in seguito alla presenza di acidi biliari nel duodeno; col circolo sanguigno raggiunge le cellule pacemaker dello stomaco e le inibisce →

ritardo dello svuotamento gastrico, aumenta la secrezione di  $\text{HCO}_3^-$  nel pancreas e nelle vie biliari, diminuisce la secrezione di HCl e aumenta quella di pepsinogeno; • **GIP**: rilasciato dalle cellule K (duodeno e digiuno) stimolate dalla presenza nel duodeno di glucosio, acidi grassi e aminoacidi; aumenta la secrezione di insulina e diminuisce la produzione di HCl e la motilità gastrica; • **motilina**: secreta dalle cellule M (duodeno e digiuno) stimolate dalla diminuzione del pH o dalla presenza di acidi grassi nel duodeno; aumenta la motilità interdigestiva.

### Vomito

Il vomito è un riflesso protettivo mediante il quale la parte alta del tubo digerente può liberarsi del suo contenuto.

Il riflesso del vomito è causato da: stimolazione meccanica dell'orofaringe, infiammazioni nella cavità addominale, alterazioni meccaniche e chimiche nello stomaco e nell'intestino, intensi stati dolorosi (coliche, infarto), cambiamenti ormonali in gravidanza, cinetosi e assenza di gravità nello spazio, aumento della pressione endocranica, vista e odori nauseanti, intossicazioni, farmaci (apomorfina, morfina e derivati della digitale), annegamento (presenza di liquidi nelle vie aeree).

Cause nei bambini: infezioni delle vie aeree superiori accompagnate da tosse, otiti, primi sintomi della meningite, infezioni intestinali, stenosi del piloro, occlusione intestinale, appendicite, malformazione del tubo digerente, intolleranza a medicinali o intossicazioni, conflitti affettivi.

Il vomito cronico provoca deplezione di ioni  $\text{H}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  e  $\text{H}_2\text{O}$  → ipovolemia e alcalosi non respiratoria.

A livello del bulbo abbiamo 2 **centri del vomito** che ricevono informazione sullo stato del nostro intestino attraverso afferenze vagali e simpatiche che registrano iperdistensioni, irritazioni o ipereccitabilità del canale gastroenterico → attivazione della componente motoria dei nervi V, VII, IX, X e XII che attiva un'**antiperistalsi** che può partire persino dall'ileo per far refluire il contenuto luminale (con velocità di 2-3 cm/s) → aggrava distensione a livello duodenale e gastrico; i centri del vomito, attraverso i nervi spinali, controllano anche la contrazione diaframmatica e dei muscoli addominali (aumento pressione cavità gastrica). Contestualmente si ha: respiro profondo, sollevamento dell'osso ioide e della laringe e apertura dello sfintere esofageo superiore, chiusura della glottide, sollevamento del palato molle per chiudere la rinofaringe, rilasciamento dello sfintere gastroesofageo ed espulsione del contenuto gastrico.

### Ileo

Si definisce **ileo fisiologico** la condizione di assenza d'attività motoria nell'intestino tenue e crasso. È una condizione funzionale programmata dal SN enterico ed è dovuta ad uno stato di continua attività dei neuroni inibitori che determina l'assenza di attività contrattile.

Si definisce *ileo paralitico* la condizione di prolungata assenza d'attività motoria. È una condizione dovuta ad uno stato di ininterrotta attività dei motoneuroni inibitori che impedisce ogni attività miogena.

La **valvola ileocecale** (sfintere ileocecale): impedisce il reflusso di materiale fecale dal colon nel tenue. Il chimo si ferma a livello della valvola ileocecale (chiusa in uno stato di contrazione tonica) per varie ore, sino a quando il soggetto ingerisce il pasto successivo, prolungando l'assorbimento dei nutrienti. Il pasto stira le pareti della cavità gastrica attivando il **riflesso gastro-ileale** il quale intensifica la peristalsi nell'ileo che promuove il rilasciamento dello sfintere ileocecale ed il passaggio di chimo nel colon. La gastrina rilasciata dalla mucosa gastrica nel circolo ematico raggiunge l'ileo stimolandone la peristalsi e promuovendo il rilasciamento dello sfintere ileo-cecale.

Il grado di contrazione di questo sfintere è anche sottoposto ad un controllo a feedback operato dal cieco da cui partono informazioni circa la sua distensione o irritazione che vanno ad attivare riflessi mioenterici o passano per i gangli simpatici prevertebrali → aumenta contrazione dello sfintere ileocecale e inibizione peristalsi ileale → rallentamento del passaggio di chimo nel cieco per non sovraccaricarlo di lavoro.

Questo controllo a feedback è utilizzato dall'*appendicite* che, tramite l'attivazione di riflessi mioenterici, produce spasmi dello sfintere ileocecale e paralisi dell'ileo.

### Colon

Nel cieco e nel colon ascendente sono presenti movimenti di segmentazione chiamati **austrazioni**: contrazioni ad anello della muscolatura liscia del colon volte a segmentare (consente progressione) e rimescolare il contenuto enterico e a favorire il riassorbimento di elettroliti e H<sub>2</sub>O.

Dal colon trasverso al sigma sono presenti **movimenti di massa** (o propulsivi): contrazioni di segmenti relativamente lunghi di colon con la funzione di far progredire il materiale nel lume al fine di ripulirlo e rimuovere agenti irritanti e potenzialmente nocivi (irritazioni stimolano questi movimenti).

I meccanocettori attivati dalla distensione delle pareti gastriche e duodenali fanno partire segnali che arrivano ai gangli simpatici prevertebrali e tornano al colon dove promuovono la comparsa dei movimenti di massa (**riflesso gastrocolico** e **riflesso duodenocolico**).

Il colon in genere viene svuotato in circa 24-48 ore.

I movimenti di massa nel colon spingono il materiale fecale nel retto → distensione delle pareti rettali → attivazione del sistema nervoso enterico (plesso mioenterico) → generazione di onde peristaltiche nel colon discendente, sigma e retto → rilasciamento dello sfintere interno dell'ano (stimoli nervosi inibitori che si originano nel plesso mioenterico) → rilasciamento volontario dello sfintere esterno dell'ano (n. pudendo) → **riflesso intrinseco della defecazione**; è un meccanismo debole, rinforzato però dal **riflesso parasimpatico della defecazione**: la distensione delle pareti rettali dovute alla spinta di materiale fecale nel retto porta alla stimolazione di terminazioni nervose afferenti che dal retto inviano segnali al midollo spinale → ritrasmissione dei segnali per via riflessa mediante le fibre parasimpatiche (nervi pelvici) al colon discendente, sigma e retto → potenziamento delle onde peristaltiche stimulate dal riflesso intrinseco e rilasciamento dello sfintere interno.

Altri riflessi viscerali attivati da stimoli irritativi, i quali giungendo ai gangli simpatici prevertebrali e/o midollo spinale inibiscono l'attività intestinale bloccando la progressione del cibo sono: il riflesso peritoneo-enterico, il riflesso nefro-enterico, il riflesso vescico-enterico e il riflesso somato-enterico (parete addominale).

### Alterazioni della motilità

L'importanza del SN enterico nella motilità gastroenterica è dimostrata dagli effetti del suo malfunzionamento in patologie come l'*acalasia*, una patologia motoria dell'esofago caratterizzata da riduzione/assenza della peristalsi nel corpo dell'esofago e da un mancato rilasciamento dello sfintere esofageo inferiore dovuti ad un'anomalia congenita che provoca una marcata riduzione dei neuroni contenenti VIP (peptide vasoattivo intestinale) e NO nel plesso mioenterico della parte inferiore dell'esofago e nello sfintere esofageo inferiore. La mancanza di questi neurotrasmettitori inibitori causa spasticità del tratto inferiore dell'esofago → ridotta capacità di "rilasciamento recettivo" dello sfintere gastroesofageo all'approssimarsi del bolo alimentare durante la deglutizione → stasi di materiale alimentare (notevole dilatazione dell'esofago: *megaesofago*) → infezioni putride, dolore retrosternale, ulcerazioni della mucosa fino a rottura dell'esofago e morte.

La *pirosi gastrica* (bruciore di stomaco) in gravidanza è dovuto al fatto che la placenta secerne progesterone che oltre a far rilasciare la muscolatura liscia uterina agisce anche sulla muscolatura liscia del cardias (incontinenza dello sfintere gastroesofageo inferiore) → reflusso gastroesofageo → bruciore di stomaco postprandiale che si estende dalla gola alla parte inferiore dello sterno; il progesterone inoltre rallenta la motilità gastrica → digestione lenta. L'incontinenza dello sfintere gastroesofageo inferiore si verifica anche in anomalie anatomico-patologiche quali l'*ernia da scivolamento* o l'*ernia paraesofagea*.

Nel *morbo di Hirshsprung* (o *megacolon congenito*) si ha l'assenza congenita di neuroni gangliari enterici (aganglionosi) sia nel plesso mioenterico che nel plesso sottomucoso della parete del sigma → mancanza di tono della muscolatura liscia, assenza di movimenti peristaltici e assenza del riflesso della defecazione → spasticità e restringimento del sigma (appare normale ai raggi X) → accumulo e ristagno di feci nel colon a monte → notevole dilatazione del colon (appare ingrandito ai raggi X).

### Secrezioni dell'apparato gastro-enterico

Nel lume intestinale, tra secrezioni e cibo ingerito, vengono riversati 7-10 litri di liquido al giorno che devono essere rimossi: 1,5 l di liquidi presenti in cibi e bevande, 1 l di secrezione salivare, 2 l di secrezioni gastriche, 0,5 l di bile, 1,5 l di secrezioni pancreatiche, 2 l di secrezione del digiuno, 0,5 l di secrezioni dell'ileo ≈ 9 l. Se il chimo è ipotonico a livello del digiuno ne vengono riassorbiti 5 l, nell'ileo 3 l, nel colon 1 l (100 ml con le feci); se il chimo è ipertonico l' $H_2O$  passa nel lume intestinale fino all'equilibrio osmotico tra chimo e plasma. Mediamente il chimo permane nello stomaco 1-5 ore, nel tenue 2-4 ore, nel colon 5-70 ore.

#### Muco

Lubrifica e protegge le pareti intestinali → previene il contatto (aderendo alle pareti), favorisce lo scivolamento del materiale alimentare e promuove l'adesione di particelle fecali; è difficilmente digeribile grazie alla presenza di glicoproteine; nella rete di proteine che aderisce alla mucosa intestinale vengono intrappolate  $H_2O$ , bicarbonato e gli elettroliti, altrimenti rapidamente rimossi → tamponamento di acidi e basi (si oppone alle variazioni di pH).

#### Saliva

Si compone di una secrezione mucosa operata prevalentemente dalla ghiandola sottolinguale e sottomandibolare e una secrezione sierosa, effettuata dalla ghiandola parotide, costituita per lo più da **ptialina** ( $\alpha$ -amilasi) che serve per la digestione dei carboidrati, ma viene inattivata dal pH dei succhi gastrici.

Le ghiandole salivari sierose situate sul lato dorsale della lingua (ghiandole di von Ebner) secernono la **lipasi linguale** (acida → può continuare ad agire anche nello stomaco).

La secrezione salivare è stimolata soprattutto dal SN parasimpatico: dai nuclei salivatori superiore ed inferiore, siti a livello bulbo-pontino, da cui partono fibre pregangliari parasimpatiche che decorrono nei nervi facciale e glossofaringeo per interrompersi rispettivamente al ganglio sottomandibolare, da cui partono le fibre postgangliari parasimpatiche per la ghiandola sottolinguale e sottomandibolare, e al ganglio otico, da cui partono le fibre postgangliari parasimpatiche per la ghiandola parotide (il parasimpatico provoca vasodilatazione dei vasi che irrorano le ghiandole). I nuclei salivatori sono attivati da riflessi condizionati (Pavlov), olfatto, gusto e nausea; sono invece inibiti da disidratazione, febbre, fatica e sonno.

La secrezione salivare è controllata in minor misura anche dal simpatico: nervi spinali toracici si interrompono a livello del ganglio cervicale superiore da cui partono fibre postgangliari che

decorrono lungo i vasi arteriosi per raggiungere le varie ghiandole. La stimolazione della secrezione da parte del simpatico è di tipo bifasico: inizialmente provoca una diminuzione della secrezione perché vengono stimolati recettori  $\alpha$  → vasocostrizione (rami della carotide) → minor afflusso ematico alla ghiandola; la vasocostrizione fa però accumulare nella ghiandola metaboliti vasodilatanti → ↑ afflusso di sangue → ↑ secrezione di saliva.

Oltre al SN anche un sistema di fattori contribuisce a modulare la secrezione salivare: la **callicreina**, rilasciata dalla ghiandola salivare attivata, promuove la trasformazione del **chininogeno** in **lisilbradichinina** che ha attività vasodilatatoria e aumenta la permeabilità dei capillari (→ ↑ secrezione salivare).

Inizialmente le cellule acinose secernono nel lume dell'acino un liquido con composizione simile a quella del plasma (secrezione primaria) che scorrendo lungo il dotto intercalato subisce un processo di assorbimento di alcuni elettroliti e secrezione di altri: in particolare  $\text{Na}^+$  esce (riassorbito) e  $\text{K}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  entrano (quest'ultimo è importante per prevenire la decalcificazione dei denti). Ne risulta che la saliva ha un'osmolarità inferiore al plasma (→ iposmotica) e dipende dalla velocità di secrezione (3 ml/min durante il sonno; fino a 400 ml/min durante le fasi digestive). L'aldosterone promuove il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e la secrezione del  $\text{K}^+$ .

Funzioni: lavaggio, umidificazione, protezione, digestione (ptialina e lipasi linguale), azione antibatterica (ioni tiocianato e il lisozima muramidasi), produzione di IgA secretorie, regolazione dell'assunzione di liquidi (→ regola la sete), importante per la fonazione, promozione dello scorrimento del bolo.

Ha un pH che va dalla condizione basale di 6,4 a 8 durante la stimolazione.

Un altro componente importante della saliva è la **proteina R** (o **aptocorrina**) che lega la vitamina  $\text{B}_{12}$  a livello della cavità gastrica proteggendola fino al tenue prossimale.

In caso di *xerostomia* si ha una marcata riduzione della secrezione salivare → aumentano le infezioni (come carie) e le escoriazioni.

### Secrezioni gastriche

Le cellule parietali (o oxintiche) secernono HCl e fattore intrinseco (nessun altro organo lo produce → secrezione principale; se manca: *anemia perniciosa*), le cellule mucose del colletto secernono muco e pepsinogeno e le cellule principali (o peptiche) secernono pepsinogeno e lipasi gastrica.

Le cellule principali possono essere stimolate a produrre **pepsinogeno**: in maniera indiretta da HCl presente nello stomaco mediante l'attivazione di riflessi locali; dal nervo vago e dai plessi enterici locali mediante ACh.

Il pepsinogeno è un proenzima che per esplicare le proprie funzioni digestive sulle proteine deve essere trasformato nella forma attiva, **pepsina**, dai  $\text{H}^+$  (da HCl). La pepsina è un enzima proteolitico (essa stessa può svolgere la catalisi del pepsinogeno in pepsina) che agisce a pH compreso tra 1,8 e 3,5 (→ nel duodeno viene inattivata perché  $\text{pH} \approx 6$ ) ed è responsabile della proteolisi del 20% delle proteine in oligopeptidi.

La vitamina  $\text{B}_{12}$  si lega alla proteina R salivare con cui forma un complesso resistente all'attacco dei succhi gastrici mentre il complesso viene scisso dai succhi pancreatici nel tenue prossimale; qui la vitamina  $\text{B}_{12}$  si lega al **fattore intrinseco** formando un complesso resistente alla proteolisi (dei succhi pancreatici) e all'assorbimento nel tenue prossimale; il riassorbimento avviene nell'ileo mediante endocitosi mediata da recettore (cubilina) e col sangue portale (legata alla transcobalamina) viene portata al fegato che accumula quantità di vitamina sufficiente per alcuni anni (lenta insorgenza della avitaminosi).

La *gastrite cronica* può provocare la distruzione delle cellule parietali → *acloridria* ed *anemia perniciosa*.

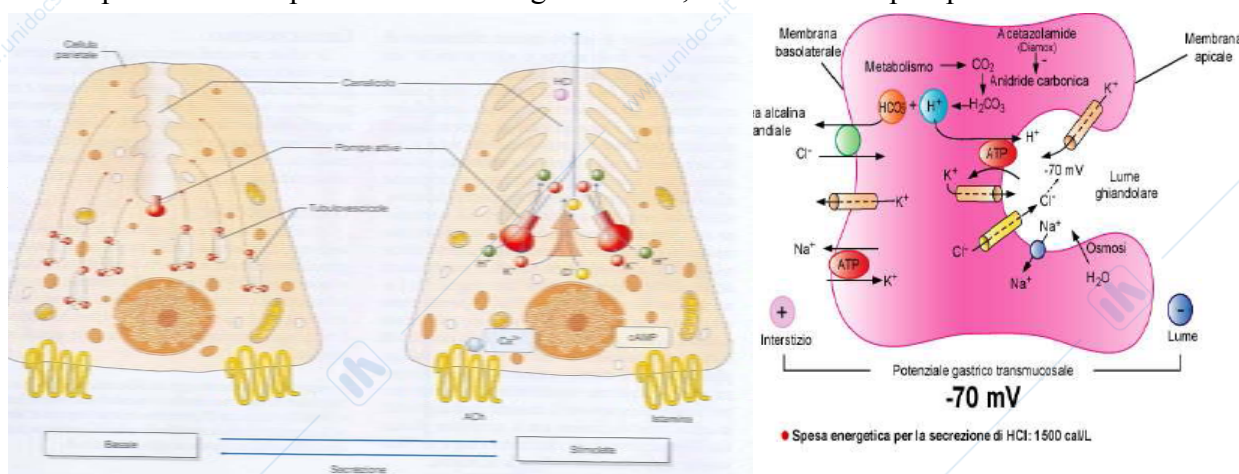
Il **muco** è costituito da glicoproteine, particolarmente resistenti all'attacco dei succhi intestinali, bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ),  $\text{H}_2\text{O}$  ed elettroliti. Forma uno strato (1 mm) viscoso che protegge la mucosa gastrica (da succhi acidi, pepsina...).

Il pH delle cellule della mucosa gastrica è un po' inferiore a 7.

La secrezione di muco è modulata negativamente ( $\downarrow\text{HCO}_3^-$ ) da noradrenalina (simpatico) e adrenalina (surrene: lo stress emozionale può causare ulcere) e positivamente da ACh,  $\text{PGE}_2$  e cibo. L'*Helicobacter pylori* è un batterio che può annidarsi nello stomaco e dar luogo a reazioni infiammatorie alla base di gastriti ed ulcere (60-70% hanno questa eziologia).

Meccanismi cellulari della secrezione di **HCl**: le cellule parietali presentano un canalicolo e nel citoplasma sono presenti molti mitocondri e tubulovesicole (vescicole sulle cui membrane sono posizionate le proteine necessarie per la secrezione di HCl: pompa protonica e canali ionici); al sopraggiungere dello stimolo nervoso (colinergico ed istaminergico) o ormonale le tubulovesicole si fondono con la membrana del canalicolo → canali e pompe vengono esposti sulla membrana canalicolare.

Il  $\text{Cl}^-$  passa dal citoplasma nel lume ghiandolare, il  $\text{Na}^+$  viene pompato attivamente nel



citoplasma → cariche positive entrano e cariche negative escono → si genera un **potenziale gastrico transmucosale** che vale -40/-70 mV → questa forza elettromotrice promuove la fuoriuscita di  $\text{K}^+$  dalla cellula; questo  $\text{K}^+$  alimenta la  $\text{H}^+-\text{K}^+$  ATPasi (inibita dall'omeprazolo) che fa uscire  $\text{H}^+$  verso il lume ghiandolare.  $\text{H}^+$  e  $\text{Cl}^-$  formano HCl, ma, perché non cristallizzi, è necessaria la presenza di  $\text{H}_2\text{O}$  che passa nel lume per osmosi.

I protoni provengono dalla  $\text{CO}_2$  che, combinandosi con  $\text{H}_2\text{O}$ , viene trasformata in acido carbonico, in una reazione catalizzata dall'anidrasi carbonica, e questo si dissocia in bicarbonato e  $\text{H}^+$ .

Il bicarbonato viene riassorbito nell'interstizio in scambio con il  $\text{Cl}^-$ . Nello stomaco ci sono  $10^9$  cellule parietali e se si attivano tutte il sangue refluo dallo stomaco (in attività) avrà un pH molto basico: **marea alcalina prandiale**.

I tanti mitocondri servono per far funzionare le varie pompe: si spendono 1500 cal ogni litro di succo gastrico prodotto.

HCl (160 mM/l; pH = 0,8) è importante per la conversione del pepsinogeno in pepsina, per l'azione battericida, per la denaturazione delle proteine (perdita della struttura quaternaria e terziaria → i legami peptidici vengono esposti agli enzimi proteolitici) e per il riassorbimento di ferro.

**Controllo nervoso e ormonale:** Pavlov, nell'animale da esperimento, interruppe l'esofago per non far arrivare il cibo nello stomaco → riuscì comunque a raccogliere 700 ml di succhi gastrici; tagliando il nervo vago nella porzione sottodiaframmatica tale quantità si riduce di molto → la secrezione gastrica è sotto il controllo del vago.

Ormoni d'interesse: • **gastrina**: è costituita dai peptidi G34 e G17 (più rappresentato) ed è secreta dalle cellule G (mucosa dell'antro e duodeno) in seguito a loro stimolazione da parte di

prodotti del catabolismo proteico nello stomaco, distensione della parete gastrica e stimoli vagali. La gastrina (tramite attivazione della PLC) ↑ la secrezione di HCl e di pepsinogeno, stimola la crescita della mucosa, favorisce la motilità gastrica e l'attività della pompa antrale;

- **secretina** viene rilasciata dalle cellule S (duodeno e digiuno) qualora il pH scende sotto a 4 o per la presenza di acidi biliari nel duodeno. La secretina (tramite attivazione dell'adenilato ciclasi) ↓ la secrezione di HCl (tutela il duodeno dal pH acido), promuove il ritardo dello svuotamento gastrico, la produzione di pepsinogeno e la secrezione di  $\text{HCO}_3^-$  nel pancreas e nelle vie biliari (è nota come "antiacido naturale" perché promuove il tamponamento dei protoni);
- **bombesina** (o GRP) viene rilasciata dalle terminazioni nervose e stimola (tramite attivazione di PLC) la liberazione di gastrina.

Stimolazione della cellula parietale: la cellula parietale presenta a livello della membrana baso-laterale recettori per l'istamina di tipo  $\text{H}_2$  (cAMP), recettori muscarinici  $\text{M}_3$  per l'ACh (IP<sub>3</sub>) e recettori per la gastrina (IP<sub>3</sub>) → convergono 3 stimoli: l'ACh è rilasciata dal nervo vago (via diretta);

l'istamina (va alla cellula per diffusione) è rilasciata dalle ECL (mucosa gastrica) in seguito a stimolazione vagale (ACh) o della gastrina; la gastrina viene rilasciata dalle cellule G (previa azione della bombesina) ed entra nel circolo sanguigno tramite cui raggiunge le cellule parietali, ma agisce prevalentemente stimolando il rilascio di istamina da parte delle ECL (nella *sindrome di Zollinger-Ellison* si osservano tumori gastrina-secerenti → enorme secrezione di HCl → denaturazione degli enzimi pancreatici (malnutrizione) e ulcere anche a livello ileale). Questi 3 stimoli, agendo sinergicamente (non effetto solo additivo), potenziano enormemente la secrezione di HCl.

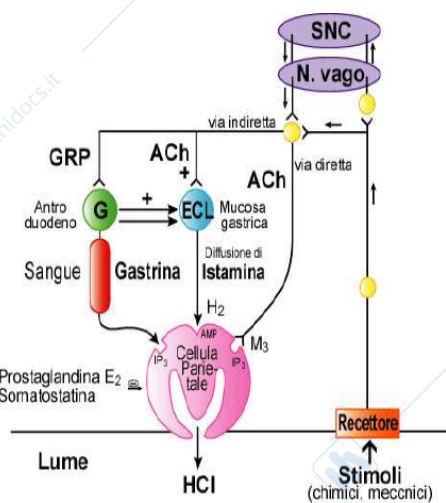
Nella secrezione gastrica si distinguono 3 fasi: una fase cefalica (20%) messa in atto già da prima dell'ingresso del cibo nella cavità orale poiché l'odore, il sapore, la vista o il pensiero del cibo stimolano tramite la corteccia i neuroni parasimpatici del nervo vago → ACh e GRP; una fase gastrica (70%) indotta dalla distensione delle pareti gastriche dovuta alla presenza di chimo e prodotti del catabolismo proteico nello stomaco → stimolazione di neuroni sensoriali → riflessi intramurali corti; se il pH nell'antro scende sotto a 3 viene secreta **somatostatina** (cellule D della mucosa gastrica) → inibisce il rilascio di gastrina; fase intestinale (10%): la distensione della parete del duodeno e la presenza di prodotti del catabolismo proteico stimolano la secrezione di gastrina; se il pH nel duodeno scende sotto 4 o se il chilo è ricco di lipidi vengono secrete neurotensina, GIP (peptide inibitore gastrico) e secretina che bloccano la secrezione di gastrina.

### Secrezione pancreatica

Il pancreas ha due tipi di secrezioni: una secrezione endocrina (1%) e una esocrina (99%) che viene riversata nel dotto pancreatico che converge col coledoco a formare l'ampolla di Vater la cui apertura nel duodeno è regolata dallo sfintere di Oddi → regola il flusso dei succhi pancreatici e della bile e impedisce il loro reflusso.

Le cellule acinari del pancreas secernono enzimi digestivi, mentre le cellule centroacinari e le cellule dei dotti secernono  $\text{H}_2\text{O}$  e bicarbonato che hanno un effetto tampone e un effetto meccanico (spingono le secrezioni nel duodeno).

Quando la secretina proveniente dal circolo ematico raggiunge le cellule dei dotti e quelle centroacinari si lega al suo recettore → proteina G → adenilato ciclasi → ↑ cAMP → stimola il controtrasporto  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  a livello della membrana basolaterale ( $\text{Na}^+$  entra e  $\text{H}^+$  va nel liquido interstiziale → il sangue venoso refluo dal pancreas in fase di attività ha un pH acido) →



stimola il controtrasporto  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  ( $\text{Cl}^-$  entra e bicarbonato esce nel lume);  $\text{H}^+$  e bicarbonato provengono dal catabolismo cellulare (pag. 10), il  $\text{Cl}^-$ , necessario per il funzionamento del trasportatore, riesce tramite un canale per il  $\text{Cl}^-$  della membrana apicale. Quindi per osmosi, tramite la via paracellulare, passano  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{Na}^+$ .

Il pH del chimo a livello duodenale, stimoli nervosi (fenilalanina: attiva riflessi vago-vagali) ed ormonali (secretina) hanno un effetto sinergico sulla secrezione di  $\text{H}_2\text{O}$  e bicarbonato.

Nella *fibrosi cistica* (o *mucoviscidosi*) i canali per il cloro non funzionano  $\rightarrow$  non c'è abbastanza bicarbonato e  $\text{H}_2\text{O}$   $\rightarrow$  la secrezione diventa viscosa  $\rightarrow$  manca funzione meccanica  $\rightarrow$  stasi delle secrezioni  $\rightarrow$  pancreatite.

Le cellule acinari sono deputate alla produzione di enzimi che vengono immagazzinati (come proenzimi) in vescicole secretorie. Abbiamo una via principale di stimolo dell'esocitosi di queste vescicole i cui mediatori sono la colecistochinina (CCK), rilasciata dalle cellule I presenti nel duodeno (principale), l'ACh (dal vago) e la bombesina; la via secondaria, meno potente, che promuove la secrezione degli enzimi, ha come mediatori la secretina e il VIP.

Tra gli enzimi proteolitici pancreatici distinguiamo le endopeptidasi, che idrolizzano legami peptidici interni alla catena polipeptidica denaturata dal HCl con formazione di due peptidi più piccoli, e le esopeptidasi, che si distinguono in aminopeptidasi e carbossipeptidasi, che idrolizzano i legami peptidici alle estremità N- o C-terminale.

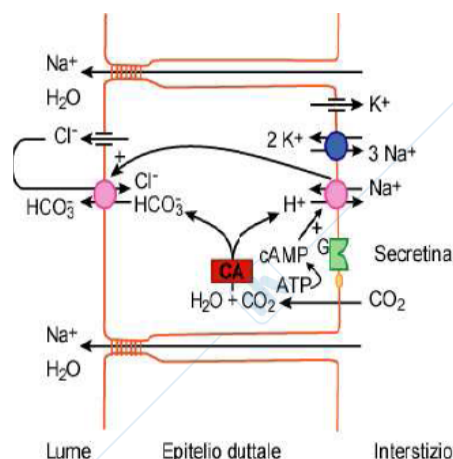
La **tripsina**, che si origina dal tripsinogeno (le cellule acinari secernono l'**inibitore della tripsina** perché questa, qualora si formasse nel pancreas, non possa attaccarlo), è un'endopeptidasi che scinde i legami di Arg e Lys; la **chimotripsina**, che origina dal chimotripsinogeno, è un'endopeptidasi che scinde i legami di Phe, Tyr e Trp; l'**elastasi**, che origina dalla proelastasi, è un'endopeptidasi che scinde i legami di Gly, Ala, Val e Ile; le **carbossipeptidasi A e B**, che originano dalle procarbossipeptidasi A e B, sono esopeptidasi che scindono legami peptidici C-terminali; l'**aminopeptidasi**, che origina dalla proaminopeptidasi, è un'esopeptidasi che scinde i legami peptidici N-terminali; la **lipasi**, che viene secreta in forma attiva, è un enzima lipolitico che scinde i triacilgliceroli degli acidi grassi in posizione 1 e 3; la **fosfolipasi A<sub>2</sub>** e la **colipasi**, che originano dalla profosfolipasi A<sub>2</sub> e dalla procolipasi (perché non attacchino le membrane cellulari del pancreas), scindono i fosfolipidi di membrana; l' **$\alpha$ -amilasi** (la sua presenza nel sangue è marker di pancreatite) digerisce l'amido e il glicogeno in oligosaccaridi e maltosio scindendo i legami  $\alpha$ -1,4-glicosidici; la **maltasi** digerisce il maltosio in glucosio scindendo i legami  $\alpha$ -1,4-glicosidici; le **ribonucleasi** e le **deossiribonucleasi** idrolizzano rispettivamente l'RNA e il DNA con formazione di nucleotidi.

$\rightarrow$  Molti enzimi sono secreti sottoforma di proenzimi che vengono attivati a livello duodenale dalla tripsina a sua volta attivata dall'azione sul tripsinogeno dell'**enteropeptidasi**, un enzima presente nell'orletto a spazzola del duodeno.

Affinché questi enzimi possano funzionare al meglio il pH a livello duodenale deve essere  $\approx$  6,5-7 (assicurato dalla secrezione di  $\text{H}_2\text{O}$  e bicarbonato).

Il 70% delle pancreatiti è dovuto ad un calcolo biliare che ostruisce il flusso di bile e succhi pancreatici attraverso la papilla di Vater  $\rightarrow$  l'inibitore della tripsina non è sufficiente  $\rightarrow$  si attiva il tripsinogeno  $\rightarrow$  la tripsina attiva gli altri proenzimi  $\rightarrow$  "digestione" del pancreas.

**Controllo nervoso e ormonale:** anche per la secrezione pancreatica distinguiamo 3 fasi: una fase cefalica (è un riflesso anticipatorio: il SNC prepara gli organi all'arrivo degli alimenti), dovuta a vista, odore, sapore e pensiero che attivano la corteccia  $\rightarrow$  nervo vago  $\rightarrow$  produzione



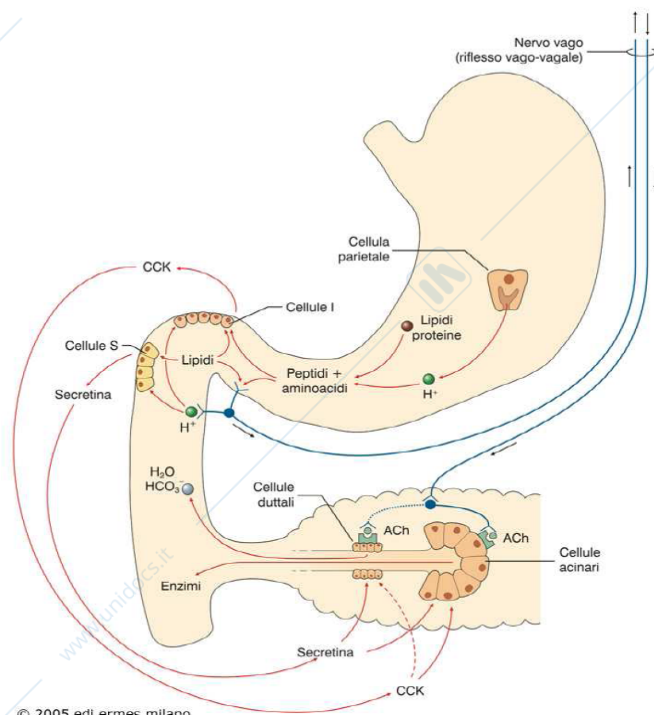
enzimi (un po' meno di  $H_2O$  e bicarbonato); una fase gastrica, dovuta allo stiramento della parete dello stomaco e del duodeno → riflessi vago-vagali → ↑ secrezioni; una fase intestinale (70%) innescata da riflessi vago-vagali e stimoli ormonali.

Le cellule I secernenti CCK sono presenti nei primi 90 cm dell'intestino tenue perché ciò contribuisce ad un controllo della secrezione pancreatica (proporzionale alla CCK secreta) sia in base alla quantità che alla composizione (concentrazione di grassi e aminoacidi) del chimo che arriva nel duodeno nell'unità di tempo.

Le cellule S secernenti secretina sono stimulate dal pH e dalla composizione del chimo.

L'innervazione simpatica modula la secrezione pancreatica regolando l'apporto ematico al pancreas → la stimolazione simpatica inibisce la secrezione pancreatica principalmente riducendo il flusso sanguigno (il parasimpatico (vago) esercita un'azione stimolante diretta).

Il pancreas ha una riserva funzionale molto alta (secerne più di ciò che serve) → una insufficienza pancreatica viene rilevata solo in fase tardiva, poiché comunque il pancreas continua a secernere succhi in quantità sufficienti a svolgere le loro funzioni.



### Secrezione biliare

Il fegato è formato da lobuli, ognuno organizzato attorno ad una vena centrale. Alla periferia del lobulo il sangue proveniente dalla vena porta e dall'arteria epatica entra nei sinusoidi e vi scorre con direzione centripeta a diretto contatto con lamine di epatociti.

La bile è continuamente prodotta e riversata dagli epatociti in canalicoli e dotti biliari, ma la liberazione nel duodeno è discontinua → quando lo sfintere di Oddi è chiuso defluisce nella colecisti dove subisce delle modificazioni (inizialmente ha una composizione, dal punto di vista dell'osmolarità, simile a quella del plasma): nel passaggio tra la bile epatica e la bile colecistica vengono concentrati i sali biliari (da 20 a 80 mmol/l), il  $Na^+$  (da 146 a 209 mmol/l), il  $K^+$  (da 5 a 13 mmol/l) e il  $Ca^{2+}$  (da 2,5 a 11 mmol/l), mentre vengono riassorbiti  $Cl^-$  (da 105 a 106 mmol/l) e bicarbonato (da 30 a 19 mmol/l) → si passa da un pH di 7,2 a un pH di 6,95.

→ La funzione della colecisti è quella di concentrare la bile (normalmente 5 volte; al max 20 volte), di immagazzinarla e quindi di riversarla nel duodeno (le sostanze che promuovono la contrazione della colecisti e quindi l'ingresso della bile nel duodeno sono dette **colagoghe**).

I principali costituenti della bile sono i colati, i chenodesossicolati, i desossicolati (tutti sali biliari) e i fosfolipidi, mentre sono presenti in quantità minori i litocolati, gli ursodesossicolati (sali biliari), il colesterolo, prodotti di scarto della bilirubina e altre proteine.

La bile ha la funzione di emulsionare (diminuzione della tensione superficiale) i grassi per facilitare la funzione delle lipasi, facilitare il trasporto e l'assorbimento delle vitamine liposolubili (A, D, E, K) ed è importante per eliminare colesterolo in eccesso, metalli pesanti e farmaci.

Chimicamente i sali biliari sono derivati del colesterolo e distinguiamo **acidi biliari primari** (acido colico e chenodesossicolico) che vengono trasformati da batteri intestinali in **acidi**

**biliari secondari** (acido litocolico e deossicolico) che a loro volta sono trasformati in **acidi biliari terziari** (acido ursodesossicolico e sulfurocolico) dal fegato e dai batteri intestinali.

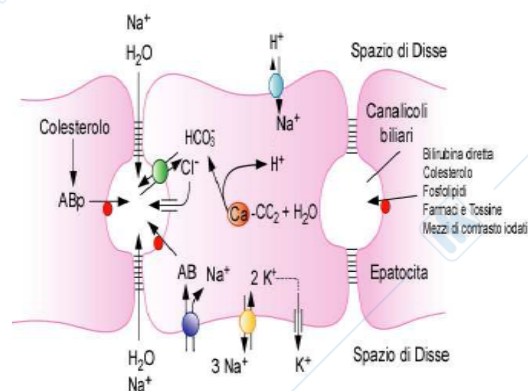
Gli acidi biliari sono poco solubili a pH fisiologico, poiché hanno un pK simile a 7 → stanno in forma coniugata con la glicina e la taurina che ne migliorano la solubilità (ora **sali biliari**).

A concentrazioni basse i sali biliari non interagiscono molto tra loro, mentre quando la concentrazione sale sopra a 1,5 mmol/l (**concentrazione micellare critica**) si formano le micelle: strutture costituite da sali biliari la cui parte idrofoba è posizionata internamente e quella idrofila esternamente (presenza di cariche) → riescono ad andare in soluzione e permettono l'entrata degli acidi grassi liberi e di colesterolo (funzione di trasportatore di acidi grassi e colesterolo); la colipasi permette l'ingresso della lipasi pancreatico nella micella in cui continua l'azione digestiva.

**Secrezione della bile:** la secrezione giornaliera di bile è di 600-700 ml ed è in parte dipendente dagli acidi biliari e in parte indipendente.

- Secrezione dipendente dagli acidi biliari: è dovuta alla sintesi degli acidi biliari primari a partire dal colesterolo e alla secrezione di acidi biliari a partire dagli acidi biliari secondari provenienti dal ricircolo entero-epatico (ricaptati da un sistema  $\text{Na}^+$ -dipendente) → maggiore è la concentrazione degli acidi biliari nel sangue portale, maggiore sarà la loro estrazione e successiva secrezione: **effetto coleretico** (le sostanze che stimolano la secrezione dei sali biliari sono dette **coleretiche**); queste secrezioni stimolano il flusso osmotico di acqua attraverso la via paracellulare con formazione di un secreto primario isotonic con il plasma.

- Secrezione indipendente dagli acidi biliari: è relativa alla secrezione di bicarbonato nei canalicoli biliari ( $\text{Cl}^-$  esce dall'epatocita ed entra nel canalicolo biliare e alimenta il controtrasporto  $\text{Cl}^-$ -bicarbonato) che stimola anch'esso il flusso osmotico di acqua attraverso la via paracellulare con formazione di un secreto primario isotonic con il plasma.



**Svuotamento della colecisti:** uno degli stimoli maggiori affinché la colecisti si contragga è la liberazione di CCK da parte delle cellule I duodenali stimulate da un chimo grasso o proteico; la CCK causa un debole rilasciamento dello sfintere di Oddi (svuotamento non significativo della colecisti) e stimola a livello della colecisti, assieme a stimolazioni colinergiche vagali o mediate dal SNE, delle contrazioni peristaltiche che si propagano lungo il coledoco → quando la fase di rilasciamento dell'onda investe lo sfintere di Oddi questo si rilascia debolmente → svuotamento non significativo della colecisti.

L'efficace svuotamento della colecisti è dovuto alla fase di rilasciamento dell'onda peristaltica intestinale che arrivata nel duodeno investe e rilascia efficacemente lo sfintere di Oddi; questo meccanismo fa sì che i getti di bile nel duodeno siano sincroni col chimo che sta passando.

Anche per la secrezione di bile distinguiamo 3 fasi: una fase cefalica in cui sapore, odore, e presenza del cibo in bocca attivano riflessi vagali che aumentano la velocità di svuotamento della colecisti; una fase gastrica in cui lo stiramento delle pareti gastriche attivano riflessi vago-vagali che fanno aumentare la peristalsi a livello della colecisti aumentandone la velocità di svuotamento; una fase intestinale (la più importante) dipendente da: • CCK (secreta dalle cellule di Ito stimulate dal chimo grasso) che fa aumentare la peristalsi della colecisti, • secretina (secreta dalle cellule S in risposta a pH acido nel duodeno) che promuove la secrezione di  $\text{H}_2\text{O}$  e bicarbonato (effetto potenziato dalla CCK), • l'elevata concentrazione di bile nell'intestino e quindi l'elevato riassorbimento dei sali biliari (fasi prandiali) che stimola la secrezione di sali biliari nell'epatocita.

Durante le fasi interprandiali, quando la concentrazione dei sali biliari nel sangue portale è bassa, l'epatocita è stimolato a produrre nuovi sali biliari a partire dal colesterolo → stimolata produzione ed inibita la secrezione.

**Ricircolo entero-epatico:** i sali biliari vengono riciclati più di 18 volte; una volta rilasciati nel duodeno si ha un loro riassorbimento di più del 95% (per lo più nell'ileo) mentre un 5% va nella circolazione sistemica sfuggendo al fegato e viene escreto con le urine.

Tale ricircolo è necessario perché per digerire 100 g di lipidi sono necessari 20 g di acidi biliari, ma il pool di sali biliari del nostro organismo è solo di 2-4 g (→ secreti per 4-12 volte durante un pasto).

Una piccola quota di sali biliari viene escreta con le feci → esistono farmaci che aumentano l'escrezione fecale per ridurre la colesterolemia.

Il colesterolo, presente nella bile, è insolubile ed è tenuto in soluzione dai sali biliari presenti nella colecisti; se l'epitelio della colecisti si infiamma aumenta il riassorbimento di H<sub>2</sub>O → ↓ solubilità del colesterolo che precipita → formazione di calcoli di colesterolo.

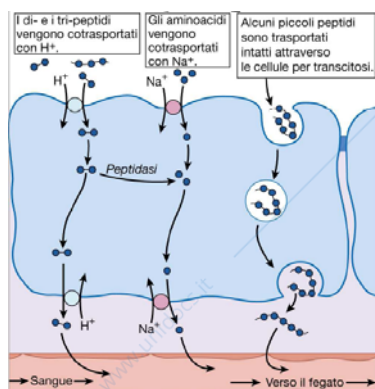
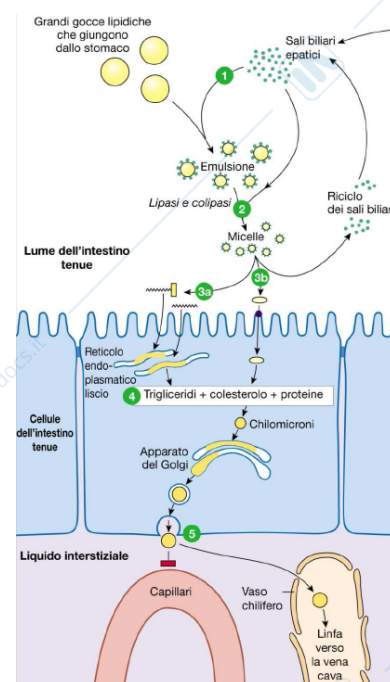
Per aumentare la solubilità del colesterolo i clinici usano gli acidi biliari (chenodeossicolico o ursodeossicolico) → ↑ volume bile → ↓ concentrazione di colesterolo nella bile colecistica.

## Assorbimento

Affinché si possa avere un ottimale assorbimento degli alimenti l'intestino si è evoluto in modo tale da aumentare enormemente la superficie di scambio grazie alle pliche di Kerckring, villi e microvilli.

**Riassorbimento dei lipidi:** le secrezioni pancreatiche quali la lipasi (una molecola di monogliceride e due acidi grassi), la PLA<sub>2</sub> (una molecola di lisolecitina e un acido grasso) e la colesteroloesterasi (colesterolo e acido grasso) promuovono l'idrolisi dei trigliceridi e degli esteri del colesterolo. I prodotti della digestione si raccolgono a formare micelle (fungono da trasportatori di grassi).

Quando la micella arriva a livello dell'enterocita digiunale (nell'unstirred layer) si sfalda e i suoi componenti liposolubili attraversano la membrana plasmatica per diffusione mentre il colesterolo tramite un trasportatore. Nell'enterocita i componenti vengono riassamblati a livello del RE con formazione di chilomicroni i quali vengono inglobati in vescicole secretorie (Golgi) che vengono esocitate nel liquido interstiziale. I chilomicroni non possono entrare nei capillari sanguigni a causa delle loro dimensioni, ma possono essere riassorbiti dai vasi chiliferi.



**Riassorbimento delle proteine:** una prima digestione avviene a livello gastrico dove l'HCl opera una denaturazione delle proteine e la pepsina comincia l'idrolisi formando peptidi più piccoli; nell'intestino agiscono le proteasi pancreatiche che idrolizzano i peptidi in peptidi più piccoli e aminoacidi.

A livello dell'orletto a spazzola vi sono peptidasi che continuano a digerire dipeptidi e tripeptidi.

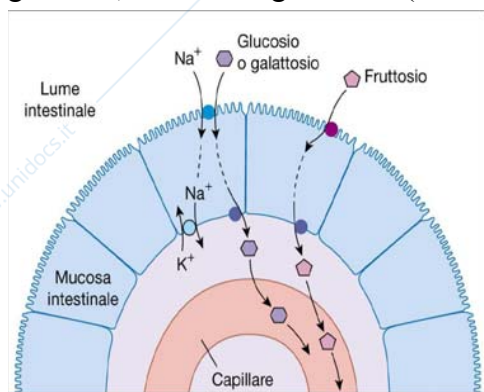
Singoli aminoacidi vengono riassorbiti in simporto col Na<sup>+</sup> e vengono riversati nello spazio interstiziale in antiporto col Na<sup>+</sup> (molti riassorbimenti intestinali dipendono dal Na<sup>+</sup>).

Di- e tripeptidi possono anche essere riassorbiti come tali in

simporto con  $H^+$  e nell'enterocita essere scissi da peptidasi citoplasmatiche o andare nell'interstizio in antiporto con  $H^+$ .

Alcuni piccoli peptidi vengono trasportati intatti attraverso le cellule per transitosi → nel neonato questo meccanismo è molto efficiente e permette l'ingresso di Ig materne; nell'adulto questo processo può essere uno svantaggio perché tali peptidi possono scatenare risposte immunitarie.

**Riassorbimento dei carboidrati:** la ptialina (amilasi salivare) comincia ad idrolizzare gli amidi con formazione di maltosio e molecole maggiori e viene inattivata dal pH acido dello stomaco; l'amilasi pancreatica scinde poi i carboidrati fino a formare maltosio, saccarosio e lattosio che sono trasformati da maltasi, saccarasi e lattasi (presenti nell'orletto a spazzola) in glucosio, fruttosio e galattosio (che il nostro intestino può riassorbire).



In alcuni soggetti la sintesi della lattasi diminuisce in età adulta → il lattosio rimane indigerito nell'intestino → meteorismo (digestione batterica → gas) e diarrea (richiama  $H_2O$ ).

Il glucosio e il galattosio vengono riassorbiti in simporto col  $Na^+$  dal trasportatore SGLT, mentre il fruttosio entra grazie a GLUT5; tutti vengono poi pompati nell'interstizio dal trasportatore GLUT2.

Questi zuccheri non vengono usati dall'enterocita per il proprio fabbisogno energetico poiché questo usa come substrato energetico la glutammina.

**Riassorbimento del ferro:** solo una minima parte del ferro che introduciamo giornalmente nell'intestino viene riassorbita poiché tale riassorbimento è reso difficile dal fatto che il ferro inorganico si complessa con fosfato, bicarbonato... formando dei sali insolubili.

Il riassorbimento di ferro è favorito dalla presenza di HCl (pH basso) o di vitamina C (acido ascorbico) che promuovono la riduzione del ferro ferrico ( $Fe^{3+}$ ) in ferro ferroso ( $Fe^{2+}$ ) che può essere riassorbito.

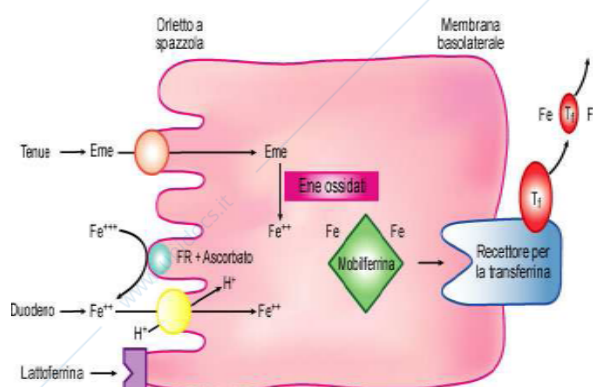
Nella donna in gravidanza è importante che ci sia un giusto apporto di ferro affinché si accumuli nel fegato del feto che lo userà per l'eritropoiesi nei primi 4-5 mesi.

Il riassorbimento di ferro è stimolato durante anemie, gravidanze ed emorragie.

A livello dell'orletto a spazzola esistono delle proteine (ferroreduttasi) che riducono  $Fe^{3+}$  in  $Fe^{2+}$ ; il ferro inorganico viene riassorbito soprattutto a livello duodenale mediante un simporto con  $H^+$  (DMT1) e nell'enterocita si lega alla proteina detta **mobiferrina** che trasporta il  $Fe^{2+}$  al **recettore per la transferrina** (proteina dimerica: ferroportina e efestina) che lo riossida a  $Fe^{3+}$  e lo cede alla **aptotransferrina** con formazione di **transferrina** che trasporta il ferro al fegato.

Il ferro è presente anche in alcune proteine (es. emoglobina) → a livello del tenue i gruppi eme liberati durante la digestione vengono endocitati dagli enterociti e nel citoplasma vengono attaccati da emeossidasi o emeossigenasi che staccano il ferro che si lega alla mobiferrina (c'è anche un recettore per la lattotransferrina materna che contiene ferro).

A livello intestinale esiste un meccanismo omeostatico, volto ad impedire un eccessivo riassorbimento di ferro, operato da una proteina che si trova nell'enterocita detta **ferritina**: ogni volta che l'apporto di ferro è maggiore al fabbisogno il ferro si lega alla ferritina in modo molto stabile → quando l'enterocita muore (desquamazione) questo ferro viene perso.



Controllo nervoso ed ormonale dell'assunzione del cibo

Due aree ipotalamiche giocano un ruolo importante nell'assunzione del cibo: l'area ipotalamica laterale detta **centro della fame** e il nucleo ipotalamico ventro-mediale detto **centro della sazietà**.

Se stimoliamo elettricamente i nuclei ipotalamici laterali (composto da neuroni tonicamente attivi che vengono inibiti dal centro della sazietà) o lediamo quelli ventro-mediali si osserva iperfagia e quindi obesità; se stimoliamo i nuclei ipotalamici ventro-mediali o lediamo quelli laterali si osserva afagia e quindi anoressia, inanizione e cachessia (se si nutre artificialmente l'animale ricomincia a mangiare → esistono altri centri regolatori).

La teoria glucostatica della fame e della sazietà ci dice inoltre che l'aumento della glicemia stimola il centro della sazietà (neuroni insulino-dipendenti: necessitano di insulina per captare il glucosio) → inibisce il centro della fame → sazietà. Un'ipoglicemia inibisce il centro della sazietà → disinibizione del centro della fame → fame.

Nel *diabete di tipo 1 insulino-dipendente* accade che si ha un'alta glicemia, ma una bassa insulinemia → il glucosio non può entrare nei neuroni del centro della sazietà → percepiscono ipoglicemia → inibizione del centro della sazietà → disinibizione del centro della fame → fame e polifagia.

Il cortisone somministrato viene trasformato in **cortisolo** → ↑ cortisolemia → ↓ per feedback negativo di **CRF** (o **CRH**) che è un inibitore della fame → ↑ fame.

La presenza di lipidi ed aminoacidi nell'intestino stimola le cellule I a produrre CCK ("ormone della sazietà") che passa nel circolo sanguigno e raggiunge il centro della sazietà ipotalamico che inibisce il centro della fame → ↓ fame; inoltre quando assumiamo un pasto la distensione gastrica attiva i neuroni sensoriali del nervo vago che stimolano neuroni del SNC che rilasciano CCK che contribuisce a stimolare il centro della sazietà.

La **leptina** è un ormone prodotto dal tessuto adiposo: se si ha un aumento del numero di adipociti (per l'aumento dell'apporto calorico) e un aumento di trigliceridi di una cellula → ↑ la produzione di leptina → può passare la barriera ematoencefalica → ↑ l'attività del simpatico, ↑ la produzione di proteine disaccoppianti (fanno sì che l'energia venga trasformata in calore → ↑ metabolismo basale), stimola l'attività del soggetto e ↓ l'assunzione di cibo (anche mediante l'inibizione del **neuropeptide Y** che è uno stimolatore della fame) → riduzione del tessuto adiposo. I pazienti obesi hanno elevati livelli di leptina in circolo perché hanno un'alterazione del recettore della leptina.

## Neurofisiologia

### Omeostasi e sistemi di controllo

Obiettivo della fisiologia è quello di spiegare il funzionamento degli organismi viventi e dei loro componenti. La fisiologia umana analizza le caratteristiche del corpo umano che consentono all'individuo di analizzare l'ambiente in cui vive, di muoversi in esso, di pensare, di comunicare, di riprodursi e di svolgere tutte quelle funzioni che consentono la sopravvivenza.

Le funzioni svolte dai diversi organi ed apparati dell'organismo sono finalizzate a mantenere costanti (equilibrio dinamico) le condizioni fisico-chimiche del liquido extracellulare (**ambiente interno**), in cui tutte le cellule dell'organismo sono immerse e con cui effettuano scambi; è protetto dall'ambiente esterno da cellule che lo racchiudono.

Il mantenimento della costanza del mezzo interno viene definito **omeostasi** → i diversi meccanismi fisiologici che operano per mantenere le condizioni ottimali del mezzo interno e per ristabilirle in caso di alterazione sono **meccanismi omeostatici** (principio dell'equilibrio di massa: la costanza di una data sostanza è mantenuta se le entrate sono uguali alle uscite dall'organismo); se tali meccanismi hanno successo → condizioni fisiologiche → benessere, altrimenti → condizioni patologiche → malattia → ↓ efficienza → morte.

La maggior parte dei sistemi di controllo dell'organismo agiscono mediante un meccanismo a **feedback negativo**: la variazione di un parametro da controllare attiva una risposta che contrasta la perturbazione iniziale, riportando il parametro controllato al valore originale → sono necessari un sistema di **sensori** che misurano la variabile controllata, un **centro di integrazione** dove la misura è paragonata ad un valore di riferimento (**set point**) e un sistema di **effettori** capaci di modificare il parametro da controllare riportandolo al valore di riferimento ogni volta che esso si modifica.

Il grado di efficienza con il quale un sistema di controllo mantiene condizioni costanti è stabilito dal **guadagno del feedback negativo**: se il parametro controllato si è scostato dai valori normali (valore di riferimento, VR) i meccanismi di compenso correggono la variazione (valore corretto, VC); la differenza tra VR e VC rappresenta l'errore (E) del sistema a feedback → il guadagno **(G) = VR/E** (se il parametro controllato viene riportato al valore normale non esiste errore → il guadagno è infinito).

**Feedback positivo**: non è un meccanismo di controllo, ma di rinforzo dello stimolo → sposta la variabile ancora più lontano dal proprio valore di riferimento → non è un meccanismo omeostatico.

**Controlli anticipatori (feedforward)**: modificano il valore di riferimento per evitare la correzione di variazioni che sono funzionali e comunque conosciute dall'organismo → modifica i valori di riferimento consentendo al sistema a feedback di confrontarsi con un set point diverso da quello normalmente considerato.

Meccanismi di comunicazione intercellulare: • **giunzioni comunicanti**: permettono la comunicazione diretta tra due cellule; • **segnali autocrini e paracrini**: una cellula produce un messaggero chimico che lega un ligando della stessa cellula o di cellule vicine; • **trasmissione nervosa**: un neurotrasmettitore viene rilasciato dal terminale nervoso (→ trasmissione rapida) ed agisce sulla cellula bersaglio legandosi a recettori specifici (il sistema nervoso si divide in autonomo e somatico); • **trasmissione ormonale**: un ormone, rilasciato da una cellula endocrina, raggiunge, attraverso il sangue (→ trasmissione lenta), l'organo bersaglio, dove agisce legandosi a recettori specifici (**trasmissione neuro-ormonale** se l'ormone è prodotto da un neurone).

### Trasporti di membrana

Il mantenimento dell'omeostasi cellulare è permesso da sistemi di scambio di molecole: • proteine integrali di membrana, classificate in famiglie a seconda del numero di segmenti

transmembrana, si estendono attraverso l'intera membrana e la fosforilazione è un metodo per regolare la funzione della proteina; • proteine estrinseche non attraversano l'intero spessore di membrana, ma si legano debolmente a proteine integrali o alle regioni polari dei fosfolipidi (enzimi e proteine strutturali che ancorano il citoscheletro alla membrana); • ancorate ai lipidi. Dal punto di vista funzionale le proteine di membrana si dividono in: • trasportatori di membrana: · proteine carrier (che cambiano conformazione), · proteine canale (formano canali aperti e canali a cancello e questi ultimi possono essere regolati meccanicamente, voltaggio-dipendenti e regolati chimicamente); • proteine strutturali (si trovano nelle giunzioni cellulari e nel citoscheletro); • enzimi di membrana (intervengono nel metabolismo e nella trasduzione del segnale); • recettori di membrana (sono aperti/chiusi da canali regolati chimicamente e regolano gli enzimi di membrana, la trasduzione del segnale e l'endocitosi recettore-mediata). I trasporti di membrana si dividono, in base alla richiesta energetica, in passivi (diffusione semplice e facilitata) ed attivi (trasporto attivo primario, trasporto attivo secondario, endocitosi, esocitosi e fagocitosi).

• **Diffusione semplice** (cinetica di primo ordine): la velocità di diffusione, espressa dalla **legge di Fick**, di una sostanza attraverso la membrana cellulare dipende dallo spessore della membrana (S), dal gradiente concentrazione ( $\Delta C$ ), dall'area della membrana (A), dalla composizione dello strato lipidico e dal coefficiente di diffusione (D) che dipende dalle dimensioni e dalla lipofilia della molecola → velocità di diffusione ( **$J = A \cdot D \cdot \Delta C / S$** ).

• **Diffusione facilitata**: l'ingresso di una sostanza nella cellula è consentito dalla presenza di un trasportatore (carrier): proteina che lega e libera la sostanza, esponendo alternativamente il sito di legame sui due lati della membrana → per basse concentrazioni la probabilità che il trasportatore carichi il substrato, prima di cambiare conformazione, è proporzionale alla concentrazione (cinetica di primo ordine, ma più lenta della diffusione semplice); per alte concentrazioni il flusso è limitato da un **trasporto massimo** (saturazione), che dipende dal numero dei trasportatori e non dalla concentrazione (cinetica di zero ordine).

I principali sistemi di trasporto facilitato sono i trasportatori di glucosio (GLUT1-GLUT12) che permettono il continuo flusso di glucosio verso l'interno della cellula, dove la concentrazione è mantenuta bassa dalla sua trasformazione in glicogeno (nelle cellule epitaliali che assorbono attivamente glucosio (intestino e tubuli renali) permettono il suo deflusso dalla cellula verso l'interstizio e quindi il sangue).

• **Trasporto attivo primario**: un trasportatore (pompa) opera accoppiato ad una reazione che fornisce energia (idrolisi ATP); l'energia derivante dall'idrolisi dell'ATP è usata perché la pompa cambi conformazione → ↓ affinità per il substrato.

Principali tipi di pompe: • ATPasi protoniche trasportano  $H^+$  all'esterno della cellula; • ATPasi per il  $Ca^{2+}$  mantengono basso il livello di  $Ca^{2+}$  intracellulare ( $10^{-7}$  M): PMCA per la membrana e SERCA per il RE; • ATPasi  $Na^+/K^+$  (pompa sodio-potassio), mantiene la differenza di concentrazione ionica tra interno ed esterno della cellula (coinvolta nella genesi del potenziale di membrana) e non raggiunge la saturazione.

• **Trasporto attivo secondario**: il trasporto di una sostanza contro gradiente è accoppiato al trasporto di una sostanza che si muove secondo gradiente; si parla di trasporto accoppiato o **cotrasporto** e si divide in: • **simpporto** in cui due molecole sono trasportate nella stessa direzione (· piccole molecole organiche:  $Na^+/Glu$  (SGLUT1 nell'intestino e SGLUT2 nel rene),  $Na^+/aa$ , neurotrasportatori: captano contro gradiente i neurotrasmettitori di tipo aminico e aminoacidico: GAT (GABA), DAT (dopamina), NET (noradrenalina, amine), SERT (serotonina), di glicina, di colina,  $Na^+/K^+$  dipendenti (glutammato e aspartato); · simpporto ionico: controllano le concentrazioni ioniche intracellulari sfruttando il gradiente di  $Na^+$  e/o  $K^+$  creato dalla pompa sodio-potassio; es. i trasportatori di  $Cl^-$  che regolano la concentrazione intracellulare di  $Cl^-$  e conseguentemente il volume cellulare:  $K^+/Cl^-$  (KCC) → trasporta  $Cl^-$  verso l'esterno della cellula;  $Na^+/K^+/2Cl^-$  (NKCC): trasporta  $Cl^-$  verso l'interno della cellula); • **antiporto** in cui due molecole sono trasportate in direzione opposta: scambiatore  $Na^+/Ca^{2+}$

(sulla superficie citoplasmatica carica  $\text{Ca}^{2+}$  nonostante la bassa concentrazione, a causa della grande affinità e sulla superficie extracellulare carica  $\text{Na}^+$  nonostante la bassa affinità a causa dell'alta concentrazione → la transizione conformazionale comporta aumento di affinità per il  $\text{Na}^+$  e diminuzione di affinità per il  $\text{Ca}^{2+}$  → sulla superficie citoplasmatica libera  $\text{Na}^+$  nonostante la maggiore affinità a causa della bassa concentrazione e sulla superficie extracellulare libera  $\text{Ca}^{2+}$  nonostante l'alta concentrazione a causa della bassa affinità), scambiatori  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  e  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ , neurotrasportatori vescicolari (dipendenti da ATPasi protoniche che pompano  $\text{H}^+$  verso l'interno delle vescicole).

### Canali ionici

Le funzioni del sistema nervoso dipendono dalle attività funzionali del neurone che consistono nel generare e trasmettere informazioni nervose modificando le proprietà elettriche della membrana grazie al lavoro dei canali ionici.

I canali ionici sono proteine integrali di membrana legate sul versante esterno a gruppi di carboidrati, formate da diverse subunità (se uguali: canali omomerici, se diverse: canali eteromerici; es. il canale al  $\text{Na}^+$  ha subunità  $\alpha$  e  $\beta$ ) che circoscrivono un poro acquoso che permette il passaggio selettivo di ioni. La loro apertura influenza l'equilibrio chimico ed elettrico della cellula determinando flussi di ioni che generano modificazioni rapide del potenziale transmembrana.

Ogni subunità consiste in una lunga sequenza di aminoacidi organizzata in domini, formati a loro volta da segmenti con struttura ad elica che attraversano la membrana da parte a parte e sono uniti tra loro da anse estese sia sul versante extra che intracellulare.

I canali ionici possono avere elevata **selettività** per una determinata specie ionica o permettere il passaggio di diversi tipi di ioni ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$ ). La selettività dipende da uno specifico filtro molecolare costituito da residui aminoacidici polari (**regione P**) che stabiliscono legami labili con lo ione.

Gli ioni sono circondati da una corona di molecole di  $\text{H}_2\text{O}$  (solvatazione), la cui dimensione è proporzionale alla concentrazione della carica elettrica ionica → ione con raggio atomico piccolo → maggiore concentrazione di carica → maggiore solvatazione (es. carica:  $\text{Na}^+ = \text{K}^+$ ; raggio atomico:  $\text{Na}^+ < \text{K}^+ \rightarrow$  idratazione (raggio solvatazione):  $\text{Na}^+ > \text{K}^+$ ).

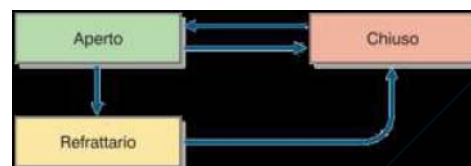
Lo ione lascia gran parte delle molecole di  $\text{H}_2\text{O}$  legandosi per un tempo brevissimo ( $< \mu\text{s}$ ) al sito specifico e attraversa il canale (di qualsiasi tipo esso sia) spinto dal **gradiente elettrochimico** (gradiente di concentrazione e differenza di potenziale elettrico).

Nella membrana cellulare individuiamo: **canali passivi** (sempre aperti → il flusso ionico è determinato dalla forza elettrochimica esistente tra i due versanti della membrana; coinvolti nella genesi del potenziale di membrana) e **canali ad accesso variabile** (possiedono un meccanismo che li fa aprire a seguito di stimoli specifici di natura elettrica (voltage-dipendenti), chimica (ligando-dipendenti; anche fosforilazione operata da secondi messaggeri) o meccanici; responsabili dell'insorgenza di segnali elettrici nelle cellule eccitabili).

I canali ionici ad accesso variabile (studiabili singolarmente con la tecnica del patch-clamp) possono trovarsi in tre stati funzionali: **aperti**, **chiusi** od **inattivati/refrattari** (conformazione aperta, ma funzionalmente chiusi). In risposta a stimoli specifici il canale passa rapidamente dallo stato chiuso a quello aperto; l'attivazione del canale non determina un flusso ionico continuo, ma l'insorgenza di una ripetizione di impulsi con caratteristiche tutto o nulla, di durata e frequenza variabile. Lo stato di inattivazione fa sì che, pur perdurando lo stimolo specifico che determina l'apertura del canale, il transito degli ioni sia impedito.

Lo stato d'inattivazione può dipendere dal voltage (il perdurare delle modificazioni del voltage causa un cambiamento conformazionale di una regione del canale come per il canale del  $\text{Na}^+$ ), dallo ione (lo ione trasportato si lega al canale bloccandolo come per il canale del  $\text{Ca}^{2+}$ ) o dalla defosforilazione.

Un canale dallo stato aperto può passare a quello chiuso o refrattario, mentre una volta inattivato torna allo stato aperto solo se passa attraverso lo stato chiuso.

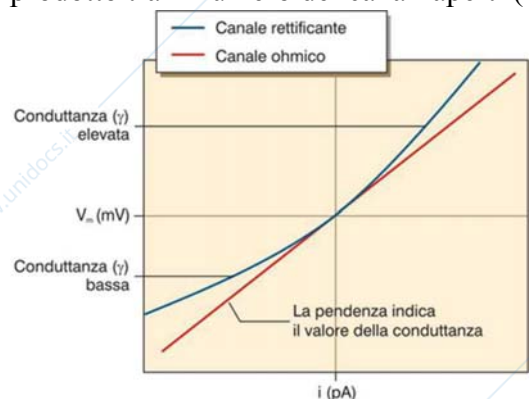


**Conduttanza:** esprime la capacità di far passare cariche elettriche (ioni) in presenza di una **forza motrice elettrochimica** che dipende da:

- differenza di potenziale elettrico tra i due lati della membrana e
- differenza di concentrazione ionica tra i due lati della membrana.

La conduttanza ( $g = 1/R$ ) si misura in Siemens ( $1\text{ S} = 1/\text{Ohm}$ ) e per i canali ionici è dell'ordine di picosiemens ( $10^{-12}\text{ S}$ ).

La conduttanza totale di una membrana cellulare per una specie ionica ( $G_i$ ) è uguale al prodotto tra il numero dei canali aperti ( $N_i$ ) e la conduttanza del singolo canale  $\rightarrow G_i = g_i \cdot N_i$ .



Per la I legge di Ohm  $\Delta V = I \cdot R \rightarrow I = \Delta V/R \rightarrow I = g \cdot \Delta V$ ; esistono **canali ohmici** in cui la conduttanza è costante  $\rightarrow$  relazione lineare tra  $\Delta V$  e  $I$  e **canali rettificanti** in cui la conduttanza è variabile  $\rightarrow$  conducono meglio per determinati valori di  $V_m$ .

**Canali voltaggio-dipendenti** (sono canali rettificanti): sono chiusi al potenziale di riposo della membrana, si attivano in seguito a variazioni di potenziale; sono altamente selettivi per una data specie ionica e sono caratterizzati da una **soglia di attivazione** (valore minimo che il potenziale di

membrana deve raggiungere perché il canale si apra). L'apertura dipende dalla presenza di un **sensore di voltaggio** (sequenza di aminoacidi carichi positivamente o negativamente) che si muove aprendo il cancello d'attivazione.

- **Canali al  $\text{Na}^+$**  ( $\text{Na}_v1.1$ - $\text{Na}_v1.9$ ): il segmento S4 (subunità) è il sensore di voltaggio (aminoacidi carichi positivamente), che innesca l'apertura del canale. La depolarizzazione determina uno spostamento verso l'esterno del segmento S4 che viene trasmesso alla regione P (filtro di selettività). L'ansa tra i domini III e IV è il cancello di inattivazione del canale; inattiva il canale mediante un ripiegamento che occlude il poro dal versante interno.

I 9 tipi di canale sono formati da una subunità  $\alpha$  (sufficiente a generare un poro funzionale dotato di voltaggio-dipendenza) che può essere associata ad una o più subunità  $\beta$  ( $\beta_1$  o  $\beta_3$  e  $\beta_2$ ) che modulano la cinetica e la voltaggio-dipendenza del canale; hanno bassa soglia di attivazione, intenso flusso ionico e una rapida cinetica di inattivazione, responsabile della refrattarietà assoluta.

- **Canali del  $\text{K}^+$** : attivati dal voltaggio ( $K_v$ , 12 famiglie, con numerosi sottotipi) e dal  $\text{Ca}^{2+}$  ( $K_{Ca}$ ). Principalmente formati da quattro subunità  $\alpha$  identiche, ciascuna delle quali presenta un singolo dominio di 6 segmenti.

Determinano il flusso di  $\text{K}^+$  verso l'esterno e giocano un ruolo fondamentale nella ripolarizzazione del potenziale d'azione, regolandone la durata.

- **Canali del  $\text{Ca}^{2+}$** : divisibili in 3 grandi gruppi ( $\text{Ca}_v1$ ,  $\text{Ca}_v2$  e  $\text{Ca}_v3$ , ciascuno comprendente diverse isoforme). Formati da diverse subunità ( $\alpha_1$ , che forma il poro del canale,  $\beta$ , contenente un sito di fosforilazione,  $\gamma$  e  $\alpha_2\delta$  che modulano l'apertura tramite interazione con proteine G).

Proprietà funzionali:

- **canali ad alta soglia di attivazione (HVA)**: si attivano per forti depolarizzazioni ( $-20\text{ mV}$ ) e si inattivano lentamente; comprendono due famiglie ( $\text{Ca}_v1$  e  $\text{Ca}_v2$ ) divise in quattro classi farmacologiche: canali L, N, P/Q e R, presenti in cellule nervose, muscolari, cardiache ed endocrine;
- **canali a bassa soglia di attivazione (LVA)**: si attivano a potenziali più vicini al potenziale di riposo ( $-65\text{ mV}$ ,  $-50\text{ mV}$ ) e si inattivano rapidamente; sono i canali T appartenenti alla famiglia  $\text{Ca}_v3$ , presenti nelle cellule nervose, cardiache ed endocrine.

Potenziale di membrana ( $V_m$  o pdm)

È la differenza di potenziale elettrico a cavallo della membrana cellulare dovuta ad una diversa distribuzione ionica ai due lati della membrana (allontanandosi dalla membrana le cariche tendono ad equilibrarsi). Il potenziale di membrana (negativo all'interno della cellula) nelle cellule eccitabili (cellule nervose e muscolari) prende il nome di **potenziale di riposo** poiché caratterizza lo stato di riposo e nelle cellule di mammifero ha un valore di -65/-70 mV. Nelle cellule eccitabili si modifica in risposta a stimoli specifici che determinano flussi ionici attraverso la membrana. La modificazione più importante è il **potenziale d'azione**, responsabile della trasmissione dell'informazione da un neurone all'altro e di fenomeni come la contrazione del muscolo scheletrico e cardiaco.

L'esistenza della ddp implica una diseguale distribuzione di cariche elettriche (ioni) tra interno ed esterno (elevata concentrazione di  $K^+$  e  $A^-$  nel liquido intracellulare e  $Na^+$  e  $Cl^-$  nel liquido extracellulare) e suggerisce che la membrana si comporti come una barriera con permeabilità selettiva, che separa due soluzioni (liquido intra- ed extracellulare) a composizione chimica diversa.

Modello per spiegare l'esistenza del potenziale di membrana: membrana semipermeabile (permeabile solo allo ione  $K^+$ ) che separa i compartimenti intra- ed extracellulari a contenuto ionico diverso; il  $K^+$  è spinto ad uscire dal gradiente di concentrazione → flusso di cariche positive non seguito da un equivalente flusso di cariche negative → quando la negatività interna è tale da creare una forza elettrica (**gradiente elettrico**) che si oppone a quella chimica (**gradiente di concentrazione**), la tendenza del  $K^+$  ad uscire è uguale alla sua tendenza ad entrare: la differenza di potenziale registrata quando si è raggiunto questo equilibrio è il **potenziale di equilibrio per il  $K^+$  ( $E_K$ )**.

→ Il potenziale di membrana viene generato da: esistenza di un gradiente di concentrazione ionica; permeabilità selettiva della membrana.

L'**equazione di Nernst** definisce il potenziale di equilibrio di uno ione:  **$E = (RT/zF) \cdot \ln([X]_e/[X]_i)$**  con E = potenziale di equilibrio dello ione, R = costante dei gas perfetti, T = temperatura assoluta (gradi Kelvin, -273 °C), F = costante di Faraday (numero di Coulomb/mole di carica), z = valenza dello ione con il suo segno,  $X_i$  = concentrazione interna dello ione,  $X_e$  = concentrazione esterna dello ione.

A 25 °C il rapporto  $RT/F = 25$  mV e il fattore di conversione del ln in log è 2,3 →  $E = 58$  mV  $\cdot \log([X]_e/[X]_i)$  →  $E_K = (58 \text{ mV}/1) \cdot \log(20/400) = -75$  mV → poco più negativo di  $V_m$  (se la membrana fosse permeabile solo al  $K^+$  →  $V_m = E_K$ ) perché la membrana cellulare a riposo è anche permeabile al  $Na^+$  (ma 25 volte meno permeabile del  $K^+$ ):  $E_{Na} = 58$  mV  $\cdot \log(440/50) = +55$  mV.

Il pdm è il risultato del flusso di entrambe le specie ioniche. La corrente di  $Na^+$  verso l'interno ( $I_{Na} = (V_m - E_{Na}) \cdot P_{Na}$ ), determinata da una elevata forza elettrochimica ed una bassa permeabilità (P), è esattamente uguale e contraria alla corrente di  $K^+$  diretta verso l'esterno ( $I_K = (V_m - E_K) \cdot P_K$ ), determinata da una modesta forza elettrochimica e da una elevata permeabilità.

L'**equazione di Goldman** definisce il  $V_m$  quando questo è determinato da più specie ioniche, mettendo in evidenza come il contributo di ciascuno ione alla genesi del  $V_m$  dipenda sia dal gradiente di concentrazione ai due lati della membrana sia dalla permeabilità che la membrana ha per quella determinata specie ionica:  **$V_m = (RT/F) \cdot \ln ((P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i)/(P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e))$** .

Il mantenimento dei gradienti di concentrazione, alla base della genesi del pdm, è assicurato dalla pompa  $Na^+/K^+$ -ATPasi, che, portando fuori dalla cellula 3  $Na^+$  e dentro 2  $K^+$ , determina una leggera negatività intracellulare (→ è elettrogenica). L'uso di uabaina, inibitore della pompa, determina dissipazione dei gradienti di concentrazione.

→ Il  $V_m$  a riposo di una cellula eccitabile è determinato da: • elevata permeabilità della membrana al  $K^+$ , dovuta alla presenza di canali passivi, che consentono l'uscita di  $K^+$  sotto la

spinta di un forte gradiente di concentrazione contrastato dal gradiente elettrico; • impermeabilità della membrana agli anioni proteici che, rimanendo all'interno della cellula, determinano la polarizzazione negativa del versante interno della membrana; • scarsa permeabilità della membrana al  $\text{Na}^+$  che ne riduce l'ingresso, nonostante la forte spinta determinata dal gradiente elettrico e di concentrazione (la diversa permeabilità della membrana a  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  che fa sì che il valore del potenziale di membrana sia spostato verso  $E_K$ ); • azione della pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  che contrasta il modesto flusso entrante di  $\text{Na}^+$  e la conseguente fuoriuscita di  $\text{K}^+$  mantenendo inalterati i rapporti di concentrazione degli ioni a cavallo della membrana.

### Potenziale d'azione (pda)

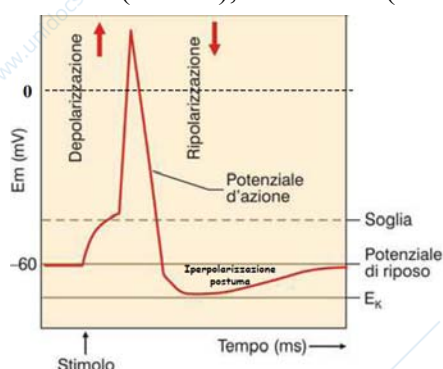
Le funzioni del sistema nervoso si fondano sulle proprietà funzionali dei neuroni la cui attività specifica consiste nel generare, trasmettere ed elaborare informazioni.

L'informazione nervosa si basa sulla capacità dei neuroni di generare correnti elettriche, in seguito a modificazioni del potenziale di riposo che risultano dall'apertura o chiusura di canali ionici. I segnali elettrici generati sono di due tipi: • **potenziali graduati** (serve per innescare il pda) che possono essere modulati in ampiezza, ma agiscono a breve distanza perché subiscono decremento man mano che si allontanano dal punto dove sono stati generati; sono modificazioni del potenziale di riposo determinate dall'apertura o chiusura di canali ionici indotte da uno stimolo (neurotrasmettitori sinaptici, stimoli sensoriali); • **potenziale d'azione** che è un fenomeno non graduabile in ampiezza, ma modulabile in frequenza, che si propaga a distanza senza decremento.

Il pda è una modificazioni del potenziale di riposo di breve durata che si genera nelle cellule eccitabili in risposta ad uno stimolo capace di depolarizzare la membrana. Richiede l'attivazione e l'inattivazione coordinata di diverse famiglie di canali ionici voltaggio-dipendenti. È un fenomeno **autorigenativo** in grado di propagarsi lungo le fibre nervose **senza attenuazione**.

Ndr: **depolarizzazione**: diminuzione della negatività intracellulare ( $\downarrow V_m$ ); **iperpolarizzazione**: aumento della negatività intracellulare ( $\uparrow V_m$ ); **ripolarizzazione**: recupero del potenziale di riposo (ritorno a  $V_m$ ).

Una depolarizzazione oltre un valore critico (**soglia**) fa insorgere il pda, caratterizzato da una inversione della polarità di membrana; ha una durata diversa a seconda del tessuto: tessuto nervoso (1-2 ms), muscolare (5-10 ms) e cardiaco (200-400 ms).



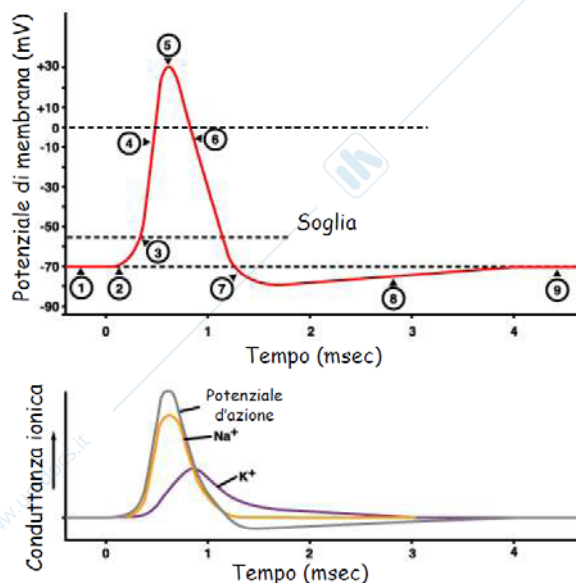
Il potenziale d'azione è caratterizzato da una fase di depolarizzazione (grazie all'entrata di  $\text{Na}^+$  nella cellula come dimostrato dall'esperimento di Hodgkin e Katz nell'assone gigante di calamaro) in cui il potenziale di membrana diviene progressivamente meno negativo e raggiunge valori positivi (picco +30/+35 mV) e una fase di ripolarizzazione in cui il potenziale torna al valore di riposo e comprende una fase transitoria di iperpolarizzazione postuma, durante la quale il potenziale raggiunge valori più negativi del potenziale di riposo.

Il pda è per le sue caratteristiche un fenomeno **tutto o nulla**, cioè un fenomeno che "c'è o non c'è", ma che, quando insorge (superata soglia), è sempre uguale a sé stesso e non può essere variato in ampiezza → la variazione dell'informazione nervosa è quindi ottenuta, non attraverso la modificazione di ampiezza del pda, ma mediante una modificazione della frequenza con cui insorgono i pda.

Applicando la legge di Ohm alle correnti ioniche:  $I = G \cdot V \rightarrow I_{\text{Na}} = G_{\text{Na}} \cdot (V_m - E_{\text{Na}})$  e  $I_{\text{K}} = G_{\text{K}} \cdot (V_m - E_{\text{K}})$ . Quando le correnti sono uguali e contrarie il flusso ionico netto è 0:  $G_{\text{K}} \cdot (V_m - E_{\text{K}}) + G_{\text{Na}} \cdot (V_m - E_{\text{Na}}) = 0 \rightarrow V_m = (G_{\text{K}}/(G_{\text{K}} + G_{\text{Na}})) \cdot E_{\text{K}} + (G_{\text{Na}}/(G_{\text{K}} + G_{\text{Na}})) \cdot E_{\text{Na}} \rightarrow$  in

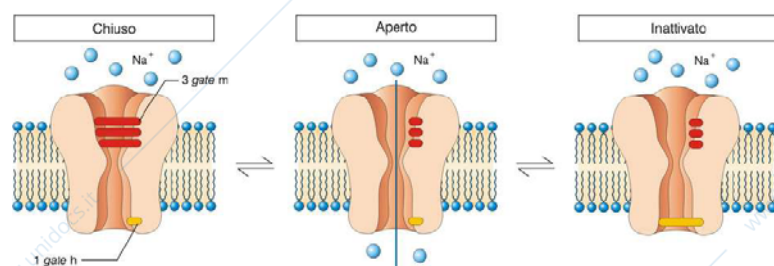
relazione al rapporto tra  $G_{Na}$  e  $G_K$  in un determinato momento  $V_m$  assumerà un valore intermedio tra  $E_K$  ed  $E_{Na}$ : se  $G_K \gg G_{Na} \rightarrow V_m$  si avvicina a  $E_K$  (potenziale di riposo), se  $G_{Na} \gg G_K \rightarrow V_m$  si avvicina a  $E_{Na}$  (potenziale d'azione).

Il pda può essere spiegato con un aumento transitorio del rapporto tra le conduttanze a  $Na^+$  e  $K^+$ : 1) potenziale di riposo; 2) stimolo depolarizzante; 3) depolarizzazione soglia;  $\uparrow G_{Na}$  (apertura canali voltaggio-dipendenti)  $\rightarrow$  ingresso  $Na^+$ ; inizia, lentamente, anche aumento  $G_K$  (apertura canali voltaggio-dipendenti); 4) entrata rapida di  $Na^+$   $\rightarrow$  inversione polarità; 5) inattivazione canali  $Na^+$  ( $\rightarrow$  cinetica veloce) ed ulteriore aumento  $G_K$ ; 6) uscita di  $K^+$   $\rightarrow$  ripolarizzazione; 7) il perdurare dell'apertura dei canali  $K^+$  è responsabile dell'iperpolarizzazione postuma; 8) i canali  $K^+$  si chiudono (cinetica lenta); 9) la conduttanza di membrana ed il potenziale di membrana tornano al valore di riposo.



La **soglia** è la depolarizzazione minima che la membrana deve raggiungere per far nascere un pda. L'aumento di permeabilità al  $Na^+$  è tale da fare entrare nella cellula una quantità di  $Na^+$  superiore alla quantità di ioni  $K^+$  che escono  $\rightarrow K^+$  non è più in grado di bilanciare gli effetti dell'entrata del  $Na^+$   $\rightarrow$  ha luogo il processo autorigenerativo per il  $Na^+$ .

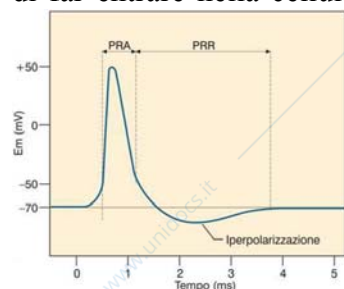
Maggiore è lo stimolo depolarizzante, maggiore e più veloce è la variazione di conduttanza (fino ad un massimo).  $G_{Na}$  aumenta e diminuisce rapidamente (rapida attivazione-inattivazione dei canali),  $G_K$  cresce lentamente e rimane elevata per il tempo di stimolazione (lenta attivazione-inattivazione dei canali).



**Modello H-H:** i canali al  $Na^+$  hanno una **gate di attivazione** e un **gate d'inattivazione** (ansa tra III e IV dominio che si ripiega chiudendo il poro dal versante interno); a riposo il gate di attivazione è chiuso e quello d'inattivazione aperto; in

seguito a depolarizzazione il gate di attivazione si apre rapidamente ( $\rightarrow$  canale aperto  $\rightarrow$  entra  $Na^+$ ), mentre quello d'inattivazione si chiude lentamente fino ad inattivare il canale (canale inattivo  $\rightarrow$  non passa  $Na^+$  e non si apre in seguito a depolarizzazione perché deve prima, durante la ripolarizzazione causata dall'uscita di  $K^+$ , tornare alla conformazione chiusa di partenza).

Durante la fase di depolarizzazione e gran parte della ripolarizzazione la cellula eccitabile non può essere nuovamente attivata, indipendentemente dallo stimolo applicato, per l'impossibilità di far entrare nella cellula ulteriore  $Na^+$  a causa dell'inattivazione dei canali al  $Na^+$ : si dice pertanto che la cellula si trova in **periodo refrattario assoluto (PRA)**; questo è seguito da un **periodo refrattario relativo (PRR)** durante il quale si può generare un secondo pda solo applicando stimoli con intensità superiore a quella che ha generato il potenziale precedente. Il PRR è tanto più lungo quanto più è presente l'iperpolarizzazione postuma.



Ciò avviene perché man mano i canali per il  $Na^+$  cominciano a riattivarsi, ma sono meno  $\rightarrow$  serve un impulso più forte.

Il periodo refrattario ha due funzioni: • impedisce il riverbero dei segnali che devono essere propagati in una sola direzione (antidromica) senza poter tornare indietro e • limita la frequenza di scarica di un neurone. → Ciò comporta che il pda è un evento isolato che non può sommarsi con altri pda e la frequenza con cui un neurone può generare potenziali d'azione è limitata (le caratteristiche della frequenza di scarica sono molto variabili da un neurone all'altro in quanto ciascun neurone possiede un diverso corredo di canali ionici voltaggio-dipendenti).

Il pda viene generato in una zona specifica del neurone detta **zona trigger**. I potenziali a monte di questa zona (potenziali graduati; necessari per superare la soglia) si propagano secondo il modello della conduzione assonale passiva (con decremento).

Le varie regioni del neurone sono provviste di differenti tipi di canali voltaggio-dipendenti: dendriti → canali per  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  e a volte  $Na^+$ ; zona d'innescò → alta densità di canali per  $Na^+$ ; assone mielinico → elevata densità di canali per  $Na^+$  e  $K^+$  a livello dei nodi di Ranvier; terminazioni → canali per  $Ca^{2+}$ .

### Proprietà passive del neurone

I neuroni possiedono tre proprietà passive importanti per la genesi dei messaggi elettrici: • **resistenza della membrana a riposo**: i canali ionici determinano una conduttanza di membrana e quindi una resistenza al passaggio di corrente; • **capacità della membrana**: la membrana accumula e separa cariche di segno opposto comportandosi quindi come un condensatore dotato di capacità → la membrana è il materiale dielettrico tra le armature; • **resistenza assiale intracellulare dell'assone e dei dendriti**; → la membrana può essere rappresentata come un circuito elettrico costituito da un condensatore e una resistenza poste in parallelo; le proprietà di questo circuito determinano l'andamento temporale e l'ampiezza delle variazioni di potenziale causate da flussi di correnti che attraversano la membrana grazie ai canali ionici.

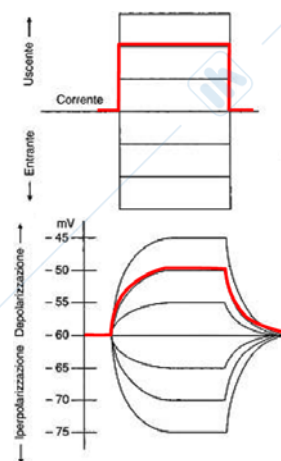
**Conduttanza** (vd pag. 4) esprime la capacità di far passare cariche elettriche (ioni) in presenza di un potenziale elettrochimico ed è il reciproco della resistenza ( $g = 1/R$ ;  $G_i = g_i \cdot N_i$ ). La forza elettromotrice che spinge uno ione ad attraversare la membrana è data dalla differenza fra il potenziale di membrana ( $V_m$ ) ed il potenziale di equilibrio dello ione ( $E_i$ ).

**Resistenza di membrana**: rappresenta l'ostacolo al trasporto degli ioni attraverso la membrana; le variazioni di  $V_m$  determinate dall'iniezione di correnti seguono abbastanza fedelmente le previsioni derivate dalla legge di Ohm:  $\Delta V = I \cdot R_M$  ( $R_M$  = resistenza d'ingresso nel neurone).

Per un neurone di forma sferica:  $R_M = R_m / (4\pi r^2)$  con  $R_m$  = resistenza specifica di membrana (dipende dal numero di canali passivi per unità di superficie) e  $4\pi r^2$  = superficie della membrana → maggiore è la dimensione del neurone minore è la  $R_M$  → a parità di stimolo la modificazione di voltaggio (quindi la risposta elettrica) sarà maggiore nelle cellule piccole rispetto a quelle più grandi (se  $\downarrow 4\pi r^2 \rightarrow \uparrow R_M \rightarrow \uparrow \Delta V (= I \cdot R_M)$ ).

**Capacità elettrica di membrana**: la variazione di potenziale, determinata dall'iniezione di corrente, sale lentamente per raggiungere il valore previsto dall'equazione  $\Delta V = I \cdot R_M$  e discende altrettanto lentamente alla fine dello stimolo; ciò dipende dall'esistenza di una capacità di membrana, funzione della struttura fisica della membrana (serve tempo perché si carichi il condensatore).

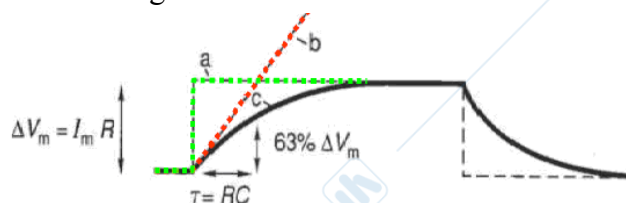
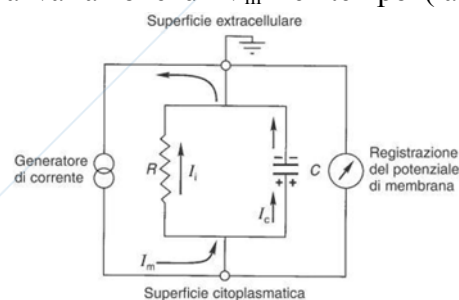
Il doppio strato lipidico della membrana rappresenta un isolante che separa due conduttori: liquido extra ed intracellulare. Tra due conduttori separati da un isolante, si determina una capacità elettrica (condensatore). L'entità della capacità di membrana (C) è legata alla possibilità di accumulare una certa carica (Q) sulle sue superfici. Il voltaggio esistente ai capi di un condensatore è proporzionale a Q



( $\Delta V_m = \Delta Q/C$ ) → il potenziale ai capi di un condensatore (membrana) varia se si aggiungono o tolgono cariche dal condensatore, ma la variazione di carica, determinata da una corrente attraverso il condensatore ( $I_c$ ), richiede tempo → rallenta le risposte. Questo effetto corrisponde all'accumulo o deplezione degli ioni a cavallo della membrana (maggiore è  $C$ , minore è la variazione di  $V_m$  nel tempo).

La capacità è direttamente proporzionale alla superficie delle armature e dipende dal mezzo isolante e dalla distanza tra le armature (distanza tra i due strati della membrana → 4 nm → costante):  $C_M = C_m \cdot 4\pi r^2$  con  $C_m$  = capacità specifica di membrana ( $\approx 1 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ ) → maggiore è la dimensione del neurone maggiore è  $C_M$  minore è la variazione di  $V_m$  nel tempo (la corrente necessaria per variare  $V_m$  è maggiore).

La corrente che scorre attraverso la membrana è  $I_m = I_i + I_c$  con  $I_i$  = corrente ionica (resistiva), determinata dal flusso di ioni attraverso canali ionici (quindi la resistenza  $R$ ) e  $I_c$  = corrente capacitiva, generata dalla variazione di carica sulla capacità di membrana: 1) tutta la corrente che attraversa la membrana va a caricare il condensatore (varia la carica); 2) man mano che il condensatore si carica aumenta la corrente che attraversa la  $R$  (canali ionici); 3) quando il condensatore è completamente carico tutta la corrente attraversa la  $R$  ( $\Delta V_m = I \cdot R$ ); 4) alla fine dell'impulso la corrente generata dalla scarica del condensatore passerà attraverso  $R$  determinando un lento ritorno del  $V_m$  al valore iniziale.



Se la membrana avesse solo proprietà resistive, le variazioni di  $V_m$  sarebbero istantanee (a); se la membrana avesse solo proprietà capacitive, le variazioni di  $V_m$  sarebbero lente, ma progressive (b).

La fase crescente della variazione di potenziale può essere descritta dall'equazione differenziale:  $\Delta V_m(t) = I_m \cdot R_M (1 - e^{-t/\tau})$ , la fase discendente da:  $\Delta V_m(t) = I_m \cdot R_M \cdot e^{-t/\tau}$ .

La costante di tempo  $\tau = R_M \cdot C_M$  (varia in base alla grandezza del neurone) rappresenta il tempo necessario perché  $V_m$  aumenti o diminuisca fino a raggiungere o perdere il 63% del suo valore finale → determina l'andamento temporale;  $C_M$  è costante, mentre  $R_M$  varia tra 10 e 10000  $\Omega\text{cm}^2$  →  $\tau$  varia tra 10  $\mu\text{s}$  e 10 ms.

In una cellula nervosa la risposta a correnti sotto soglia dipende da: •  $R_M$ , che determina il valore di  $V_m$  che si raggiunge quando uno stimolo viene applicato per tempi lunghi; •  $C_M$ , che rallenta sia il raggiungimento di questo livello di  $V_m$  sia il ritorno a valori di riposo, in base al prodotto  $R_M \cdot C_M$ .

L'ampiezza di un potenziale sotto soglia, condotto lungo l'assone o i dendriti di un neurone, diminuisce con la distanza dal punto di origine: le resistenze di membrana e dell'assoplasma influenzano l'efficienza con cui vengono condotti i segnali elettrici (conduzione elettrotonica). I dendriti e l'assone hanno un diametro molto piccolo rispetto alla lunghezza → presentano una resistenza estremamente elevata al flusso di corrente: il diametro influenza sia la **resistenza assiale** ( $r_a$ ) sia la **resistenza di membrana** ( $R_m$ ).

$R_a = \rho/\pi a^2$  ( $\Omega/\text{cm}$ ) → dipende dalla resistenza intrinseca del citoplasma ( $\rho$  = resistenza specifica di 1  $\text{cm}^3$  di citoplasma) e dall'area della sezione.

$R_M = R_m/2\pi a$  → dipende dalla resistenza specifica di membrana ( $\Omega \cdot \text{cm}^2$ ) e dall'estensione della membrana (superficie laterale del cilindro).

La membrana dell'assone non è un isolante perfetto → la perdita di corrente attraverso la  $R_M$  contribuisce all'attenuazione del segnale.

La costante di spazio  $\lambda = \sqrt{(R_M/R_a)}$  è la distanza a cui  $V_m$  cade al 37% del valore iniziale (→ perde il 63% → spazio che un segnale può percorrere prima di estinguersi).

Maggiore è  $R_M$  meno le cariche escono (però è meno eccitabile: una cellula piccola è più eccitabile di una grande), minore è  $R_a$  meglio le cariche si spostano → se ↑ il diametro → ↑  $\lambda$  (in genere varia da 1 mm (assoni) a 150-200  $\mu\text{m}$  (dendriti)) → sono migliori le proprietà del cavo conduttore.

→ La velocità di conduzione e l'eccitabilità delle fibre nervose dipendono dal loro diametro: se ↑ diametro → ↑ velocità di conduzione ed eccitabilità.

Classificazione delle fibre nervose: A $\alpha$ : afferenze primarie dei fusi neuromuscolari e  $\alpha$ -motoneuroni (diametro: 15  $\mu\text{m}$ ; velocità: 100 m/s); A $\beta$ : afferenze cutanee (tatto e pressione; 8  $\mu\text{m}$ ; 50 m/s); A $\gamma$ :  $\gamma$ -motoneuroni (5  $\mu\text{m}$ ; 20 m/s); A $\delta$ : afferenze cutanee termiche e nocicettive (3  $\mu\text{m}$ ; 15 m/s); B: simpatiche pregangliari (< 3  $\mu\text{m}$ ; 7 m/s); C amieliniche: afferenze cutanee nocicettive e efferenze simpatiche postgangliari (1  $\mu\text{m}$ ; 1 m/s).

A causa delle caratteristiche passive della membrana, uno stimolo, per essere efficace, deve avere una certa intensità e durata. Entro un certo range queste due grandezze sono interdipendenti: minore è l'intensità di uno stimolo, maggiore deve essere la sua durata e viceversa; l'intensità minima in grado di generare una risposta è detta **reobase** (**cronassia**: durata di uno stimolo di intensità uguale al doppio della reobase).

### Propagazione del pda

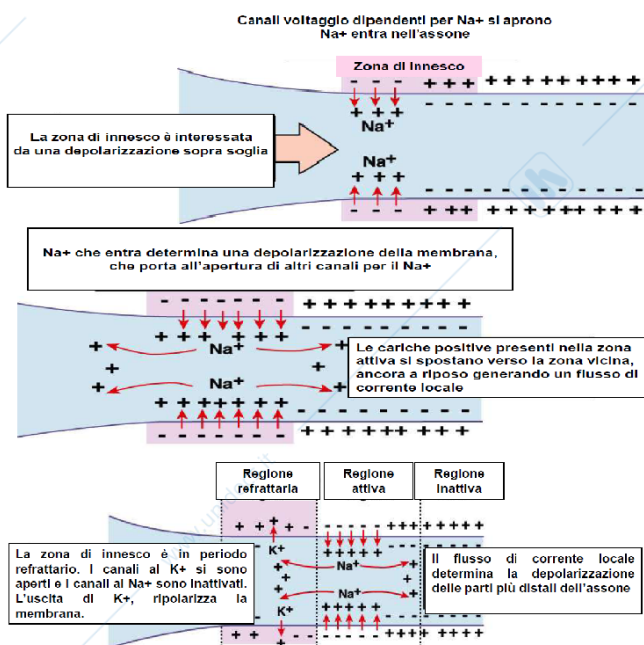
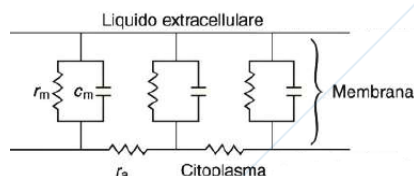
Il potenziale d'azione si propaga a grandi distanze senza decremento permettendo la conduzione dell'informazione nervosa.

La conduzione del pda si basa sulla generazione di nuovi pda nei punti successivi della fibra nervosa: l'insorgenza di un pda in un punto crea una differenza di potenziale tra quel punto e le zone vicine, a riposo → tra la zona attiva e quella inattiva si crea una corrente ionica (elettronica) che depolarizza la zona inattiva fino alla soglia per la nascita di un nuovo pda; la conduzione può avvenire solo in un senso (ortodromico) grazie all'esistenza del periodo refrattario.

La velocità di propagazione del pda dipende in modo sostanziale da  $\lambda$ ; nelle fibre amieliniche la velocità è proporzionale a  $\sqrt{d}$  (con  $d$  = diametro della fibra) → maggior diametro → maggiore velocità di conduzione del pda ( $v = \lambda/\tau$ ).

La velocità di propagazione del pda è influenzata da: proprietà passive della membrana e diametro degli assoni.

Il tempo necessario perché la depolarizzazione si propaghi lungo l'assone è funzione della resistenza di membrana ( $R_M$ ), della resistenza assiale ( $R_a$ ) e della sua capacità ( $C_M$ ): le cariche all'inizio si accumulano lungo la superficie della membrana) per unità di lunghezza. La  $R_a$  e la  $C_M$  limitano la velocità con cui la depolarizzazione si propaga nel corso della conduzione del pda: maggiore è  $R_a$  minore è la corrente  $I$  che passa nel tratto di membrana adiacente → necessario più tempo per depolarizzare la membrana; maggiore è  $C_M$  maggiore deve essere la carica  $Q$  per far variare il potenziale → la corrente, per determinare una data depolarizzazione, deve scorrere per un tempo maggiore.



La velocità con cui la depolarizzazione si propaga durante la conduzione del potenziale d'azione è inversamente proporzionale al prodotto  $R_a \cdot C_M$ :  $v \approx 1/(R_a \cdot C_M)$  → per aumentare la velocità di propagazione si può: • ↑ il diametro assiale della fibra nervosa (poiché  $R_a$  diminuisce con il quadrato del diametro e  $C_M$  aumenta solo in proporzione diretta) o • ↓  $C_M$ .

**Mielinizzazione:** il processo equivale ad aumentare di 100 volte lo spessore della membrana assonale. La  $C$  di un condensatore come la membrana è inversamente proporzionale allo spessore dell'isolante → la mielinizzazione fa diminuire  $C_M$ . Il processo di mielinizzazione determina una diminuzione di  $R_a \cdot C_M$  maggiore rispetto ad un aumento uguale del diametro (fibre mieliniche conducono ad una velocità molto maggiore rispetto alle amieliniche di pari diametro; la velocità di conduzione diminuisce nei casi di degenerazione della guaina mielinica).

La mielina, nei tratti di membrana dove è presente, determina una riduzione di  $C_M$  ed un aumento di  $R_M$  e quindi di  $\lambda$ .

Nelle fibre mieliniche il pda nasce solo a livello dei **nodi di Ranvier** (2  $\mu\text{m}$ ), tratti di fibra amielinici dove la densità di canali  $\text{Na}^+$  voltaggio-dipendenti è elevata. Le correnti elettrotoniche viaggiano rapidamente da un nodo all'altro determinando una conduzione detta **saltatoria**. La conduzione saltatoria è favorevole anche da un punto di vista energetico perché limita l'azione delle pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP-dipendenti alle zone nodali.

La velocità di propagazione dipende dal numero di nodi che il pda deve saltare: le fibre con diametro maggiore presentano un numero minore di nodi → conducono più rapidamente (per le fibre di tipo A:  $v$  (m/s) = 6 d ( $\mu\text{m}$ )).

Il pda viene generato in una zona specifica del neurone (**zona trigger**); i potenziali a monte di questa zona si propagano con decremento.

Quando misuriamo i potenziali di un nervo, essendo questo composto da più fibre di misure diverse, stiamo misurando un **potenziale d'azione composto**.

#### Trasmissione sinaptica

Il trasferimento di segnali tra cellule eccitabili avviene a livello delle sinapsi, che possono essere elettriche o chimiche.

• **Sinapsi elettrica:** continuità citoplasmatica tra elemento pre- e postsinaptico → trasmissione del segnale virtualmente istantanea per passaggio diretto (attraverso gap-junctions) di correnti ioniche dall'elemento pre-sinaptico a post-sinaptico. Sono solo eccitatorie.

In molti casi la sinapsi elettrica viene utilizzata per sincronizzare più neuroni ed ottenere una attivazione massiva e molto rapida.

Le **gap-junctions** sono formate da una coppia di emicanali (connessoni) costituiti da sei subunità proteiche identiche (connessine) che formano un poro (2 nm) che mette in comunicazione il citoplasma delle cellule attigue → trasmissione rapida e bidirezionale. L'apertura dipende da modificazioni conformazionali delle connessine (chiusura per ↓ pH e ↑  $\text{Ca}^{2+}$ ).

• **Sinapsi chimica:** gli elementi pre- e postsinaptico sono separati dal **vallo sinaptico** (20-40 nm) → necessario un neurotrasmettitore: depolarizzazione dell'elemento presinaptico (→ apertura dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  voltaggio-dipendenti → entra  $\text{Ca}^{2+}$  → esocitosi del contenuto delle vescicole sinaptiche) con liberazione del **neurotrasmettitore (processo di trasmissione)** → interazione con recettori specifici della membrana postsinaptica e modificazione del potenziale di membrana (**processo recettivo**; quindi è necessaria una rapida inattivazione o rimozione del neurotrasmettitore dalla fessura sinaptica).

Le sinapsi chimiche sono caratterizzate da un ritardo della risposta (da 0,3 ms a qualche ms), sono unidirezionali e permettono l'amplificazione del segnale.

La sinapsi chimica può essere sia eccitatoria che inibitoria: il legame neurotrasmettitore-recettore determina modificazioni della permeabilità ionica → depolarizzazione (**EPSP**:

potenziale postsinaptico eccitatorio) o iperpolarizzazione (**IPSP**: potenziale postsinaptico inibitorio; l'elemento postsinaptico è allontanato dalla soglia per la nascita del pda).

Differenze tra EPSP e pda: • gli EPSP non portano ad inversione della polarità di membrana e sono mediati da canali ionici ligando-dipendenti non selettivi; il pda è un'inversione della polarità di membrana mediata dall'apertura di canali voltaggio-dipendenti selettivi per il  $\text{Na}^+$  e il  $\text{K}^+$ ; • gli EPSP sono graduabili in ampiezza → maggiore è la quantità di neurotrasmettitore rilasciato maggiore è la loro ampiezza; il pda è un fenomeno "tutto o nulla"; • gli EPSP si propagano con decremento; il pda si propaga senza decremento, perché viene continuamente rigenerato.

La trasmissione sinaptica chimica è mediata da due differenti tipi di recettori postsinaptici: • **recettori ionotropici** che sono associati a canali ionici → responsabili di risposte rapide e • **recettori metabotropici** che sono accoppiati a proteine G che determinano l'attivazione di secondi messaggeri che modulano l'attività dei canali ionici → responsabili di risposte lente. La risposta postsinaptica (EPSP o IPSP) non dipende dal neurotrasmettitore, ma dal tipo di recettore con cui interagisce.

Meccanismo: la sinapsi più studiata è la giunzione neuromuscolare che è formata dalle terminazioni dell'assone di un motoneurone (elementi presinaptici) ognuna delle quali va ad una fibra muscolare diversa (elementi postsinaptici) su cui rilascia ACh (formata a partire da colina e acetil-CoA) i cui recettori ( $10000 \text{ recettori}/\mu\text{m}^2$ ) sono localizzati sulla parte più prossima delle creste del sarcolemma (sul fondo delle creste stanno canali del  $\text{Na}^+$  voltaggio-dipendenti). Eventi: 1) propagazione del pda al terminale presinaptico; 2) apertura dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  voltaggio-dipendenti → ingresso di  $\text{Ca}^{2+}$ ; 3) rapido rilascio di ACh; 4) interazione ACh-recettori → depolarizzazione (PP: potenziale di placca); 5) si generano correnti elettrotoniche tra placca e zone vicine (canali  $\text{Na}^+$  voltaggio-dipendenti); 6) insorge il pda muscolare; 7) il pda si propaga; 8) idrolisi dell'ACh (operata da AChE: acetilcolinesterasi) e diffusione fuori dalla fessura sinaptica con ricaptazione della colina da parte del terminale presinaptico e sua riutilizzazione.

Nel muscolo sono coinvolti i recettori ionotropici (o nicotinici) dell'ACh (non i metabotropici o muscarinici) che sono formati da 5 subunità ( $2\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  e  $\delta$ ; l'ACh si lega ad  $\alpha$  → servono 2 molecole di ACh per far aprire il canale) dotati di bassa specificità: consentono il passaggio di  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ , ma escludono ioni caricati negativamente.

Il numero di canali che si aprono dipende dall'ACh disponibile: l'ACh rilasciata con un pda apre simultaneamente circa 200000 canali (inattivati da curaro ed  $\alpha$ -bungarotossina).

L'attivazione della corrente sinaptica corrisponde all'apertura sincrona di molti canali ionici attivati dall'ACh, la sua inattivazione riflette i tempi di chiusura più o meno lunghi dei canali.

Il decorso temporale dei PP è più lungo delle correnti che li determinano, a causa del tempo necessario per caricare o scaricare la capacità della membrana.

→ PP dipende da: • numero di canali attivati e loro conduttanza; • fem che agisce sugli ioni.

Il **potenziale di inversione** rappresenta il valore di  $V_m$  per il quale non si ha circolazione di corrente attraverso il canale ionico ed è legato all'equilibrio dinamico tra il gradiente di concentrazione di uno ione attraverso la membrana e la forza elettrica che si oppone a tale gradiente → ci permette di stabilire la selettività del canale: se il canale fosse selettivo ad un solo ione allora il potenziale di inversione sarebbe uguale al potenziale calcolabile con l'equazione di Nernst per quello ione.

Per determinare quale specie ionica sia responsabile della corrente di placca si calcola il potenziale di inversione ( $E_{pp}$ ) per i canali nicotinici (equilibrio elettrochimico delle specie ioniche responsabili della corrente di placca):  $E_{pp} = 0 \text{ mV}$ , ma un potenziale di inversione di 0 mV non corrisponde né al potenziale di equilibrio del  $\text{K}^+$  ( $E_K$ ) né a quello del  $\text{Na}^+$  ( $E_{Na}$ ) → i recettori nicotinici per l'ACh hanno una permeabilità mista  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  (a  $E_{pp}$  il flusso entrante di  $\text{Na}^+$  è controbilanciato dal flusso uscente di  $\text{K}^+$  → il flusso netto di cariche è zero); se fosse

$G_{Na} = G_K \rightarrow E_{pp} = (E_{Na} + E_K)/2 = (+55 \text{ mV} - 95 \text{ mV})/2 = 20 \text{ mV} \rightarrow$  il fatto che  $E_{pp} = 0$  significa che  $G_{Na}$  è circa 1,8 volte maggiore di  $G_K$ .

Al potenziale di riposo prevale la corrente di  $Na^+$  (fem maggiore); man mano che la membrana si depolarizza aumenta la corrente in uscita di  $K^+$  che riporta il potenziale al valore di riposo.

Poiché il PP ha ampiezza superiore al valore soglia per il pda ogni stimolazione presinaptica determina la nascita di un pda nella fibra muscolare (lo studio con curaro, che inattiva i canali nicotinici, ha permesso di capire che il PP è un fenomeno graduabile che dipende dal numero di recettori aperti e che si propaga con decremento).

Liberazione del neurotrasmettitore

L'ingresso di ioni  $Ca^{2+}$  (canali voltaggio-dipendenti P/Q, N ed R) nelle terminazioni nervose è indispensabile per la liberazione del neurotrasmettitore.

L'ampiezza del potenziale postsinaptico dipende dalla quantità di  $Ca^{2+}$  che entra nella terminazione nervosa ( $\rightarrow$  maggiore  $Ca^{2+} \rightarrow$  maggiore quantità neurotrasmettitore rilasciato).

I neurotrasmettitori vengono liberati in pacchetti unitari detti **quanti**: una normale agitazione termica può portare alla casuale liberazione (in assenza di pda) di neurotrasmettitori che determina depolarizzazioni postsinaptiche spontanee casuali di bassa ampiezza (0,5 mV), dette **potenziali di placca in miniatura (MEPP)**, che non determinano l'insorgere di un pda (l'esperina, che blocca l'ACh-E, aumenta ampiezza e durata, ma non frequenza dei MEPP).

Un MEPP è il risultato della attivazione, ACh-dipendente, di circa 2000 canali.

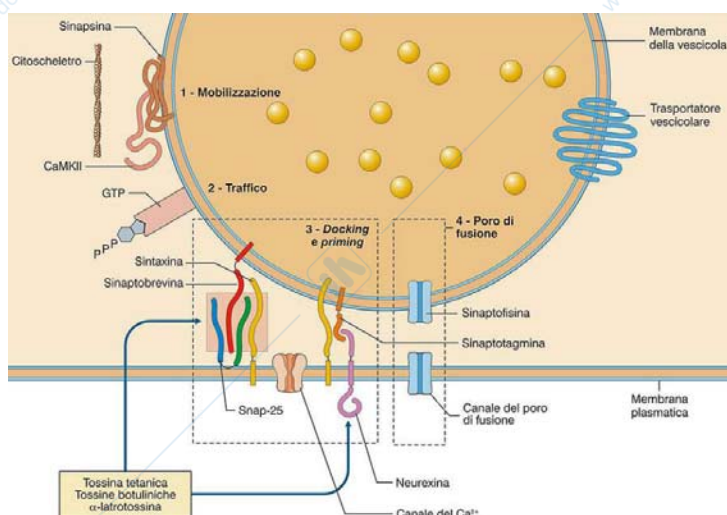
La riduzione del  $Ca^{2+}$  determina riduzione della quantità di ACh rilasciata da un pda. L'analisi statistica delle risposte mostra che queste corrispondono a multipli di risposte elementari (MEPP).

Le vescicole sinaptiche sono gli organelli di deposito dei quanti di neurotrasmettitore (1 vescicola = 1 quanto di ACh = circa 5000 molecole). Le vescicole si fondono con la superficie interna della membrana del terminale presinaptico a livello di siti specializzati di rilascio (**zone attive**); la liberazione delle vescicole è un fenomeno tutto o nulla e la probabilità di liberazione dipende dalla quantità di  $Ca^{2+}$  che entra nel terminale durante il pda; l'esocitosi avviene attraverso la formazione transitoria di un **poro di fusione** che attraversa la membrana vescicolare e quella presinaptica; l'ingresso del  $Ca^{2+}$  determina l'apertura e la successiva dilatazione dei pori di fusione preesistenti, permettendo la liberazione del neurotrasmettitore.

L'arrivo di un pda alla terminazione presinaptica determina la liberazione di circa 150 quanti e produce quindi una risposta di grande ampiezza; in assenza di pda il ritmo della liberazione quantale è basso (1 quanto/s). Gli ioni  $Ca^{2+}$  che entrano nella terminazione durante un pda aumentano transitoriamente di circa 100000 volte la frequenza della liberazione quantale determinando il rilascio sincrono, in media, di 150 quanti/s.

La liberazione del neurotrasmettitore implica il passaggio delle vescicole sinaptiche attraverso una serie di stadi preparatori: 1) **mobilitazione**: liberazione dall'interazione con il citoscheletro (sinapsine: vincolano le vescicole al citoscheletro in modo da impedire una loro mobilitazione casuale); 2) **traffico**: direzionamento ed ancoraggio alle zone attive (Rab3 vescicolare e Rim di membrana indirizzano le vescicole libere verso le zone attive); 3) **docking e priming**: il complesso SNARE (syntaxina, sinaptobrevina e Snap-25) ancora le vescicole alle zone attive e facilita la fusione; 4) **fusione**: la sinaptotagmina legata al  $Ca^{2+}$  promuove i processi di fusione con la membrana presinaptica e l'esocitosi; 5) recupero e riformazione delle vescicole.

1) **Mobilitazione**: le vescicole al di fuori delle zone attive (**pool di riserva** del neurotrasmettitore) sono ancorate ad una rete di filamenti di actina del citoscheletro dalla **sinapsina** in forma non fosforilata. La fosforilazione da parte della PK  $Ca^{2+}$ /Calmodulina-dipendente, in seguito a depolarizzazione del terminale ed ingresso di  $Ca^{2+}$ , libera le vescicole che si muovono verso le zone attive.



2) Traffico: **Rab3** lega GTP e si lega alla membrana delle vescicole per andare ad interagire con **Rim** presente sulla membrana della cellula (zone attive di membrana).

3 e 4) Docking, priming e fusione: • ancoraggio ai siti attivi: le proteine delle vescicole e della membrana interagiscono formando il complesso **SNARE**; • emifusione: le proteine SNARE vescicolari e di membrana creano uno stretto contatto tra membrana vescicolare e presinaptica; • fusione: la

**sinaptotagmina**, legandosi al  $\text{Ca}^{2+}$ , cambia la sua conformazione e si lega ai fosfolipidi di membrana determinando l'apertura di un poro di fusione.

Le proteine SNARE vescicolari e presinaptiche (sinaptobrevina, syntaxina, snap-25) interagiscono secondo un modello a chiusura lampo (zippering) che consente la fusione delle due membrane. La fusione completa è frenata dalla proteina vescicolare sinaptotagmina.

Il legame sinaptotagmina- $\text{Ca}^{2+}$  determina un cambiamento di conformazione della proteina favorendo il processo di completa fusione e la formazione del poro di fusione.

Dopo la fusione il complesso delle proteine SNARE viene separato dall'attività ATP-asi del NSF, che si associa alle SNARE mediante le proteine adattatrici SNAP.

5) Recupero: le vescicole sinaptiche vengono riciclate attraverso endocitosi e riutilizzate ripetutamente. L'endocitosi avviene attraverso due meccanismi: • **meccanismo di kiss and run**: le vescicole che hanno liberato il contenuto attraverso un poro di fusione senza collassare, vengono recuperate mediante chiusura del poro e dissociazione delle due membrane grazie alla **dinamina**; • le vescicole collassate nella membrana presinaptica richiedono l'intervento di proteine (**adattine**) che separano e raccolgono i componenti specifici della membrana vescicolare e favoriscono la polimerizzazione di un rivestimento di **clatrina** che ne permette l'endocitosi. Le vescicole ricostituite possono rimanere nel pool disponibile per il rilascio o essere sequestrate dal citoscheletro nel pool di riserva.

Dopo la liberazione il neurotrasmettitore (o parte della sua molecola) può: • essere ricaptato nel terminale presinaptico ed essere immagazzinato nuovamente nelle vescicole sinaptiche ad opera di un trasportatore vescicolare o metabolizzato; • essere ricaptato dalle cellule gliali; • essere metabolizzato a livello extraneuronale; • diffondere nelle zone extrasinaptiche.

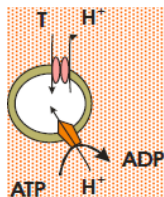
### Neurotrasmettitori e recettori sinaptici

Un **neurotrasmettitore** è una sostanza liberata da una cellula nervosa presinaptica in grado di agire in maniera specifica su una cellula postsinaptica (in alcune sinapsi i neurotrasmettitori attivano recettori presenti sulla terminazione presinaptica: autorecettori → autoregolazione).

Una sostanza chimica per essere definita un neurotrasmettitore deve: essere sintetizzata dal neurone; essere presente nella terminazione presinaptica, da cui viene liberata in quantità sufficiente; se introdotta dall'esterno, essere in grado di riprodurre l'azione del neurotrasmettitore endogeno; essere rimossa dalla fessura sinaptica attraverso meccanismi specifici.

I mediatori chimici del SN appartengono a due grandi categorie: • **neurotrasmettitori classici** (basso PM): ACh, monoamine (dopamina, adrenalina, noradrenalina, istamina, serotonina), aminoacidi (GABA, glicina, glutammato), ATP; • **neuropeptidi**: oppioidi, ormoni neuroipofisari, tachichinine, secretine, insuline, somatostatine, gastrine, sostanza P.

Sintesi: • i neurotrasmettitori classici vengono sintetizzati e immagazzinati (vescicole di 40-60 nm a nucleo chiaro; entrano in scambio con  $H^+$  che viene pompato dentro grazie ad una pompa ATP-dipendente) nella terminazione sinaptica dove giungono i precursori e gli enzimi necessari che invece vengono sintetizzati nel pirenoforo e portati nella terminazione sinaptica dal trasporto assonico lento; • i neuropeptidi vengono da precursori sintetizzati nel pirenoforo e trasportati in vescicole (vescicole di 90-250 nm a nucleo denso) che si spostano lungo i microtuboli grazie a proteine motrici (chinesina) che richiedono consumo di ATP; durante tale trasporto assonico rapido i pre-peptidi vengono modificati da enzimi; dopo la liberazione del neuropeptide, le membrane vescicolari (dopo endocitosi) sono di nuovo indirizzate verso il soma e riciclate (trasporto retrogrado).



Le terminazioni nervose possono contenere entrambi i tipi di vescicole. Quando sono presenti trasmettitori diversi, le molecole in oggetto sono definite **co-trasmettitori**.

I peptidi vengono rilasciati e rimossi più lentamente, producono perciò effetti più duraturi associati a funzioni modulatorie.

Dopo il rilascio il neurotrasmettitore deve essere rapidamente rimosso dalla fessura sinaptica; ciò avviene attraverso tre meccanismi: • diffusione fuori dalla fessura sinaptica (per tutti i mediatori); • degradazione enzimatica (per i peptidi), • ricaptazione nel terminale presinaptico (per i neurotrasmettitori a molecola piccola).

I recettori possono essere: • **ionotropici**, costituiti da canali ionici non selettivi che mediano risposte rapide e di breve durata; • **metabotropici**, accoppiati indirettamente a canali ionici per mezzo di proteine, responsabili di reazioni enzimatiche → mediano risposte lente e si distinguono: recettori accoppiati ad una proteina G ( $\alpha$  e  $\beta$ -adrenergici, muscarinici per l'ACh,  $GABA_B$ , metabotropici del glutammato e della serotonina, recettori dei neuropeptidi) e recettori della tirosin-chinasi (recettori ormonali, recettori dei neuropeptidi, recettori dei fattori di crescita). Quando a livello postsinaptico troviamo entrambi i tipi di recettore possiamo attivare risposte con diversi intervalli di tempo (sia di attivazione che di durata).

Recettori metabotropici: possono essere situati a livello dell'elemento presinaptico e postsinaptico e a livello del soma e dell'assone del secondo neurone (modulazione attività preesistenti); formati da sette segmenti transmembrana (M1-M7); gli anelli citoplasmatici tra M3-M4 e M5-M6 contengono i siti di legame per le proteine G → quando il neurotrasmettitore lega il recettore → attivazione della proteina G (subunità  $\alpha$ , cui si lega GDP,  $\beta$  e  $\gamma$ ) → attivazione recettore → induce lo scambio GDP-GTP → i complessi GTP- $\alpha$  e  $\beta$ - $\gamma$  dissociati dal recettore interferiscono con proteine bersaglio (enzimi che producono secondi messaggeri); alla fine il GTP viene idrolizzato a GDP + fosfato e le tre subunità si riuniscono nuovamente con il recettore.

Le proteine G possono regolare direttamente canali ionici voltaggio-dipendenti (es. canali del  $K^+$ ,  $Na^+$  e  $Ca^{2+}$ ) o utilizzare il meccanismo del secondo messaggero agendo indirettamente sui canali ionici attraverso diversi enzimi (adenilatociclasti, PLC e A2) con formazione di secondi messaggeri → attivazione di PK → fosforilazione di proteine bersaglio: • sistema dell'AMPc: norepinefrina (primo messaggero) → recettore  $\beta$ -adrenergico (recettore) → adenilatociclasti (effettore primario) → AMPc (secondo messaggero) → PK AMPc-dipendente (effettore secondario); • sistema del fosfoinositolo: ACh → recettore muscarinico per l'ACh → PLC →  $IP_3/DAG$  → liberazione di  $Ca^{2+}/PKC$ ; • sistema dell'acido arachidonico: His → recettore per His →  $PLA_2$  → acido arachidonico → 5-lipossigenasi, 12-lipossigenasi e ciclossigenasi.

I secondi messaggeri possono determinare anche la chiusura dei canali ionici (desensitizzazione dovuta a fosforilazione).

Le PK attivate dai secondi messaggeri oltre a produrre la modificazione di proteine già esistenti, possono anche indurre sintesi di nuove proteine (**azione a lungo termine**) modificando l'espressione genica. Questo tipo di attività può innescare modificazioni di lunga

durata che hanno grande importanza nei processi di sviluppo neuronale e della memoria a lungo termine.

Principali neurotrasmettitori

- **ACh**: è liberata dai terminali di: motoneuroni, neuroni pregangliari del SNA e postgangliari del parasimpatico, neuroni di varie regioni del SNC (ruolo essenziale nei processi cognitivi).

Ha due categorie di recettori: nicotinici (ionotropici) e muscarinici (metabotropici).

I **recettori nicotinici** sono costituiti da cinque subunità, causano depolarizzazione e si dividono in: **periferici** (canali per  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  che vanno incontro, per fosforilazione, a desensitizzazione (modificazione del recettore che, esposto in maniera prolungata all'agonista, diventa impermeabile agli ioni)) e **centrali** (elevata permeabilità al  $\text{Ca}^{2+}$ ).

I **recettori muscarinici** con le subunità  $M_1$ ,  $M_3$  e  $M_5$  causano attivazione della PLC, mentre con le subunità  $M_2$  e  $M_4$  l'inibizione dell'adenilatociclastasi.

- **GABA (acido  $\gamma$ -aminobutirrico) e glicina**: il GABA (da glutammato) è il principale neurotrasmettitore inibitorio del SNC, mentre la glicina (da serina) è il neurotrasmettitore inibitorio del MS, coinvolto nei riflessi spinali e nella coordinazione motoria; entrambi vengono ricaptati dall'elemento presinaptico.

Il GABA ha sia recettori ionotropici ( $\text{GABA}_A$  e  $\text{GABA}_C$  (nella retina) che sono canali al  $\text{Cl}^-$ ) che metabotropici ( $\text{GABA}_B$  che inibisce l'adenilatociclastasi  $\rightarrow$  attivazione canali al  $\text{K}^+$ ).

$\text{GABA}_A$  è formato da cinque subunità che formano il canale per il  $\text{Cl}^-$  e presenta un sito di fosforilazione che consente di modulare (aumentare o diminuire) la corrente ionica a seconda del tipo di subunità presente nel recettore. È bersaglio di sostanze neuroattive esogene (benzodiazepine, barbiturici ed alcool) ed endogene (neurosteroidi) che legandosi a siti specifici aumentano la sensibilità del recettore al GABA.

La glicina ha recettori ionotropici ( $\alpha_1$ ) che sono canali al  $\text{Cl}^-$ .

I recettori ionotropici per GABA e glicina possono avere effetti eccitatori durante lo sviluppo postnatale, quando, a causa di una maggiore concentrazione intracellulare di  $\text{Cl}^-$  rispetto ai neuroni adulti, il  $\text{Cl}^-$  tende ad uscire dalla cellula.

- **Glutammato**: è prodotto a partire dal glucosio o per idrolisi della glutammina; è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del SNC.

Una volta liberato viene ricaptato dai neuroni e dalle cellule gliali attraverso trasportatori specifici. L'eccesso di glutammato (es. in caso di ischemia) può portare a morte cellulare attraverso un meccanismo eccitotossico.

Recettori ionotropici: formati da 4-5 subunità che incorporano canali ionici permeabili ai cationi; la permeabilità relativa a  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  varia a seconda del tipo di recettore e della sua composizione in subunità; si dividono in base all'affinità in:

- **NMDA** (alta affinità): cinetiche lente  $\rightarrow$  mediano risposte sinaptiche lente; coinvolti nell'induzione di forme specifiche di plasticità sinaptica; sono chiusi al potenziale di riposo da  $\text{Mg}^{2+}$  e si attivano per sua rimozione voltaggio-dipendente; sono formati dalla subunità NR1 (determina le caratteristiche del recettore) + diverse combinazioni di subunità NR2 (A-D) o NR3 (A-B) responsabili delle diversità funzionali (permeabilità al  $\text{Ca}^{2+}$ , sensibilità a  $\text{Mg}^{2+}$  e glicina); antagonisti competitivi si legano al sito di legame del glutammato, la glicina è un co-agonista ( $\uparrow$  la probabilità di apertura del canale), le poliamine sono modulatori allosterici e gli antagonisti non competitivi bloccano il poro del canale;
- **non-NMDA** (bassa affinità): sono permeabili a  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  e comprendono:
  - **AMPA** che sono espressi in tutto il SNC e mediano la trasmissione eccitatoria rapida (cinetiche di attivazione ed inattivazione rapide; rettificazione a potenziali di membrana positivi (conducono meglio a potenziali più negativi); vanno incontro a splicing alternativo ed editing che ne modificano la permeabilità);
  - **Kainato** che sono diffusi in tutto il SNC (ippocampo, CB, MS, talamo) e rispetto agli AMPA inducono correnti più modeste e hanno cinetiche di inattivazione più lente (se postsinaptici partecipano alle risposte eccitatorie, se presinaptici, modulano il rilascio del neurotrasmettitore).

In genere i recettori NMDA sono colocalizzati con gli AMPA. La depolarizzazione rapida indotta dagli AMPA attiva gli NMDA. I recettori NMDA giocano un ruolo rilevante nell'induzione di fenomeni di plasticità sinaptica, come il potenziamento e la depressione a lungo termine (LTP, LTD) grazie alla loro elevata permeabilità al  $\text{Ca}^{2+}$ ; tuttavia un ingresso eccessivo di  $\text{Ca}^{2+}$  nel neurone può attivare proteasi e fosfolipasi  $\text{Ca}^{2+}$ -dipendenti con formazione di radicali liberi e conseguente morte cellulare.

Recettori metabotropici (mGluRs): 8 tipi divisi in 3 classi in base all'accoppiamento con secondi messaggeri: • I  $\rightarrow$  PLC; II e III  $\rightarrow$  inibizione dell'adenilato ciclasi.

• **Amine biogene**: • **noradrenalina** (catecolamina): nel SNC presenti nel locus coeruleus (tronco encefalo) a proiezione diffusa a corteccia, CB e MS; nel SNA presenti in neuroni postgangliari del sistema nervoso simpatico; recettori metabotropici  $\alpha$  e  $\beta$ ; • **dopamina** (catecolamina): substantia nigra (mesencefalo) e nucleo arcuato dell'ipotalamo (la via nigrostriale è alterata nel morbo di Parkinson ed in altri disturbi motori); recettori metabotropici  $D_1$  (attiva adenilato ciclasi) e  $D_2$  (inibisce adenilato ciclasi); • **serotonina** (5-HT): nuclei del rafe (tronco encefalo), coinvolti in funzioni cognitive complesse e nel ritmo sonno-veglia (implicata nella patogenesi delle forme depressive); recettori ionotropici (5-HT<sub>3</sub>) e metabotropici (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>); • **istamina**: nucleo tuberomammillare (ipotalamo posteriore); implicata nella regolazione dello stato di vigilanza e nel controllo neuroendocrino; recettori metabotropici postsinaptici eccitatori (H1 e H2) e presinaptici (H3).

• **Purine (ATP e adenosina)**: utilizzate nel SNC e in alcune parti del SN simpatico; coinvolte nella trasmissione del dolore. L'adenosina ha solo recettori metabotropici (anche a livello presinaptico: controllo liberazione di altri neurotrasmettitori), l'ATP anche ionotropici (P2X<sub>1-7</sub>: permeabili al  $\text{Ca}^{2+}$ ).

Messaggeri retrogradi: sostanze facilmente diffusibili attraverso le membrane (messaggeri transcellulari) sintetizzate a livello postsinaptico; diffondono fino al terminale presinaptico determinando modificazioni del rilascio di neurotrasmettitore (gassosi: NO e CO (coinvolti nei fenomeni di potenziamento sinaptico); acido arachidonico).

#### Sinapsi centrali ed integrazione sinaptica

Differenze tra sinapsi neuromuscolare e centrale: le sinapsi neuromuscolari utilizzano come neurotrasmettitore l'ACh mentre le sinapsi centrali utilizzano neurotrasmettitori diversi; i potenziali di placca sono solo eccitatori, mentre i segnali postsinaptici centrali sono eccitatori (EPSP) ed inibitori (IPSP); i potenziali di placca sono sempre sopra soglia  $\rightarrow$  ad ogni pda del motoneurone segue un pda nella fibrocellula muscolare, mentre a livello centrale singoli potenziali postsinaptici non riescono a generare il pda nel neurone  $\rightarrow$  è necessario l'intervento di più sinapsi (i segnali eccitatori ed inibitori devono essere integrati per generare risposte adeguate).

Tipi di sinapsi: • I: asso-somatiche, sono inibitorie e presentano vescicole sinaptiche sferiche, zone attive estese, ispessimenti presinaptici evidenti, fessura sinaptica larga; • II: asso-dendritiche, sono eccitatorie e presentano vescicole sinaptiche appiattite, zone attive di estensione limitata, ispessimenti presinaptici poco evidenti, fessura sinaptica stretta; • III: asso-assoniche, controllano il rilascio del neurotrasmettitore.

Meccanismi postsinaptici: l'interazione neurotrasmettitore-recettore può portare a depolarizzazione (EPSP) o iperpolarizzazione (IPSP). Gli EPSP sono mediati da recettori-canale permeabili a  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  (il glutammato è il principale neurotrasmettitore eccitatorio del SNC), gli IPSP sono mediati da recettori-canale permeabili al  $\text{Cl}^-$  o da recettori metabotropici accoppiati a secondi messaggeri che determinano l'apertura di canali selettivi per il  $\text{K}^+$  (GABA, e in minor misura glicina, sono i principali neurotrasmettitori inibitori del SNC).

Propagazione del potenziale postsinaptico: i segnali sinaptici nascono a livello dendritico, mentre il pda si genera a livello del segmento iniziale dell'assone (zona trigger: canali voltaggio-dipendenti per  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ ).

La corrente associata ad un EPSP (0,2-0,4 mV) generato in una sinapsi distante dal segmento iniziale, propagandosi con decremento, arriva al cono d'emergenza con intensità insufficiente a depolarizzarlo fino alla soglia per la nascita del pda ( $\approx 10$  mV)  $\rightarrow$  sono necessari fenomeni di **sommazione sinaptica**.

La soglia per la nascita del pda è elevata a livello dei dendriti e del soma e si abbassa a livello della zona di innesco. La costante di spazio  $\lambda$ , che dipende dalla geometria dei dendriti, è responsabile del decremento delle risposte sinaptiche durante la propagazione  $\rightarrow$  i segnali si propagano a distanza maggiore se  $\lambda$  è elevata e a distanza minore se è piccola.

**Sommazione spaziale:** l'attivazione contemporanea di più sinapsi eccitatorie, poste in punti diversi del neurone, determina sommazione delle correnti associate ai singoli EPSP  $\rightarrow$  la corrente risultante è sufficiente per il raggiungimento della soglia  $\rightarrow$  generazione del pda. La  $\lambda$  e la  $\tau$  influenzano il decorso spaziale delle risposte sinaptiche (maggiori sono  $\lambda$  e  $\tau$  più è facile la sommazione spaziale).

**Sommazione temporale:** l'attivazione ripetuta di una sola sinapsi determina sommazione dei singoli EPSP  $\rightarrow$  il segnale postsinaptico è di ampiezza sufficiente a depolarizzare fino alla soglia il segmento iniziale  $\rightarrow$  generazione del pda. La costante di tempo  $\tau$  della membrana influenza il decorso temporale delle risposte sinaptiche (se  $\uparrow \tau \rightarrow$  più facile la sommazione temporale  $\rightarrow$   $\downarrow$  frequenza di attivazione necessaria).

Effetti competitivi: la contemporanea attivazione di sinapsi eccitatorie ed inibitorie, comporta la sommazione di effetti depolarizzanti ed iperpolarizzanti; il risultato dipende dal peso esercitato rispettivamente da eccitazione ed inibizione; la sommazione dimostra una proprietà essenziale dei neuroni: l'integrazione sinaptica, che permette al neurone, raggiunto da più segnali, di generare pda e quindi una risposta, in funzione del risultato di questa integrazione: solo se la somma è maggiore della soglia si genera il pda (importante notare che le sinapsi inibitorie sono sul soma  $\rightarrow$  "vedono" passare gli EPSP che si generano invece nei dendriti).

Modulazione presinaptica: si basa su sinapsi asso-assoniche che possono determinare facilitazione od inibizione presinaptica; l'attività viene esplicitata regolando l'ingresso di  $\text{Ca}^{2+}$ .

Oltre a questa facilitazione eterosinaptica esiste una facilitazione sinaptica dovuta al fatto che l'attivazione di una terminazione nervosa con stimoli ripetuti ad intervalli brevi (20/s) porta ad un progressivo aumento dell'ampiezza dell'EPSP.

### Plasticità sinaptica

Le sinapsi si possono modificare grazie alla sinaptogenesi e al rimodellamento sinaptico  $\rightarrow$  plasticità sinaptica: richiede comunicazione bidirezionale tra compartimento pre- e postsinaptico finalizzata all'attivazione di diversi meccanismi cellulari e molecolari che hanno il compito di decidere dove e quando le sinapsi vadano formate, rimosse o modificate.

Formazione di un circuito neuronale: • ricerca del bersaglio: 1) generazione di strutture assonali (**cono di crescita**) che si allontanano dalla cellula alla ricerca del bersaglio; 2) allungamento direzionato da segnali extracellulari (NGF, BDNF, neurotrofine da cellule vicine + campi elettrici locali e stimoli meccanici); 3) adesione a molecole della matrice extracellulare e della membrana bersaglio  $\rightarrow$  stimola ( $\uparrow \text{Ca}^{2+}$  citosolico) la formazione di microfilamenti (polimerizzazione actina)  $\rightarrow$  avanzamento dei prolungamenti (aggiunta membrana per fusione delle vescicole); • connessione al bersaglio: 1) il cono di crescita segnala la propria presenza e il bersaglio invia segnali che possono facilitare o inibire la crescita assonale; 2) ogni assone raggiunge con precisione il bersaglio attraverso un complesso processo di integrazione; 3) una volta raggiunto il bersaglio  $\rightarrow$  raffinamento contatti sinaptici attività-dipendente (le neurotrofine inibiscono un programma endogeno di morte cellulare (apoptosi) caspasi dipendente).

Quando si genera una sinapsi i primi recettori ad essere espressi sono gli NMDA, seguiti dagli AMPA, che vengono esposti in membrana grazie a vescicole del Golgi e quindi traslocati fino alla sinapsi dove vengono ancorati da proteine citoplasmatiche (PSD-95). Questi recettori cambiano poi la propria isoforma durante la stabilizzazione grazie a molte molecole tra cui la molecola solubile BDNF (dipende dall'attività elettrica).

Competizione tra sinapsi: l'eliminazione di sinapsi in eccesso dipende dal grado di attività di una sinapsi rispetto alle altre (vengono stabilizzati gli input sinaptici dove si verifica una correlazione di attività pre- e postsinaptica): se tra due sinapsi presenti una sola funziona quella inattiva viene rimossa, se entrambe le sinapsi sono attive, ma con attività diversa, quella maggiormente attiva si rafforza o funzionalmente o anatomicamente (raddoppiandosi).

**Legge di Hebb:** solo le connessioni che sono in grado di attivare in modo sincrono le cellule bersaglio vengono conservate e rafforzate (importanza della correlazione di attività).

Fenomeni di plasticità sinaptica: l'efficacia di una sinapsi (entità della risposta sinaptica) può variare in relazione alla frequenza degli impulsi nervosi che la interessano (→ alla base dei processi di memorizzazione): **fenomeni a breve termine** (1 ms-5 min; es. potenziamento post-tetanic: se ↑ frequenza di stimolo → ↑ EPSP postsinaptico per un certo tempo dopo la stimolazione) sono dovuti a modificazione funzionale (liberazione di neurotrasmettitore → modifiche presinaptiche: ↑ la concentrazione di  $Ca^{2+}$ , il numero delle vescicole, la responsività dei canali del  $Ca^{2+}$  della zona attiva); **fenomeni a lungo termine** (30 min-settimane) sono associati a modificazioni funzionali e strutturali dell'elemento post- e presinaptico.

I fenomeni a lungo termine si dividono in: • **LTP** (long-term potentiation) che potenzia la sinapsi → memorizzazione; • **LTD** (long-term depression) che viene indotta con stimolazioni a bassa frequenza (2 Hz) per un tempo prolungato → indebolimento della sinapsi → cancellazione.

Importanza NMDA e AMPA: il recettore NMDA funziona da molecola associativa poiché richiede la presenza simultanea di glutammato liberato dal terminale presinaptico e di una depolarizzazione postsinaptica → liberazione glutammato (→ AMPA → depolarizzazione) → NMDA (il glutammato attiva anche mGluR → PLC →  $IP_3$  →) ↑  $Ca^{2+}$  (mediatore delle modificazioni postsinaptiche a breve e lungo termine) → messaggeri retrogradi  $Ca^{2+}$ -dipendenti (es. NOS) e CaMKII (chinasi  $Ca^{2+}$ -calmodulina-dipendente) e altre chinasi → ↑ responsività degli NMDA e numero di AMPA in membrana → LTP. Gli NMDA sono importanti anche per la LTD (entra meno  $Ca^{2+}$  per più tempo → attivazione di fosfatasi  $Ca^{2+}$ -dipendenti più affini al  $Ca^{2+}$  rispetto a CaMKII) → determinano l'attivazione del processo plastico, ma non la direzione.

Mantenimento della LTP: l'LTP ha una fase precoce indipendente dalla sintesi proteica e una tardiva che si può basare su: • modifiche presinaptiche (↑ liberazione di glutammato → necessari messaggeri retrogradi (acido arachidonico, NO, CO, BDNF) e meccanismi che li rendano selettivi per le sinapsi attive); • modifiche postsinaptiche (modulazione dei recettori AMPA già espressi (fosforilazione/defosforilazione) o inserimento di nuovi recettori AMPA per regolazione dei meccanismi di trasporto intracellulare e di incorporazione in membrana); • aumento del numero di sinapsi; • reclutamento di sinapsi silenti.

## Muscolo scheletrico

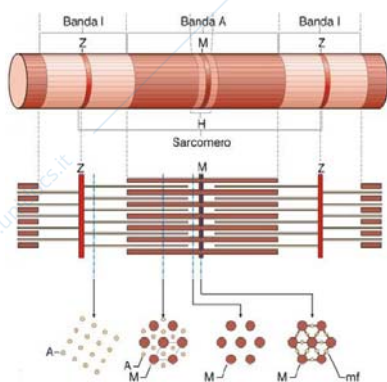
La funzione fondamentale del tessuto muscolare è la contrazione (energia da ATP), durante la quale il muscolo sviluppa forza e si accorcia spostando un carico → produce lavoro meccanico.

I muscoli sono responsabili di tutti i tipi di movimento che avvengono nell'organismo e l'attività muscolare è essenziale per il mantenimento di molte funzioni vitali (circolazione sanguigna, respirazione, digestione dei cibi) e di altre funzioni come il mantenimento della

postura, la locomozione, la fonazione...

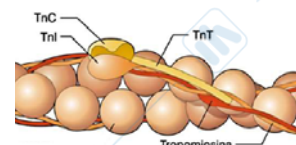
Abbiamo 3 tipi di muscolo: liscio (involontario, attivato da SNA, ormoni e stiramento muscolare), striato (scheletrico, si contrae in seguito ad un pda che insorge in un motoneurone che può essere attivato dal SNC o da stimoli esterni (riflessi)) e cardiaco (striato, ma involontario; si contrae in risposta a un pda generato dalle cellule pacemaker).

Il muscolo scheletrico è composto da fibre muscolari costituite da **miofibrille** a loro volta formate da filamenti sottili (actina) e spessi (miosina) cui sono associate proteine regolatrici, disposti a formare una sequenza ripetitiva di bande chiare (I) e scure (A). L'unità anatomico-funzionale del muscolo (la più piccola struttura muscolare in grado di sviluppare forza ed accorciarsi) è il **sarcomero** (tra due linee Z). La **linea Z** divide le **bande I** (solo filamenti sottili disposti a formare un esagono) in due metà appartenenti a sarcomeri adiacenti; la **banda A**, comprende zone più scure (filamenti spessi (1 al centro di ogni esagono) e sottili) ed una banda centrale più chiara, **zona H** (filamenti spessi), al centro della quale è visibile la **linea M** (filamenti spessi uniti da proteine).

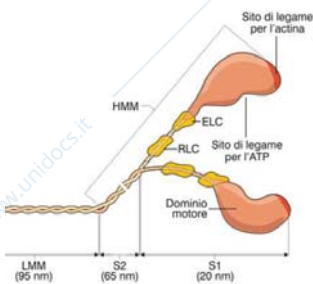


**Filamenti sottili:** doppia elica di **F-actina** (polimerizzazione di **G-actina**); a livello della G-actina si trovano i siti di legame per la miosina che, in assenza di  $Ca^{2+}$ , sono mascherati dal complesso troponina-tropomiosina.

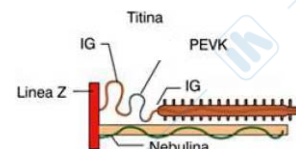
La **tropomiosina** è una proteina filamentosa (due  $\alpha$  eliche) disposta nel solco fra le due eliche di actina; la **troponina (Tn)** è costituita da tre subunità globulari (**C**, **T** ed **I**) disposte ad intervalli regolari (38,5 nm) lungo i filamenti di tropomiosina: **TnC** (legame per  $Ca^{2+}$ ) accoppiata a **TnI** (inibisce l'ATPasi acto-miosinica), **TnT** legata alla tropomiosina.



**Filamenti spessi:** costituiti da circa 250 molecole di miosina disposte coda contro coda (ancorate a linea M da proteine come la miomesina); ne emergono ad intervalli regolari le porzioni S1 che costituiscono i crossbridge (ruotate di  $40^\circ$  ogni 14,3 nm  $\rightarrow$  stessa posizione ogni 42,9 nm). La **miosina (II)** è un esamero (due trimeri) formato da due catene pesanti e quattro leggere; le catene pesanti sono composte ciascuna da una testa globulare e una lunga coda costituita da un' $\alpha$ -elica; le due code sono avvolte strettamente tra loro. Il trattamento con tripsina scinde le catene pesanti in HMM (meromiosina pesante), che comprende le due teste e una parte di coda, e LMM (meromiosina leggera), formata dalla restante parte della coda. HMM può a sua volta essere scissa in un frammento S1 (testa e collo della miosina) e S2. S1 contiene due catene leggere: **catena leggera essenziale (ELC)** e **catena leggera regolatrice (RLC)**; la testa contiene un sito di legame per l'ATP (attività ATP-asi) e uno per l'actina.



Altre proteine del sarcomero: • **titina:** proteina filamentosa (1  $\mu$ m) parallela ai filamenti contrattili e ancorata alla linea Z (parte elastica) e alla miosina (parte rigida); la parte elastica è responsabile della creazione di una tensione passiva che si sommerà a quella attiva dovuta ad actina e miosina, la parte rigida conferisce stabilità alla miosina durante la contrazione (forse sensore della forza muscolare); • **nebulina:** associata al filamento sottile si lega alla linea Z; forse ha ruolo di guida alla formazione dei filamenti di actina; • **proteina C:** si lega alla miosina e alla titina contribuendo a mantenere l'integrità del filamento di miosina; • **distrofina:** proteina del citoscheletro che collega le linee Z ai sarcoglicani (complesso glicoproteico integrato nella membrana sarcoplasmatica e connesso



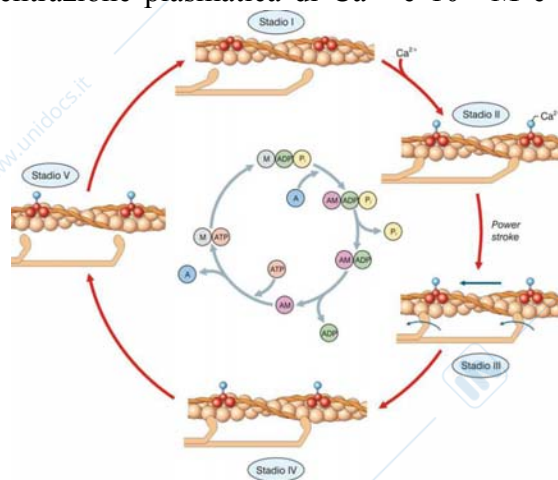
alle fibre collagene della matrice extracellulare) → stabilizza la membrana cellulare durante la contrazione.

**Scorrimento dei filamenti:** l'accorciamento del sarcomero durante la contrazione muscolare avviene grazie allo scorrimento dei filamenti spessi e sottili l'uno sull'altro. La forza generata dal muscolo dipende dall'azione dei ponti trasversi (crossbridge).

1) durante la fase di attacco i ponti generano forza → scorrimento filamenti di actina (8-12 nm, movimento a remo); 2) distacco ponti ed attacco a nuovi siti di actina. L'azione ciclica e ripetuta determina l'accorciamento di tutto il muscolo.

La forza muscolare sviluppata dipende dal numero di interazioni che si realizzano → la forza generata da un sarcomero varia linearmente con l'entità di sovrapposizione dei miofilamenti perché ↑ sovrapposizione → ↑ numero dei crossbridge.

**Contrazione muscolare:** l'attività ciclica dei crossbridge è regolata dal  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare; • fase I: nel muscolo scheletrico a riposo la concentrazione plasmatica di  $\text{Ca}^{2+}$  è  $10^{-7}$  M e il legame actina-miosina è impedito dal blocco TnI-dipendente del sito di interazione → non c'è sviluppo di forza; la miosina si trova nello stato M.ADP.P<sub>i</sub> in cui l'ATPasi miosinica ha già idrolizzato l'ATP, ma i prodotti non sono stati liberati; • fase II: ↑  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare → il legame  $\text{Ca}^{2+}$ -TnC determina la liberazione del sito di interazione actina-miosina si forma il complesso AM.ADP.P<sub>i</sub>; • fase III: viene liberato il fosfato (→ AM.ADP + P<sub>i</sub>) → induce la rotazione del braccio di leva che muove di 6-8 nm il filamento di actina (**power stroke**); • fase IV: viene liberato l'ADP (AM + ADP) → causa un secondo power stroke che provoca uno scorrimento di 2-4 nm (fase più lenta in condizioni isometriche → la miosina rimane nello stato generante forza più a lungo → risparmio energetico); • fase V: lo stato AM (**stato di rigor**) è molto stabile, ma viene rotto dal legame alla miosina di ATP (M.ATP) che abbassa l'affinità della miosina per l'actina → il ponte si stacca (effetto rilasciante dell'ATP) → la forza si azzerava; a questo punto l'ATPasi miosinica idrolizza l'ATP → ritorno a fase I.



**Accoppiamento elettromeccanico:** è la sequenza di eventi per cui al pda segue la contrazione muscolare; è mediata dal  $\text{Ca}^{2+}$ ; a riposo la concentrazione citoplasmatica di  $\text{Ca}^{2+}$  è bassa ( $< 0,1 \mu\text{M}$ ) nel sarcoplasma ed elevata nel reticolo sarcoplasmatico (nelle cisterne terminali) → pda → propagazione depolarizzazione nel tubulo T → rilascio di  $\text{Ca}^{2+}$  dal reticolo sarcoplasmatico → legame  $\text{Ca}^{2+}$ -TnC → contrazione, che avviene dopo un **periodo di latenza** dall'arrivo del pda (tempo necessario per il rilascio del  $\text{Ca}^{2+}$  e il suo legame alla TnC; dato il periodo di latenza la fase di contrazione inizia solo dopo la fine del pda).

In prossimità delle cisterne del reticolo sarcoplasmatico esiste un'invaginazione della membrana cellulare che costituisce il **tubulo T** (triade: cisterna + tubulo T + cisterna) e serve ad avvicinare la membrana (e quindi il pda) a dove sta il  $\text{Ca}^{2+}$ .

**Liberazione del  $\text{Ca}^{2+}$ :** sulla membrana del tubulo T c'è un recettore voltaggio-dipendente legato, grazie ad una proteina, ad un canale per il  $\text{Ca}^{2+}$  sul reticolo sarcoplasmatico (**recettori della rianodina**) → arriva il pda → il recettore voltaggio-dipendente cambia conformazione → apertura del canale della rianodina → esce  $\text{Ca}^{2+}$  per gradiente chimico. Il rilasciamento muscolare ha luogo quando gli ioni  $\text{Ca}^{2+}$  vengono riassorbiti nel reticolo sarcoplasmatico ad opera di una pompa ATP-dipendente.

Il fenomeno contrattile che segue un singolo pda è detto **scossa muscolare semplice** e la sua durata è maggiore di quella del pda e dipende dal tipo di fibra muscolare in esame; due pda ravvicinati nel tempo fanno sì che l'evento meccanico del secondo pda si sommi a quello del

primo che non è ancora finito → le tensioni si sommano e il muscolo sviluppa una contrazione più forte e duratura (**tetano muscolare**). Parliamo di **tetano incompleto** se si sommano eventi contrattili in fase di rilasciamento; parliamo di **tetano completo** quando le scosse si sommano in fase di contrazione (→ perché si somma il  $\text{Ca}^{2+}$ ; responsabile della massima tensione che il muscolo può generare) → lo sviluppo di un tetano incompleto o completo dipende dalla frequenza dei pda (frequenza di scarica dei motoneuroni) → la regolazione della frequenza di scarica dei motoneuroni è un meccanismo che permette la regolazione della forza muscolare.

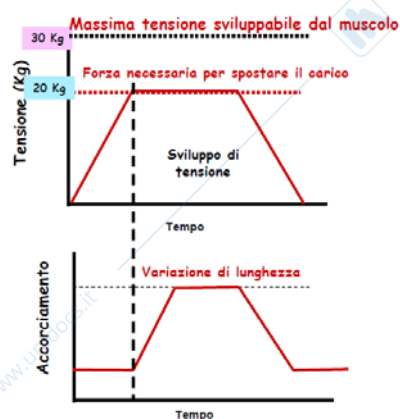
**Ruolo dell'ATP nella contrazione muscolare:** distacco della miosina dall'actina, trasferimento di energia alla testa della miosina e trasporto attivo del  $\text{Ca}^{2+}$  nel reticolo sarcoplasmatico.

La concentrazione muscolare di ATP (3-5 mM) è sufficiente per una contrazione tetanica di  $\approx 2$  s → la maggior durata delle contrazioni muscolari dipende dalla riformazione di ATP attraverso: fosfocreatina, fosforilazione ossidativa e glicolisi (anaerobia: glucosio → piruvato → acido lattico → 2 ATP → poco efficiente, ma rapida; aerobia: in presenza di  $\text{O}_2$  il piruvato entra nel ciclo di Krebs → 36 ATP; in condizioni aerobie il muscolo può utilizzare anche gli acidi grassi:  $\beta$ -ossidazione → acetyl-CoA).

Meccanica muscolare

**Tensione muscolare:** forza esercitata dal muscolo/area di sezione ( $\text{N/m}^2$ ); **carico:** forza esercitata da un peso sul muscolo.

**Contrazione isometrica:** se il carico è superiore alla tensione che il muscolo può sviluppare → il muscolo si contrae e sviluppa tensione, stira l'elemento elastico in serie (tendine), ma non si accorcia, perché la tensione sviluppata non è sufficiente a spostare, il carico.



**Contrazione isotonica:** se la forza sviluppata dall'elemento contrattile

è in grado di vincere la forza esercitata dal carico → l'elemento contrattile si accorcia e il carico viene spostato.

Durante qualsiasi contrazione abbiamo una fase isometrica che precede quella isotonica (contrazione isotonica pura se il carico fosse 0, ma è impossibile perché devo spostare ossa...): all'inizio si sviluppa tensione e, quando ha raggiunto quella necessaria a spostare il carico, rimane costante e inizia l'accorciamento.

La forza isometrica sviluppata da una fibra muscolare dipende dal numero di interazioni actina-miosina che si formano

nell'area della sua sezione trasversa (tutte le interazioni sviluppano la stessa forza → la forza sviluppata da una fibra muscolare è la somma della forza sviluppata da tutte le interazioni di miofibrille disposte in parallelo). La forza sviluppata non dipende dalla lunghezza della fibra muscolare (sarcomeri in serie), perché la forza di sarcomeri in serie non può sommarsi poiché si scarica su quelli vicini (ogni sarcomero agisce, infatti, non sulle estremità della miofibrilla, ma sui sarcomeri vicini, che trasmettono la forza sviluppata agli estremi): se un'ipotetica miofibrilla è formata da 1000 sarcomeri in serie (lunghezza 2,5 mm), che sviluppano ognuno 5  $\mu\text{g}$  di forza → la fibra svilupperà ai suoi estremi 5  $\mu\text{g}$ ; se si aggiungono 1000 sarcomeri in parallelo, la forza sviluppata sarà 10  $\mu\text{g}$ , perché i sarcomeri in parallelo agiscono sulle estremità della fibra. Il numero di interazioni actina-miosina che si formano nella sezione trasversa di una fibra, durante una contrazione dipendono da: • diametro fibra (determina il numero di miofibrille → sarcomeri disposti in parallelo), • lunghezza dei sarcomeri (determina il grado di sovrapposizione dei filamenti spessi e sottili), • quantità di  $\text{Ca}^{2+}$  che si lega alla TnC (determina il numero di siti di interazione disponibili), • tipo di miosina.

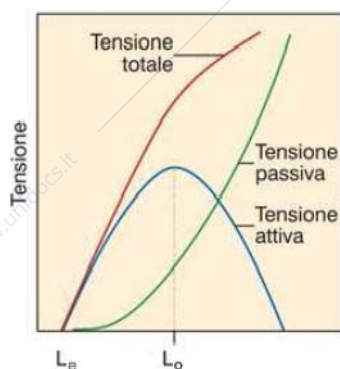


### Relazione tensione-lunghezza

La tensione sviluppata dal muscolo durante la contrazione dipende dalla lunghezza a cui si trovano le fibre muscolari quando inizia la contrazione.

La tensione sviluppata da un muscolo è divisibile in due componenti: • **tensione passiva** che è la tensione sviluppata dal muscolo quando viene allungato; aumenta con la lunghezza delle fibre muscolari e dipende dalle componenti elastiche del muscolo (tessuto connettivo, titina); • **tensione attiva** che è la tensione sviluppata dal muscolo durante la contrazione e aumenta fino ad un massimo per poi cadere a 0 → variando la lunghezza iniziale del muscolo si ottengono valori diversi di tensione passiva ed attiva e si può descrivere una **curva lunghezza-tensione**.

La **tensione totale** è la somma della tensione passiva (precarico) ed attiva.



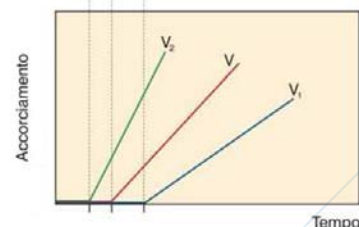
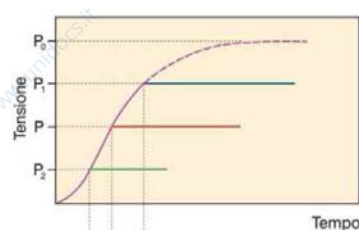
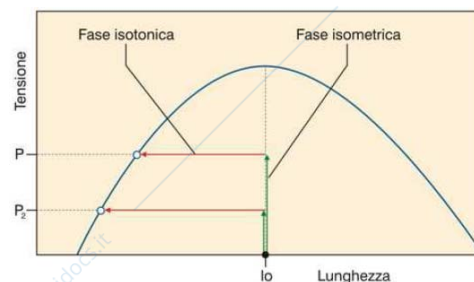
$L_0$  (o  $L_{max}$ ) è la lunghezza ottimale (muscolo in situ) alla quale si sviluppa la massima tensione attiva;  $L_e$  è la lunghezza di equilibrio (distaccato da posizione naturale): la tensione passiva e attiva aumentano a partire da  $L_e$ , ma quella attiva raggiunge il massimo a  $L_0$  e diminuisce a lunghezze superiori.

La variazione di T attiva in relazione alla lunghezza dipende dalla lunghezza del sarcomero che condiziona il numero di interazioni actina-miosina: alla lunghezza del muscolo a riposo (2-2,2  $\mu m$ ) → massimo numero interazioni → massima T sviluppata; a lunghezze maggiori o minori → minore numero interazioni → minore T sviluppata.

La relazione T-L indica il livello di tensione isometrica massima sviluppabile ad una certa lunghezza e stabilisce il livello di accorciamento massimo per ogni dato carico durante la contrazione isotonica.

L'accorciamento (**fase isotonica**) inizia dopo che è stata raggiunta la T necessaria a vincere il carico (**fase isometrica**). Durante l'accorciamento la T isometrica massima che il muscolo può sviluppare diminuisce con il diminuire della lunghezza.

A parità di lunghezza iniziale, l'entità di accorciamento diminuisce con l'aumentare del carico (al vertice sarà contrazione isometrica pura).

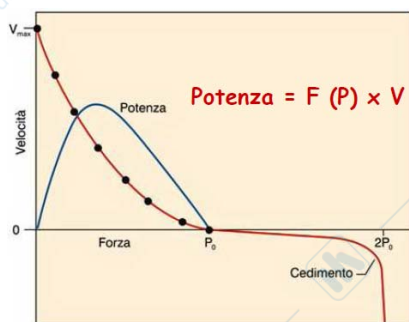


Attività isotonica: maggiore è il carico applicato ad un muscolo (P), maggiore è la T sviluppata. Raggiunta la T sufficiente a superare P → il muscolo inizia ad accorciarsi e la T sviluppata rimane costante ed uguale a P. La velocità di accorciamento (V) varia al variare del carico: è costante all'inizio e aumenta al diminuire della massima T isometrica che il muscolo può sviluppare (→ al diminuire di P) → entità di accorciamento e velocità di accorciamento dipendono dal carico.

Quando si raggiunge la lunghezza alla quale la massima T isometrica = carico (P) → l'accorciamento termina.

**Relazione forza/velocità:** la velocità di accorciamento delle fibre muscolari dipende dalla velocità con la quale avviene il ciclo di interazioni actina-miosina → dipende da tre fattori: • carico applicato (la velocità con la quale un ponte trasversale

ruota, a parità di attività ATPasica, dipende dal carico applicato sul ponte stesso; il carico viene ripartito per il numero di ponti attivi); • attività ATPasica della miosina; • massima forza isometrica sviluppata (maggiore è la forza sviluppata (numero di ponti che si formano) maggiore è la velocità di accorciamento, a parità di carico applicato (è minore il carico applicato su ogni ponte)).



Carico 0 → velocità di accorciamento massima ( $V_{max}$ ); carico  $P_0$  = tensione isometrica massima →  $V = 0$  (contrazione isometrica); carico  $> P_0$  →  $V$  negativa (il muscolo si allunga) →  $\uparrow T$  fino ad un valore ( $\approx 2 P_0$ ) al quale il muscolo cede (cedimento dell'apparato contrattile) e si allunga rapidamente.

La relazione forza-velocità è di tipo iperbolico:  $(P + a) \cdot (V + b) = K$  (equazione di Hill) con  $a$  e  $b$  = distanza degli asintoti dell'iperbole dagli assi della curva F-V.

La relazione forza-velocità esprime la capacità del muscolo di sviluppare potenza ( $W = P \cdot V$ ): per carico = 0 e carico =  $P_0$  ( $V = 0$ ) →  $W = 0$ ;  $W_{max}$  a velocità ottimale ( $\approx 1/3 V_{max}$ ) o a forza  $\approx 1/3 P_0$ .

Le fibre muscolari si dividono in: • rapide (rapido sviluppo di T) e • lente (sviluppo lento e duraturo di T).

Il SNC può richiedere ai muscoli scheletrici di produrre contrazioni a diverse velocità e livelli di forza, con un grado elevato di precisione e spesso per periodi prolungati di tempo.

I comandi motori, di natura volontaria o riflessa, per produrre movimento, devono convergere sui motoneuroni  $\alpha$

che, secondo Sherrington, rappresentano la via finale comune delle azioni integrative del SNC. I motoneuroni che innervano un singolo muscolo sono raggruppati insieme (**nucleo motore**) e sono in numero inferiore al numero di fibre che compongono il muscolo, perché ogni motoneurone innerva più fibre muscolari (unità motoria) → il pda che si propaga lungo l'assone del motoneurone determina contemporanea attivazione (contrazione) di tutte le fibre muscolari da esso innervate.

Tipo fibra	II B (FF)	II A (FR)	I (S)
Colore	bianca	rossa	rossa
Tipo di contrazione	scossa rapida	scossa rapida	scossa lenta
Affaticabilità	rapida	intermedia	scarsa
Metabolismo	glicolitico	glicolitico o ossidativo	ossidativo
Attività ATPasi miosinica	elevata	elevata	bassa
Attività lattico deidrogenasi	elevata	intermedia o elevata	bassa

Unità motorie

L'**unità motoria** è l'unità fondamentale del movimento ed è costituita da motoneurone  $\alpha$  + fibre muscolari da esso innervate (le fibre muscolari di una unità motoria sono tutte dello stesso tipo: I, II A o II B). Ogni fibra muscolare riceve un solo terminale assonico → il rapporto tra fibra nervosa e muscolare è 1:1.

Il numero delle fibre muscolari che formano l'unità motoria è variabile: • unità motorie piccole: poche fibre muscolari ( $< 100$ ) → muscoli capaci di movimenti fini (muscoli dell'occhio (10 fibre), della mano (100 fibre)); • unità motorie grandi: molte fibre muscolari → muscoli che compiono movimenti grossolani, ma incrementano più rapidamente la forza (muscolo tibiale anteriore (600 fibre)).

Reclutando più o meno unità motorie si regola la forza di contrazione del muscolo; le fibre muscolari appartenenti ad unità motorie diverse si mescolano per garantire, in caso di attività dei poche unità motorie, una buona distribuzione della forza sviluppata dall'intero muscolo.

Ogni muscolo presenta tutti i tipi di fibre, ma la proporzione di ciascun tipo di unità motoria varia a seconda del tipo di attività muscolare (muscolo rapido (retto interno) sarà formato prevalentemente da fibre rapide, un muscolo lento (soleo) da fibre lente).

**Unità motorie S** (slow; fibre I): livelli di forza bassi, contrazione lenta, resistenza alla fatica elevata → adatte ad attività muscolare sostenuta nel tempo; sono normalmente le più numerose; **unità motorie FF** (fast fatigable; fibre II B): livelli di forza elevati, contrazione molto rapida, affaticabili → adatte ai movimenti in cui si richiede massima rapidità e forza per periodi brevi; sono normalmente le meno numerose; **unità motorie FR** (fast resistant; fibre II

A): livelli di forza intermedi, contrazione a velocità intermedia, resistenza alla fatica → adatte ai movimenti in cui si richiedono prestazioni intermedie.

Le unità motorie FF sono innervate da motoneuroni grandi, assoni con grande diametro a elevata velocità di conduzione; numero di fibre muscolari elevato; le unità motorie S (produzione di forza minore) sono innervate da motoneuroni piccoli, assoni piccoli a bassa velocità di conduzione; numero di fibre muscolari basso; le unità motorie FR sono innervate da motoneuroni con caratteristiche intermedie.

L'ordine di reclutamento delle unità motorie dipende dalla grandezza dei motoneuroni (**principio della dimensione**); le unità motorie sono reclutate secondo un ordine prestabilito: S → FR → FF; quando la forza muscolare diminuisce, cessano di scaricare in sequenza: FF → FR → S. Tale ordine è possibile perché: • i neuroni piccoli sono più facilmente eccitabili (alta  $R_m$ ); • le S, che sono meno affaticabili, possono essere utilizzate per più tempo.

L'ordine con cui vengono reclutate le unità motorie è direttamente proporzionale alla forza generata e alla velocità di contrazione ed inversamente proporzionale alla resistenza alla fatica.

La forza sviluppata da un muscolo può essere aumentata attraverso due modalità: • reclutamento di unità motorie (aumento numero delle fibre muscolari attive): ↑ stimolazione afferente → ↑ numero delle unità motorie attivate → ↑ esponenzialmente la forza; • aumento della frequenza di scarica delle unità motorie già attive: ↑ stimolazione afferente → ↑ frequenza di scarica dei motoneuroni già attivi → la contrazione muscolare passa da tetano incompleto a completo (o liscio).

Nei compiti motori che richiedono un lento aumento della forza le unità motorie vengono reclutate gradualmente e la loro frequenza di scarica aumenta progressivamente (a partire da 8 Hz) man mano che aumenta il carico del muscolo.

La frequenza di scarica dei motoneuroni  $\alpha$  è tale da generare nelle fibre innervate tetani incompleti. Le singole unità motorie sono attive in maniera asincrona → la contrazione ed il rilasciamento delle diverse unità motorie attive avviene in tempi e con frequenze diverse → • il movimento si presenta continuo e non discontinuo come nel tetano incompleto (fusione delle contrazioni tetaniche incomplete prodotte dai motoneuroni attivi); • produzione di una forza di contrazione costante nel tempo; • è ridotta la fatica delle fibre di un'unità motoria.

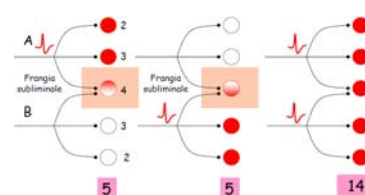
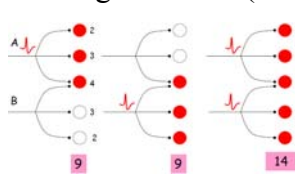
Convergenza delle vie nervose

Sta alla base dei processi di facilitazione ed occlusione: •

**facilitazione:** gli effetti prodotti dalla stimolazione contemporanea di A e B sono superiori alla somma algebrica dei singoli effetti (le singole vie non riescono a raggiungere

la soglia (frangia subliminale) per il neurone 4, insieme sì); •

**occlusione:** gli effetti prodotti dalla stimolazione contemporanea di A e B sono inferiori alla somma algebrica dei singoli effetti (le singole vie riescono già a superare la soglia).



## Muscolo liscio

È presente nella parete di organi interni cavi (arterie, vene, canale digerente, vescica); è formato da cellule piccole (lunghezza 20-600  $\mu\text{m}$ , diametro 2-5  $\mu\text{m}$ ) mononucleate che presentano un reticolo sarcoplasmatico sprovvisto di tubuli a T.

La contrazione del muscolo liscio è più lenta, ma più duratura, di quella del muscolo scheletrico e serve a modificare la grandezza e la forma dell'organo.

Il muscolo liscio si divide in: • **unitario**: cellule accoppiate elettricamente (gap junction) → sincizio funzionale → sincronizzazione rapida della contrazione (tratto gastrointestinale, vescica, uretere, utero, vasi) e attività pacemaker (onde lente); • **multiunitario**: cellule separate (→ assenza di accoppiamento elettrico) → stimulate in maniera indipendente e controllato da SNA (muscolo ciliare, iride).

Morfologia: i miofilamenti sono disposti in fasci a disposizione diagonale (no sarcomero → questa disposizione fa sì che la fibra diventi globulare); i filamenti sottili si attaccano ai **corpi densi** (analoghi alle linee Z) e non contengono troponina, ma **caldesmone (CaD)** con azione inibitoria sull'attività ATPasica della miosina; i filamenti spessi di miosina sono presenti in fasci tra le fibre di actina.

Le teste della miosina sono presenti lungo tutto il filamento → permette lo scorrimento dei filamenti per distanze maggiori rispetto al sarcomero del muscolo scheletrico.

Il pda del muscolo liscio è  $\text{Ca}^{2+}$ -dipendente (canali voltaggio-dipendenti) → il  $\text{Ca}^{2+}$  che entra nella cellula durante il pda determina la contrazione. I canali per il  $\text{Ca}^{2+}$  del muscolo liscio sono controllati anche da altri stimoli (→ la contrazione può avvenire anche indipendentemente dal pda): • neurotrasmettitori del SNA (NE per il simpatico e ACh per il parasimpatico); • ormoni; • segnali paracrini; • stiramento muscolare.

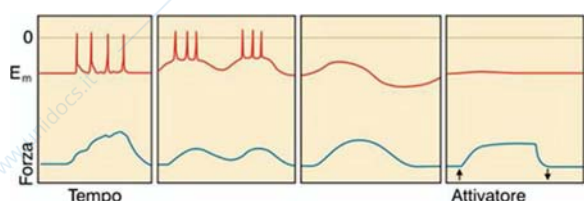
Mentre il muscolo scheletrico non è mai inibito perifericamente (si può inibire solo unità motoria) la contrazione del muscolo liscio può essere inibita da diversi segnali chimici.

Alcuni tipi di muscolo liscio possono presentare cicli spontanei di polarizzazione-depolarizzazione detti **onde lente**: in alcuni muscoli le onde lente sono accompagnate da contrazione, in altri la contrazione avviene solo se le onde lente raggiungono la soglia per la nascita del pda (→ apertura dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  voltaggio-dipendenti).

Le onde lente sono mediate da variazioni intracellulari di ATP e dalle proprietà di apertura dei canali del  $\text{K}^+$  ATP-dipendenti presenti sul sarcolemma (↑ ATP → chiusura canali del  $\text{K}^+$  → depolarizzazione membrana; ↓ ATP → apertura dei canali del  $\text{K}^+$  → iperpolarizzazione).

Uno stato di depolarizzazione sostenuta nel tempo è alla base del **tono miogeno**.

Alcuni tipi di muscolo liscio presentano una depolarizzazione spontanea, detta **potenziale pacemaker**, che raggiunge sempre la soglia per la nascita del pda, a cui segue la contrazione. Queste cellule muscolari sono dette **cellule pacemaker**.



→ Controllo della contrazione: • contrazione attivata dal pda (multiunitari); • contrazione attivata dalle onde lente che innescano pda; • contrazione attivata dalle onde lente senza pda (unitari); • contrazione attivata da neurotrasmettitori o farmaci (unitari).

Accoppiamento elettro-meccanico

Nel muscolo liscio dipende fondamentalmente dal  $\text{Ca}^{2+}$  extracellulare: pda → canali del  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L → ↑  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare → attiva i recettori  $\text{IP}_3$  del reticolo sarcoplasmatico (simili ai recettori della rianodina; attivabili anche da neurotrasmettitori ed ormoni tramite PLC) → ↑  $\text{Ca}^{2+}$  → contrazione.

Meccanismi che regolano il  $\text{Ca}^{2+}$  citoplasmatico: • entrata di  $\text{Ca}^{2+}$  attraverso canali del  $\text{Ca}^{2+}$  voltaggio-dipendenti o ligando-dipendenti; • liberazione di  $\text{Ca}^{2+}$  dipendente dal reticolo sarcoplasmatico per azione del  $\text{Ca}^{2+}$  sui canali del  $\text{Ca}^{2+}$  RyR; • liberazione di  $\text{Ca}^{2+}$  dal reticolo sarcoplasmatico determinata dall' $\text{IP}_3$  liberato come secondo messaggero per azione di neurotrasmettitori o ormoni su specifici recettori di membrana; • rimozione del  $\text{Ca}^{2+}$  attraverso pompe del  $\text{Ca}^{2+}$  ATP-dipendenti (su reticolo sarcoplasmatico e membrana cellulare) e scambiatore  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ .

**Contrazione del muscolo liscio:** 1)  $\text{Ca}^{2+}$  dall'esterno +  $\text{Ca}^{2+}$  dal reticolo sarcoplasmatico; 2) legame  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulina; 3) il complesso  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulina attiva la chinasi della catena

leggera della miosina (**MLCK**) e si lega al caldesmone, spostandolo dal filamento sottile; 4) MLCK attivata → fosforilazione miosina (MLC) → ↑ attività ATPasica; 5) interazione miosina-actina → scorrimento filamenti → sviluppo tensione.

Il controllo dell'attività ATP-asi della miosina è operato dalla fosfatasi delle catene leggere (**MLCP**), ma anche dal sistema delle proteine G, RhoA, RhoAchinasi che possono alterare il grado di fosforilazione della MLCP; questo meccanismo modula l'attività muscolare indipendentemente dalla concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$  nel citoplasma (→ è come se modulasse la sensibilità al  $\text{Ca}^{2+}$ ).

Fine contrazione: il  $\text{Ca}^{2+}$  è riportato nel reticolo da una pompa ATP-dipendente ed espulso dalla cellula (scambiatore  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ ) → ↓  $\text{Ca}^{2+}$  → rilascio del  $\text{Ca}^{2+}$  dalla calmodulina → inattivazione MLCK → defosforilazione testa miosina (**miosina-fosfatasi**) → ↓ attività ATPasica → rallenta ed impedisce il distacco dei ponti che rimangono in uno **stato bloccato** e continuano a sviluppare forza → ↓ velocità di accorciamento, ma non la forza isometrica.

I ponti trasversi nel muscolo liscio possono dare origine a due cicli: • **ciclo veloce**: ciclo dei ponti quando la miosina è nella forma fosforilata → il ciclo si svolge velocemente e il muscolo sviluppa forza e si accorcia utilizzando ATP → contrazioni fasiche; il grado di fosforilazione della miosina, la forza e la velocità di accorciamento dipendono dalla concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$ ; • **ciclo lento**: ciclo dei ponti nella forma defosforilata; si ha quando la concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$  e la fosforilazione si abbassano: senza la fosforilazione un ponte non può formarsi, ma una volta formato, la defosforilazione, riducendo l'attività ATP-asi della miosina, rallenta la liberazione dall'ADP → rimane lo stato AM.ADP (lungo tempo senza consumo di ATP) → contrazioni toniche.

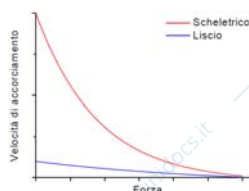
Attivazione → aumento transitorio della velocità di accorciamento e fosforilazione; rapido (< 1 min) sviluppo di forza che rimane costante a lungo (> 50 min) anche in presenza di ridotto  $\text{Ca}^{2+}$ . Si ha attivazione prolungata, anche se la concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$  (dopo picco iniziale) scende e rimane bassa.

$\text{Ca}^{2+}$  elevato e fosforilazione sono essenziali per il normale ciclo dei ponti e per l'accorciamento, ma una volta che i ponti sono formati si può continuare ad avere sviluppo di forza isometrica con basso  $\text{Ca}^{2+}$ . Questo consente al muscolo liscio di mantenere a lungo l'attività tonica senza dispendio di energia.

### Relazione lunghezza-tensione del muscolo liscio

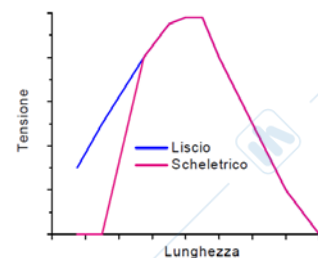
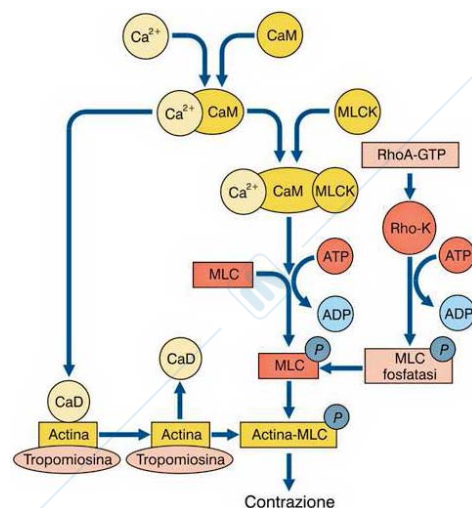
Il muscolo liscio è in grado di sviluppare tensione entro un ambito più ampio di lunghezze iniziali del sarcomero.

Lo sviluppo di T passiva e T attiva varia nel tempo → al perdurare della variazione di lunghezza, sia il materiale elastico (curva passiva) che quello contrattile (curva attiva) vanno incontro a lente modificazioni strutturali.

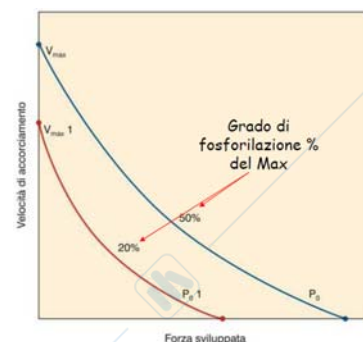


### Curva forza-velocità del muscolo liscio

Il muscolo liscio si contrae con velocità minore, rispetto al muscolo scheletrico, velocità che è più adatta a sviluppare le contrazioni lente tipiche della sua attività contrattile.



La velocità di accorciamento dipende dal grado di fosforilazione: la concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$  modifica il grado di fosforilazione della catena leggera della miosina (MLC), che a sua volta controlla l'attività ATPasica della miosina → ci sono relazioni forza-velocità diverse a seconda del grado di attivazione dell'apparato contrattile.



### Sistema nervoso autonomo

Provvede alla regolazione delle funzioni viscerali dell'organismo, finalizzate al mantenimento dell'omeostasi del mezzo interno (grazie all'equilibrio tra attività simpatica e parasimpatica).

**Sistema nervoso simpatico:** attivato principalmente quando l'organismo si trova in situazioni di emergenza o stress (reazioni di lotta-fuga): determina l'attività di molti organi contemporaneamente e utilizza anche un meccanismo ormonale attraverso il rilascio di adrenalina (midollare del surrene).

**Sistema nervoso parasimpatico:** è un sistema che prevale nelle condizioni di stabilità e riposo favorendo i processi anabolici (digestione ed assorbimento). I nervi parasimpatici sono attivati singolarmente ed indipendentemente l'uno dall'altro.

Nel SN somatico il motoneurone sta nel MS o nei nuclei dei nervi cranici, nel SNA abbiamo un neurone pregangliare che sta nel SNC e uno postgangliare (fibre amieliniche → più lente) che va ad innervare gli effettori.

Nel SNA il primo contatto sinaptico è mediato da ACh, quello a livello periferico da noradrenalina (simpatico) o ACh (parasimpatico).

SN simpatico: i neuroni pregangliari del SN simpatico stanno nelle corna laterali (T1-T12 e L1-L3); le fibre pregangliari (grande divergenza → risposte generalizzate) raggiungono la catena di gangli paravertebrali e possono: • fare sinapsi sui neuroni dei gangli dello stesso segmento, • raggiungere attraverso il cordone intremedio gangli più rostrali o caudali; • proseguire fino ai gangli paravertebrali (celiaco, mesenterici superiore ed inferiore); • raggiungere direttamente, attraverso i nervi splanchnici, la midollare del surrene.

Le fibre postgangliari simpatiche sono mieliniche e noradrenergiche → recettori metabotropici: •  $\alpha_1$ :  $\uparrow \text{Ca}^{2+}$  → azione eccitatoria sulla muscolatura liscia; •  $\alpha_2$ :  $\downarrow \text{cAMP}$  → azione inibitoria sul rilascio di neurotrasmettitori; •  $\beta_1$ :  $\uparrow \text{cAMP}$  → azione eccitatoria sulla muscolatura cardiaca; •  $\beta_2$ :  $\downarrow \text{cAMP}$  → azione inibitoria sulla muscolatura liscia di vasi, bronchi e intestino; •  $\beta_3$ :  $\uparrow$  attività della lipasi nel tessuto adiposo.

Le fibre simpatiche pregangliari contenute nel nervo splanchnico (T7) raggiungono e stimolano la midollare del surrene a produrre adrenalina (80%) e noradrenalina (20%).

SN parasimpatico: i neuroni pregangliari sono siti nel tronco dell'encefalo (nucleo di Edinger-Westphal (III), nuclei salivatori (VII e IX), nuclei motore del vago e ambiguo (X)) e nel tratto sacrale del MS (S1-S4), i neuroni postgangliari nei gangli posti in prossimità dell'organo → scarsa divergenza → azioni localizzate e più specifiche sui vari organi.

Neurotrasmettitore: ACh → recettori metabotropici (muscarinici: M1-M5): • M3:  $\downarrow \text{K}^+$  → effetti eccitatori sulla muscolatura liscia; • M2:  $\uparrow \text{K}^+$  → effetti inibitori sul muscolo cardiaco.

Le sinapsi del SNA sono varicosità che si trovano lungo gli assoni e presentano le vescicole contenenti il neurotrasmettitore.

I sistemi simpatico e parasimpatico agiscono su vari organi ed apparati in maniera diversa e spesso antagonista (a volte cooperano: es. ghiandole salivari). Normalmente sono tonicamente attivi → è sufficiente la variazione del tono dell'uno o dell'altro a provocare le modificazioni funzionali degli organi controllati.

Il SNA è un sistema controllato attraverso circuiti a feedback negativo per correggere eventuali alterazioni dell'omeostasi. La componente afferente degli archi riflessi coinvolti

nella regolazione è rappresentata da fibre afferenti all'interno di nervi autonomi, che trasportano informazioni concernenti l'ambiente interno.

Esistono meccanismi centrali di controllo e di integrazione delle funzioni vegetative e le regioni cerebrali coinvolte agiscono nella maggior parte dei casi attraverso l'ipotalamo (anteriore: parasimpatico, postero-laterale: simpatico), che proietta a vari nuclei vegetativi del tronco encefalico e del MS.

L'ipotalamo riceve segnali da tutto il corpo (informazioni viscerali, visive, termiche e dolorifiche); al suo interno nascono segnali relativi a: temperatura del sangue (termocettori centrali), osmolarità plasmatica (osmocettori), glicemia (glicocettori), concentrazione di diversi ormoni.

Riflessi: informazioni interne + periferiche → confrontate con valori di riferimento → risposte finalizzate a mantenere l'omeostasi (temperatura corporea, pressione del sangue, equilibrio idrico-salino, metabolismo energetico).

Oltre a coinvolgere il SNA le azioni ipotalamiche possono essere di tipo endocrino (dirette o mediate dall'adenoipofisi) e comportamentali (assunzione acqua e cibo, attività riproduttiva).

### Midollo spinale

I riflessi sono dovuti ad impulsi periferici; i segnali che prendiamo dall'esterno arrivano al MS (tranne quelli presi dal trigemino) e hanno 2 scopi: • creare sensazione e percezione (coscienza della sensazione) e • generare risposte riflesse (azioni comportamentali utili alla sopravvivenza: riflessi profondi, superficiali, da stiramento, H e complessi).

I riflessi sono disposti in maniera metamerica: a dei mielomeri (segmenti di MS) corrispondono dermatomeri (fibre afferenti) e miomeri (fibre efferenti); nel mielomero individuiamo fasci, un'organizzazione laminare e un'organizzazione somatotopica.

I sensori (recettori) sono capaci di trasdurre segnali provenienti dall'esterno; il segnale va con fibre afferenti al MS (centro) e da qui con fibre efferenti agli effettori.

Tra la fibra afferente ed efferente stanno spesso neuroni facilitati (glutammato) e/o interneuroni (GABA) → un arco riflesso viene modulato da sistemi discendenti; la modulazione avviene a vari livelli: • le fibre afferenti viaggiano con altre fibre afferenti → può avvenire una modulazione periferica; • il SNC va, col fascio motorio, a selezionare l'informazione e a modificare la sensibilità del recettore (gli interneuroni rendono possibile l'integrazione; è su loro che le informazioni convergono, non direttamente sul motoneurone).

I riflessi sono innati, ma non si ripetono sempre uguali grazie alle funzioni superiori e all'esperienza → il contesto motorio modula i riflessi.

I circuiti riflessi non portano alla sola contrazione del muscolo agonista, ma vanno anche ad inibire i muscoli antagonisti.

### Unità motorie

Sono attivabili diversamente, capaci di agire per uno stimolo ripetitivo in maniera efficace e in grado di operare più o meno rapidamente; la dimensione del motoneurone è fondamentale: saranno eccitate prima le cellule più piccole e se l'impulso è forte anche le più grandi → la grandezza seleziona l'intensità. Se il comando è molto rapido la cellula muscolare varia → ↑ fibre rapide, ma soprattutto se il comando è continuo le fibre rapide diventano lente.

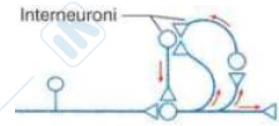
Individuiamo unità motorie rapide (FF), che si affaticano, lente (S), che non si affaticano, e intermedie (FR).

La rapidità determina anche la caratteristica di sommazione: se aumenta la frequenza di scarica è più facile (basta incremento modesto perché ci sia sommazione) far contrarre le fibre S che le FF.

## Reti neuronali



• Divergenza: fa sì che una stimolazione riesca a dare una risposta amplificata → ma perde specificità a scendere; • convergenza: consente la sommazione di più impulsi; • inversione del segnale: una via che porta un impulso positivo viene modificata modificando l'apporto delle fibre discendenti → l'impulso diventa negativo; • selezione dell'ingresso sensitivo (es. interneuroni su fibre dolorifiche); • riverberazione del segnale: un impulso si amplifica temporalmente attivando interneuroni che ricaricano sul primo neurone → risposta prolungata nel tempo (è comunque limitata perché c'è una costante di decadimento).



## Riflessi profondi

Sono riflessi propriocettivi che nascono dalla stimolazione dei fusi neuromuscolari per allungamento del muscolo (propriocettori: fuso neuromuscolare, organo muscolo-tendineo di Golgi e recettori articolari): presenti nei muscoli antigravitari (stirati dalla gravità) che sono sottoposti o a stimoli veloci o lunghi (gravità) → riflessi diretti a mantenere la postura (negli arti inferiori domina l'estensione per opporsi alla forza di gravità, nei superiori flessione): arriva l'informazione tramite le fibre più veloci che ci sono e possono andare o direttamente o tramite interneuroni facilitatori (circuito mono- o pauci-sinaptico) al motoneurone (nel contempo inibisce l'antagonista).

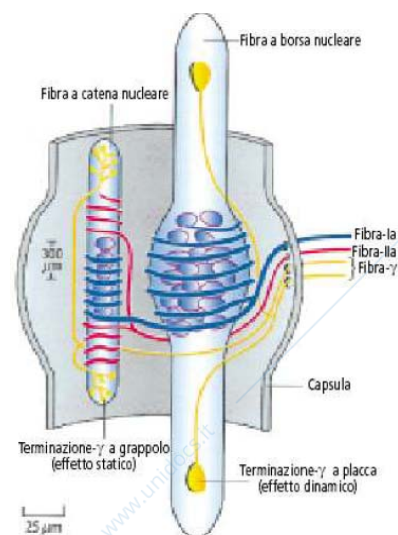
La risposta è locale (stesso muscolo il cui fuso è stato stimolato), a latenza fissa e stereotipata, ma regolata dai fasci extrapiramidali che la inibiscono (sistema frenante → così si può esaltare quando necessario) → lesione extrapiramidale: esaltazione delle risposte (es. riflesso rotuleo).

## Riflessi superficiali

Sono riflessi esterocettivi (recettori posti nella cute) che ci servono come difesa; sono poli-sinaptici, a rete divergente, non localizzati e provocano risposta flessoria (inibizione estensori) ed effetto opposto controlateralmente (riflesso estensore crociato). Sommazioni spaziotemporali e risposte variabili per ampiezza e latenza (dipendono da quanti recettori attivi → faccio strisciare la punta del martelletto anziché dare un colpo).

Una lesione piramidale causa scomparsa dei riflessi (→ il fascio piramidale ha azione facilitatoria); il segno di Babinski è patognomonico della lesione del fascio piramidale: l'alluce si estende e le altre dita si aprono a ventaglio (l'alluce dipende dal piramidale, le altre da extrapiramidale).

## Riflesso da stiramento (miotatico)



Dal corno anteriore partono  $\gamma$ -motoneuroni che vanno ad innervare i **fusi neuromuscolari** che contengono **fibre a sacco nucleare** (concentrazione di elementi elastici all'equatore) e **a catena nucleare** (rigidità uniforme); le prime, grazie agli elementi elastici centrali, sono in grado di rilevare sia la lunghezza che la velocità con cui viene allungato il muscolo, le seconde rilevano la lunghezza.

Fibre afferenti: • le **fibre primarie** si avvolgono a spirale attorno ad entrambi i tipi di fibre e sentono sia fenomeni statici che, soprattutto, dinamici; scaricano molto intensamente all'inizio (se  $\uparrow$  velocità di allungamento muscolare  $\rightarrow \uparrow$  frequenza) e poi rallentano (scaricano solo in funzione del fatto che la fibra resta più allungata); • le **fibre secondarie** si avvolgono attorno alle parti laterali delle fibre a catena nucleare e sentono fenomeni statici  $\rightarrow$  scaricano in

funzione della lunghezza.

Fibre efferenti: il fuso è innervato da  $\gamma$ -motoneuroni (gestiti dal SNC) che ne aumentano la sensibilità, facendo sì che già a riposo l'equatore sia più stirato (perché i poli sono più contratti) → risposte più grandi.

Le fibre efferenti sono di due tipi: • fibre  $\gamma$ -dinamiche (a placca), che innervano le fibre a sacco nucleare, e fibre  $\gamma$ -statiche (a grappolo), che innervano le fibre a catena nucleare.

**Coattivazione  $\alpha$ - $\gamma$ :** quando il muscolo si contrae (motoneuroni  $\alpha$  → perturbazione, ma volontaria) il fuso, anziché accorciarsi (diminuirebbe scarica) si distende (motoneuroni  $\gamma$ ) → il fuso non è più sensore di lunghezza, ma sensore di errore (rispetto a previsione: es. programmo uno sforzo che risulta insufficiente → il fuso rimane più lungo del previsto → riflesso da stiramento).

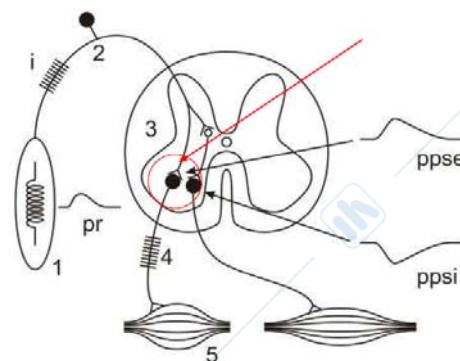
Abbiamo due tipi di riflesso da stiramento: • **fasico (o dinamico):** fibre primarie ( $A\alpha$ ) → contatto monosinaptico con motoneurone FR nel MS → veloce perché: • fibre  $A\alpha$  (sono le più veloci: 120 m/s), • contatto monosinaptico, • parte da porzioni elastiche (→ sollecitate subito); • **tonico (o statico):** fibre secondarie ( $A\beta$  e  $A\delta$ ) → interneuroni nel MS → motoneuroni S → contrazione lenta e duratura.

→ Un riflesso veloce per risposte immediate a perturbazioni, uno lento impegnato per mantenere il tono (contro la gravità).

Mentre è stimolato il muscolo agonista è inibito l'antagonista (non sempre) al fine di ottimizzare la funzione del primo perché si toglie la resistenza (**inibizione reciproca**).

Il riflesso miotatico da stiramento ha un basso guadagno → tenderebbe all'oscillazione (non prevede la complessità delle articolazioni in gioco) → presenza di un controllo presinaptico inibitorio che modula e rende il guadagno del riflesso modificabile in funzione della necessità (si aggiungono le risposte transcraniche).

→ Il fuso è importante nel riflesso da stiramento, nella postura, nel controllo del movimento volontario e nella locomozione.



### Riflesso H (Hoffmann)

Consente la quantificazione del riflesso; con uno stimolo elettrico (basso → agisce solo su fibre  $A\alpha$ ) si vanno a stimolare direttamente le fibre afferenti dei fusi (es. nel cavo popliteo perché il nervo sciatico è molto superficiale; non causa dolore perché le fibre dolorifiche sono più piccole → meno eccitabili) per evitare i recettori → attivazione arco riflesso → risposte elettromiografiche evidenziabili a livello del gastrocnemio (stimolo → fibre afferenti → MS → fibre efferenti → muscolo).

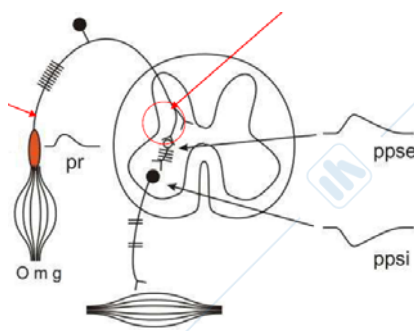
Inizialmente all'aumentare dell'intensità dello stimolo aumenta la risposta H (causata dal riflesso → 30-40 ms), poi se lo stimolo continua ad aumentare l'onda H diminuisce perché appare la risposta M, cioè: se ↑ l'intensità non stimolo più solo le fibre  $A\alpha$  (più grosse → più sensibili) responsabili del riflesso H, ma anche quelle più piccole, efferenti, responsabili della contrazione del muscolo (→ la risposta M è precoce, perché se le fibre efferenti sono stimulate il muscolo si contrae subito, direttamente; inoltre l'impulso va anche ad occludere lo spazio della risposta riflessa per via del periodo refrattario).

Utilizzato in neurologia per vedere se il danno è ad una via afferente o efferente.

### Riflesso inverso da stiramento

L'**organo muscolo-tendineo del Golgi** è un sensore corpuscolato molto sensibile (sente fino a  $\mu\text{g}$ , a volte fino a singole unità motorie in azione) posto in serie nelle maglie del tendine:

quando il muscolo aumenta la contrazione il tendine viene disteso e l'organo muscolo-tendineo del Golgi viene compresso → ↑ frequenza di scarica.



Il riflesso che viene avviato dall'attivazione di questi recettori è il riflesso inverso da stiramento (mentre il riflesso da stiramento attiva il muscolo questo lo inibisce); questa inversione viene ottenuta attraverso la presenza di un interneurone inibitorio nel circuito.

La presenza contemporanea del fuso e dell'organo muscolo-tendineo del Golgi ha il ruolo di rilevare le due variabili possibili della contrazione muscolare: variazione di lunghezza e di forza; queste vengono segnalate al SNC affinché conosca lo stato reale della contrazione.

→ In condizioni non patologiche gli organi muscolo-tendinei del Golgi sono sensori che, attraverso arco riflessi, cercano di mantenere costante la forza, come i fusi tentano di mantenere costante la lunghezza.

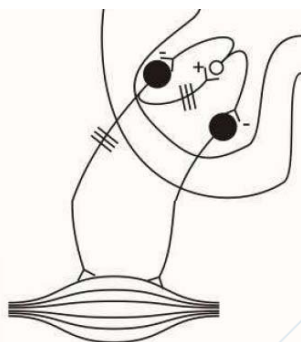
Questo riflesso è forte nei neonati e nei casi patologici, mentre è attenuato nell'adulto, in cui è comunque necessario che ci sia: una stimolazione (tattile o dolorifica) causa per difesa una flessione di un arto ad es. e l'estensione dell'altro (riflesso estensore crociato); ciò è fondamentale nel cammino che è composto di fasi flessorie ed estensorie.

È vero che quando il muscolo aumenta la forza si mette in moto un meccanismo che tende a limitare la forza per mantenerla costante, ma nel caso del cammino, in cui durante la fase di appoggio abbiamo bisogno di incrementare la forza anziché diminuirla, il Golgi, che sente la forza, determina attivazione anziché inibizione poiché il SNC va ad inibire gli interneuroni inibitori intercalati nel riflesso inverso da stiramento → i riflessi sono schemi di base del comportamento, ma possono essere esaltati, diminuiti o invertiti di segno a seconda della situazione e ciò è possibile grazie ad una popolazione di interneuroni inibitori, su cui convergono numerose informazioni) posta in prossimità (lamina 7) del pool motoneuronale.

Il motoneurone riceve informazioni dirette solo da: fibre primarie del fuso e dal fascio piramidale (solo per i muscoli delle estremità → movimenti precisi → la CC ha qui un rapporto di 1:1). Il resto delle informazioni (fascio extrapiramidale, rubrospinale, tettospinale, reticolospinale...) convergono su interneuroni.

#### Circuito inibitore ricorrente di Renshaw

I motoneuroni spinali danno origine ad una fibra che serve per l'attivazione muscolare, ma mandano anche una diramazione ricorrente che contatta un **interneurone inibitorio** detto di **Renshaw** che scarica sul motoneurone stesso: meccanismo di bilanciamento che cerca di



attenuare un eventuale eccesso di attivazione motoneuronale (riduce il guadagno delle risposte) → se il SNC vuole attivare molto intensamente il motoneurone deve anche inibire l'interneurone (modulazione).

L'interneurone di Renshaw non va solo ad inibire il motoneurone che lo ha eccitato, ma anche quelli vicini: questo fenomeno è fondamentale perché le unità motorie risultino attivate in maniera asincrona → se il circuito (o sistema ricorrente) di Renshaw è attivo c'è asincronia → movimento sinuoso; se è inibito il movimento è impulsivo e brusco.

→ Il sistema ricorrente di Renshaw è un modulatore dell'entità della risposta e un sistema per rendere asincrona l'attivazione delle unità motorie.

### Riflesso asso-asonico

È responsabile ad es. dell'arrossamento che si ha in seguito ad una lesione della cute; è uno pseudoriflesso perché è necessaria la fibra afferente, ma non richiede un centro nervoso → se si tagliano le radici dorsali persiste.

L'impulso viaggia con fibre A $\delta$  o C che mandano delle diramazioni ricorrenti che rilasciano citochine → vasodilatazione → arrossamento.

### Postura

Intende mantenere il baricentro, punto di applicazione delle forze, all'interno della base di appoggio e serve per assumere una posizione utile al movimento. Il tono muscolare è la contrazione continuativa del muscolo e permette di assumere atteggiamenti posturali adeguati. Al fine di mantenere la postura è importante anche l'azione del fuso che attiva non solo circuiti spinali, ma anche superiori.

La risposta posturale non origina solo dalla propriocezione, ma anche dall'organo vestibolare (riflessi vestibolari). Anche la visione è importante (stabilizza il corpo nello spazio).

La postura si manifesta con risposte adattative (capace di modificarsi a seconda delle condizioni) e risposte anticipatorie (modificazione della posizione corporea in vista di particolari movimenti).

La postura si studia tramite piattaforme stabilometriche che consentono di rilevare il centro di pressione (baricentro) grazie a sensori di forza (origina un gomito più largo lateralmente che antero-posteriormente).

Il controllo dell'equilibrio è complesso, abbiamo infatti una base di appoggio piccola: siamo un pendolo invertito, dove il vincolo è in basso (piedi).

Il mantenimento dell'equilibrio necessita di elementi passivi (scheletro), elementi elastici e componenti muscolari.

Le risposte atte a mantenere la postura sono complesse e derivano dall'integrazione di molti segnali sensoriali: visione, vestibolare, propriocettivi.

Quando chiudiamo gli occhi il SNC perde un tipo di informazione → ↑ oscillazione (gomito largo), poi "capisce" che quell'informazione non c'è più → ↑ l'efficacia dell'informazione propriocettiva (gomito torna normale).

### Equilibrio passivo e tono muscolare

Se poniamo l'arto superiore orizzontalmente al piano terra assume una posizione semiflessa in cui la risultante delle forze elastiche è 0 (forza elastica bicipite  $\approx$  forza elastica tricipite) → se le forze elastiche che causano flessione e quelle che causano estensione sono uguali allora si mantiene la posizione. Se l'arto superiore viene leggermente esteso da una forza esterna → la forza elastica del bicipite aumenta → tende a riportare l'arto alla posizione iniziale.

→ Per ogni situazione articolare la posizione assunta dall'articolazione sarà quella in cui le forze di flessione ed estensione (agonista ed antagonista) sono uguali.

Se l'arto superiore viene posto verticalmente → la forza esercitata dal bicipite affinché si mantenga la posizione (es. avambraccio a 90°) dev'essere maggiore, perché si deve opporre alla gravità (→ forza bicipite = forza tricipite + forza di gravità).

Questo equilibrio passivo è teoricamente sufficiente a mantenere la postura, ma in caso di perturbazione verrebbe provocata un'oscillazione che smorzandosi ci fa riraggiungere l'equilibrio; affinché questo ritardo nel riacquisire la postura si riduca è necessario incrementare il tono muscolare (**stiffness**: rigidità) in maniera uguale per il flessore e l'estensore → maggiore è il tono dei muscoli flessore ed estensore, minore è l'escursione creata da una perturbazione. Ma allora perché non siamo in stato di contrazione continua? In primo luogo per il dispendio energetico (gli anziani si affaticano di più perché tendono a

tenere un tono più elevato), in secondo luogo perché una struttura rigida sfavorisce il movimento.

→ Non è efficace né lo stato di rilassamento completo (che comunque mantiene l'equilibrio), né uno stato di contrazione notevole (che comunque mantiene l'equilibrio), ma uno stato intermedio che varia a seconda della situazione (in piedi, seduti...).

Poiché noi, stando in piedi, combattiamo contro la gravità i muscoli estensori degli arti inferiori e i muscoli flessori degli arti superiori devono avere un tono leggermente maggiore.

La struttura corporea è fatta in maniera tale da scaricare il più possibile sugli elementi rigidi la forza di gravità: i 2/3 si scaricano a livello dello scheletro e solo 1/3 spinge in avanti il corpo → il tono serve per contrastare questa parte minoritaria.

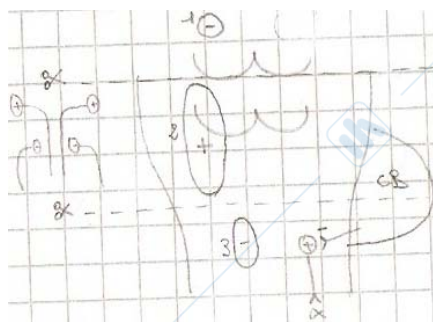


Se l'osso fosse perpendicolare al piano terra → la forza si scaricherebbe tutta su esso rendendo inutile il tono; ciò non avviene perché la postura non ci serve solo a mantenere una posizione che si oppone alla forza di gravità, ma serve anche a far essere il corpo pronto a muoversi (**posizione di preattivazione**).

→ Scheletro (scarico forze), tono (riduce oscillazione), riflessi (correggono in caso di perturbazioni).

Affinché si abbia il tono muscolare è fondamentale l'azione del fuso che sente gli stiramenti dovuti alla forza di gravità ed innesca il riflesso miotatico tonico → il tono incrementa di quel tanto che basta a superare la gravità (o la perturbazione).

L'attività  $\gamma$  è responsabile della modulazione del tono ed è controllata dal centro.



Alcune aree centrali aumentano e altre riducono il tono; per determinare queste aree si è agito empiricamente (esclusione funzionale):

- resezione transcollicolare (escludo diencefalo e CC): si ha un'ipertonìa in cui tutti i muscoli si oppongono alla gravità → sopra il collicolo superiore c'è qualcosa che tende ad inibire: il nucleo rosso; → togliendolo aumenta l'attività  $\gamma$  (→ **ipertonìa  $\gamma$** ; è  $\gamma$  perché se si tagliano le radici dorsali il tono scompare, non potendo più modificare la sensibilità del fuso);
- resezione tra bulbo e ponte: ipotonia → nel ponte (e forse un po' nel

mesencefalo) c'è un'area capace di aumentare l'attività  $\gamma$ : la sostanza reticolare pontomesencefalica (posta un po' laterale, ma le fibre vanno centralmente);

- nel bulbo c'è quindi un'area con azione inibitrice: la sostanza reticolare bulbare (posta abbastanza centralmente, ma le fibre vanno lateralmente).

Tutto ciò consente di modulare ampiamente le risposte agendo sui  $\gamma$ -motoneuroni.

Escludendo il CB (chiudendo le arterie) si esclude il verme, che inibisce i nuclei vestibolari → i nuclei vestibolari iniziano a scaricare molto intensamente, ma, al contrario dei casi precedenti, scarica sugli  $\alpha$ -motoneuroni (tramite i fasci vestibolo-spinali) → ↑ tono (anche se si tagliano le radici dorsali; ndr nell'uomo un danno al CB non porta ipertonìa, ma ipotonia cerebellare perché dominano altri controlli tonogeni).

→ Le ipertonie possono essere originate da un aumento di attività  $\gamma$  o  $\alpha$ .

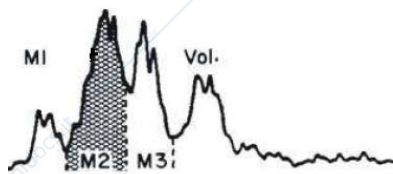
In un soggetto con *emiplegia* c'è impossibilità di compiere atti volontari e ipertonìa dei muscoli antigravitari. Si è tentato di intervenire tagliando le radici dorsali, ma si è osservato che il tono diminuisce solo transitoriamente, poiché mentre prima prevaleva l'attività  $\gamma$  inizia, per fenomeni plastici, a prevalere quella  $\alpha$ . Più risolutiva è la somministrazione di sostanze GABA-ergiche che vanno ad attenuare l'arco riflesso.

Se tagliamo tra il bulbo e il MS si ha una profonda ipertonìa, non per la presenza di un nucleo inibitorio, ma perché il MS, isolato funzionalmente per lungo tempo, ha tutti i riflessi ipoeccitabili: parliamo di **shock spinale** (dovuto alla cessazione degli impulsi dall'alto) che nell'uomo dura mesi; poi gradualmente i riflessi spinali crescono di potenza fino a diventare

ipereccitabili: **ipereccitabilità** (ipersensibilità) **da denervazione** per aumento dei recettori di membrana (up-regulation) per cui bastano piccoli impulsi per generare grandi risposte.

Registrando l'attività elettrica del muscolo attraverso tecnica elettromiografia otteniamo un grafico con oscillazioni in positivo ed in negativo; queste onde vanno rettificate (le onde negative diventano positive) per poter fare l'operazione di integrazione che ci dice quantitativamente quanto è stato attivato il muscolo.

Grazie a ciò ci rendiamo conto che non c'è una sola risposta riflessa, ma un insieme di quattro risposte riflesse: una componente immediata (M1) che è una componente spinale (→ arriva subito), cioè il riflesso miotatico; poco dopo appaiono due ampie onde (M2 e M3) e infine abbiamo una contrazione di tipo volontario.



Mentre M1 è molto rapido, avendo il centro nel MS, M2 e M3 sono tardive, poiché arrivano fino al CB e alla corteccia motoria (→ dette transcraniche).

M1 è piccola, ma serve perché rapida e può aggiustare velocemente una risposta → non possiamo modificarla.

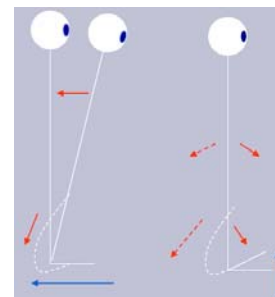
Il fatto che M2 e M3 debbano fare tutta questa strada permette a questa informazione propriocettiva di essere messa a confronto con tutta la situazione del corpo, di essere integrata e quindi modificata ampiamente (fino ad essere anche annullata).

→ M1 è una risposta immediata, ma rigida e piccola; M2 e M3 sono risposte ampie, ma tardive e modificabili.

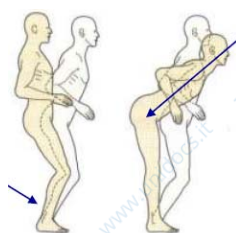
Adattabilità, anticipatorietà e variabilità

La risposta posturale è una risposta globale (interessa tutto l'organismo) e perciò deve essere integrata (non ogni articolazione a sé stante); quindi le risposte posturali possono essere totalmente diverse a seconda delle condizioni (uno stesso arco riflesso può ad es. cambiare di segno in funzione delle necessità dell'organismo: adattabilità).

Es. spingiamo da dietro una persona che sta in piedi → il corpo va in avanti → gastrocnemio vengono allungati → fusi distesi → riflesso → contrazione → il soggetto è riportato sulla verticale; se si solleva la punta del piede → gastrocnemio vengono allungati (come prima), ma una loro contrazione riflessa farebbe cadere indietro il corpo → si mette in moto un adattamento del SN tale da rovesciare il riflesso periferico: viene cancellata la risposta del gastrocnemio e si ha contrazione del tibiale anteriore per mantenere la postura → un arco riflesso può cambiare di segno in funzione di una necessità globale dell'organismo.



Un altro elemento posturale importante è la capacità di anticipare le risposte: quando si eseguono movimenti volontari è necessario che il tono muscolare anticipi gli eventi che si presenteranno in seguito all'applicazione delle forze: ad es. un soggetto attaccato ad una maniglia deve esercitare una trazione per aprire la porta contraendo il muscolo bicipite, se non avviene altro in parte la porta si apre, in parte siamo tirati verso la porta; questo secondo evento è impedito dalla contrazione dei muscoli della loggia posteriore della gamba e avviene prima della contrazione volontaria del bicipite brachiale → aggiustamento posturale anticipatorio che permette il movimento volontario.



Gli atteggiamenti posturali sono variabili in funzione ad es. del nostro scheletro (maschio e femmina si siedono diversamente) o da come li abbiamo appresi.

Se ad es. siamo spinti possiamo, per rimanere in piedi, usare o la strategia di caviglia (si piega la caviglia e il ginocchio) o la strategia d'anca (cambia fortemente l'angolo gamba-tronco) e ciò a seconda della situazione (es. se sto su una trave uso strategia d'anca).

→ Una risposta posturale è caratterizzata da **adattabilità**, **anticipatorietà** e **variabilità**.

### Sistema vestibolare

È sito nella rocca petrosa dove delle cavità ossee contengono dei canali membranosi semicircolari (3 per lato) e 2 cavità dette utricolo e sacculo, tutti contenenti endolinfa.

Le componenti canalicolari rilevano fundamentalmente l'accelerazione angolare (→ rotazione) della testa; il sacculo e l'utricolo rilevano accelerazioni retto-lineari (→ anche la forza di gravità).

Questo sistema sensoriale serve per dare indicazione del movimento della testa, risponde alla forza di gravità e produce un'idea (nella CC) della posizione del corpo, fondamentale per le risposte posturali.

È in grado di dar luogo a riflessi: dai canali semicircolari nascono riflessi che fanno muovere gli occhi (riflessi vestibolo-oculari) e riflessi che fanno muovere la testa (riflessi vestibolo-cervicali o vestibolo-collico) → questi due riflessi nascono per stimolazione dinamica della testa → riflessi dinamici; la componente otolitica (sacculo ed utricolo) genera riflessi vestibolo-spinali, particolarmente importanti nella postura.

I canali membranosi contengono endolinfa e terminano con una dilatazione ampollare all'interno della quale sta la cresta ampollare, che è l'organo recettoriale che contiene delle cellule provviste di stereociglia in grado di rilevare il movimento e da questi recettori nascono dei nervi in grado di informare i nuclei vestibolari della rotazione della testa.

I canali sono disposti nei tre piani dello spazio e il movimento della testa determina un movimento in senso opposto dell'endolinfa (per inerzia); ma ciò è possibile solo nelle fasi di accelerazione angolare (→ non a velocità costante).

Quando l'endolinfa entra nell'ampolla (corrente ampollipeta) “spinge” la cresta e si ha la deformazione delle stereociglia.

Ogni volta che la testa ruota, poiché i canali sono in coppia (2 orizzontali, 2 verticali e 2 laterali), un lato si attiva → incrementa la scarica (entra endolinfa nell'ampolla) e l'altro decrementa (esce endolinfa): le risposte riflesse nascono da questo differenziale di attività.

Creste ampollari: la cresta ampollare è fatta da cellule sensoriali orientate nella stessa direzione provviste di **stereociglia** e di un **chinociglio** più rigido e più alto: ogni volta che le stereociglia si avvicinano al chinociglio si ha depolarizzazione della cellula (tutte le cellule hanno stesso orientamento) poiché entra  $K^+$  (di cui è ricca l'endolinfa; grazie ad apertura canali) → eccitazione; quando si allontanano si ha iperpolarizzazione → inibizione.

Ogni recettore ha una sua spontanea attività a riposo (40 impulsi/s) e a seconda della stimolazione si può arrivare da 0 (iperpolarizzazione) a 200 (depolarizzazione) impulsi/s.

I sensori sono di due tipi: **recettori di tipo 1**, più sensibili a eventi dinamici, e **di tipo 2**, molto più tonici (diverse fibre afferenti ed efferenti). Questi, oltre ad avere un'innervazione afferente, sono anche controllati dal centro (innervazione efferente che va a modificarne la sensibilità).

La risposta ampollare non dura solo il tempo dell'accelerazione, ma un po' di più perché la cresta ha componenti viscoso-elastiche → la scarica non dura solo la durata dell'accelerazione, ma quasi come la velocità → i segnali nascono perché esiste accelerazione, ma scaricano più o meno in funzione della velocità.

In condizioni normali muoviamo la testa a scatti (parte e si ferma) → 2 accelerazioni di segno opposto → la cresta si muove e poi torna a posto.



**Riflesso vestibolo-oculare:** durante il movimento della testa le immagini che stiamo guardando devono continuare a cadere sulla fovea → la fovea deve mantenere la sua posizione → abbiamo bisogno di un movimento oculare opposto a quello della testa.

Questo movimento deve essere rapido, subitaneo ed è per questo che dipende dall'accelerazione, evento primo nello spostamento della testa; e perché il movimento degli occhi non sia troppo anticipato rispetto a quello della testa ci sono nel sistema dei ritardi: • causato dal movimento della cresta (componenti viscoso-elastiche); • causato dai muscoli che necessitano di tempo per contrarsi; questi due ritardi sono eventi fissi del sistema, ma è necessario anche • un ritardo adattabile che permetta di mettere in fase capo-occhi e viene realizzato attraverso la rete del SNC.

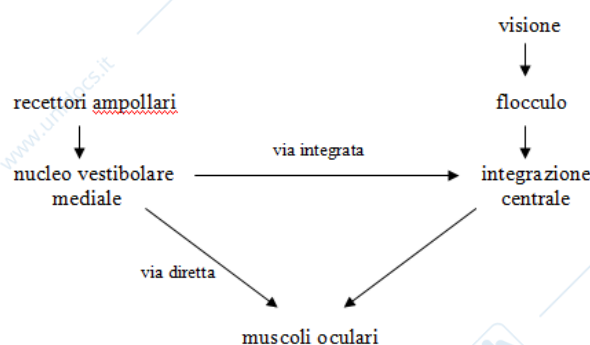
Il riflesso vestibolo-oculare è un riflesso in feedforward attivo per i movimenti rapidi.

Spesso le risposte vestibolari vanno ricalibrate durante la vita e ciò è possibile solo grazie alla plasticità del SNC, poiché non si possono modificare le altre due cause di ritardo (cresta e muscoli).

Inoltre la visione è in grado di influenzare il flocculo e questo di influenzare il riflesso e ricalibrarlo o formarlo nel caso dello sviluppo.

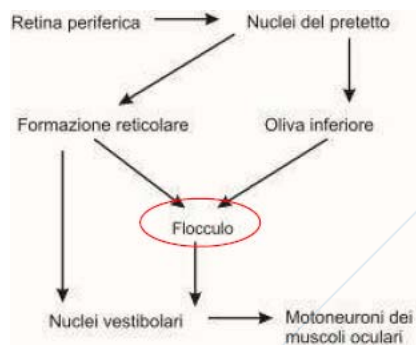
Se muoviamo la testa nettamente quindi avviene che gli occhi si muovono in senso opposto, ma se siamo al buio, se stimoliamo molto intensamente il sistema vestibolare, la risposta riflessa perde il suo caratteristico atteggiamento morbido e lento: si hanno infatti dei movimenti lenti di segno contrario interrotti da rapidi movimenti → nel riflesso vestibolo-oculare parliamo di due fasi: una lenta che ha lo scopo di mantenere lo sguardo nello spazio (componente compensatoria: compensa il moto del capo assicurando la stabilità dello sguardo) interrotta da movimenti rapidi di segno opposto (stessa direzione della testa) per riportare l'occhio al centro (fase veloce: componente anticompensatoria). Queste continue interruzioni danno luogo ad un movimento detto **nistagmo vestibolare**.

Le fasi rapide compaiono in condizioni di stimolo esasperato ( $> 40^\circ$ ) o in condizioni patologiche: i nuclei vestibolari hanno un'attività di base costante e lo stimolo per i movimenti oculari è generato dalla diversità di un lato rispetto all'altro → un danno da un lato crea uno sbilanciamento → il SNC crede che stiamo ruotando → vertigini.



Le fasi rapide compaiono in condizioni di stimolo esasperato ( $> 40^\circ$ ) o in condizioni patologiche: i nuclei vestibolari hanno un'attività di base costante e lo stimolo per i movimenti oculari è generato dalla diversità di un lato rispetto all'altro → un danno da un lato crea uno sbilanciamento → il SNC crede che stiamo ruotando → vertigini.

**Riflesso opto-cinetico (o ottico-cinetico):** quando gli occhi rimangono stabili nello spazio i riflessi in gioco sono due: il riflesso vestibolo-oculare (feedforward) e il riflesso opto-cinetico (attivo anche per movimenti lenti).



Se facciamo scorrere delle immagini davanti agli occhi, questi seguono le immagini (si muovono nella stessa direzione) grazie al fatto che nella retina, attorno alla fovea, esistono particolari recettori sensibili al movimento delle immagini.

L'informazione retinica entra nel tronco dell'encefalo (e un po' di corteccia), discende per andare all'oliva inferiore, CB... e poi tutta questa informazione visiva finisce nel nucleo vestibolare mediale dove si integra con

l'informazione vestibolare: entrambe servono a garantire la stabilità (a seconda che si muovano le immagini o la testa), ma il riflesso vestibolo-oculare è in feedforward → rapidissimo, ma meno preciso (perché non sapendo l'effetto non ha riscontro), mentre il riflesso opto-cinetico è in feedback → lento (deve avere l'informazione per rispondere, ma

molto più preciso → solo attraverso l'integrazione di questi due riflessi si può avere la performance migliore.

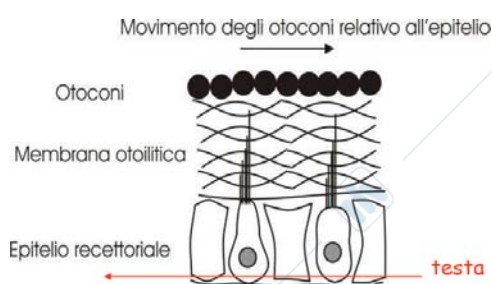
Per i movimenti rapidi della testa ( $> 4^\circ/s$ ) il ruolo è esercitato fondamentalmente dal riflesso vestibolare, per quelli lenti fondamentalmente dall'opto-cinetico, ma per i movimenti intermedi interagiscono al fine di perfezionare la risposta: es. la testa si muove a  $10^\circ/s$  e il riflesso vestibolo-oculare è in grado di correggere  $9^\circ/s$  → rimane una componente non corretta di  $1^\circ/s$  che è un movimento lento → può agire il riflesso opto-cinetico che perfeziona la risposta.

Infine il riflesso opto-cinetico può agire in maniera plastica modificando (ricalibrando) il riflesso vestibolo-oculare poiché se il riflesso non è perfetto le immagini scivolano sulla retina (meccanismo detto **ricalibrazione vestibolo-oculare**).

→ Questi due riflessi: hanno campi d'azione diversi; possono cooperare; uno istruisce l'altro.

**Movimenti volontari dell'occhio:** l'occhio non deve solo preoccuparsi di rimanere stabile rispetto allo spazio per poter osservare le cose di fronte, ma deve anche potersi muovere per vedere (raggiungere) punti diversi nello spazio e questi movimenti sono molto rapidi e detti **saccadi**: permettono di foveare, cioè di porre la fovea verso l'oggetto che ci interessa.

Oltre ai **movimenti saccadici** ci sono dei movimenti lenti che ci permettono di inseguire gli oggetti che si spostano: i **movimenti di inseguimento**.



**Riflessi otolitici:** all'interno del sistema vestibolare stanno il sacculo e l'utrículo che presentano recettori sensibili alle accelerazioni retto-lineari (→ anche gravità).

Questi riflessi sono particolarmente importanti per quanto riguarda la postura → insieme ai riflessi propriocettivi, che mantengono gli angoli articolari in maniera corretta, si aggiungono questi riflessi

vestibolari di origine otolitica.

Questo recettore, che è sensibile ad accelerazioni retto-lineari, quindi ad un aspetto dinamico, in realtà è anche sensibile ad un aspetto statico, poiché ci informa della posizione della nostra testa registrandone le inclinazioni dovute all'accelerazione di gravità, che è sì un evento dinamico, ma che agisce continuamente → statico.

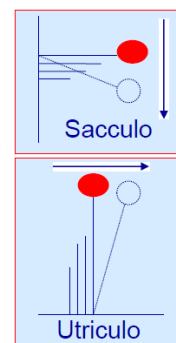
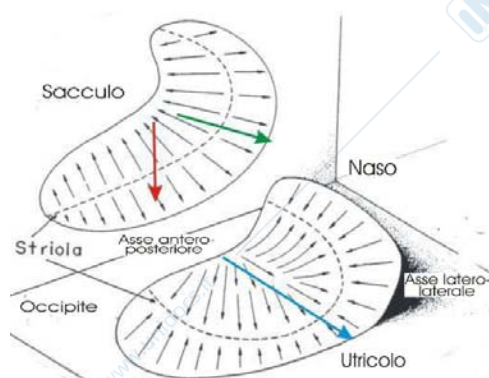
Le stereociglia e chinociglia stanno all'interno di una massa gelatinosa detta **membrana otolitica**. Al di sopra di questa stanno numerose piccole masse calcaree dette **otoliti** (o otoconi) che vengono spostati dalle accelerazioni retto-lineari → spostano stereociglia e chinociglio.

Ogni volta che la testa viene mossa con un'accelerazione gli otoliti si muoveranno in senso opposto per inerzia; muovendosi spostano le stereociglia che, se

avvicinate al chinociglio, permettono l'entrata di  $K^+$  → depolarizzazione (in caso contrario si ha iperpolarizzazione).

Il recettore è posizionato lateralmente con le stereociglia che guardano esternamente, nel caso del sacculo, in alto nel caso dell'utrículo: a motivo di questa diversa orientazione riescono a sentire diverse accelerazioni retto-lineari: il sacculo sente prevalentemente quelle verticali e l'utrículo quelle latero-laterali e antero-posteriori.

Siccome la direzione delle stereociglia varia all'interno



del sacculo e dell'utricolo abbiamo la possibilità di sentire tutte le direzioni accelerative e le diverse posizioni della testa → il recettore di un lato ha la sensibilità sia in una direzione che in quella opposta.

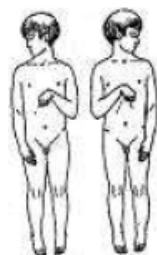
Questi recettori, una volta attivati, ci servono in primis per creare un'idea del nostro posizionamento nello spazio e poi danno il via ad una serie di riflessi detti **riflessi otolitico-spinali** (o **vestibolo-spinali**).

I fasci ipsilaterali vestibolo-spinale e vestibolo-cervicale, attivati dai movimenti dello stesso lato, scendono verso il basso a determinare risposte posturali: il corpo si inclina verso destra → agisce la forza di gravità che, attivando i recettori, genera estensione dell'arto inferiore ipsilateralmente al luogo d'inclinazione, impedendo di cadere (se sto cadendo davanti aumenta il tono degli estensori di entrambi gli arti inferiori).

Questi riflessi otolitici sono importantissimi per la postura e si associano ai riflessi di origine propriocettiva (→ M1, M2, M3 (risposte riflesse) si avvalgono anche dell'informazione che origina dai sistemi vestibolari otolitici).

Il sistema otolitico serve anche a posizionare correttamente la testa: se sto cadendo a destra anche la testa tende a cadere col corpo → bisogna rafforzare i muscoli cervicali affinché raddrizzino la testa in relazione al corpo: **riflessi vestibolo-cervicali** (per stabilità testa).

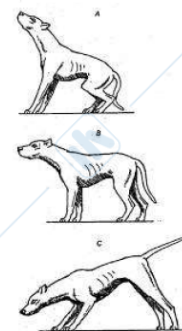
La testa è un settore propriocettivo speciale: i muscoli del collo sono provvisti di un numero di fusi neuromuscolari così elevato da avere a volte formazione a tandem (fusi associati ad altri fusi) che ne aumenta molto la sensibilità → dal settore cervicale nasce un'informazione propriocettiva molto importante e utile che genera i riflessi cervicali. → A muovere la testa ci pensano i riflessi vestibolo-cervicali, ma anche i riflessi cervicali correggono e controllano la posizione



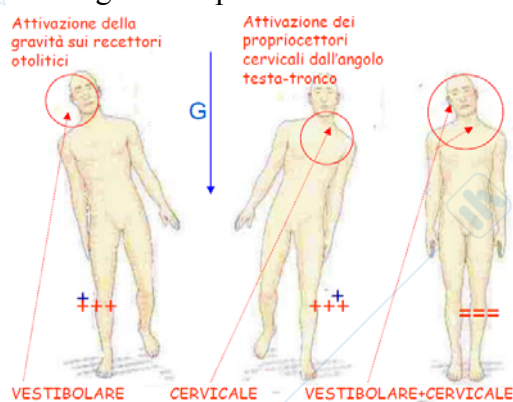
della testa e questi riflessi cervicali possono nascere sia sul piano sagittale che latero-laterale (giro la testa da un lato: estendo il braccio dalla stessa parte del mento e fletto l'altro).

È importante controllare questi riflessi nel neonato: per controllare il riflesso otolitico si sposta verso il basso il lettino con il neonato steso su di esso e ciò attiva i recettori otolitici (accelerazione retto-lineare verso il basso) e come riflesso c'è l'estensione di tutti e 4 gli arti; il clinico può riconoscere le risposte riflesse cervicali poiché sono asimmetriche (se si ha estensione degli arti inferiori si ha flessione dei superiori; se si ha estensione da un lato si ha flessione dall'altro).

Riflessi cervicali sagittali



Come già visto per i riflessi vestibolo-oculare ed opto-cinetico i riflessi si possono combinare



per perfezionare, facilitare, integrare le risposte; ciò vale anche per i riflessi otolitici e cervicali: se inclino il corpo da un lato aumenta il tono dei muscoli estensori dell'arto inferiore ipsilaterale (ipertonía estensoria) perché non si cada (1) → riflesso otolitico (il cervicale non è presente perché testa e tronco mantengono la stessa inclinazione reciproca); per attivare solo il riflesso cervicale si tiene la testa ferma e si inclina il corpo (2) → si ottiene ipertonía estensoria controlaterale al verso della rotazione.

Inclinando solo la testa si ha sia stimolazione 1 che 2 → poiché il movimento della testa non sposta il baricentro sarebbe inutile un'ipertonía estensoria di uno dei due lati e difatti si ha la **cancellazione** (ottengo stesso stimolo ma con segno opposto → si cancellano); questo è un esempio di miglioramento delle risposte a seconda delle diverse condizioni.

La risposta riflessa deve tener conto delle situazioni (ad es. sapere se la testa non è nella posizione corretta).

### Altri riflessi posturali

Esistono anche risposte riflesse molto meno elementari: • **riflesso dell'arto a pilastro**: se ci si appoggia su un lato si tende ad irrigidire "a pilastro" la muscolatura per evitare di cadere; • **riflesso del magnete**: nasce da stimoli cutanei: se si tocca la parte inferiore della zampa di un gatto decorticato e si sposta il dito la zampa segue il dito per mantenere una superficie di contatto e non cadere; • **riflesso del piazzamento (o dello sbalzo)**: se lo spostamento del corpo è ampio e l'aumento del tono estensorio (riflesso dell'arto a pilastro) non è sufficiente a non far cadere per riflesso si flette e poi si estende l'arto inferiore (sbalzo) → mantiene postura anche per stimoli più intensi; • **riflesso di raddrizzamento**: catena di eventi che porta un animale steso su un fianco (lo sa per come agisce la gravità sugli otoliti e per gli stimoli tattili del suolo sul corpo) prima a raddrizzare la testa; poi segnali propriocettivi indicano che la testa è piegata rispetto al tronco e come risposta viene raddrizzato anche il tronco (vale anche se si sta cadendo a testa in giù, ma è più complesso).

Questi riflessi posturali non necessitano della visione, né della CC, ma sono organizzati a livello sottocorticale.

Un elemento importante ai fini del mantenimento della stabilità è la visione, poiché ha la capacità di rilevare la verticalità (→ capiamo la gravità) per un aspetto puramente cognitivo.

### Locomozione

È un movimento volontario, ma è anche un movimento ritmico per cui ha leggi interne un po' diverse da quelle del movimento volontario.

Camminare è il frutto di un ciclo composto da un **periodo di appoggio**, che serve per sostenere il corpo, e un **periodo di oscillazione** in cui la gamba oscilla in avanti per far avanzare il corpo.

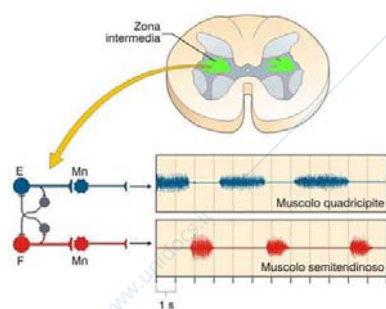
Dividiamo questi in fase **F** (flessione: da inizio a metà del ciclo di oscillazione) in cui l'arto flettendosi si distacca dal suolo per poter andare in avanti, una fase **E1** (estensione: da metà del ciclo di oscillazione al contatto del tallone col suolo) in cui l'anca è flessa e ginocchio e caviglia estesi, una fase **E2** in cui l'anca si sposta in avanti (flessione passiva di ginocchio e caviglia per spostamento del peso su questa gamba → si accumula energia) e una fase **E3** in cui anca, ginocchio e caviglia si estendono completamente → propulsione del corpo in avanti.

### Ritmicità

Per poter effettuare queste flessioni ed estensioni c'è bisogno di un controllo: nel MS, a livello lombare, individuamo un emicentro estensorio ed un emicentro flessorio in grado di inibirsi a vicenda (grazie ad interneuroni inibitori): queste strutture nel complesso costituiscono i **central pattern generator (CPG)**.

I centri di un lato sono in grado di confrontarsi con quelli controlaterali cosicché tutto ciò che avviene da un lato avviene anche dal lato opposto, ma con tempi alternati.

A garantire quest'interazione c'è il **riflesso estensore crociato** (la flessione di un lato influenza l'estensione del lato opposto) che si esplica tramite circuiti che presentano interneuroni inibitori (→ è un riflesso di base che nasce come meccanismo protettivo (riflesso flessorio), ma serve anche per il movimento volontario ritmico del cammino).



Quando si attivano gli estensori di un lato si vuole che gli estensori controlaterali siano inibiti (per poter flettere più facilmente) → il centro estensore di un lato va ad attivare un interneurone inibitorio che va ad inibire l'estensore controlaterale (**via diretta**), ma abbiamo bisogno che flessione ed estensione si alternino → contemporaneamente si ha l'attivazione di una via più lunga (→ ritardo del segnale) che va ad inibire l'interneurone inibitorio (**via indiretta**) cosicché abbiamo la sospensione dell'inibizione e il lato opposto inizia ad essere attivato (→ l'alternanza, secondo questo circuito, è garantita dal diverso tempo di attivazione e inibizione degli interneuroni inibitori ipsilaterali).

#### Avvio

I central pattern generator presenti a livello lombare, in grado di mantenere il ritmo, sono piuttosto inibiti poiché più in alto, nel mesencefalo, esistono centri generatori di ritmo che dominano. Quando un soggetto ha una lesione spinale alta grave il cammino viene perso e vanno riattivati, con esercizi, stimolazione elettrica o tutori che robotizzino il movimento, i neuroni del MS per fargli riacquisire ritmo.

Il riflesso che origina dal Golgi è il riflesso inverso da stiramento: ogni volta che il muscolo incrementa la forza nasce un meccanismo che riduce la forza del muscolo; nel cammino ci serve che quando un muscolo viene contratto continui a stare contratto e nella fase di appoggio i muscoli attivati, che generano forza consentendo l'appoggio, continuino a generare forza e anzi ne esercitino di più. Ciò che accade è che i Golgi sentono la forza dei muscoli estensori nella fase di appoggio e invece di inibire l'estensore inverte il segno e fa aumentare la forza dell'estensore (inibendo un interneurone inibitorio) → il riflesso inverso da stiramento diventa riflesso da stiramento (incrementa la forza invece che diminuirla → dimostrazione che i riflessi possono cambiare di segno a seconda delle condizioni).

#### Influenza dei segnali afferenti

Una serie di segnali afferenti (proprioceettivi e cutanei) possono modulare l'attivazione dei flessori e degli estensori, influenzando il central pattern generator.

Ad es. nel cammino l'afferenza dei fusi (→ nell'allungamento muscolare) sono importanti perché facilitano la transizione dalla fase di supporto alla fase di slancio: quando siamo in estensione il flessore viene stirato → i fusi sono attivati e attivano la flessione → il passaggio dal supporto all'oscillazione si ha anche perché il muscolo flessore è stirato nell'ultima parte della fase di appoggio → ruolo di facilitazione a quello che fa normalmente il centro di ritmo.

Un animale decorticato su un tapis roulant può aumentare la velocità se aumenta quella del tappeto; anche in noi ci sono dei meccanismi che possono riaggiustare la velocità del ritmo del cammino che prescindono dalla volontà.

I recettori cutanei sono molto importanti al fine di evitare ostacoli: ogni volta che la parte anteriore del piede batte, i recettori cutanei sentono l'ostacolo e, per riflesso, si ha la flessione dell'arto → movimento atto a mancare l'ostacolo.

Altri recettori cutanei importanti sono quelli che ci permettono di percepire il suolo (asperità o levigatezza) a seconda delle condizioni della sua superficie (se la superficie è sconnessa il tono degli estensori tende a crescere).

→ Dalla periferia arrivano segnali importanti (i fusi per il passaggio tra flessione ed estensione, il Golgi col potenziamento del riflesso, i recettori cutanei per evitare gli ostacoli e per adattarci alle superfici del suolo) che danno il via a riflessi di base che perfezionano il cammino.

Esistono dei centri ritmogeni nel MS e centri superiori di cui il più importante è la **regione motoria mesencefalica (RLM)**.

In caso di un quadro patologico grave si somministra L-DOPA che riesce a facilitare i neuroni del MS e sovraspinali per indurre il cammino.

Una disconnessione tra RLM e le aree sottostanti (del ponte (sostanza reticolare e locus ceruleus) e del MS) determina effetti del cammino piuttosto gravi.

Sono fondamentali però anche i nuclei della base e il CB che integra il tono antigravitario nella fase di movimento, cioè fa in modo che la forza esercitata dagli estensori nella fase di appoggio sia graduata rispetto all'effetto della gravità; calibra l'ipertonia che deve avere il muscolo nella fase d'appoggio e ne dà una definizione sia nel tempo che nella direzione e permette di realizzare dei movimenti anticipatori una volta che si ha avuta esperienza di un atto di locomozione in un dato ambiente (rende il cammino sicuro su un suolo) → consente di passare da una risposta riflessa in feedback (risposte che si adattano: es. batto contro ostacolo e fletto) a risposte in feedforward (gli occhi vedono l'ostacolo e il CB permette flessione). →

Il CB è la struttura fondamentale che fa passare da feedback a feedforward (→ apprende attraverso gli errori e la volta dopo permette di anticipare gli eventi).

### Movimento volontario: ruoli del MS, della CC, dei nuclei della base e del CB

Dobbiamo distinguere due tipi di movimenti volontari: i **movimenti ballistici** (corrispettivo dei movimenti saccadici degli occhi) e i **movimenti a rampa** (o di inseguimento).

Un movimento ballistico è un movimento volontario rapido (la forza aumenta e diminuisce in meno di un secondo) poiché fondamentalmente predeterminato (il SNC conosce già tutti gli elementi fondamentali per eseguire correttamente il movimento: distanza, direzione e velocità con cui va raggiunto l'obiettivo). Nel movimento ballistico, poiché preprogrammato, è più probabile un errore, perché non si è pronti a cambiamenti, ma l'esperienza limita questa possibilità.

Un movimento a rampa è più lento, cresce gradualmente ed è spesso molto raffinato; ha un controllo centrale totalmente diverso poiché nasce da un segnale che ha bisogno di osservare momento per momento ciò che accade (feedback) → non preorganizzato.

Perché vengano generate queste risposte devono essere reclutate unità motorie (UM). Per generare una forza crescente il SN può: aumentare il numero delle UM reclutate (per i movimenti ballistici) o aumentare la frequenza di scarica delle UM perché si sommino le scosse (per i movimenti a rampa).

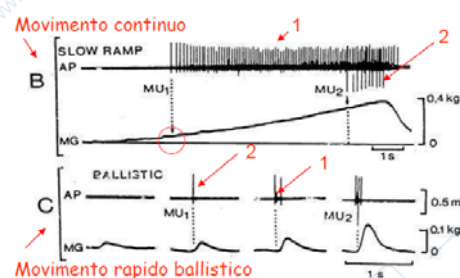
Nei movimenti a rampa la forza incrementa in funzione della frequenza di scarica di un'UM; se lo sforzo diventa eccessivo (→ la frequenza dell'UM reclutata non può crescere più) si possono aggiungere altre UM.

L'UM reclutata per prima è quella più piccola (principio della dimensione); quando il comando diviene più intenso riescono a rispondere anche quelle più grandi.

I movimenti a rampa usano questo metodo perché se faccio entrare in gioco un'UM nuova (per di più, più grande) la forza che arriva è molto più alta → si genera un movimento a scatto; mentre se si aumenta la frequenza di scarica di un'UM le oscillazioni tendono gradualmente a diminuire → movimento molto più continuo. Nei movimenti ballistici questo non è importante perché sono movimenti a scatti → si reclutano più UM. Questa diversità viene gestita fondamentalmente dal MS.

### Controllo

In realtà anche aumentando la frequenza di scarica un po' di oscillazione c'è, ma la si può evitare mediante un meccanismo di sincronizzazione e desinchronizzazione che si basa sulla presenza degli **interneuroni inibitori di Renshaw**: se attivo in maniera sincrona tutte le



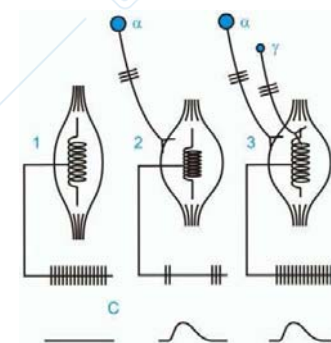


cellule l'oscillazione incrementa → tanto più è asincrona l'attivazione delle UM tanto più è continuo il movimento.

→ Se il SNC vuole un movimento continuo facilita il sistema ricorrente di Renshaw, se vuole un movimento ballistico andrà ad inibirlo (con fasci discendenti).

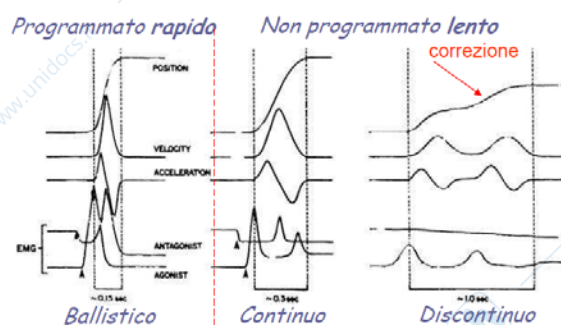
Nei poliomielitici i muscoli sanno fare solo movimenti a scatti perché sono danneggiati dei motoneuroni, ma soprattutto degli interneuroni inibitori di Renshaw.

L'altro meccanismo di controllo, utile ad adattare la forza alle diverse condizioni, è la **coattivazione  $\alpha$ - $\gamma$  del fuso** che è dovuta al ruolo del fuso neuromuscolare nel movimento volontario: se accorcio un muscolo (attivazione  $\alpha$ -motoneuroni) e il fuso non ha contrazione  $\gamma$  la scarica del fuso diminuisce, ma se attiviamo anche i  $\gamma$ -motoneuroni il fuso viene stirato anche durante la contrazione muscolare (attivazione  $\alpha$ -motoneuroni), quindi la scarica aumenta (o rimane uguale) e la risposta motoria viene potenziata → il fuso diventa segnalatore di errore della contrazione muscolare e non segnalatore di lunghezza del muscolo. Es. vado a sollevare una valigia e programmo uno sforzo che risulta insufficiente → i fusi rimangono più lunghi del previsto → incremento della scarica fusale (riflesso da stiramento: va a far aumentare la scarica degli  $\alpha$ -motoneuroni) per poter superare l'ostacolo e ciò continua finché l'ostacolo non è superato. Il meccanismo di coattivazione  $\alpha$ - $\gamma$  è molto presente durante l'apprendimento di un movimento; quando questo si automatizza è gestito solo da CC e CB.



→ Il fuso è importante nel riflesso da stiramento, nella postura e nel circuito di correzione automatica.

→ Competenze specifiche del MS: 1) la scelta delle UM a seconda del movimento, 2) la coattivazione  $\alpha$ - $\gamma$  che consente al fuso di diventare un sensore di errore del movimento e 3) la possibilità di rendere più o meno intenso l'atto motorio e aumentare o diminuire il sincronismo dell'azione delle UM attraverso l'inibizione ricorrente. Tutto ciò è importante perché riduce l'impegno dei centri superiori nel controllo.



Esistono dei movimenti programmati (ballistico, saccadico, reaching) e dei movimenti servocontrollati (inseguimento con gli occhi per tenere l'immagine in fovea o quello che si fa con la penna scrivendo poiché si insegue un'immagine mentale).

Il movimento ballistico è molto rapido e il profilo di velocità del gesto motorio descrive una campana: all'inizio lento, poi accelera per raggiungere una velocità massima (a metà volo) e poi rallenta. Questo è vero perché il movimento è preprogrammato, quindi sappiamo ciò che si deve fare.

Nei movimenti non programmati non si ha una campana di velocità unica poiché fluttua a seconda delle condizioni: continuamente necessita delle informazioni periferiche (es. vista) per aggiustarsi → più preciso. Per fare un movimento di questo genere è importante la corteccia motoria, da cui esce il comando per il MS.

Due regole generali: • la corteccia motoria presenta la possibilità di compiere uno stesso movimento attraverso l'attivazione di diversi muscoli: ciò consente al SN di poter cambiare strategia (meccanismo di difesa: se perdo un set di neuroni posso comunque fare il movimento); • un solo neurone del fascio piramidale va a molti muscoli → la scelta del

muscolo da attivare dipende dalla condizione periferica. → Si ha una divergenza sui muscoli e una convergenza di strategie: molte aree corticali per un atto motorio e una zona corticale per più muscoli.

L'informazione che esce dalla corteccia motoria deve dire, in ordine d'importanza: • la direzione del movimento, • con che forza (se movimento isometrico) o velocità (se movimento isotonic) va compiuto l'atto motorio e • il senso di posizione iniziale.

Infine la corteccia non si preoccupa solo dell'atto motorio in sé, ma deve ad es. assicurare la stabilità articolare affinché il movimento avvenga.

### Ruoli della corteccia motoria

Di cosa si deve preoccupare la corteccia motoria (prerolandica)? Di programmare un gesto motorio: uno stesso gesto motorio può essere eseguito con molte strategie diverse e ciò è un meccanismo protettivo poiché in caso di danno si riesce comunque a compiere un dato gesto → più neuroni della CC che ottengono lo stesso risultato; ma la CC è anche in grado di far attivare più gruppi muscolari tramite un solo neurone che raggiunge più motoneuroni e spesso saranno i segnali afferenti periferici a dare potenza ad una data sinapsi e inibire un'altra.

### Caratteristiche della corteccia motoria

- La rappresentazione dei movimenti è di dimensione proporzionale alla finezza e al grado di frazionamento (grande se un gesto motorio è un insieme di tanti piccoli gesti motori) del movimento: la rappresentazione corticale della bocca, del laringe, delle mani è molto più estesa rispetto al tronco e ciò perché servono più cellule impegnate in date azioni (rapporto d'innervazione).

Ndr quando un gesto motorio è generato da un'attivazione involontaria della CC genera disagio, il gesto è disturbante (es. i tic); chi associa l'intenzionalità al gesto motorio è il CB.

- Attivazione distribuita (multipla) e sovrapposta per stabilizzare parti vincolate meccanicamente (stabilità articolare): le rappresentazioni di varie aree si sovrappongono parzialmente; in un'area ad es. si ha massimamente flessione dell'indice, ma nella stessa area si possono anche ottenere piccole flessioni delle altre dita e di porzioni articolari vicine; ciò perché il gesto motorio influenza il resto del corpo che vi si deve adeguare creando stabilità.

- Codifica di forza (statica e dinamica) e direzione (→ traiettoria) in relazione alla relazione spaziale del proprio corpo e dello spazio: l'attività di scarica di un neurone può rappresentare, codificare, la forza (in caso di contrazione isometrica) o la velocità (se isotonica). Inoltre bisogna dire che la forza non deve solo consentire un dato movimento (forza dinamica), ma deve anche creare, prevedere, un tono continuo (forza statica) atto a opporsi a forze statiche (come la gravità) che agiscono sul corpo.

La corteccia deve poi codificare per la direzione che il gesto deve avere → scegliere le UM in gioco. Per fare ciò è importante che ci sia la codifica delle varie parti del corpo in relazione allo spazio (il corpo è un sistema egocentrico: movimenti fatti in riferimento al corpo stesso).

Il numero di neuroni in corteccia che codificano solo per la forza (indipendentemente dallo spazio) sono relativamente pochi (7%), quelli che specificamente codificano sia la forza che la direzione sono il 15%, la maggior parte dei neuroni si preoccupa invece della direzione, dell'orientamento nello spazio (> 50%).

- Invarianza della traiettoria: quando si compie un gesto, a prescindere dalla sua rapidità, la traiettoria rimane costante (se ne abbiamo memoria).

→ In ordine di importanza decrescente nel gesto è definita (numero di neuroni) la direzione, la velocità/forza e la posizione.

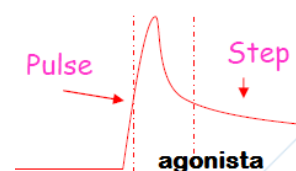
Quando facciamo un movimento non attiviamo solo i neuroni che vanno a innervare il muscolo responsabile di tale spostamento (es. estensione braccio), ma anche tutta una serie di neuroni che ci permetterebbero altri movimenti (es. abduzione e adduzione braccio): il

movimento finale non è quindi il risultato di un singolo muscolo che sposta, ma la risultante di un insieme di vettori di forza la cui somma vettoriale (**vettore** (o **codice**) **di popolazione**) determina la direzione del gesto motorio (è ovvio che il vettore dell'estensore sarà più grande).

Ciò accade per due ragioni: 1) è un **fattore di sicurezza** per cui, se ad es. perdo un gruppo muscolare, potrò utilizzare la sommatoria di due altre forze il cui vettore somma sarà uguale al vettore forza che non sono più in grado di produrre → mi garantisce l'esecuzione di un movimento anche se le condizioni intorno al sistema sono cambiate; 2) è un **fattore di flessibilità** grazie al quale neuroni che altrimenti avrebbero un potenziale basso sono tenuti vicini al potenziale d'azione (stato di pre-attivazione) cosicché piccole quantità di neurotrasmettitore sono sufficienti per attivarli in caso di bisogno permettendo di cambiare velocemente direzione se necessario.

La corteccia, oltre a definire i fattori dimensionali spaziali (forza, direzione, posizione) deve definire anche, in parte, il **fattore temporale** (la restante parte della definizione temporale nasce nei nuclei della base, nelle aree supplementari motorie e nel CB).

Sequenze temporali da considerare: 1) **pulse-step**: tutti i nostri comandi motori prevedono un comando iniziale molto intenso (pulse: per motivi inerziali lo sforzo maggiore lo si fa all'inizio del movimento) e poi la scarica si mantiene ad un livello più basso (step: mantenimento); ciò è dovuto al fatto che i motoneuroni attivati con un impulso costante danno all'inizio una risposta maggiore cui segue un fenomeno di adattamento, ma soprattutto ad un controllo centrale (CB) che dopo l'apprendimento organizza tale sequenza a seconda del movimento; 2) **relazione agonista-antagonista**: quando inizio un movimento attivo l'agonista (che avrà il suo pulse seguito dallo step), ma per frenare il movimento, a metà volo, inizia ad aumentare il tono dell'antagonista (e per inibizione reciproca diminuisce quello dell'agonista).



Osservando qualsiasi gesto di reaching (raggiungimento) all'inizio il movimento è rapido, alla fine è molto più lento perché è il momento in cui serve precisione (magari perché deve esserci un movimento di grasping (afferramento)) → rapporto inverso tra velocità (prima fase rapida del movimento) e precisione nel movimento mirato (seconda fase lenta).

Movimenti che necessitano dell'attivazione di stessi muscoli non dipendono sempre dall'attivazione degli stessi neuroni corticali: se ad es. prendiamo qualcosa con precisione attiviamo alcuni neuroni (fascio piramidale), mentre se lo facciamo con potenza (fasci extrapiramidali) ne attiviamo altri → il movimento, già in corteccia motoria, è organizzato secondo il contesto e in funzione dell'obiettivo.

#### Ruolo dell'informazione sensoriale nel movimento volontario

Come per il cammino, il gesto motorio deve essere supportato continuamente dall'informazione sensoriale che va a modularlo, controllarlo, aggiustarlo, equilibrarlo.

Questi segnali sensoriali possono essere tattili, propriocettivi, visivi, acustici...

- Ruolo della sensibilità tattile nel compiere un gesto: il raccogliere una mela dalla pianta richiede una sensibilità precisa che serve a non schiacciare il frutto → il gesto viene corretto in funzione della consistenza dell'oggetto che viene manipolato; se si chiede ad un soggetto di tenere in mano un bicchiere che lo sperimentatore riempirà d'acqua osserviamo che all'aumentare del peso del bicchiere aumenta la forza di prensione, ma la forza generata per tenere il bicchiere è diversa a seconda della superficie del bicchiere stesso: se rivestiamo il bicchiere di seta sarà necessaria più forza (perché meno attrito) piuttosto che se lo rivestissimo

di carta vetrata → la superficie del bicchiere impone forze diverse; queste cose avvengono in automatico poiché informazioni sensoriali salgono e vanno a fare memoria sensori-motoria.

- Ruolo della propiocezione nel compiere un gesto: se facciamo flettere un braccio e improvvisamente mettiamo un blocco aumenta l'attività di scarica dei neuroni corticali al fine di superare il carico e ciò avviene perché in CC giunge l'informazione propriocettiva.
- Ruolo della visione: è particolarmente evidente nei movimenti di reaching e di grasping: quando vogliamo raccogliere un oggetto abbiamo bisogno di vedere l'oggetto per programmare l'atto motorio; per il movimento di reaching bisogna sapere dov'è l'oggetto rispetto ad una coordinata egocentrica, per il movimento di grasping è necessario sapere com'è l'oggetto (forma, dimensioni, peso).

Si è visto che l'informazione visiva della **via del dove**, per il reaching, parte dal lobo occipitale e corre dorsalmente nella corteccia, mentre l'informazione visiva della **via del come**, parte dal lobo occipitale e percorre il lobo temporale. Queste informazioni sono dirette alle aree premotorie dorsale, che guida il movimento nella direzione, e ventrale, che guida il processo di presa e manipolazione; poi queste informazioni tornano indietro e attivano la corteccia motoria.

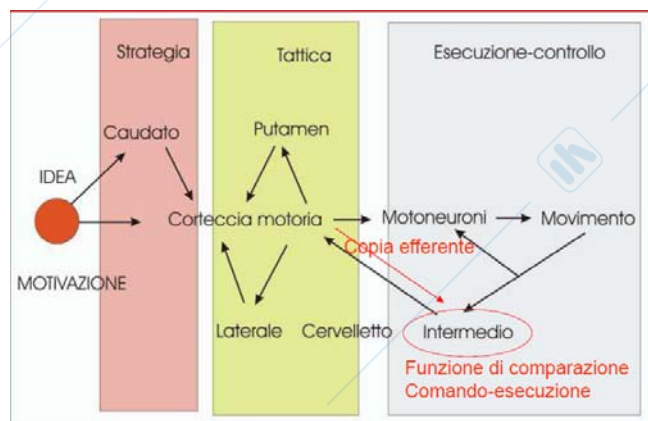
### Fasi del gesto motorio

Il gesto motorio si divide in 3 fasi: strategia, tattica, esecuzione (e controllo).

L'esistenza di fasi che anticipano l'esecuzione è stato dimostrato attraverso registrazioni elettroencefalografiche nella corteccia motoria e parietale: si è notato come prima dei potenziali della corteccia che determinano l'atto motorio c'è una crescita del potenziale delle cortecce di entrambi gli emisferi; se si sottraggono le risposte dei due emisferi risulta un'oscillazione che è quella effettivamente legata all'attivazione motoria, gli altri sono tutti potenziali di preparazione e hanno una durata lunga (700-800 ms; vd. sotto). In questa fase di preparazione è importante il ruolo della memoria a breve termine (**working memory**) che serve a raccogliere tutte le informazioni utili a poter agire (nel morbo di Parkinson questi potenziali di preparazione mancano).

L'inizio è il momento dell'intenzione che forse nasce nel "lobo" limbico; da qui l'informazione va sia alla corteccia motoria che al nucleo caudato che sceglie tra le possibili strategie diverse quella più adatta (→ **strategia**): sceglie il set globale dei muscoli da attivare. In un secondo momento vanno definiti accuratamente direzione, forza/velocità, posizione, tempi (→ **tattica**) e ciò avviene quando la corteccia motoria, che ha ricevuto anche dal caudato, manda segnali al putamen e al CB laterale. Poi l'informazione dal putamen e dal CB laterale torna alla corteccia motoria che ora è pronta ad eseguire l'atto motorio. Tutto ciò avviene in ≈ 800 ms.

Dalla corteccia motoria l'informazione, tramite il fascio piramidale e gli extrapiramidali, va ai motoneuroni → il movimento è effettivamente eseguito (→ **esecuzione**) e ho bisogno che la propiocezione e la visione mi informino che il movimento sia stato eseguito correttamente (→ **controllo**) portando informazioni periferiche, tramite i fasci spino-cerebellari, al CB intermedio (che ha come nucleo sottostante l'interposito) dove va a confrontarsi con un segnale motorio (**copia efferente**) creato dalla corteccia motoria e giunto nel CB tramite il fascio cortico-ponto-cerebellare.



Se non ci sono errori il movimento è eseguito e ci sono segnali che risalgono in corteccia per segnalare che il movimento è stato adeguato e il soggetto è soddisfatto ("ricompensa": c'è anche nei nuclei della base). Se ci sono stati degli errori l'informazione va alla corteccia per correggere il movimento stesso.

### Aree motorie

In queste operazioni sono coinvolte molte aree corticali: l'area 4 (motoria), l'area 6 (premotoria), l'area supplementare motoria, le aree premotorie (dorsale e ventrale), l'area 8 (oculomotoria), l'area 44/45 (di Broca per il linguaggio); anche le aree 5 e 7 (aree sensorimotorie) sono fortemente impegnate nel controllo e perfezionamento del gesto motorio.

**Giro del cingolo:** le parti rostrale (RCA) e caudale (CCA) del giro del cingolo sono le prime aree che vengono attivate nel progettare un gesto motorio.

- RCA è importante perché permette un giudizio sull'esito di ciò che si sta per fare mettendo insieme, in termini generali, la predizione del gesto e l'effetto ottenuto, confrontando cioè se all'intenzione di un gesto consegue il risultato opportuno. Se è lesa quest'area il soggetto non sa più se quei movimenti sono da eseguire o no perché non sa se portano all'effetto → riduzione dell'iniziativa.
- CCA è invece più impegnata nell'esecuzione.

**Aree supplementari motorie:** sono l'area supplementare motoria (SMA) e l'area pre-supplementare motoria (pre-SMA);

- SMA è attivata per definire le sequenze motorie, lo schema di movimento; non definisce i dettagli, ma il movimento nella sua completezza di mano e bocca (→ non tutto il corpo); può essere attivata anche se si immagina un movimento (quindi senza l'esecuzione), per istruzioni che nascono dall'interno;
- pre-SMA: implicata nei movimenti lenti (di inseguimento) degli arti superiori.

Se c'è una lesione si avrà acinesia e parziale mutismo; può esserci la sindrome della mano aliena per cui la mano si muove a prescindere dalla volontà.

**Area premotoria dorsale (PMd):** posta davanti all'area motoria e sotto SMA; è intercalata nella via del dove: è fondamentale per predefinire e poi portare all'area motoria informazioni sulla direzione del movimento (serve per il reaching); riesce inoltre ad associare uno stimolo simbolico ad un movimento (es. rosso del semaforo → pressione sul freno) → direzione e associazione simbolo-gesto motorio.

Quest'area riceve informazioni dal lobo parietale superiore (SLP) che è un'area pseudosensoriale che gestisce la localizzazione e il movimento degli oggetti.

Le cellule delle aree fin qui descritte oltre a controllare il movimento creano memoria di ciò che è stato fatto.

**Area premotoria ventrale (PMv):** è composta di diverse zone, non classificabili secondo la classificazione di Brodmann, dette F5 ed F4.

- F5 riceve informazioni dalla zona anteriore al solco intraparietale (area intraparietale anteriore: AIP); quest'informazione è legata alla forma degli oggetti e in parte al loro significato ed è legata ai movimenti di grasping (via del come).

L'area F5 codifica atti motori (→ no movimento singolo, ma sequenza): ci sono aree di F5 poco specifiche in cui i neuroni si attivano per fare una codifica generale del movimento da intraprendere (es.: "il prendere") e neuroni, attivati successivamente, che codificano un atto motorio specifico ("prendere una pila"); quando il segnale ha raggiunto il massimo della specificità passa nell'area motoria che attiva neuroni diversi a seconda del contesto (è F5 a definire il contesto, ma per gradi).

Nell'area F5 è dominante la configurazione della mano (e bocca) e codifica anche le fasi del movimento (agisce diversamente a seconda della fase in cui ci si trova).

In F5 ci sono neuroni motori (50%), che si attivano quando viene effettuato il gesto motorio, e neuroni visuo-motori (50%: sono neuroni sia motori che sensitivi), che si attivano sia quando viene effettuato il gesto motorio (es. prendere palla) sia quando viene visto l'obiettivo (poiché si pensa al gesto motorio).

AIP codifica non per tutte le caratteristiche dell'oggetto (l'oggetto nella sua interezza sarà rappresentato in aree più ventrali che consentono la cognizione), ma per le caratteristiche dell'oggetto che sono utili al movimento, che consentono un'interazione con esso (**affordences**: es. manico e bordo della tazzina di caffè). Se ho l'intenzione di interagire con l'oggetto queste aree di AIP, che è comunque un'area sensitiva, scaricano molto più intensamente perché si preparano all'attuazione del gesto motorio.

Le aree F5 e AIP sono sotto il controllo della corteccia prefrontale, del lobo temporale inferiore e del giro del cingolo (responsabili dell'intenzione).

In F5 sono presenti sia neuroni canonici, che rispondono solo quando si compie un'azione specifica, sia **neuroni a specchio**, che si attivano anche quando si vede un soggetto compiere un'azione (importanti nell'interpretazione di ciò che sente un altro) e distinguiamo neuroni a specchio specifici ("prendere una pila") e altri molto meno ("il prendere").

→ Il SN organizza il movimento partendo da un'idea generale e per passi progressivi arriva alla sua definizione precisa.

Ci sono neuroni a specchio che rispondono a movimento (bocca-mano) di ingestione (**neuroni ingestivi**) e altri che rispondono a movimento (bocca-mano) di comunicazione (**neuroni comunicativi**). Vi è però un'incongruenza per cui ci sono neuroni in cui la risposta comunicativa si mescola a quella ingestiva e ciò fa pensare al fatto che la parola potrebbe nascere dagli stessi movimenti che ci permettono di mangiare.

Ndr si sono trovati neuroni specchio anche in aree che si occupano dell'emotività.

- F4 si distingue da F5 in particolare in funzione dello spazio d'interesse: davanti a noi esistono diversi spazi: lo **spazio del mio corpo**, lo spazio che sta vicino al mio corpo (**spazio peripersonale vicino**), uno che va fino al punto più lontano raggiungibile dalla mia mano (**spazio peripersonale distante**: se prendo un bastone in mano questo spazio diventa più ampio) e lo spazio che non riesco a raggiungere (**spazio extrapersonale**); questi spazi sono gestiti in maniera diversa: dallo spazio extrapersonale ci arrivano informazioni visive ed acustiche che guidano le nostre risposte, dallo spazio peripersonale arrivano stimoli visivi, acustici e tattili.

L'area F4 (riceve da VIP) gestisce lo spazio vicino di volto e mano: risponde sia a stimoli tattili che visivi ed è indifferente che l'informazione sia tattile o visiva (la tatto-visione diviene un tutt'uno) → le coordinate sono somatosensoriali; F5 coinvolge uno spazio più distante.

**Area 8** (Front Eye Field: FEF): riceve da IPL e serve a controllare i movimenti oculari per permetterci di controllare lo spazio extrapersonale (coordinate retiniche e orbitali).

→ La rappresentazione spaziale non è unitaria e cambia con la distanza; a seconda della localizzazione degli oggetti abbiamo delle coordinate di riferimento diverse.

**Lobo parietale** (superiore: SPL e inferiore: IPL): conduce informazioni che vengono dal visivo e serve per mettere in rilievo oggetti che servono per il movimento; organizza la trasposizione delle coordinate (passaggio da coordinate peripersonali, in cui il punto di riferimento è il mio centro, a coordinate extrapersonali in cui i punti di riferimento sono riferimenti spaziali assoluti come la gravità) → permette di isolare aree utili al motorio.

Una lesione porta eminegligenza spaziale motoria (non si sa agire in una parte dello spazio), atassia ottica, paralisi psichica dello sguardo, disturbi oculomotori.

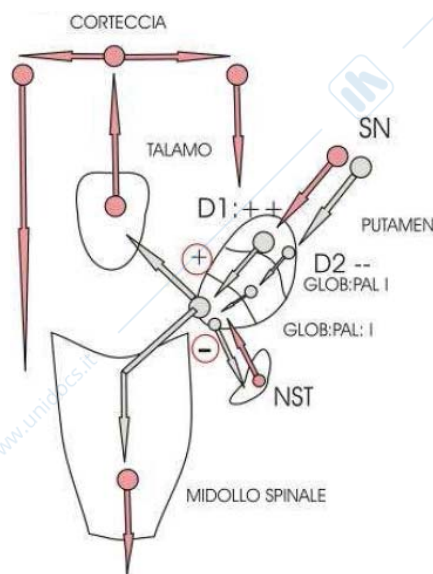
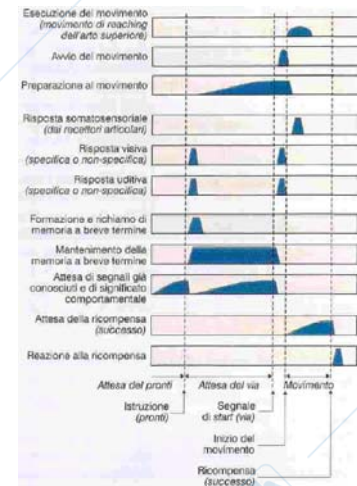
**Apprendimento**: da notare che anche l'area motoria primaria si modifica quando un gesto viene appreso (plasticità: attivazione maggiore di circuiti → si estende l'attivazione). Si riduce in oltre il grado di coattivazione: man mano si tende a non irrigidire più i muscoli posturali e non (risparmio energia) che servivano ad irrigidire la struttura per ridurre gli errori.

→ Una volta che si è appreso un gesto cresce l'area di attivazione dell'area motoria, ma si riducono le coattivazioni.

## Nuclei della base

Funzioni: • facilitano e controllano il movimento; • sono importanti nella rilevazione dell'errore (come nel CB: attraverso una comparazione tra la copia efferente e il movimento effettivamente eseguito); • avviano il cammino; • correlano il movimento all'emotività (a seconda dello stato emotivo il movimento cambia) e alla motivazione; • caudato: avvio e strategia del movimento (scariche molto precoci); • putamen: controlla prima (partecipa all'organizzazione motoria del feedforward), durante (lo sostiene e controlla) e dopo (ne garantisce l'efficacia) i gesti semplici; cambia con l'esperienza; determina la tattica; • sostanza nera: è attiva tonicamente.

Quando ad un soggetto diciamo di muovere la mano individuiamo un momento di attesa, il via e il movimento e in queste diverse fasi si attivano neuroni diversi: tra il pronti e il via si attivano molto neuroni della memoria a breve termine (**working memory**) che ci preparano all'esecuzione del gesto richiamando informazioni utili; poi si attivano neuroni per l'esecuzione del movimento e il controllo dello stesso e infine c'è una risposta che dà al sistema la certezza di aver ottenuto la finalità del gesto, dice che è adeguata (ricompensa) e non chiama in azione circuiti inibitori d'errore.



### Circuito dei nuclei della base

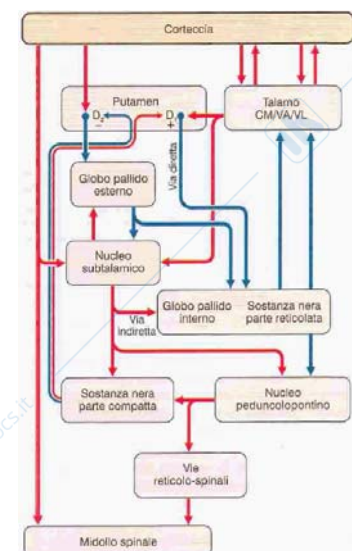
Il nucleo lenticolare si divide in una parte più esterna, il putamen, e una più interna, il globus pallido esterno ed interno.

• **Circuito diretto:** è composto da 2 inibizioni; dalla sostanza nera di Sommering, neuroni facilitatori che producono dopamina vanno ad attivare neuroni del putamen e del GP esterno, che presentano recettori D1 (facilitatori), e questi neuroni vanno ad inibire neuroni inibitori del GP interno che vanno al talamo (poi corteccia motoria) e MS. → 2 inibizioni (→ facilitazione) → questa via permette una facilitazione motoria.

• **Circuito indiretto:** composto da 4 inibizioni (3 come sistema nervoso e 1 come mediatore chimico); la sostanza nera di Sommering produce dopamina che va a legarsi al

recettore D2 (inibitorio) dei neuroni del putamen i quali non possono più inibire i neuroni inibitori del GPe che quindi possono inibire i neuroni inibitori del GPi (anche perché GPe inibisce anche il nucleo subtalamico di Luys che attiverebbe GPi) che non possono più inibire il talamo → movimento (→ inibizione di una via inibitoria → facilitazione → la sostanza nera di Sommering non può che facilitare il movimento).

In caso di *còrea* ho un danneggiamento della via d'inibizione (per ischemia, infezioni, degenerazione) e ciò causa movimenti involontari, afinalistici e rapidi (atetosi); in caso di *emiballismo* ho una lesione del nucleo subtalamico di Luys che è inibitorio (del movimento) e quindi favorisco i movimenti che sono anche qui involontari, afinalistici, ma tentacolari (più lenti). Nel caso



del *morbo di Parkinson* non viene più facilitato il movimento perché la perdita dei neuroni dopaminergici fa aumentare l'attività inibitoria del putamen sul GPe (non più inibiti D2); ciò rende più attivo il nucleo subtalamico che attiva il GPi inibitorio → perdita della capacità di muoversi; la postura è in tetraflexione, tremore delle mani ("il contar moneta" a tre cicli per secondo) che dipende da altre cose, l'avvio e il freno del movimento sono ritardati, il movimento è decomposto perché il meccanismo di sequenza motoria viene frammentato, non è facilitato.

## Cervelletto

Ha più cellule di tutta la CC e sono disposte secondo un'organizzazione spaziale precisa; svolge un ruolo sul controllo motorio, ma media anche aspetti sensitivi e sensoriali.

Lo dividiamo in archicerebello, CB intermedio e CB laterale.

- Archicerebello (afferenze vestibolari e visive): composto da nodulo e flocculo e verme, ha molto a che fare con la postura (verme: corpo; nodulo e flocculo: testa e occhi; il verme interviene per inibire i nuclei vestibolari) e per controllare i movimenti oculari (d'inseguimento, opto-cinetico...). Nodulo e flocculo fanno riferimento al nucleo vestibolare (può essere considerato in fisiologia un nucleo del CB), il verme al fastigio.
- CB intermedio (afferenze spinali): fa riferimento all'interposito ed è molto importante per il controllo: qui si fa il confronto, tra la copia efferente del movimento e la propriocettività, e l'eventuale correzione.
- CB laterale (afferenze dai nuclei del ponte): fa riferimento al nucleo dentato ed è la zona in cui si apprendono le schede motorie di base.

Se si lede il CB si avrà astasia (instabilità: se grave non si riesce a mantenere la postura), astenia (non si riesce a sviluppare forza → anche aprassia: non si riesce a "prendere"), atonia (mancanza di tono) e dismetria (movimenti non corretti come distanze e tempi): il tutto dà luogo a una sindrome cerebellare detta *ataxia* ("senza ordine") → problemi nella metrica e nel controllo del movimento, nella stabilità, nel controllo dei movimenti oculari (nistagmo).

Se si dice ad un cerebellare di toccare la punta del naso con l'indice avrà problemi di traiettoria e queste oscillazioni sono dette **tremore cerebellare** che compare solo quando si compie un movimento volontario (nel Parkinson c'è tremore a riposo). Il tremore cerebellare è dovuto all'incapacità di mettere in relazione temporale coerente l'agonista e l'antagonista (n.d.r.: le sequenze pulse-step e agonista-antagonista sono gestite dal CB). Se si chiede ad un paziente cerebellare di muovere ritmicamente in pronazione e supinazione la mano (diadococinesia) non sarà in grado (adiadococinesia). Nel cerebellare infatti l'antagonista non si attiva a metà volo, ma prima o dopo causando iper- ed ipometrie.

La corteccia motoria, nella prima fase di organizzazione della tattica, deve far riferimento al CB laterale che in feedforward riporta l'informazione alla corteccia in modo tale che venga utilizzato un modulo motorio corretto.

Al CB arrivano fibre dall'oliva inferiore dette **fibre rampicanti**, che dal punto di vista fisiologico trasportano quasi sempre il segnale di errore di esecuzione del movimento (dai fusi neuromuscolari), e si confrontano con le **fibre muscolari**, che portano la copia efferente dalla corteccia; da questo confronto nasce la risposta che può andare in corteccia, ma soprattutto al nucleo rosso e poi scende a controllare il movimento stesso.

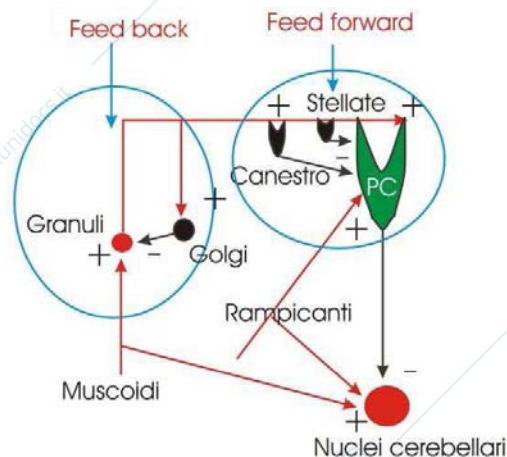
Modificando questi circuiti vengono alterati la programmazione e il controllo motorio e ciò produce i comportamenti suddetti.

La struttura anatomica del CB è organizzata in maniera precisa (strato molecolare, strato delle cellule del Purkinje e strato granulare). Gli alberi dendritici delle cellule del Purkinje sono

disposti trasversalmente all'asse della lamella; le cellule muscoidi raggiungono le fibre parallele (ex cellule dei piccoli granuli) che percorrono latero-lateralmente la lamella e prendono contatto con molte cellule del Purkinje a livello dei dendriti; le fibre rampicanti vanno a prendere contatto in senso cranio-caudale con poche cellule del Purkinje avvolgendosi a livello della parte prossimale dei dendriti e del corpo cellulare facendo molteplici contatti sinaptici ( $\rightarrow$  perpendicolari a fibre parallele).

Quindi abbiamo due sistemi afferenti che convergono su un solo sistema efferente GABAergico che è la cellule del Purkinje.

A questa struttura di base altri meccanismi si aggiungono a modulare l'attività: un circuito inibitorio in feedback (cellule di Golgi o cellule dei grandi granuli) e uno in feedforward (cellule stellate e cellule a canestro); il senso di questi interneuroni inibitori cerebellari è di modificare l'ampiezza della risposte.



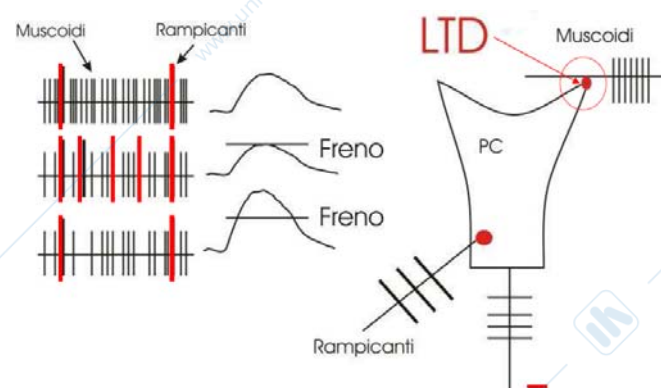
L'andamento delle fibre muscoidi (che attivano le cellule dei granuli) e rampicanti permette una contemporanea azione (combinazione) di queste su una stessa cellula del Purkinje che andrà ad inibire i nuclei cerebellari o vestibolari; nelle zone vicine, tramite il sistema inibitorio del Golgi attivato da una diramazione della fibra parallela attivata dalle muscoidi, si ha un'inibizione che serve a limitare l'informazione afferente ( $\rightarrow$  in feedback); la stessa fibra parallela va ad attivare la cellula stellata e la cellula a canestro che vanno ad inibire in avanti ( $\rightarrow$  feedforward) scaricando sulla cellula del Purkinje modificandone l'eccitabilità e isolano l'area delle

cellule del Purkinje che può essere attivata creando degli aloni di inibizione laterali (inibire l'area attorno alla cellula che deve essere attivata serve a far esaltare il segnale).

Il significato di due afferenze al CB è quello di produrre, tramite un meccanismo di combinazione temporale di segnali, apprendimento poiché nelle cellule del Purkinje si possono sviluppare LTP (long term potentiation) e LTD (long term depression), ossia modifiche permanenti della loro eccitabilità. Ma ciò avviene solo se la tempertura tra il segnale della rampicante e quello della muscoide è corretta ( $< 150$  ms).

Es. di come può lavorare il sistema: una cellula di P è raggiunta da cellule muscoidi a livello dell'albero dendritico e da cellule rampicanti lungo il corpo e la parte prossimale dell'albero dendritico; quando si attiva una cellula rampicante si ha un singolo impulso, quando si attiva una cellula muscoide non si ha un singolo impulso, ma un complesso (molti spike), perché ha numerose sinapsi su una singola cellula; le cellule muscoidi portano impulsi a frequenza molto elevata (80/90 impulsi/s), le fibre rampicanti scaricano con potenziali più grandi, ma ad una frequenza molto bassa (2/3 impulsi/s).

Quando si deve compiere un movimento (es. flessione braccio) la scarica di entrambi i tipi cellulari è costante se il movimento è stato compiuto in maniera corretta; se si crea un blocco motorio (un peso, un freno) appare il segnale sensoriale d'errore (fusi) e incrementa la scarica delle fibre rampicanti cosicché gli impulsi vanno a coincidere più frequentemente con quelli



LTD provoca permanente riduzione della scarica PC e minore inibizione

delle fibre muscoidi e la coincidenza temporale crea l'induzione dell'LTD poiché causa una maggior entrata di  $Ca^{2+}$  nella cellula del Purkinje e ciò incrementa una fosfochinasi che porta verso l'interno i recettori al glutammato (internalizzazione legata al calcio dei recettori; c'è anche un meccanismo legato a NO) rendendo la cellula meno sensibile (LTD). Poiché ha meno recettori la cellula del Purkinje è meno attivata e perciò inibisce meno i nuclei cerebellari e quindi il gesto motorio è più forte e può ora superare il freno → ora non c'è più errore → le fibre rampicanti tornano a scaricare come prima, mentre quelle del Purkinje scaricano con frequenza minore (hanno appreso). Se si toglie il freno si attiva il fenomeno inverso, atto a cancellare la LTD: cancellation.

→ La ragione di avere 2 ingressi è che in primis portano informazioni diverse (molto aspecifiche le fibre parallele e specifiche (perché portano segnali d'errore) le rampicanti), poi perché servono per creare zone di coincidenza temporale e il fatto che si incontrino perpendicolarmente farà sì che solo piccole zone saranno attivate (microzonule) e quest'attivazione è esaltata dall'inibizione laterale (provoca isolamento) dovuta alle cellule a canestro e stellate. Il CB corregge il gesto, lo consolida e se il freno non c'è più lo cancella.

Il CB è fondamentale per il controllo viso-motorio: se si prende un paziente normale ed uno cerebellare e gli si chiede di inviare una freccetta in un punto preciso dello spazio più o meno ci riescono (se non caso grave di atassia); se si danno lenti che amplificano le immagini il paziente normale all'inizio sbaglia perché lo spazio è diverso, ma con i tentativi riesce a correggersi, a ricalibrare il gesto motorio; quando gli si tolgono gli occhiali e si torna alla visione normale all'inizio sbaglia dalla parte opposta, ma poi si ricorregge; se si fa lo stesso col paziente cerebellare questo non sarà in grado di apprendere, di correggersi, e perciò quando si mettono gli occhiali sbaglia sempre e quando si tolgono torna a non sbagliare → incapacità di adattare il gesto motorio a seconda delle condizioni esterne e di memorizzare la condizione diversa.

Un altro meccanismo per cui è molto utile il doppio ingresso delle fibre rampicanti e muscoidi è il **riflesso condizionato**: per il blink reflex (riflesso di ammiccamento) quando si manda un piccolo getto d'aria nell'occhio questo per difesa si chiude (VII nervo cranico); se associamo al getto d'aria un suono, con un intervallo di tempo adeguato, dopo alcuni tentativi alla fine il semplice suono del campanello farà chiudere gli occhi. Tale riflesso si realizza nel CB e si è visto che nel circuito dello stimolo incondizionato (dovuto al getto d'aria) lo stimolo va dal trigemino all'oliva inferiore e con le fibre rampicanti va sia al nucleo interposito che alla corteccia cerebellare e poi se ne va col nervo faciale per l'ammiccamento mentre l'informazione aspecifica (suono), che è qui uditiva, entra nei nuclei pontini, entra nelle vie acustiche, sale con le fibre muscoidi e va a diffondersi lungo ampie aree della corteccia cerebellare (questo segnale porta solo informazione) → facendo coincidere temporalmente il segnale acustico e quello del getto d'aria nella corteccia cerebellare, tramite la combinazione di fibre rampicanti e parallele, cambiamo l'eccitabilità della cellule del Purkinje che viene depressa e così provochiamo una facilitazione del gesto motorio, fino all'induzione dello stesso.

→ Il CB è implicato nei riflessi condizionati, nella ricalibrazione viso-motoria e nei controlli motori e ciò avviene nelle porzioni intermedie, mentre in quelle laterali il CB consolida quelle informazioni che devono rimanere perennemente per programmare il gesto motorio.

Il CB in definitiva corregge nel momento i gesti motori, apprende la correzione per le situazioni che si mantengono alterate e riconosce la risposta corretta e trasferisce questi fenomeni che sono tutti in feedback in memoria per realizzare circuiti che agiscono in feedforward (→ non più guidati dallo stimolo di ritorno), utilissimi per la programmazione motoria.

## Sistemi sensoriali

Quei sistemi che si occupano di estrarre informazioni dalle afferenze per poterle utilizzare al fine di adeguare le risposte dell'organismo in base alle necessità, al contesto ambientale ed individuale; da una parte possono estrarre informazioni di senso per generare centralmente la sensazione, la percezione di ciò che sta avvenendo (branca della fisiologia detta estesiologia: studio delle funzioni degli organi di senso), dall'altra parte le informazioni afferenti possono essere utilizzate per raccogliere informazioni utili per i sistemi motori affinché adeguino le risposte, non necessariamente sotto il controllo della nostra coscienza.

### I recettori

Sono le strutture preposte a captare le diverse forme di energia che colpiscono l'organismo (cioè lo **stimolo**) e trasformarle in segnali che vengono trasmessi ai centri del SNC.

Lo stimolo per essere efficace (attivare il recettore) deve avere un'intensità minima (**soglia**). Stimoli sottolimali non provocano risposte dell'organismo.

La soglia determina la specificità di un recettore: gli stimoli possono essere, rispetto ad un determinato recettore, adeguati (specifici) o inadeguati (aspecifici). Ad es. i fotorecettori, pur essendo specifici per i fotoni, possono rispondere a forme di energia meccanica (se premiamo l'occhio vediamo un flash bianco), ma perché questa evoca una risposta serve una grande intensità di stimolazione. → Lo stimolo specifico per un recettore è quello che per attivarlo utilizza una bassa intensità di stimolazione (bassa soglia).

Relazione tra input e output: c'è una certa proporzionalità tra l'ampiezza della risposta e l'intensità dello stimolo, ma solo nel range tra la soglia e la saturazione (anche se aumento stimolo non aumenta risposta). Molti recettori presentano in particolari condizioni di stimolazione risposte non prevedibili, molto più amplificate rispetto a quelle previste, oppure una sorta di depressione della risposta: in seguito a condizioni di stimolazioni ripetute un recettore può cominciare a rispondere ad uno stimolo in maniera sempre più grande, potenziando la sua risposta, alterando quindi la relazione tra input e output (vd. iperalgesia).

### Le vie di trasmissione

Da un punto di vista qualitativo possiamo vedere aspetti in comune di tutti i sistemi sensoriali: riconosciamo un recettore che comunica con un'afferenza che è il neurone di I ordine; questo entra nel SN e instaura nelle prime stazioni delle sinapsi (prima forma di integrazione complessa); da questo centro si diparte un'altra fibra, cioè un neurone di II ordine, che va a fare sinapsi nel talamo, dove c'è un altro nucleo di collegamento e da qui si diparte un neurone di III ordine che proietta ad aree corticali (neuroni di ordine successivo) preposte all'elaborazione del segnale portato. Ndr la decussazione può avvenire nel MS o nel tronco dell'encefalo a seconda dell'informazione.

### Classificazioni

I recettori possono essere classificati qualitativamente in base alla loro struttura e a come interagiscono con il neurone di I ordine: • I tipo: il recettore è un'estremità distale del neurone di I ordine (Pacini, propriocettori, nocicettori...); • II tipo: il recettore è una cellula differente rispetto al neurone di I ordine col quale fa una sinapsi (recettori vestibolari); • III tipo: tra il recettore e il neurone di I ordine è interposta una cellula (→ 2 sinapsi: recettori visivi).

Possono essere poi classificati in base al tipo di energia trasmessa: meccanocettori, chemocettori, termocettori, nocicettori, fotocettori.

In base alla provenienza dello stimolo: esterocettori (stimoli dall'esterno: propriocettori (stimoli vicini), telecettori (stimoli lontani)), propriocettori (stimoli da muscoli, tendini e articolazioni: organi importanti per la posizione spaziale), introcettori (stimoli da organi interni).

### Caratteristiche di uno stimolo

Riconoscere le caratteristiche di uno stimolo significa riconoscere: la modalità sensoriale (tipo di stimolo), l'intensità sensoriale, la durata e la localizzazione.

- **Modalità sensoriale:** il sistema sensitivo trasmette ed integra informazioni che fanno riferimento a: vista, udito, olfatto, gusto, tatto, propiocezione, nocicezione, termocezione e interocezione.

Ci sono delle sottomodalità, o qualità dello stimolo (ad es. per la vista il colore e la forma); le sottomodalità sono elaborate in parallelo (elaborazione più rapida che se fosse seriale). L'esatta valutazione della natura dello stimolo è resa possibile dall'attivazione di un certo gruppo di fibre piuttosto che di altre (legge delle energie specifiche di Müller) e soprattutto dalla peculiarità dell'area corticale che riceve i messaggi (esiste cioè una topografia centrale). Il recettore dopo aver catturato un'informazione deve tradurre lo stimolo in un evento elettrico, cioè dopo che il recettore riceve lo stimolo a livello della propria membrana si formerà una modificazione del potenziale (in genere una depolarizzazione); tale variazione è detta **potenziale di recettore** che:
 

- ha carattere locale (potenziale elettrotonico);
- ha ampiezza proporzionale allo stimolo;
- quando eccede un certo valore induce un treno di pda nella fibra che si continua con il recettore.

**Meccanismi di trasduzione:** possono essere accoppiamenti elettro-meccanici in cui uno stimolo meccanico crea una deformazione della membrana del recettore che induce una modificazione strutturale del citoscheletro che determina un riassetto del recettore che diventa pervio (si aprono dei canali) ad un tipo di ioni specifico (in una depolarizzazione tipicamente  $\text{Na}^+$  o  $\text{Ca}^{2+}$ ); allo stesso modo funziona ad esempio col calore o il legame di un ligando: direttamente si ha un cambiamento della permeabilità.

Esistono dei meccanismi meno diretti: viene formato un ligando che agisce a livello di un recettore di membrana che non è direttamente accoppiato a canali ionici, ma che produce una catena di eventi che va a modulare l'apertura di canali ionici.

→ C'è sempre un accoppiamento per la traduzione per far diventare l'energia elettrica, ma le latenze sono differenti.

Le ampiezze di queste modificazioni elettriche, che dipendono dalla quantità di stimolo, possono indurre una differente frequenza di scarica nella fibra afferente.

- **Intensità sensoriale:** tutte le modalità sensoriali producono pda e il SN può riconoscere diverse entità dello stimolo perché il neurone afferente trasmette a modulazione di frequenza. L'intensità dello stimolo è proporzionale alla frequenza dei pda indotti nella fibra afferente. L'entità della sensazione dipende da due fattori: il codice di frequenza (frequenza dei pda che un recettore invia ai centri superiori) e il codice di popolazione (numero di recettori che vengono attivati dallo stimolo). Queste due caratteristiche sono analizzate nei centri nervosi, i nuclei di collegamento, e qui si interpreta l'intensità dello stimolo.

Questa codificazione dell'intensità è oggettiva, ma non ci dice niente sulla percezione che induce lo stimolo; chi tratta invece dell'interpretazione soggettiva dell'intensità dello stimolo è la **psicofisica**: la capacità di discriminare l'intensità diminuisce con l'aumentare dell'intensità della stimolazione stessa.

**Legge di Weber:** due stimoli di alta intensità, per essere percepiti, devono differire maggiormente di due stimoli di bassa intensità.

**Legge di Stevens:**  $I = K(S - S_0)^n$ ; equazione matematica che ci consente di definire l'intensità della percezione dello stimolo a ragione della stimolazione.  $K$  = costante;  $S - S_0$  = intensità dello stimolo (stimolo effettivo meno soglia);  $n$  è una variabile, poiché alcune percezioni sono direttamente proporzionali all'entità dello stimolo (propriocezione  $n = 1$ ), altre seguono leggi

esponenziali (dolore  $n > 1$ ) o logaritmiche (olfatto  $n < 1$ ). La stessa legge è utilizzata dalla fisiologia oggettiva sostituendo la frequenza di scarica all'intensità della percezione.

- **Durata:** i recettori non scaricano tutti allo stesso modo in relazione al tempo dello stimolo; distinguiamo: **recettori tonici** che inducono una scarica di impulsi a frequenza costante per tutta la durata dello stimolo, o con una leggera diminuzione (lento adattamento) che sono nocicettori e recettori muscolari e tendinei, e **recettori fasici** (rapido adattamento) che generano una scarica di impulsi solo all'inizio della stimolazione (eventualmente anche alla fine) e poi diventano silenti che sono recettori tattili e termocettori.

I recettori a lento adattamento non sono molto precisi, sentono l'ampiezza dello stimolo e codificano la posizione ( $\Delta x/\Delta t$ ), i recettori a rapido adattamento danno informazioni circa la velocità di cambiamento (lavorano con la derivata di  $\Delta x/\Delta t$ ) dello stimolo (dicono inizio e fine dello stimolo).

- **Localizzazione:** è codificata dal campo recettivo dei neuroni afferenti. Il campo recettivo di un neurone è l'area della superficie sensoriale la cui stimolazione evoca una modificazione della scarica del neurone afferente.

Lo stimolo passa poi in regioni specifiche del MS, del tronco dell'encefalo, del talamo e della corteccia (somatotopia).

I campi recettivi sono tra loro leggermente sovrapposti. La discriminazione spaziale aumenta all'aumentare dei recettori di un campo recettivo, al diminuire dell'ampiezza del campo recettivo, all'aumentare della divergenza delle vie (analisi in parallelo; ridondanza: sicurezza), al diminuire della convergenza delle vie (potenziamento risposte: abbassa soglia), mediante l'inibizione laterale (permette  $\uparrow$  della discriminazione spaziale amplificando ciò che avviene nella via principale e inibendo ciò che avviene nelle collaterali; può avvenire attraverso vie anterograde (feedforward) o retrograde (feedback)).

Quando l'informazione arriva in corteccia crea dei fronti d'onda rilevabili mediante elettrodi (EEG).

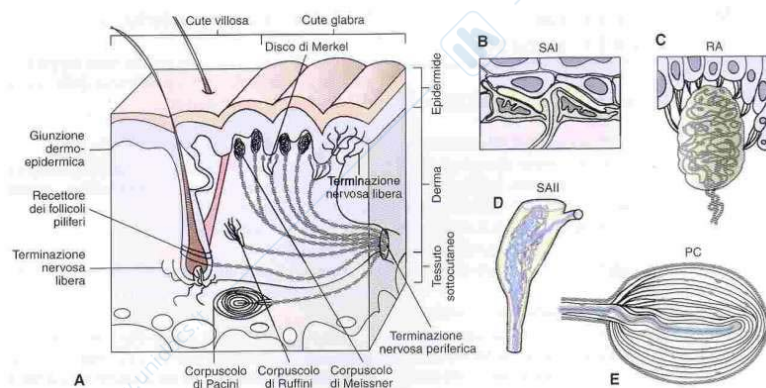
## Sensibilità tattile

I recettori della cute capaci di catturare l'informazione tattile sono meccanocettori e si trovano in parte superficialmente subito al di sotto dell'epidermide (più sensibili), altri più profondamente nel derma (necessitano di un'intensità di stimolazione maggiore). Entrambe queste categorie presentano recettori a rapido e a lento adattamento.

Il **disco di Merkel** è un recettore superficiale a lento adattamento cui arriva una fibra mielinica che si sfiocca; alla pressione scaricano tonicamente tendendo a mantenere la

frequenza di scarica finché è presente lo stimolo.

Il **corpuscolo di Meissner** è un recettore superficiale a rapido adattamento in cui la fibra entra in una guaina e si avvolge a spirale; tale spirale viene compressa in caso di stimolo meccanico permettendo l'entrata di  $K^+$  e altri ioni positivi, ma se lo stimolo perdura la molla si aggiusta e lo



stimolo cessa progressivamente.

Il **corpuscolo del Ruffini** è un recettore profondo (sensore corpuscolato che sfiocca in varie diramazioni) a lento adattamento, rileva il segnale continuamente.

Il **corpuscolo di Pacini** è un recettore profondo a rapido adattamento in grado di sentire segnali meccanici di una certa intensità; è in grado di rispondere solo quando si ha il momento transitorio di variazione dello stimolo (segnala l'inizio e la fine poiché: ha forma a cipolla con diverse laminazioni superficiali → quando arriva uno stimolo meccanico l'energia si trasferisce alla struttura nervosa che sta all'interno; il liquido che sta nella terminazione tende nel tempo a spostarsi in periferia → la forza non è più in grado di attivare il recettore; quando cessa lo stimolo il liquido riprende posizione nella parte centrale della cipolla rigonfiandola e ricreando lo stimolo).

Nella cute non glabra sono presenti anche dei recettori (**recettori dei follicoli piliferi**) che si avvolgono a spirale attorno al bulbo pilifero e ne sentono la deformazione meccanica.

→ La superficie cutanea è in grado di sentire sia stimoli continui che quelli transitori (discontinuità).

La **risoluzione spaziale** è la capacità di differenziare due punti di stimolazione e la si può testare con lo stimolo del compasso: maggiore è la risoluzione spaziale minore è la distanza tra i due punti che riusciamo a discriminare. Studiando la mano, regione in cui c'è la più alta risoluzione spaziale, vediamo come la risoluzione spaziale sia elevatissima a livello dei polpastrelli e minore nel palmo della mano: questa differenza è dovuta sostanzialmente alla differente densità dei recettori (in particolare quelli superficiali).

I punti del corpo con più bassa risoluzione spaziale sono il dorso, l'addome, il torace, la coscia.

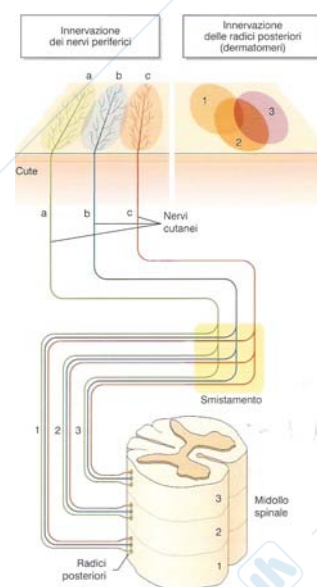
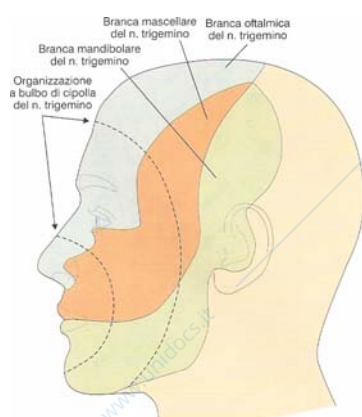
Diversità tra la rappresentazione di una radice e quella di un nervo  
Centralmente la rappresentazione di una zona cutanea è multipla: fibre nervose che originano dalla stessa porzione di dermatomero, finiscono in radici nervose diverse.

I nervi hanno una loro rappresentazione periferica precisa (se taglio un nervo danneggio un'area precisa), la radice ha un'innervazione che procede da diversi nervi (ogni dermatomero ha una rappresentazione massimale di un certo punto, ma si allarga anche a regioni limitrofe: un danno della radice provoca un'ipofunzione di una regione più vasta/vaga).

Ciò vale per la rappresentazione dermatomerica, meno ovvio è ciò che accade a livello del trigemino: i neuroni sensitivi primari si trovano nel ganglio di Gasser e i loro assoni periferici innervano la parte superiore del volto tramite il nervo oftalmico, la parte media

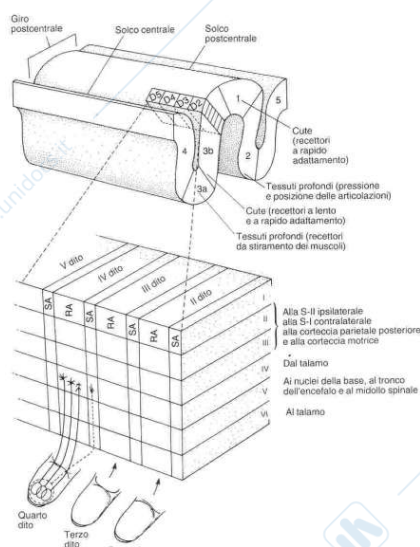
tramite il nervo mascellare e quella inferiore tramite il nervo mandibolare

→ lesioni a carico di una di queste branche provocherà anestesia delle zone innervate; se invece la lesione avviene a livello del ganglio di Gasser si avrà perdita funzionale dell'area nasobuccale se la lesione è mediale, dell'area attorno a questa se la lesione è più laterale e dell'area ancora più esterna per una lesione ancora più laterale (→ i territori d'innervazione hanno forma concentrica, a bulbo di cipolla).



Le fibre afferenti tattili non fanno stazione nel MS, ma salgono nel cordone posteriore ipsilaterale, vanno ai nuclei bulbari

deputati al tatto e decussano per salire ai nuclei ventrolaterale e ventromediale del talamo (già a livello talamico viene differenziata la distribuzione tattile: minor rappresentazione (→ convergenza) delle aree meno importanti dal punto di vista della sensibilità tattile, e rappresentazione plurima di volto e mano (rappresentazione in divergenza che consente un'elaborazione multipla (in parallelo → più rapida elaborazione centrale) e simultaneamente si può trattare un segnale che arriva dalla stessa area in modi diversi) e quindi in CC (S1: corteccia somatosensoriale: emihomunculus sensitivus).



Organizzazione in colonne verticali della corteccia parietale. All'area 3a giunge la sensibilità di tessuti profondi legata allo stiramento dei muscoli, all'area 3b arriva informazione da recettori a lento e rapido adattamento della cute, all'area 1 arrivano informazioni dai recettori a rapido adattamento della cute, all'area 2 arriva informazione di pressione e posizione articolare dai tessuti profondi → divisione tra propiocezione e tatto, ma anche rapidità o lentezza del recettore.

In generale possiamo dire che l'area 3 si occupa del riconoscimento globale, l'area 1 del riconoscimento delle superfici e l'area 2 del riconoscimento di forma e spazio.

Nella corteccia somatosensoriale troviamo una peculiarità che è di tutto il sistema sensoriale: l'organizzazione in colonne dell'informazione: per ogni colonna è rappresentato uno specifico spazio (es. ad una colonna arrivano e partono informazioni relative al solo 4° dito).

### Psicofisica del tatto

Per quanto riguarda la psicofisica un soggetto dal tatto deve riconoscere la forma (morfognosia), la dimensione (stereognosia), la natura (ilognosia -che cos'è-). Queste capacità vanno oltre S1, servono aree percettive in grado di elaborare e confrontare le informazioni sensoriali con la memoria.

Un'ischemia a livello di S1 fa sì che non si abbia coscienza dell'oggetto perché non se ne ha la sensazione.

Una lesione più posteriore del lobo parietale (aree 5 e 7) permette di avere la sensazione, ma non la coscienza. Affinché ci sia coscienza serve che ci sia un'elaborazione degli stimoli e che ci sia l'attenzione allo stimolo ("si accendano riflettori su quell'area cutanea").

Il **neglect** (solitamente lesione a destra) è l'incapacità di aver coscienza di una parte di spazio o di un oggetto: per sapere se il soggetto non risponde perché non ha coscienza (neglect) o perché non ha avuto la sensazione gli si fa descrivere ciò che vede e descrive, riconosce (è attiva l'attenzione), solo ciò che sta a destra (se la lesione è effettivamente a destra), poi lo si fa girare e riuscirà a descrivere ciò che ora sta a destra e prima a sinistra.

### Fenomeno dell'arto fantasma

In soggetti che hanno avuto la completa lesione di un nervo (es. arto amputato) non arriva più l'informazione afferente. È possibile rievocare la sensibilità di quella parte del corpo stimolando altre aree (es. viso) → si riesce a far "rivivere" quell'arto. Ciò è possibile perché a livello corticale la rappresentazione di mano e volto (sono aree a ciò deputate un po' per genetica e soprattutto per apprendimento) sono vicine: se viene tagliata la mano l'area relativa in S1 non riceve più informazioni e le fibre afferenti delle aree vicine (volto) cominciano ad

innervare ciò che non è più innervato perché vincono la competizione tra le sinapsi → fibre del volto innervano l'area che noi per esperienza associamo alla mano e così se si stimola il volto crediamo sia stimolata la mano.

Non si ha solo il ricordo del tatto, ma anche del dolore, quindi segnali da altre parti del corpo genereranno dolore → bisogna abituare il soggetto a vedere che non c'è corrispondenza così il SN pian piano apprende.

Tra le sensibilità epicritiche, ad alta definizione, c'è anche quella propriocettiva (fibre A $\alpha$ ) che va a dare centralmente l'idea della posizione degli arti.

Sono invece sensibilità protopatiche quelle dove la sensazione è meno definita: termica e dolorifica.

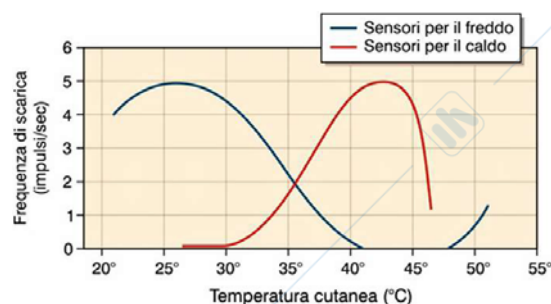
### Sensibilità termica

Esistono due gruppi di recettori: frigocettori e calocettori. La scarica dei calocettori aumenta a partire dai 26/27 °C fino ai 42 °C e oltre i recettori tendono a scaricare di meno perché da questa temperatura iniziano a scaricare le fibre dolorifiche (temperatura che comincia a modificare la struttura delle proteine → nocicezione) e perché si inizia a modificare la struttura recettoriale.

I frigocettori iniziano a scaricare a 41 °C e aumentano la frequenza man mano che la temperatura scende fino ai 25 °C per poi diminuire di nuovo la scarica; a temperatura molto elevata (> 47 °C) questi recettori cominciano a scaricare di nuovo (freddo paradossale).

Da notare che le curve hanno uguale frequenza di scarica a diverse temperature (es. calocettori a 35 e 46 °C) per cui il recettore da solo non sarebbe in grado di dare un valore certo; quest'ambiguità viene risolta dalla presenza di scarica dell'altro tipo di termocettore (infatti i frigocettori scaricano con una data frequenza a 35 °C mentre non scaricano a 46 °C). In condizioni normali ( $\approx$  35/36 °C) i due tipi di termocettori scaricano in maniera simile; all'alzarsi della temperatura aumenta la scarica dei calocettori e diminuisce quella dei frigocettori e al diminuire accade il contrario.

Le fibre che trasportano queste informazioni sono A $\delta$  e C; i frigocettori (clave di Krause) sono presenti su: fronte, congiuntiva, cornea, capezzoli, glutei, dorso; i calocettori (corpuscoli di Pacini) sono presenti su: labbra, palpebre, punta lingua, fosse nasali.



### Psicofisica della temperatura

Non ci interessa solo sapere come i recettori sentono la temperatura, ma come il soggetto la sente (psicofisica della temperatura).

In termini psicofisici la percezione della temperatura dipende dalla superficie (più ampia è la superficie esposta alla rilevazione termica e maggiore è la sensibilità termica), dal tempo (più velocemente varia la temperatura maggiore è la sensibilità termica) e dal livello di partenza (maggiore è la temperatura più percepisco le variazioni termiche nel senso del riscaldamento; minore è la temperatura di partenza più percepisco le variazioni termiche nel senso del raffreddamento → varia la soglia al variare di T; questo è un fenomeno protettivo, poiché dobbiamo sentire le altissime o bassissime temperature sempre di più perché pericolose per l'organismo).



### Dolore riferito

Fibre dolorifiche che procedono dalla cute e fibre dolorifiche che procedono dai visceri (o una prolungamento dell'altra) vanno frequentemente a convergere sullo stesso neurone centrale. Il SNC non riesce in questi casi a riconoscere il luogo d'origine dello stimolo, per cui stimoli provenienti dai visceri vengono proiettati su parti del corrispondente dermatomero, dove il SN è più abituato a concepire il dolore (la cute più normalmente sente dolore).

### Iperalgesia

Per una lesione cutanea vengono spesso prodotte delle sostanze che hanno natura algogena (attivano fibre dolorifiche), ma il dolore, dopo la lesione, tende a mantenere se stesso e a potenziarsi per cui una zona che genera dolore dopo un po' ne genererà di più poiché la soglia delle fibre dolorifiche si abbassa → diventano più sensibili (**iperalgesia primaria**); anche la zona intorno a questa, dove le fibre dolorifiche non sono state attivate significativamente, inizia a dar fastidio e ciò perché fibre normalmente tattili diventano dolorifiche (**iperalgesia secondaria**; **allodinia meccanica**: cambia la sensibilità meccanica). Questo secondo caso è possibile perché le fibre tattili, arrivate alle corna posteriori del MS, oltre ad attivare il neurone secondario tattile attiva anche degli interneuroni, normalmente poco attivi, che attivano le fibre dolorifiche; poiché il dolore è una sensazione più potente del tatto, non teniamo conto della sensibilità tattile, ma passa solo il dolore.

### Vie ascendenti

Il dolore percorre due vie diverse: • tramite il tratto spinotalamico sale nel cordone laterale e arriva al talamo laterale per andare a S1 (capacità sensoriale discriminativa); • tramite il fascio spinoreticolare (cordone anterolaterale), fa stazione alla sostanza reticolare da cui partono fibre un po' meno specifiche che salgono al talamo mediale e da qui in CC, ma non a S1.

Dobbiamo tenere presenti anche altri fasci ascendenti che non vanno in S1: i tratti spino-mesencefalico (da cordone anterolaterale e funicolo laterale ad amigdala), cervico-talamico e spino-ipotalamico (ai centri sovraspinali del SNA).

Le informazioni che arrivano a S1 (vie/sistema laterale) hanno una funzione discriminativa, cioè individuano nello spazio il dolore; ma il dolore è caratterizzato anche dalla sensazione di spiacevolezza che provoca e questa è codificata da altre aree corticali (vie/sistema mediale; componente affettivo-emotiva va dal talamo mediale al sistema limbico: giro del cingolo, corteccia orbitofrontale, insula, operculum parietale (S2)). → Se anestetizziamo S1 il soggetto sentirà il dolore, ma senza riuscire a localizzarlo.

### Modulazione del dolore

Il dolore produce due fenomeni: un fenomeno di autopotenziamento (**wind up**: incremento progressivo della frequenza di scarica) e uno di riduzione e controllo.

L'autopotenziamento prevede un meccanismo centrale ed uno periferico, la riduzione due meccanismi centrali (uno nel MS e uno discendente dal grigio periacqueduttale).

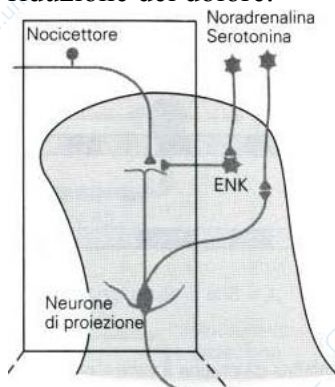
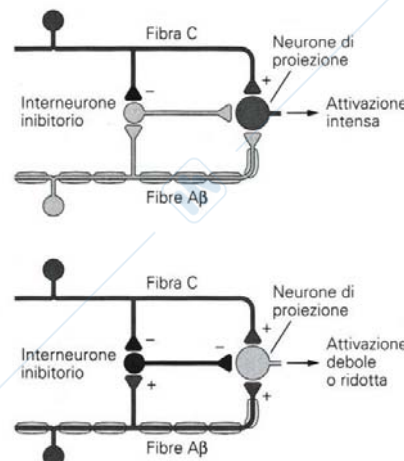
• **Autopotenziamento periferico**: le fibre dolorifiche vengono reclutate dalle sostanze chimiche prodotte dalla flogosi causata dall'insulto: neurotrofine, serotonina, prostaglandine (bloccate con aspirina), bradichinine, citochine, istamina, ATP, adrenalina (a livello periferico è algogena), neuropeptidi, sostanza P.

Nel momento in cui una delle diramazioni della fibra dolorifica viene reclutata l'impulso che parte va sia verso il MS che verso le altre diramazioni recettoriali che iniziano a liberare sostanza P ("pain") che va ad attivare i recettori limitrofi → il dolore cresce.

• **Autopotenziamento centrale**: il mediatore chimico che rilasciano le fibre afferenti Aδ e C per attivare il neurone secondario sono il glutammato e la sostanza P. Quando il glutammato si lega agli NMDA si aprono i canali del calcio e viene prodotto un apprendimento (LTP) che

rende la cellula molto più sensibile allo stimolo dolorifico (→ bisogna bloccare il dolore il prima possibile, perché poi ci vuole molto più farmaco per bloccarlo).

• **Riduzione periferica (controllo a cancello):** fibre di grosso calibro ( $A\beta$ ) vanno a convergere sulla via del dolore; normalmente sul neurone secondario domina la fibra C, mentre la  $A\beta$  ha stimolazione meno intensa, ma questa va anche ad attivare interneuroni inibitori e se lo stimolo tattile (che viaggia con le  $A\beta$ ) è particolarmente intenso l'interneurone scarica fortemente e va a silenziare il neurone secondario del dolore → chiusura del cancello. Se la fibra C scarica molto intensamente inibisce anche il neurone inibitorio → il dolore apre il cancello a se stesso. Ciò è risultato utile in medicina (es. per il trigemino) perché attraverso l'applicazione di elettrodi superficiali si possono attivare le fibre a calibro più grosso (tattili) → riduzione del dolore.



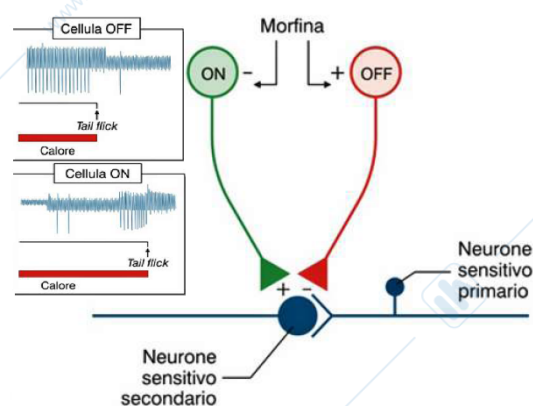
• **Riduzione centrale:** fasci discendenti dal grigio periacqueduttale (attivato da endorfine: corrispettivo esogeno è la morfina) vanno ad inibire il dolore tramite due vie: una adrenergica passante per il locus ceruleus e una serotoninergica passante per il nucleo magno del rafe; queste vanno ad attivare interneuroni inibitori del dolore che tramite la liberazione di enkefaline o di GABA vanno ad inibire presinapticamente l'afferenza del dolore al corno posteriore. Molte aree possono attivare il grigio periacqueduttale cosicché tutto il vissuto del soggetto, tutta la sua psiche, la sua emotività possono modulare il dolore. Un dolore avvertito da una causa meccanica e uno di stessa intensità oggettiva causato ad es.

dal cancro hanno un livello di ricezione molto diverso: il dolore del cancro è più forte perché comporta un vissuto diverso, una paura diversa.

Cellule on e cellule off

Nel MS e nel tronco dell'encefalo sono state individuate cellule on e cellule off che scaricano sul neurone secondario: quando viene applicato uno stimolo dolorifico i neuroni off mostrano inizialmente un incremento della frequenza di scarica, poi cessano improvvisamente di scaricare subito prima che ci sia l'allontanamento dal dolore; le cellule on diminuiscono la frequenza di scarica subito dopo l'applicazione dello stimolo dolorifico e l'aumentano subito prima del movimento di allontanamento.

I neuroni off (eccitati dalla morfina) sono implicati nell'inibizione della trasmissione del dolore, mentre i neuroni on (inibiti dalla morfina) hanno un ruolo facilitatorio.



Terapia del dolore

È rivolta all'eliminazione del sintomo rappresentato dal dolore senza poterne eliminare le cause e può essere chirurgica (spesso fallimentare perché fibre dolorifiche vengono sostituite da fibre tattili), fisica (TENS: stimolazione nervosa elettrica transcutanea, utile in dolori particolarmente intensi), psicologica (riducendo ansia e depressione), farmacologia (a livello

periferico con l'aspirina ad es.; lungo le fibre nervose con anestetici locali che bloccano la propagazione nervosa; con morfina per sfruttare il sistema discendente di modulazione).

## Udito

Sentire significa rilevare dei suoni che sono onde di rarefazione e condensazione dell'aria (onde pressorie) che raggiungono l'orecchio esterno (padiglione auricolare) vengono convogliate lungo l'orecchio medio e raggiungono l'orecchio interno (coclea) che trasduce queste informazioni meccaniche in fenomeni elettrici.

I suoni sono caratterizzati da **frequenze** e da come queste frequenze si combinano tra loro (armoniche: frequenze che sono multipli interi del suono principale; timbro: combinazione di frequenze) e da **ampiezze** (intensità).

La sensibilità dell'orecchio: l'intensità (dB) minima udibile (soglia) varia secondo le frequenze (da 20 a 16000 Hz); l'intensità minima udibile l'abbiamo tra i 1000 e i 4000 Hz → la soglia è bassa nell'ambito delle frequenze tipiche della nostra vocalizzazione.

L'intensità del suono si misura in dB che corrisponde a  $20\log(P_x/P_r)$  con  $P_x$  = intensità da valutare e  $P_r$  = intensità soglia =  $2 \cdot 10^{-5}$  N/m<sup>2</sup>; 0 dB corrisponde ad un  $P_x = P_r$  (minimo suono udibile); intensità molto elevate possono danneggiare gli elementi dall'apparato acustico modificando la soglia ai suoni.

L'audiogramma valuta quanto la soglia effettiva si allontana in percentuale dalla soglia teorica.

Il padiglione auricolare ha il ruolo di convogliare le onde in maniera specifica; il dotto filtra pure, minimamente, alcune frequenze in ingresso.

## Orecchio medio

L'orecchio medio ha il ruolo di modificare l'evento meccanico amplificandolo poiché le oscillazioni delle vie aeree devono diventare oscillazioni delle vie liquide → persa una parte di energia per l'impedenza al passaggio delle oscillazioni.

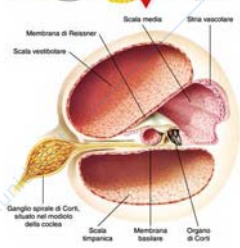
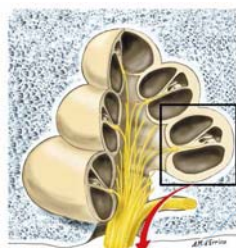
Il timpano è una membrana sottile e delicata in grado di risuonare a diverse frequenze; in quanto sistema elastico una volta messo in oscillazione dovrebbe continuare ad oscillare → sovrapposizione di suoni: ciò non accade perché grazie alla sua struttura le oscillazioni vengono smorzate rapidamente; dietro il timpano c'è una catena di ossicini (catena ossiculare: martello, incudine e staffa) in grado di amplificare il segnale e funzionano da adattatori di impedenza, per consentire il passaggio delle onde sonore dall'ambiente gassoso (orecchio esterno e medio) a quello liquido (orecchio interno).

Amplificazione del segnale: • il timpano ha una superficie molto più ampia della finestra ovale → una piccola oscillazione del timpano diventa una grande oscillazione della finestra ovale; • la catena ossiculare, grazie ai particolari bracci di leva con cui lavorano, consentono una amplificazione del segnale → per la riduzione della superficie oscillante (timpano/finestra ovale) l'oscillazione dovrebbe amplificarsi di 20 volte, per gli ossicini di 3 volte →  $3 \cdot 20 = 60$ , ma in realtà meno a causa degli attriti. Il muscolo tensore del timpano e il muscolo stapedio, innervati rispettivamente da trigemino e faciale, possono modificare questi adattamenti d'impedenza.

Il suono raggiunge la coclea tramite 2 vie: • **via aerea**: il suono arriva lungo l'orecchio medio e grazie alla catena degli ossicini attraversa la finestra ovale; • **via ossea**: il suono, colpendo la nostra struttura, mette in oscillazione le ossa craniche → rocca petrosa → coclea. In condizioni normali domina la via aerea, ma quando questa viene alterata (es. irrigidimento degli ossicini per sclerosi) ↑ la sensibilità alla via ossea (prova del diapason di Weber: si esegue ponendo il diapason al centro della fronte; il soggetto normale localizza il suono in

entrambe le orecchie, il soggetto con ipoacusia unilaterale percepisce il suono nel lato malato perché  $\uparrow$  sensibilità della via ossea da quel lato).

### Orecchio interno



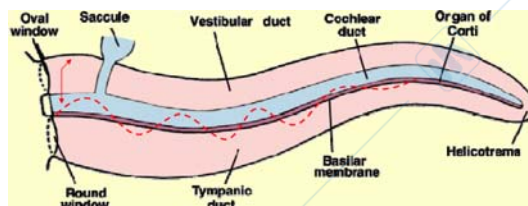
La coclea (due giri e mezzo avvolti su se stessi) è costituita da una scala vestibolare (sopra), una scala cocleare (in mezzo) e una scala timpanica (sotto); la percussione della staffa sulla finestra ovale la fa oscillare  $\rightarrow$  entra energia nella scala vestibolare  $\rightarrow$  mette in oscillazione la membrana basilare  $\rightarrow$  passa nella scala timpanica facendo oscillare la finestra rotonda.

A causa delle caratteristiche meccaniche della membrana basilare, l'oscillazione è più marcata in prossimità delle finestre (giro basale) se il suono è acuto, mentre è più marcata in prossimità dell'elicotrema (giro apicale) se il suono è grave  $\rightarrow$  l'onda elastica tende ad attraversare il dotto cocleare in corrispondenza della porzione della membrana basilare "accordata" sulla sua frequenza.

Le caratteristiche meccaniche della membrana basilare variano (in modo continuo) dalla base all'apice della coclea: alla base la membrana è più stretta e rigida ( $\rightarrow$  oscilla per frequenze alte), mentre all'apice è più larga e lassa ( $\rightarrow$  oscilla per frequenze basse).

Anche la morfologia delle cellule ciliate (strutture recettoriali) varia in funzione della distanza dalla base della coclea: le ciglia, fondamentali per trasdurre il segnale, sono corte e rigide alla base ( $\rightarrow$  sentono alte frequenze) e lunghe all'apice ( $\rightarrow$  oscillazione più lenta  $\rightarrow$  sentono basse frequenze).

$\rightarrow$  Per frequenze basse (es. 500 Hz) è la parte terminale della membrana basilare ad oscillare di più, mentre per frequenze alte (es. 16000 Hz) la parte iniziale.

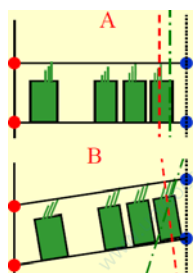


In realtà l'oscillazione assume l'aspetto di un'onda viaggiante, che parte dalla base della coclea e che raggiunge la sua massima ampiezza in corrispondenza della porzione della membrana basilare "accordata" sulla sua frequenza (perché è la frequenza a cui la membrana può oscillare di più); se l'energia è tutta catturata in questo punto  $\rightarrow$  non si ha più oscillazione.

Tale discriminazione spaziale delle frequenze non riesce da sola a discriminare il numero elevatissimo di frequenze poiché la massima ampiezza dell'onda si avrà in una regione abbastanza ampia di membrana, mentre noi siamo in grado di discriminare anche una variazione di frequenza da 1000 a 1003 Hz ( $\rightarrow$  la membrana non è così selettiva).

L'oscillazione fa oscillare la membrana basilare e l'organo di Corti che vi si poggia (membrana tectoria, cellule ciliate)  $\rightarrow$  le cellule ciliate vengono deformate: se le stereociglia vengono spostate verso il chinociglio  $\rightarrow$  depolarizzazione perché entra  $K^+$ ; se le stereociglia si allontanano dal chinociglio  $\rightarrow$  bloccato l'ingresso del  $K^+$ .

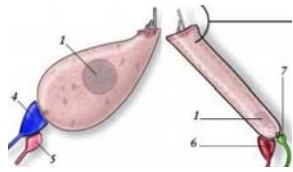
Delle moltissime cellule ciliate (disposte su 4 file) solo le cellule ciliate interne (prima fila) sono recettori sensoriali, mentre tutte le cellule ciliate esterne (la maggior parte: 3 file parallele) svolgono una funzione meccanica che permette una miglior separazione delle diverse frequenze, fissando la membrana tectoria alle cellule sottostanti  $\rightarrow$  modificando la responsività delle cellule ciliate interne.



Durante l'oscillazione si ha un **movimento a battito d'ala**: cambia la relazione spaziale  $\rightarrow$  le cellule ciliate interne vengono deflesse.

Le cellule ciliate interne (IHC) sono globose e hanno una fibra sensitiva, che

riceve il mediatore chimico, e una piccola fibra efferente che va a modulare la sensibilità del recettore.



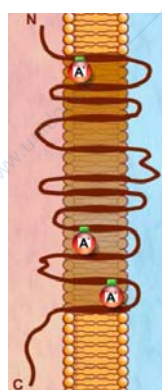
Le cellule ciliate esterne (OHC) sono meno globose e domina il sistema efferente (piccola fibra afferente): sono punti di fissazione tra membrana tectoria ed organi di Corti → modificano la rigidità del sistema.

Sia nelle IHC che nelle OHC la depolarizzazione avviene per la deflessione delle stereociglia ricche di proteine del citoscheletro (proteine del movimento): l'**actina** gioca un ruolo essenziale nel mantenere la rigidità delle ciglia; la **spectrina** irrigidisce le ciglia rispetto alla membrana cellulare; la **miosina** è responsabile delle capacità di deflessione ciliare; la **prestina** (vd. sotto) è la molecola responsabile dell'accorciamento delle stereociglia delle cellule ciliate esterne → danni specifici ad una di queste proteine produce sordità.

Tra chinociglia e stereociglia ci sono degli elementi meccanici proteici di aggancio detti **tip-link** che sono responsabili dell'apertura dei canali del  $K^+$  → entra  $K^+$  → depolarizzazione → apertura di canali del  $Ca^{2+}$  voltaggio-dipendenti nella parete laterale della IHC → entra  $Ca^{2+}$  → rilascio di glutammato a livello sinaptico. Si deve avere rapidamente la ripolarizzazione (altrimenti non si riuscirebbe a seguire oscillazioni di 3000-4000 Hz) →  $K^+$  viene attivamente estruso → fuoriesce il  $Ca^{2+}$  (meccanismo ancora più rapido nelle cellule alla base della coclea perché devono rispondere alle alte frequenze).

Il meccanismo di trasduzione è estremamente sensibile: può rispondere a deflessioni delle ciglia di pochi Å; un movimento di  $\approx 100$  nm satura completamente la capacità di risposta di una cellula → necessario un sistema di adattamento: l'adattamento è legato all'ingresso di  $Ca^{2+}$  che, attivando una miosina, fa abbassare il punto di attacco del tip-link → la molla diventa meno tesa → chiusura rapida dei canali del  $K^+$  (→ sono recettori molto dinamici).

Differenza d'innervazione: mentre le cellule ciliate interne sono innervate prevalentemente in maniera afferente, l'innervazione delle cellule ciliate esterne è prevalentemente efferente: diverse fibre afferenti convergono su una singola cellula ciliata interna, mentre un'unica fibra afferente innerva molte cellule ciliate esterne; le fibre efferenti sono atte a modificare la sensibilità.

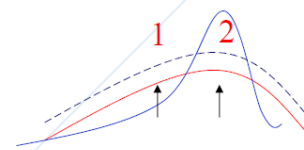


La **prestina** è una proteina transmembrana presente nelle cellule ciliate esterne in grado di modificare la sua geometria quando la cellula si depolarizza: depolarizzazione → l'interno della cellula (rosa) diventa positivo → anioni ( $Cl^-$  o  $HCO_3^-$ ) che normalmente sono intrappolati nella prestina si spostano verso l'interno → la prestina si accorcia → la cellula diventa più piccola (a ciò serve la depolarizzazione delle cellule ciliate esterne).

La deformazione delle cellule ciliate esterne modifica, amplificandolo, il movimento della membrana tectoria (l'avvicina all'organo di Corti), il che si traduce in un aumento dell'attivazione delle cellule ciliate interne, che rappresentano i veri recettori. Grazie a questo meccanismo, detto **amplificatore cocleare**, il suono viene amplificato di circa 100 volte (→ di  $\approx 40$  dB).

Questo meccanismo, oltre ad amplificare, seleziona meglio il segnale perché fa sì che il luogo in cui la membrana basilare si modifica di più è il luogo dove le cellule ciliate esterne sono maggiormente depolarizzate → maggior accorciamento prestina → maggior abbassamento membrana tectoria → maggior amplificazione, ma di un'area definita → ↑ selezione spaziale delle frequenze.

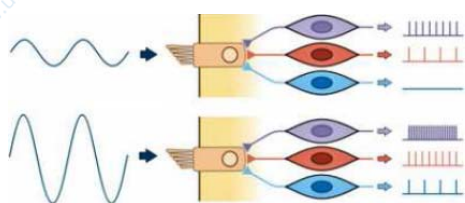
Test delle otoemissioni acustiche: si manda un segnale sonoro → dà luogo a queste modificazioni meccaniche → l'accorciamento delle cellule ciliate esterne produce oscillazioni che si propagano in maniera retrograda → possiamo registrare (se non si possono registrare → sordità dovuta a problemi della coclea).



Esiste un **riflesso** che ci permette di esaltare un suono piuttosto che un altro: cellule ciliate interne → fibre afferenti (nervo acustico) → complesso olivare superiore → fibre efferenti colinergiche → cellule ciliate esterne del territorio che sente le frequenze che ho selezionato come interessanti → ↑ discriminazione; inoltre le fibre efferenti dal complesso olivare superiore vanno a modulare presinapticamente le fibre afferenti delle cellule ciliate interne (serve per filtrare, modulare e proteggere).

### Codifica del segnale acustico

Avviene grazie a tre criteri importanti: • **codice di posizione**: ogni frequenza si localizza in una precisa parte della coclea; ne corrisponde una mappa spaziale a livello della corteccia poiché le diverse vie raggiungono in corteccia luoghi specifici dove il suono viene interpretato come alta o bassa frequenza; • **phase locking**: una cellula recettrice è in grado di oscillare (depolarizzarsi e ripolarizzarsi) fino a 4000 Hz → se la cellula oscilla fino a  $\approx 1000$  Hz la fibra afferente può aumentare la scarica fino a 1000 Hz (massima frequenza di scarica teorica perchè ogni impulso dura 1 ms → 1000 impulsi/s) → per frequenze maggiori servono più fibre nervose che partono dallo stesso recettore e il SNC sa che tutti queste fibre vengono



dallo stesso recettore grazie al fatto che tali fibre porteranno impulsi, dal punto di vista temporale, perfettamente correlati (relazione di fase: intervalli costanti); • **codice di popolazione**: le varie fibre afferenti che partono da una cellula ciliata interna hanno diverse soglie di attivazione → per un'oscillazione di

una certa intensità la fibra 1 scarica ad una certa frequenza, mentre la fibra 2, con una soglia più alta, non scarica; se ↑ l'ampiezza dell'oscillazione la fibra 1 ↑ la frequenza di scarica e la fibra 2 inizia a scaricare → il SNC sa che questo segnale è nato dallo stesso recettore (tramite il phase locked) e dalla stessa frequenza che però dà prima un segnale e poi un segnale più intenso → può codificare per l'ampiezza (l'intensità) del segnale; inoltre questo meccanismo fa sì che il SNC continui ad essere informato dal neurone 2 anche quando 1 sia stato saturato a causa di un suono intenso.

Nelle stazioni successive della via afferente acustica è presente un ulteriore meccanismo atto a separare le frequenze: il fenomeno dell'**inibizione laterale**. Se attivo i neuroni che mi permettono di percepire ad es. i 1000 Hz → questi creano, inibendo le fibre che percepiscono frequenze maggiori e minori (ndr chi è più attivato inibisce di più), un'area d'inibizione che potenzia fortemente il segnale.

→ Le frequenze vengono selezionate, sempre più precisamente, grazie a: membrana basilare, cellule ciliate, prestina e inibizione laterale.

### Vie afferenti

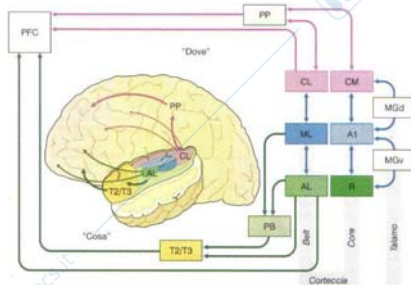
Attraverso la componente cocleare del VIII nervo cranico l'informazione acustica arriva ai nuclei cocleari (dorsale e ventrale) i cui assoni passano controlateralmente e vanno a scaricarsi ad una coppia di nuclei pontini detti nucleo olivare superiore e nucleo del corpo trapezoide; da qui partono fibre verso l'alto (lemnisco laterale) diretto al collicolo inferiore da cui partono fibre dirette al corpo genicolato mediale (mesencefalo) i cui assoni vanno all'area 41 → lo stimolo uditivo viene sentito dalla corteccia controlaterale.

Alcune fibre del lemnisco laterale fanno stazione al nucleo del lemnisco laterale e da qui partono fibre (commessura di Probst) che vanno controlateralmente al nucleo del lemnisco laterale ipsilaterale all'origine dello stimolo → collicolo inferiore (cui giungono fibre anche dal collicolo inferiore controlaterale) → corpo genicolato mediale → area 41. → Lo stimolo viene sentito anche dalla corteccia ipsilaterale allo stimolo → rappresentazione bilaterale.

## Corteccia uditiva

L'analisi corticale delle informazioni uditive è principalmente diretta a individuare la provenienza del suono (localizzazione) e ad identificarne la natura (riconoscimento).

La corteccia uditiva è situata nella parte superiore del lobo temporale (area 41 e 42) ed è costituita da diverse aree organizzate in maniera concentrica: un'area centale (core) circondata da una cintura di aree periferiche (belt). Il core comprende la corteccia uditiva primaria (A1) e due aree adiacenti definite rostrale (R) e caudomediale (CM).



La zona caudale (CM) e centrale (A1) del core riceve informazioni (della regione ventrale del corpo genicolato mediale) in maggiore quantità e interpreta il segnale (significato del segnale: via del cosa), la zona più rostrale (R) riceve informazioni (da regione dorsale del corpo genicolato mediale) sulla provenienza del suono (via del dove). Le aree che costituiscono la belt associano al suono un significato (separazione per significati).

Le aree uditive sono divise in colonne corticali in serie (disposte secondo le frequenze che vi giungono) costituite alternatamente (bande binaurali) da neuroni su cui si ha sommazione o inibizione dei segnali provenienti dai due lati.

Dall'area acustica il segnale va verso l'area di Wernicke che interpreta i segnali acustici.

## Localizzazione dei suoni nello spazio

Un suono non serve soltanto per dare un messaggio, ma anche per localizzarne l'origine; per far ciò ci si basa sull'intensità del suono o sulla latenza.

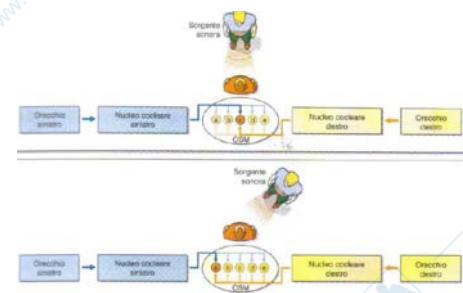
- **Intensità:** un suono viene avvertito più intensamente dal lato in cui ha origine; ciò avviene perché il cranio fa da schermo al suono → un orecchio prende in pieno l'onda sonora, mentre all'altro arriva meno per via del fatto che si crea un cono d'ombra sonora (maggiore per le alte frequenze) → le differenze di intensità binaurale rappresentano il parametro fondamentale per la localizzazione spaziale di stimoli ad alta frequenza.

- **Latenza:** un suono arriva alle due orecchie con uno sfasamento temporale (al massimo 700  $\mu$ s e siamo in grado di percepire differenze fino a 10  $\mu$ s che corrispondono ad una precisione di localizzazione di 1°); soprattutto per le basse frequenze.

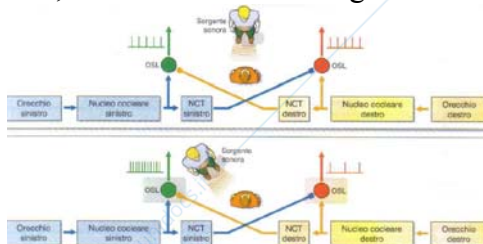
Il padiglione auricolare, per la sua conformazione, funziona meglio per suoni che vengono dall'alto piuttosto che dal basso.

Ruolo del SNC:

- **latenza:** se parliamo di fronte al soggetto il suono raggiunge entrambe le orecchie nello stesso tempo → partono segnali che arrivano ai neuroni del nucleo olivare superiore mediale che ha una serie di strie di cellule che funzionano da rilevatori di coincidenza temporale → coincidenza dei due stimoli al centro; se il suono viene da un lato la coincidenza si avrà su neuroni localizzati verso l'estremità controlaterale;



- **intensità:** nel nucleo del corpo trapezoide le cellule sono in un confronto d'intensità, cioè le cellule di un lato, oltre a mandare il segnale alla corteccia, mandano anche fibre d'inibizione alle cellule controlaterali → se il suono arriva con la stessa intensità al nucleo del corpo trapezoide allora si avrà la stessa inibizione sui due lati → il suono viene dal centro; se si ha un'attivazione maggiore da un lato → il nucleo del corpo trapezoide di quel lato inibisce maggiormente quello controlaterale.



## Vista

### Ottica

Quando la luce colpisce una superficie può essere assorbita (diventa energia termica) o meno e in questo caso può dar luogo a riflessione, diffusione (se la superficie è scabra), rifrazione e dispersione (scomposizione nei vari colori).

La **riflessione** è il fenomeno per cui un raggio viene deviato da una superficie levigata; il raggio riflesso ha, rispetto alla perpendicolare allo specchio passante per il punto d'incidenza, stesso angolo di quello incidente.

La **rifrazione** è il fenomeno per cui un raggio, passando da un mezzo ad una certa densità ad uno a diversa densità, cambia la propria direzione (vi è sempre anche un raggio riflesso); il rapporto tra il seno dell'angolo incidente è quello dell'angolo di rifrazione è costante e dipende dalla densità dei due mezzi ( $n = \frac{\sin(i)}{\sin(r)}$  con  $n =$  indice di rifrazione).

Le **lenti** sono oggetti costituiti da materiale trasparente, che sfruttano il fenomeno della rifrazione, con cui è possibile deviare i raggi di luce in modo da farli convergere (lenti biconcave) o divergere (lenti biconvesse); il **fuoco** è il punto in cui convergono i raggi che provengono paralleli all'asse ottico; maggiore è lo spessore della lente, minore è la distanza focale.

L'**aberrazione cromatica** dipende dal fatto che la luce di differente  $\lambda$  viene diversamente rifratta da una lente  $\rightarrow$  una scritta rossa ( $\lambda$  elevata) su uno sfondo blu ( $\lambda$  breve) crea problemi di messa a fuoco (o si mette a fuoco il rosso, o il blu).

### Mezzi ottici dell'occhio

La **diottria** è l'unità di misura della capacità di rifrazione di una lente ed è il reciproco della distanza focale espresso in metri ( $17 \text{ mm} = 59 \text{ D}$ ).

La **cornea** ha un potere convergente di 41-45 diottrie, è composta da diversi strati (epitelio corneale, lamina elastica anteriore, sostanza propria, lamina elastica posteriore, endotelio) e non è vascolarizzata; in seguito a danno grave viene riparata da tessuto cicatriziale, che non è trasparente.

Il **cristallino** (capsula, epitelio semplice e sostanza del cristallino) è una struttura avascolare ed elastica sospesa da fibre che costituiscono la zonula di Zinn; la plasticità del cristallino è indispensabile per i cambiamenti di curvatura necessari all'accomodazione (se  $\downarrow \rightarrow$  presbiopia).

Quando i raggi luminosi paralleli attraversano il cristallino il punto focale cade sulla retina; nel caso di oggetti vicini i raggi non sono più paralleli  $\rightarrow$  i raggi luminosi non sono a fuoco sulla retina  $\rightarrow$  contrazione del muscolo ciliare  $\rightarrow \downarrow$  tensione sulla zonula  $\rightarrow$  il cristallino assume una forma più rotondeggiante  $\rightarrow \uparrow$  convergenza  $\rightarrow$  il fuoco torna sulla retina.

Da notare che il cristallino inverte le immagini visive (es. la metà superiore del campo visivo si proietta sulla metà inferiore della retina).

Il **corpo vitreo** è l'organo che occupa lo spazio delimitato da cristallino e retina ed è costituito da sostanza trasparente e gelatinosa.

L'**umore acqueo**, che riempie le due camere dell'occhio, è un liquido trasparente privo di elementi morfologici con funzione ottica, statica (grazie alla propria pressione mantiene la forma del globo oculare) e trofica. Viene secreto dai processi ciliari: trasporto unidirezionale di soluti  $\rightarrow \uparrow$  gradiente di concentrazione  $\rightarrow$  passaggio di acqua. Quindi passa nella camera anteriore attraverso lo spazio irido-lenticolare dove presenta dei movimenti dovuti alla contrazione dei muscoli ciliari e iridei e alla convezione. Infine viene espulso prevalentemente tramite deflusso trabecolare (pressione-dipendente): attraversa il trabecolato uveale, il trabecolato corneo-sclerale e la parete del canale di Schlemm con cui raggiunge il tessuto uveale.

Un occhio normale, con accomodazione rilassata, produce l'immagine di un oggetto posto all'infinito sul suo piano focale: **emmetropia**; si ha **miopia** quando l'occhio è troppo lungo e il punto focale cade davanti alla retina (gli oggetti lontani appaiono sfocati) → si corregge con lenti biconcave; si ha **ipermetropia** quando l'occhio è troppo corto e il punto focale cade dietro la retina (si vede male da vicino) → serve ulteriore potere diottrico → lenti biconvesse; si ha **astigmatismo** quando la cornea non ha lo stesso raggio rifrattivo in tutti i punti → si corregge con lenti con raggi di curvatura diversi (→ astigmatica) tali da compensare l'astigmatismo dell'occhio.

Per **acuità visiva** si intende la capacità di riconoscere due oggetti come separati e dipende principalmente dalla densità di recettori retinici, dalla precisione della rifrazione oculare e dalla capacità interpretativa del cervello; viene misurata dall'angolo minimo (vertice alla pupilla) sotto cui due oggetti devono essere visti perché l'occhio li percepisca come separati e tale valutazione si effettua mediante gli **ottotipi**. La misura (in **decimi**) si esprime in valori reciproci dell'angolo visivo minimo che sottende la distanza alla quale due punti non appaiono più separati (normalmente 1'; se 2' →  $\frac{1}{2}$  (reciproco dell'angolo visivo) → 5/10).

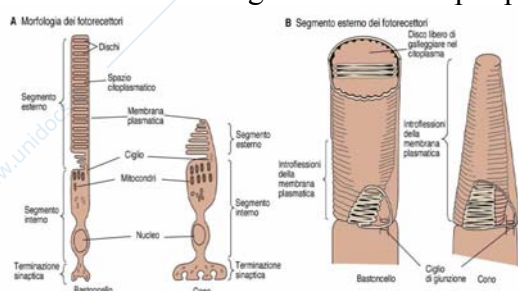
**Campo visivo**: parte di spazio fisico che può essere percepito da un occhio fermo in un dato momento; normalmente va da  $\approx 60^\circ$  nasalmente a  $100^\circ$  temporalmente,  $\approx 60^\circ$  verso l'alto e  $60^\circ$  verso il basso (analisi per ampiezza; c'è anche analisi per intensità del colore).

### Recettori

La luce entra, attraversa i vari strati dell'occhio, per colpire alla fine gli elementi recettoriali detti coni e bastoncelli. Il messaggio viene fortemente elaborato nella retina da cellule bipolari, da cellule orizzontali, da cellule gangliari e solo dopo ciò va in corteccia e viene interpretato.

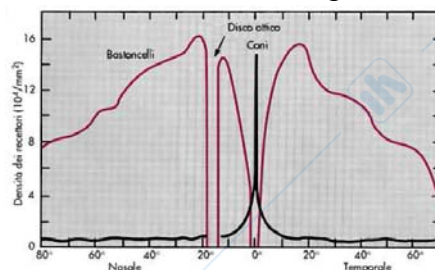
**Coni e bastoncelli**: famiglie recettoriali diverse → correlato alla necessità di avere una soglia e una sensibilità diversa poiché ci possiamo trovare fondamentalmente in una condizione di luce (giorno → visione fotopica) o di buio (notte → visione scotopica) → recettori capaci di operare con una sensibilità minore (soglia più alta) per la presenza di molta luce (coni) e recettori molto sensibili in grado di lavorare in presenza di poca luce (bastoncelli).

Differenze morfologiche: il cono è più piccolo, quindi si può addensare meglio nella struttura;

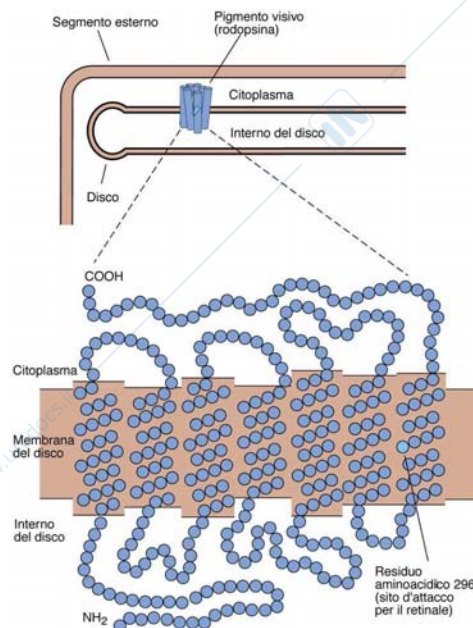


**sensibilità**: i dischi (in continuo rinnovamento), contenenti il pigmento capace di captare i raggi luminosi, sono più numerosi nei bastoncelli → un raggio luminoso che sfugge ai primi dischi viene comunque catturato dopo → sensibilità molto alta; si distinguono un segmento esterno (coi dischi) unito ad un segmento interno (corpo cellulare) da un ciglio e infine una struttura che si organizza a

formare una presinapsi; **risoluzione temporale**: il cono riesce ad attivarsi e disattivarsi rapidamente → può separare di più le immagini nel tempo (il bastoncello "conserva" di più l'immagine); **risoluzione spaziale**: l'acuità non è strettamente correlata al fatto che sia un cono o un bastoncello quanto alla densità dei recettori mentre è inversamente proporzionale alla convergenza delle vie afferenti e i bastoncelli, soprattutto quelli alla periferia della retina, tendono enormemente a convergere → gran sensibilità (7-14 quanti di luce sono in grado di darci sensazione luminosa e un bastoncello solo è in grado di rispondere a 1 quanto, ma il piccolo potenziale creato in questo caso viene confuso dal cervello con potenziali random); i coni sono le strutture in grado di differenziare le diverse lunghezze d'onda (→ distinzione colori).



Distribuzione: i coni sono concentrati al centro della retina (nella fovea fondamentalmente), i bastoncelli sono quasi nulli nella foveola, aumentano in parafovea e si riducono in periferia; nel punto in cui fuoriesce il nervo ottico non sono presenti recettori.



Fenomeno biochimico: l'onda luminosa arriva ai bastoncelli e colpisce prima o poi il pigmento visivo **rodopsina** (retinale + opsina) che è una proteina transmembrana del disco il cui residuo aminoacidico 296 costituisce il sito d'attacco per il retinale 11-cis. Se questo entra in risonanza spaziale adeguata con il messaggio luminoso (la  $\lambda$  adeguata è 510 nm) acquisisce energia diventando retinale tutto-trans. Questa molecola è fortemente instabile e determina una cascata di eventi: rodopsina  $\rightarrow$  metarodopsina I  $\rightarrow$  metarodopsina II  $\rightarrow$  retinaldeide + opsina (parte proteica)  $\rightarrow$  retinolo. Il retinolo viene riconvertito in retinale nella retina, ma il continuo utilizzo rende necessario l'intervento del fegato ( $\rightarrow$  disfunzioni epatiche possono ridurre la capacità di catturare messaggi luminosi).

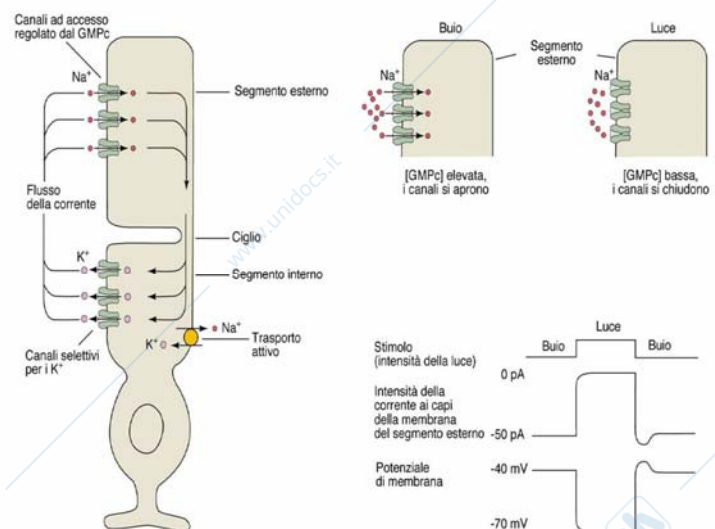
I coni sono di 3 tipi a seconda del pigmento che presentano (diversi tra loro e con rodopsina per alcuni residui): • **coni S** (slow: piccola  $\lambda$ ), il cui pigmento, detto **cianolabile**, ha il picco assorbimento a 430 nm (blu-violetto); • **coni M** (medium), il cui pigmento, detto **clorolabile**, ha il picco assorbimento a 530 nm (verde-blu); • **coni L** (large), il cui pigmento, detto **eritrolabile**, ha picco di assorbimento a 560 nm (verde-giallo).

Trasduzione: perché si modifichi il potenziale all'interno del recettore il passaggio da cis a trans del retinale utilizza meccanismi amplificativi: la luce colpisce il pigmento visivo  $\rightarrow$  si dilatano le strutture proteiche  $\rightarrow$  attivazione proteina G (transducina)  $\rightarrow$  attivazione cGMP-fosfodiesterasi  $\rightarrow$   $\downarrow$  cGMP  $\rightarrow$  chiusura canali al  $\text{Na}^+$  regolati da cGMP  $\rightarrow$  modificazione del potenziale di membrana.

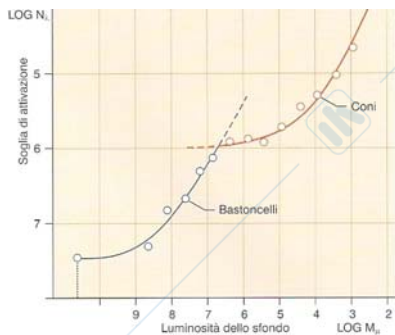
I recettori luminosi sono caratteristici per il fatto che all'arrivo del segnale luminoso si iperpolarizzano.

Al buio, continuamente, fluisce  $\text{Na}^+$  attraverso canali che il cGMP tiene aperti e depolarizza il segmento esterno; quindi passa, tramite il ciglio, nel segmento interno causando l'uscita del  $\text{K}^+$ ; l'epitelio pigmentoso (la cui alterazione porta a retinite pigmentosa) cattura il  $\text{K}^+$  extracellulare  $\rightarrow$  la cellula nervosa può continuare a funzionare.

Quando arriva luce il cGMP diventa GMP non ciclico  $\rightarrow$  chiusura canali  $\rightarrow$  iperpolarizzazione. Ma per poter liberare mediatore chimico per trasmettere l'informazione da una sinapsi all'altra c'è bisogno di depolarizzazione. Nel punto di contatto tra il recettore luminoso e la cellula bipolare successiva si può liberare un mediatore chimico (si pensa aspartato o glutammato) che va a depolarizzare alcune cellule e iperpolarizzare altre (diversi recettori): • **via on**: arriva luce al recettore  $\rightarrow$  non viene liberato più mediatore chimico



iperpolarizzante ( $\rightarrow$  inibitorio)  $\rightarrow$  la cellula bipolare successiva si eccita (soprattutto cellule del nervo ottico); • **via off**: arriva luce al recettore  $\rightarrow$  non viene liberato mediatore chimico depolarizzante ( $\rightarrow$  facilitatorio)  $\rightarrow$  la cellula bipolare successiva è inibita.



**Adattamento alla luce** (da posto buio a luce: inizialmente abbaglia, poi ci si adatta): è un fenomeno recettoriale; se arriva luce  $\rightarrow$   $\downarrow$  cGMP  $\rightarrow$  il calcio entra meno (entra con canali al  $\text{Na}^+$  cGMP regolati)  $\rightarrow$  inibisce di meno la guanilato ciclasi  $\rightarrow$   $\uparrow$  cGMP  $\rightarrow$  apre canali  $\rightarrow$  il recettore funziona meno ( $\rightarrow$  non veniamo abbagliati).

Le vie attivate dal recettore vanno ad attivare le cellule bipolari e infine le cellule del nervo ottico dove avviene la codifica in frequenza degli impulsi  $\rightarrow$  tutti i messaggi che viaggiano dal recettore alle cellule bipolari (e orizzontali) sono potenziali locali modulabili in ampiezza, senza refrattarietà ( $\rightarrow$  riaggiustabili).

Elettroretinogramma: si manda un fascio luminoso (o griglie colorate più raffinate) a livello della retina e si osservano i potenziali che la retina genera; si osserva una prima oscillazione rapida (ERP: dovuta alla trasformazione chimica del pigmento  $\rightarrow$  rimane anche se si chiudono le arterie che nutrono l'occhio  $\rightarrow$  ischemia) seguita da onde ampie: A (espressione della stimolazione dei recettori), B (stimolazione delle cellule di Müller, che assorbono il  $\text{K}^+$ , e delle cellule bipolari), e da C (dovuta al tamponamento del  $\text{K}^+$  da parte delle cellule dell'epitelio pigmentato, si spiatte nella retinite pigmentosa) e D (nel passaggio dalla luce al buio).

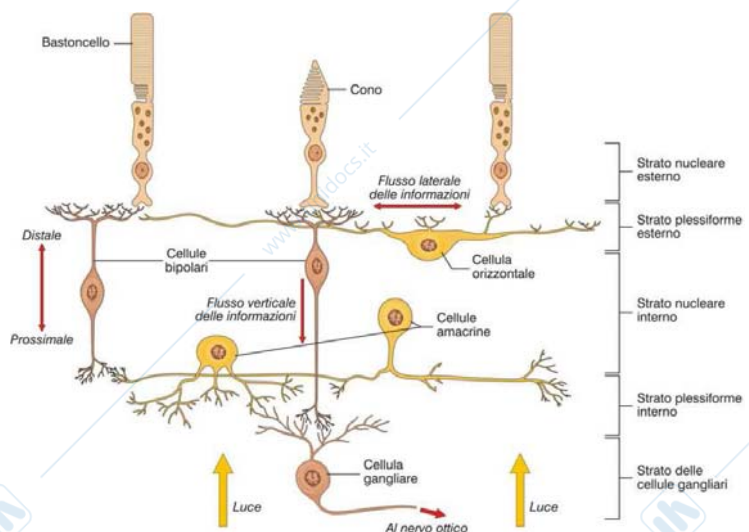


Integrazione tra i sistemi

Luce  $\rightarrow$  cono e bastoncelli  $\rightarrow$  cellule bipolari  $\rightarrow$  cellule gangliari (campo recettivo: area di retina sotto il controllo di una cellula gangliare)  $\rightarrow$  nervo ottico. Ad integrare le informazioni che usano questa via stanno le cellule orizzontali ed amacrine.

Anche per il sistema visivo ci sono fenomeni di inibizione laterale e questo fenomeno è permesso dalle cellule orizzontali (lo stesso fanno le amacrine): una cellula orizzontale prende contatto con un recettore e conduce il suo potenziale locale anche ai recettori intorno al fine di inibirli  $\rightarrow$  se si attiva un punto i punti vicini vengono inibiti  $\rightarrow$  esaltazione dei contrasti e miglior distinzione spaziale dei punti di attivazione.

**Cellule a centro-on**: sono cellule gangliari (danno origine alle fibre del nervo ottico) che centralmente raccolgono l'informazione di recettori che colpiti dalla luce attivano cellule bipolari e perifericamente quella di recettori le inibiscono  $\rightarrow$  se viene illuminata l'area centrale  $\rightarrow$   $\uparrow$  la scarica; se viene illuminata la periferia  $\rightarrow$  con le cellule orizzontali viene inibita la parte centrale  $\rightarrow$   $\downarrow$  scarica. Esattamente il contrario avviene per **cellule a centro-off**.  $\rightarrow$  Non c'è risposta alla luminosità diffusa (la scarica aumenta di molto poco), ma a salti d'illuminazione  $\rightarrow$  vengono esaltati i contorni.

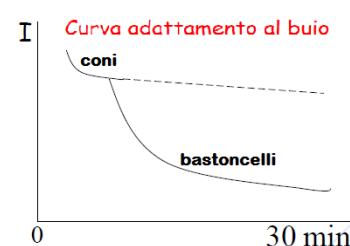


Il riconoscimento dei contrasti ha inizio fin dalla retina per minimizzare il rischio di errori nella trasmissione.

Le cellule gangliari si dividono principalmente in due gruppi: • **cellule M** (magnae; o Y) che hanno grandi campi recettivi → analisi delle caratteristiche grossolane degli stimoli luminosi e del loro movimento; • **cellule P** (parvae; o X; esistono cellule W con caratteristiche intermedie), più piccole e numerose, che hanno piccoli campi recettivi → percezione di dettagli, forme e colori.

I coni che si trovano al centro di un campo recettivo entrano in contatto con cellule bipolari che, a loro volta, trasmettono il segnale direttamente alle cellule gangliari (via diretta); i segnali provenienti dalla periferia del campo recettivo necessitano di cellule orizzontali (a volte amacrine; → convogliano informazioni) che li connettono alle cellule bipolari (vie laterali); da notare che le cellule orizzontali non sembrano trasmettere le informazioni direttamente alle cellule bipolari, ma tramite coni situati al centro del campo recettivo.

**Adattamento al buio:** un largo numero di vie che nascono dai coni viene affiancato da una via vicina che nasce da un bastoncello; normalmente la luce provoca una forte attivazione del cono che va ad azzerare l'informazione del bastoncello vicino; ma il cono ha un'alta soglia → se la luce diminuisce non risponde → non inibisce più la via del bastoncello che man mano comincia a scaricare (→ la fotopica e la scotopica sono due visioni che si realizzano attraverso recettori che stanno molto vicini) → se prevale un'elevata intensità di luce lavora solo il cono, se prevale una minore intensità di luce lavora il bastoncello.



Riflessi visivi

- Riflesso di dilatazione della pupilla (**midriasi**): ↓ luce → retina → nervo ottico (II) → entrambi i collicoli superiori → centro ciliospinale (C8 e T1) → fibre simpatiche pregangliari → ganglio cervicale superiore → fibre simpatiche postgangliari fanno prima plesso attorno a carotide, poi ad oftalmica → muscolo dilatatore della pupilla (nello spessore dell'iride).
- Riflesso di contrazione della pupilla (**miosi**): ↑ luce → retina → nervo ottico → entrambi i nuclei pretettali → nucleo di Edinger-Westphal → fibre parasimpatiche pregangliari con III nervo cranico → ganglio ciliare → fibre parasimpatiche postgangliari → muscolo costrittore della pupilla (nello spessore dell'iride).
- Riflesso di **accomodazione** (per modificare il potere rifrattivo del cristallino): retina → nervo ottico → area 17 → collicolo superiore → nucleo pretettale → nucleo di Edinger-Westphal → III nervo cranico → muscolo ciliare → rilasciamento zonula → cristallino più sferico; si accompagna a miosi e **convergenza** (retina → nervo ottico → area 17 → area 8 → nucleo di Edinger-Westphal → III nervo cranico → muscoli retti mediali).
- Riflesso di **ammiccamento**: cornea → V nervo cranico → entrambi i nuclei motorsomatici del VII nervo cranico → VII nervo cranico → muscolo orbicolare delle palpebre.

Vie visive centrali

La luce che proviene dalla zona centrale del campo visivo colpisce entrambi gli occhi → zona bioculare; l'emicampo visivo di un lato proietta le proprie immagini sull'emiretina nasale dell'occhio ipsilaterale e sull'emiretina temporale dell'occhio controlaterale.

La luce che proviene dalla regione temporale di ciascun emicampo visivo colpirà solo l'emiretina nasale dell'occhio ipsilaterale.

Il disco ottico costituisce una macchia nera nella retina, ma è posto medialmente alle fovee → la luce proveniente da un punto della regione binoculare non cadrà mai contemporaneamente su entrambe le macchie cieche → non ci rendiamo conto della loro esistenza.

Gli assoni delle cellule gangliari vanno a confluire nel disco ottico (dove diventano mielinici) formando il **II nervo cranico**; le fibre delle emiretine nasali si incrociano a livello del **chiasma ottico** (→ vanno a emisfero controlaterale) mentre le fibre delle emiretine temporali non si incrociano e unendosi alle controlaterali nasali vanno a formare il **tratto ottico** (→ il tratto ottico di un lato porta tutte le informazioni relative al campo visivo controlaterale) che proietta a pretetto (controllo dei riflessi pupillari), collicolo superiore (ha una mappa del campo visivo controlaterale e proietta al nucleo talamico del pulvinar e da qui alla corteccia; controlla i movimenti saccadici) e corpo genicolato laterale.

Il 90% degli assoni retinici va al **corpo genicolato laterale** (da qui a V1 e poi corteccie extra striate), dove è presente una rappresentazione retinotopica della metà controlaterale del campo visivo (la fovea, che ha la maggior densità di cellule gangliari, ha la rappresentazione maggiore; il rapporto tra l'area del corpo genicolato laterale (anche per V1) e l'area della retina deputate a rappresentare 1° di campo visivo è detto **fattore di amplificazione**). Gli assoni delle cellule gangliari M e P restano separati anche nel corpo genicolato laterale (2 strati ventrali magnocellulari e 4 dorsali parvicellulari; gli strati I, IV e VI ricevono dalla retina nasale controlaterale, gli strati II, III e V dalla retina temporale ipsilaterale).

Anche i neuroni del corpo genicolato (oltre a quelli delle cellule gangliari) possono essere a centro-on o a centro-off e hanno campi recettivi circolari.

Da notare che solo il 10% delle afferenze al corpo genicolato laterale sono di origine retinica, le altre, forse, hanno la funzione di controllare il flusso delle afferenze dalla retina alla corteccia.

Le cellule P hanno elevata sensibilità al contrasto di colore e alla frequenza spaziale, le cellule M hanno elevata sensibilità al contrasto di luminanza e alla frequenza temporale → contributi diversi alla percezione visiva.

Gli assoni delle cellule gangliari M e delle cellule gangliari P prendono vie diverse disposte in parallelo: le **via M** e la **via P** partono dalla retina, fanno stazione al corpo genicolato e arrivano a V1 dove si suddividono in una via dorsale (**via del dove**; prevalenti le afferenze della via M), che raggiunge V5 (corteccia parietale posteriore; movimento), e in una via ventrale (**via del cosa**; sia afferenze della via M che P) che raggiunge V4 (corteccia inferotemporale; forma e colore); le due vie si scambiano informazioni (ndr le due vie passano anche per V2).

Danni: • taglio di un nervo ottico → il campo visivo è visto monocolarmente → cecità nella semiluna temporale del lato lesa e problemi di profondità: *amaurosi*; • problemi del chiasma ottico (es. tumore espansivo dell'ipofisi) → mancano le informazioni sulle semilune temporali: *emianopsia bitemporale*; • distruzione di un tratto ottico → perdita della vista di tutto l'emisfero visivo controlaterale: *emianopsia bilaterale omonima*; • lesione della radiazione ottica o della corteccia visiva → alterazioni incomplete o a quadrante (perché le fibre sono più diffuse): es. *quadrantopsia*.

### Corteccia visiva

La corteccia visiva primaria (V1; area 17) è sita nel lobo occipitale; il campo recettivo più rappresentato è quello della zona foveale; allontanandosi dalla fovea ↑ la convergenza → ↓ rappresentazione corticale.

In corteccia le immagini vengono invertite: ciò che è sopra viene rappresentato sotto e ciò che è rappresentato a sinistra a destra (e viceversa); queste informazioni vengono però interpretate successivamente (grazie agli altri segnali sensoriali come quelli provenienti dagli otoliti).

L'interpretazione viene fatta in parallelo: arriva il messaggio da un'area della fovea e l'informazione viene moltiplicata e studiata contemporaneamente per il colore, la direzione, la dimensione, la distanza, il movimento.

Nella percezione visiva entrano in gioco due processi sequenziali distinti: • un **processo preattenzionale** che serve come rilevatore della presenza degli oggetti (codifica in parallelo

delle proprietà elementari dello scenario visivo → analisi ascendente); • un **processo attenzionale** che seleziona e mette in rilievo le caratteristiche dei singoli oggetti (codifica seriale → analisi discendente); sistemi discendenti selezionano il campo recettivo.

Analisi della forma (analisi dei contrasti; il contrasto è l'elemento fondamentale): in corteccia esistono cellule semplici, complesse ed ipercomplesse. Le fibre del nervo ottico fanno solo dire se c'è o non c'è luce, ma centralmente c'è un'organizzazione dei campi recettivi in modo tale che si passi da sensori di punto a sensori di linea (cellule semplici); ciò è possibile perché i recettori (es. centro-on) sono disposti in serie → una linea luminosa illumina i centri di molti recettori → la **cellula semplice** sente l'attivazione di recettori disposti in linea → il segnale ora ha senso; varie cellule semplici sono in grado di codificare per varie direzioni → curve (interpretazione di linee orientate nello spazio). Le cellule semplici convergono su **cellule complesse** che risponde per un orientamento (una linea con una certa direzione) anche se il segnale è posto in diverse posizioni dello spazio (→ il segnale diventa progressivamente meno dipendente dallo spazio) → ciò permette il riconoscimento (stessa immagine in posti diversi); le cellule ipercomplesse sono in grado di interpretare gli angoli e quindi le forme. → Ogni cellula complessa presiede all'attività di un gruppo di cellule semplici; ogni cellula semplice regola l'attività di un gruppo di cellule del corpo genicolato, ognuna delle quali governa l'attività di un gruppo di cellule gangliari della retina → ad ogni livello della via afferente le proprietà dello stimolo capaci di attivare una cellula divengono sempre più specifiche.

La corteccia si differenzia per zone che interpretano: localizzazione, riconoscimento di un volto (*prosopagnosia*: incapacità di riconoscere i volti), velocità, colore, forma.

Nella corteccia visiva primaria sono presenti tre principali sistemi organizzati in senso verticale (colonne, ipercolonne e blob): in una **colonna** vengono interpretati (per una certa area del campo visivo) tutte le possibili inclinazioni della linea; ricordiamo che ad ogni emisfero arriva l'informazione di entrambi gli occhi → 2 colonne per ogni area → **ipercolonna**: l'informazione dei due occhi si confronta (nello *strabismo* l'immagine raddoppia e ciò non è tollerabile dal cervello → ↑ l'attività GABAergica di un occhio dominante che cancella l'informazione proveniente dall'occhio in posizione scorretta fino a renderlo cieco; il medico, per bloccare questo processo, chiude l'occhio strabico fino all'operazione); i **blob** sono formazioni cellulari cilindriche (strati II-III e V-VI) che rispondono selettivamente a stimoli colorati (nessuna analisi dell'orientamento).

### Visione della profondità

Un oggetto viene visto singolo anche se sulla retina di ciascun occhio si forma un'immagine separata; l'immagine viene percepita come unica in quanto in ciascun occhio, a livello retinico, esiste un punto che ha lo stesso valore spaziale di un altro punto situato nella retina dell'occhio controlaterale (punti non simmetrici dal punto di vista anatomico): **punti retinici corrispondenti** → permette la **fusione sensoriale** (processo cerebrale che consente l'unificazione delle due immagini).

L'eventuale eccitazione simultanea di elementi retinici disparati (non corrispondenti) dà luogo a *diplopia*; la presentazione a punti corrispondenti di immagini diverse per luminosità, dimensione, contorni o colore causa *confusione* o diplopia (l'apparato visivo tende a sopprimere una delle due immagini).

Tutti gli oggetti che sono contemporaneamente a fuoco sulla retina sono egualmente distanti da essa e situati su una linea curva immaginaria che prende il nome di **oroptero**; tutti i punti posti in stretta vicinanza all'oroptero (avanti o dietro) vengono visti come singoli e l'insieme di questi punti costituisce nello spazio l'**area di Panum** che è più stretta nella zona del punto di fissazione e più ampia in periferia. Di un oggetto incluso nell'area di Panum, l'occhio destro vede maggiormente la parte destra e quello sinistro la parte di sinistra → le due immagini sono lievemente dissimili e cadono su aree retiniche non perfettamente corrispondenti, ma che vengono ugualmente fuse in una sola conferendo all'oggetto

profondità → la **stereopsi** risulta dalla lieve disparità con cui sono visti gli oggetti, purché siano compresi nell'area di Panum.

Al di fuori di tale area, un oggetto posto davanti o dietro l'oroptero viene percepito doppio perché la sua immagine si forma su punti retinici disparati → interpretato nello spazio in due differenti posizioni (*diplopia fisiologica omonima*, se oggetto più lontano dell'oroptero, *crociata*, se più vicino; la diplopia fisiologica non viene comunemente avvertita, forse perché un'immagine viene soppressa o per la bassa acuità visiva di cui sono dotate le zone periferiche della retina su cui si formano tali immagini).

→ La stereopsi è la visione tridimensionale che origina dalla stimolazione simultanea di elementi retinici orizzontalmente disparati nell'ambito dell'area di Panum.

La distanza e l'angolazione con cui l'oggetto viene fissato (per distanze inferiori a 30 m) non sono perfettamente uguali nei due occhi: in condizioni normali l'immagine originata dalla fissazione di un oggetto cade a livello foveale grazie ai movimenti di vergenza; poiché gli occhi distano l'uno dall'altro  $\approx 6$  cm qualsiasi oggetto che si trovi più vicino o più lontano rispetto al punto di fissazione proietta l'immagine a una certa distanza dalla fovea. Il sistema visivo è capace di calcolare la **disparità retinica** e di assegnare un senso di maggiore o minore profondità agli oggetti dello spazio visivo → la percezione delle immagini retiniche è dotata di una leggera diversità che, nella fusione, costituisce la base della percezione della profondità. La percezione della stereopsi comincia bruscamente tra i 3-4 mesi di vita.

Il senso stereoscopico non dipende soltanto dalla visione binoculare; anche soggetti monoculari possono avere il senso della profondità (**stereopsi secondaria**; agisce anche nei soggetti binoculari quando si fissano oggetti ad una distanza superiore a 30 metri, dato che a tale distanza si assume che i raggi luminosi siano pressoché paralleli). In tal caso, molteplici sono gli elementi monoculari empirici che giocano un ruolo nel concorrere alla formulazione del giudizio della distanza relativa degli oggetti: • movimento di parallasse (la velocità di spostamento di un oggetto vicino sembra maggiore di quella di uno lontano); • prospettiva lineare; • sovrapposizione dei contorni (un oggetto che interrompe i contorni di un altro viene percepito come anteposto); • distribuzione delle luci e delle ombre; • familiarità con gli oggetti; • prospettiva aerea (l'atmosfera influenza il contrasto e il colore degli oggetti situati più lontano).

L'origine della visione stereoscopica non risiede nella retina, né nel nucleo genicolato laterale, ma si forma a livello della corteccia.

### Visione dei colori

Il colore è un fenomeno psicofisico legato alla luce (senza luce non esiste colore); la percezione dei colori è data da: composizione spettrale della luce e qualità del materiale illuminato.

Il colore è originato dalla stimolazione dell'occhio con radiazioni di **lunghezza d'onda** ( $\lambda$ ) compresa tra 380 e 760 nm.

Tutti i colori possono essere ottenuti dalla somma di rosso verde e blu (**colori primari**); questo procedimento viene detto **sintesi additiva**; quando i colori primari si uniscono a due a due formano i **colori supplementari** (magenta, ciano, giallo), se si uniscono tutti si ottiene il bianco.

Avendo noi una sola sorgente di luce bisogna ricorrere alla **sintesi sottrattiva**: una caratteristica della materia è quella di assorbire in maniera selettiva solo alcune lunghezze d'onda della luce e di rifletterne le altre → il colore del pigmento è determinato dalle radiazioni sottratte alla luce bianca (se tutte sottratte si ha nero).

Il colore presenta tre attributi: • luminosità (effetto globale esercitato da un oggetto su tutti e tre i tipi di coni); • tinta (diversità con cui gli oggetti attivano i coni); • saturazione (grado di diluizione di ciascuna tinta col giglio e dipende da quanto i tre tipi di coni vengono stimolati).

I colori vengono visti grazie ad un meccanismo di **opponenza cromatica** (teoria formulata da Hering) dal momento che i singoli coni non sono in grado di trasmettere informazioni relative alla  $\lambda$  degli stimoli luminosi (è possibile una stimolazione massima di un singolo cono sia usando uno stimolo di  $\lambda$  specifica per il recettore, sia aumentando l'intensità di uno stimolo con  $\lambda$  diversa). Secondo questa teoria i tre colori primari si distribuirebbero in tre coppie di colori mutuamente antagoniste: rosso-verde, giallo-blu e bianco-nero. Questa teoria fu sviluppata dopo la scoperta che il rosso e il verde sono colori filogeneticamente più nuovi (il *daltonismo* colpisce queste due tonalità) → prima esisteva solo l'opponenza tra giallo e blu.

La formazione della prima opposizione cromatica (prima fusione) avviene a livello retinico dove viene percepito il rosso in opposizione al verde tramite un meccanismo di cellule (P) a centro-on e a centro-off (R+/V-; R-/V+; V+/R-; V-/R+); l'esistenza di questa opposizione cromatica è dimostrata da due cose: • non esistono sfumature verdi-rossastre o rosse-verdastre → rosso e verde non possono convivere (esiste o uno o l'altro); • un oggetto grigio su uno sfondo rosso acquista una sfumatura di verde e viceversa → fenomeno del contrasto cromatico simultaneo a livello dei margini di una sagoma.

La seconda fusione avviene a livello del corpo genicolato laterale dove il verde e il rosso si fondono a formare il giallo che si pone in contrasto con il blu. Sebbene i coni che percepiscono il blu siano presenti già a livello della retina lì non presentano opposizione; a livello del corpo genicolato, invece, si forma opposizione giallo-blu percepita grazie a cellule a centro-on e a centro-off (B+/G-; B-/G+; G+/R-; G-/R+).

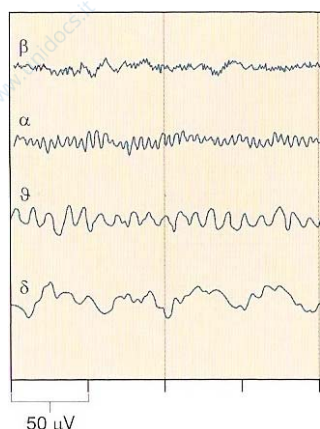
La terza fusione si ha con la sommatoria di tutti e tre i coni che dà il bianco; l'assenza di sommatoria dà il nero.

Il meccanismo di opposizione cromatica dà la capacità di percepire tutte le variazioni cromatiche.

I colori sono rilevati soprattutto nella foveola (centro della fovea) e a livello corticale sono analizzati dai blob.

## Elettroencefalogramma (EEG)

I fenomeni bioelettrici della corteccia cerebrale generano oscillazioni di potenziale elettrico registrabili mediante elettrodi applicati al cuoio capelluto (EEG; → anche a campi magnetici: MEG).

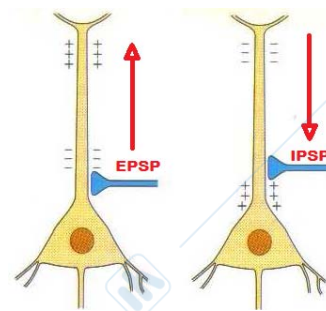


Nell'EEG normale si distinguono quattro ritmi definiti in base alla frequenza (in ordine crescente di sincronizzazione): • **ritmo β**: frequenza > 13 Hz e ampiezza = 5 μV; • **ritmo α**: frequenza = 8-13 Hz e ampiezza variabile tra 5-100 μV (generalmente minore di 50 μV); • **ritmo θ**: frequenza tra 4-7 Hz e ampiezza > di α; • **ritmo δ**: frequenza < 4 Hz e ampiezza > θ (fino a 200 μV).

C'è correlazione tra attività elettroencefalografica e stati comportamentali (variazioni dell'attenzione/vigilanza): un soggetto rilassato, steso su un lettino a occhi chiusi presenta ritmo α (onde α di ampiezza diversa a seconda delle regioni: maggiore nella regione occipitale); se allo stesso soggetto si chiede di eseguire un compito mentale compaiono onde β (↑ frequenza e ↓ ampiezza): questa **reazione d'arresto** (scomparsa del ritmo α) è dovuta ad una **desincronizzazione** (in realtà sincronizzazione a frequenze maggiori) dell'attività dei neuroni (fase di **attivazione**) che durante la veglia rilassata sono sincronizzati. Le onde θ si registrano nel passaggio tra la veglia e il sonno e in alcune fasi del sonno, le onde δ sono caratteristiche di specifiche fasi del sonno.

Le onde registrate dagli elettrodi sono generate dalla corteccia cerebrale e riflettono le risposte postsinaptiche evocate in maniera sincrona in un gruppo di neuroni piramidali, che sono i

neuroni più presenti in corteccia e sono caratterizzati dalla presenza di dendriti apicali che ascendono verso la superficie piaie. I dendriti apicali ricevono numerose afferenze eccitatorie (EPSP) ed inibitorie (IPSP); ogni EPSP genera una corrente depolarizzante che entra nel dendrite nel punto di generazione dell'EPSP (negatività esterna), fluisce nel dendrite ed esce in un altro punto (positività esterna) → si crea un dipolo; se l'EPSP è generato nelle porzioni prossimali del dendrite (es. afferenze talamo-corticali) → polo positivo verso il recettore → l'elettrodo



legge una deflessione negativa (se generato in porzioni distali, es. afferenze cortico-corticali → onda positiva); se l'IPSP è generato nelle porzioni prossimali del dendrite (es. cellule a canestro) → onda negativa → dipoli con stesse caratteristiche elettriche possono essere generati da fenomeni opposti. Le onde che registriamo rappresentano la media di un gran numero di dipoli vicini (→ si registra l'attività delle cellule piramidali perché più numerose e perché presentano un'organizzazione geometrica che permette la sommazione dei dipoli) → si registrano potenziali sinaptici (→ non pda) sincroni e con orientamento spaziale omogeneo.

Il neurone piramidale riceve molti input; se gli input arrivano ad intervalli regolari → sincronizzazione (l'attività dell'EEG sarà ampia). La sincronizzazione dei ritmi dell'EEG può essere dovuta ad un pacemaker (talamico) o al comportamento collettivo dei neuroni coinvolti. I **potenziali evocati** sono variazioni dell'attività elettrica (in particolare delle onde lente) della corteccia in risposta a stimolazione degli organi di senso (o qualche parte di una via sensoriale); differiscono dall'attività lenta spontanea perché si manifestano in stretta relazione temporale con la somministrazione dello stimolo e perché sono localizzati in regioni ristrette della corteccia.

La registrazione elettroencefalografica utilizza normalmente 21 elettrodi posizionati secondo uno schema standard (Sistema Internazionale 10-20: basato sulla misurazione di quattro punti di riferimento sul cranio; gli elettrodi vengono posizionati al 10-20% della distanza totale tra due dei punti di riferimento).

A ogni canale (16-18) dell'apparecchio vengono connessi due elettrodi che costituiscono una derivazione; due metodi di registrazione: • a riferimento comune: possono essere unipolari (ogni canale registra la differenza di potenziale tra un elettrodo posto sul cranio e uno di riferimento (orecchio, mento o naso)) o a riferimento medio (ogni canale registra la differenza di potenziale tra un elettrodo posto sul cranio e la media dei potenziali di tutti gli altri elettrodi); • bipolari: ogni canale registra la differenza di potenziale tra due elettrodi.

Lo studio dell'attività cerebrale si effettua anche con altre metodiche: tomografia ad emissione di positroni (PET), risonanza magnetica nucleare funzionale (f-RMN), elettromagnetogramma (MEG).

## Sonno

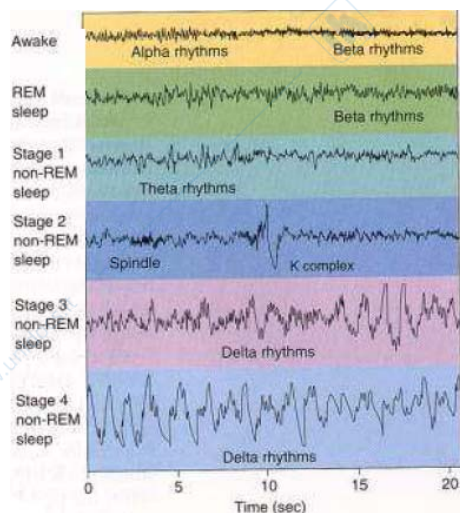
Il sonno è una funzione biologica basilare, presente in tutti gli esseri viventi in forma più o meno evoluta, la cui caratteristica principale è la riduzione reversibile della soglia di risposta a stimoli esterni; senza sonno si morirebbe.

Deprivazione di sonno: nell'esperimento di Patrick e Gilbert (1896) tre soggetti non dormono per 90 ore → sonnolenza vincibile solo con stimoli forti, illusioni visive, ↓ tempi di reazione e memoria, ↓ forza muscolare, ↑ acutezza visiva, presenza di micro sonni, recupero rapido.

**Polisonnografia:** si monitorizzano simultaneamente EEG (attività cerebrale), ECG (attività cardiaca), EMG (tono muscolare) e EOG (movimenti oculari; la retina è elettricamente negativa rispetto alla cornea → dipolo).

Il tracciato EEG della veglia presenta attività a basso voltaggio ed alta frequenza espressione del fatto che la maggior parte dei neuroni della corteccia cerebrale è tonicamente depolarizzata e vicina alla soglia di scarica del pda → attività spontanea variabile ed irregolare.

**Sonno non-REM (NREM):** costituisce circa il 75% del tempo totale di sonno e sulla base dell'EEG è suddiviso in 4 fasi: • stadio I: riduzione delle onde  $\alpha$  a valori inferiori al 50% rispetto alla veglia e presenza di onde  $\theta$ ; ↓ movimenti oculari e tono muscolare; i microsonni



sono episodi di stadio I; • stadio II: onde  $\theta$  e  $\delta$ ; comparsa di **complessi K** (ampia onda acuta negativa seguita da un'onda lenta positiva) e **fusi del sonno** (oscillazioni di ampiezza crescente e decrescente con frequenza di 12-14 Hz); ↓ movimenti oculari e tono muscolare e ↑ soglia per il risveglio; • stadi III e IV ("sonno profondo"): onde lente ( $\delta$ ); ↑ soglia per il risveglio.

Il tracciato EEG durante il sonno NREM è caratterizzato dalla presenza di fusi del sonno, complessi K e onde lente: all'addormentamento, nella corteccia cerebrale e nel talamo ↓ la liberazione di ACh e altri neurotrasmettitori provenienti da centri sottocorticali → apertura di canali del  $K^+$  (di tipo leakage) sulla membrana dei neuroni talamici e corticali → esce  $K^+$  → potenziale di membrana a livelli più iperpolarizzati,

inducendo una serie di correnti ioniche intrinseche, che inducono un'oscillazione lenta del potenziale della durata di  $\approx 1$  secondo (rare nello stadio I e aumentano progressivamente → riflettono la profondità del sonno NREM). L'oscillazione lenta è composta di due fasi consecutive: • down-state: iperpolarizzazione dei neuroni corticali di alcune centinaia di millisecondi che appare nel tracciato come un'onda negativa di grande ampiezza; si associa all'assenza completa di attività sinaptica nelle reti neuronali corticali; • up-state: fase di depolarizzazione durante la quale i neuroni scaricano a  $\approx 40$  Hz per meno di un secondo.

I complessi K sono singole oscillazioni lente che spiccano nello stadio II perché infrequenti; i fusi del sonno avvengono durante l'up-state.

**Sonno REM** (comparsa di movimenti rapidi degli occhi): costituisce circa il 25% del tempo totale di sonno e sulla base dell'EEG (simile a fase di veglia: "sonno paradossale") è suddiviso in 2 stadi (tonico, in cui c'è profonda atonia dei muscoli antigravitazionali, e fasico, che presenta scosse muscolari rapide) caratterizzati da onde a basso voltaggio e alta frequenza frammiste a onde  $\theta$ ; ↑ soglia per il risveglio.

Il tracciato EEG durante il sonno REM torna ad essere attivato come quello della veglia: depolarizzazione tonica dei neuroni corticali dovuta alla chiusura dei canali del  $K^+$  di tipo leakage legata al fatto che la liberazione di ACh torna ad essere elevata.

Il ciclo di sonno NREM-REM dura 90-110 minuti e si ripete 4-6 volte in una notte; il pattern di sonno varia considerevolmente durante la vita (adulto: 5% stadio I, 50% stadio II, 20-25% stadi III e IV e 20-25% REM).

Il progressivo aumento della soglia di risposta agli stimoli nel sonno NREM si deve soprattutto alla chiusura del cosiddetto "cancello talamico": ↓ ACh (vd sopra) → iperpolarizzazione dei neuroni talamocorticali → blocco parziale degli stimoli sensoriali; un ulteriore meccanismo di blocco è dovuto all'oscillazione lenta del potenziale di membrana: per centinaia di millisecondi i neuroni corticali sono fortemente iperpolarizzati → improbabile che raggiungano la soglia anche se uno stimolo supera il cancello talamico. Durante il sonno REM il cancello talamico è aperto e i neuroni corticali sono tonicamente depolarizzati, ma l'attenzione è rivolta all'attività intrinseca del cervello anziché agli stimoli esterni.

Sembra che la maggior parte dei sogni si verifichi al risveglio dal sonno REM (sogni carichi di emotività) e la restante al risveglio dal sonno NREM (sogni più realistici); forse il sonno

REM e il sogno servono alla cancellazione e/o consolidamento delle informazioni in memoria (teoria del consolidamento della memoria); inoltre si ipotizza un ruolo del sonno nel recupero cerebrale (ripristinamento di metaboliti) e nell'omeostasi sinaptica.

Modificazioni molecolari: durante la veglia ↑ l'espressione di geni che codificano proteine che aiutano il cervello a far fronte a maggiori richieste energetiche, all'attività sinaptica eccitatoria, all'aumento di stress cellulare e proteine che favoriscono il potenziamento a lungo termine dell'efficacia sinaptica; i geni maggiormente espressi durante il sonno sono coinvolti nel consolidamento delle sinapsi (dopo che sono state potenziate) o nella depressione dell'attività sinaptica, nella sintesi proteica, nel mantenimento delle membrane cellulari e nel movimento degli organuli intracellulari.

Centri che regolano il sonno e la veglia: • il **sistema reticolare attivante (RAS)**: liberazione tonica e diffusa di neurotrasmettitori (nuclei tegmentali → **ACh** → con proiezioni talamiche al talamo, con proiezioni extratalamiche a prosencefalo basale (ACh), ipotalamo (**His**), neuroni sparsi (**glutammato**) → corteccia; locus ceruleus → **noradrenalina** → ruolo nel controllo dell'espressione genica; nucleo del rafe → serotonina; sostanza nera e nuclei tegmentali → dopamina) → mantengono depolarizzato il talamo e quindi la corteccia → blocco dei canali del  $K^+$  delle membrane cellulari dei neuroni corticali e talamici → stato tonico di depolarizzazione (→ pronti a scaricare); • il **sistema ipotalamico del sonno (HSS)**: durante il sonno neuroni ipotalamici liberano GABA → inibizione dei gruppi neuronali che costituiscono il RAS; • il **sistema generatore del sonno REM**: è costituito dai neuroni colinergici dei nuclei tegmentali → come RAS, ma nel sonno REM i sistemi noradrenergico e serotoninergico sono inibiti; • il **nucleo soprachiasmatico (SCN)** dell'ipotalamo coordina nelle 24 ore il ciclo sonno-veglia (ritmo circadiano): attiva RAS e inibisce HSS durante la fase di luce e viceversa durante la notte; ogni neurone del SCN è un pacemaker (fluttuazione delle proteine Period e Timeless), ma i segnali inviati sono coerenti perché l'attività di tali pacemaker è sincronizzata.

Nella regolazione del sonno si possono distinguere tre fattori principali: • il **fattore di vigilanza** consente di essere svegli e pronti a reagire in caso di emergenza (attivazione transitoria del RAS); • il **fattore circadiano** fa sì che il sonno abbia luogo nella fase della giornata evolutivamente più adatta (notte perché l'uomo dipende dal sistema visivo); • il **fattore omeostatico** riflette il fatto che la tendenza ad addormentarsi aumenta in relazione a quanto si è rimasti svegli.

## Funzioni superiori

### Plasticità cerebrale

È la capacità dei circuiti neuronali di essere continuamente rimodellati → consente al cervello di adattarsi ai cambiamenti dell'ambiente.

Fin dalle prime fasi della vita embrionale le cellule interagiscono con l'ambiente extracellulare per indirizzare la formazione delle varie aree cerebrali e delle loro connessioni. Prima della nascita un codice molecolare regola lo sviluppo del cervello tramite il succedersi di processi progressivi (replicazione, migrazione, differenziamento, sinaptogenesi) e regressivi (apoptosi). L'attività neuronale di tipo spontaneo e indipendente da stimoli esterni compare durante l'ultimo periodo di sviluppo prima della nascita e appare coinvolta nella formazione delle connessioni tra le aree cerebrali.

La formazione di numerose aree cerebrali, compresi i moduli anatomofunzionali chiamati colonne (neuroni funzionalmente omologhi), si sviluppa prima della nascita sotto il controllo di un codice molecolare. Dopo la nascita e durante il primo periodo di vita postnatale la maturazione cerebrale procede sotto l'influsso dell'ambiente esterno: la plasticità di grado elevato che caratterizza questa epoca della vita dipende dall'attività neuronale (utilizzo dei

circuiti). Nelle aree corticali visive, somatosensoriali e acustiche emergono le mappe corticali che contengono la rappresentazione spaziale dei recettori periferici; l'elevato grado di plasticità comporta la maturazione delle mappe corticali sotto il diretto controllo dell'attività neuronale evocata da stimoli esterni.

Le differenti aree cerebrali continuano a essere plastiche anche durante la vita adulta in condizioni sia normali sia patologiche. Anche le mappe corticali possono andare incontro a cambiamenti dipendenti dall'attività neuronale evocata da stimoli ambientali con meccanismi simili a quelli utilizzati durante lo sviluppo.

### Apprendimento e memoria

L'apprendimento e la memoria non sono altro che manifestazioni della plasticità neuronale; l'apprendimento è il processo attraverso il quale un organismo acquisisce nuove informazioni o conoscenze, la memoria è la ritenzione di queste informazioni in modo che possano essere successivamente utilizzate → il comportamento futuro risulta più adatto all'ambiente.

La memoria si divide in memoria a breve e lungo termine o, basandosi sul tipo di conoscenze acquisite, in memoria non dichiarativa e dichiarativa.

- Per **memoria a breve termine** si intende un sistema che trattiene l'informazione temporaneamente, in attesa che venga trasferita in un magazzino a lungo termine dove possa diventare più stabile; è di breve durata perché indipendente dalla sintesi proteica.

- La **memoria a lungo termine** risulta essere dipendente da forme di plasticità sinaptica durature che necessitano, per instaurarsi, di cambiamenti dell'espressione genica e della sintesi di proteine necessarie a modificazioni strutturali, morfologiche e di lunga durata dei contatti sinaptici.

- La **memoria non dichiarativa (procedurale o implicita)** implica un processo attraverso cui la formazione del contenuto mnemonico e il suo recupero non dipendono da processi cognitivi consci (paragoni, valutazioni, inferenze), ma si produce lentamente tramite ripetizioni.

Si distinguono: • apprendimento non associativo: con l'**assuefazione** il soggetto impara a ignorare uno stimolo innocuo (↓ ampiezza e probabilità di una risposta); mediante la **sensibilizzazione** impara invece a prestare attenzione a uno stimolo innocuo in quanto può essere accompagnato da uno stimolo dannoso; • apprendimento associativo: mediante questa modalità di apprendimento il soggetto coglie la relazione che intercorre tra due eventi; nel **condizionamento classico** l'associazione si instaura tra due stimoli (lo stimolo condizionale riesce a generare una risposta condizionata dopo essere stato associato più volte allo stimolo incondizionato), nel **condizionamento operante** l'associazione si instaura tra il proprio comportamento e ciò che ne consegue.

- La **memoria dichiarativa** dipende da un'analisi cognitiva per l'acquisizione e il richiamo del contenuto mnesico e si basa su processi cognitivi come valutazioni, paragoni e inferenze (si può formare anche dopo una singola esperienza); si divide in memoria di tipo episodico (fa riferimento a contenuto autobiografico) e memoria semantica (include concetti e vocabolario e non ha contesto temporale).

Le regioni cerebrali critiche per la generazione di nuove memorie dichiarative sono: il lobo temporale mediale (ippocampo), il talamo mediale, i corpi mammillari (diencefalo mediale) e il proencefalo basale (ndr circuito di Papez: giro del cingolo → formazione dell'ippocampo → corpo mammillare → nuclei talamici inferiori → giro del cingolo). L'ippocampo ha un ruolo fondamentale nell'orientamento spaziale, non perché sia una memoria dello spazio, ma uno spazio di memoria: ogni informazione di un certo episodio viene elaborata dalle specifiche aree di corteccia dedicate ognuna delle quali proietta alle regioni paraippocampali che le inviano all'ippocampo che pone in relazione i vari elementi dell'episodio; l'ippocampo ha una capacità temporale d'immagazzinamento limitata → il risultato dell'elaborazione viene rinviato alle cortecce paraippocampali che smistano alle varie cortecce associative dove viene conservato.

### Dominanza emisferica e corpo calloso

Le diverse funzioni superiori hanno una base asimmetrica (specializzazione emisferica) e particolare importanza ha la struttura che li connette, cioè il corpo calloso, la cui attività permette l'unificazione funzionale tra i due lati del cervello (**teoria della complementarità supplementare**: l'area di un lato aggiunge a quella dell'altro un supplemento di informazioni diverse e tali da renderla complementare).

I primi studi sulla lateralizzazione del linguaggio hanno portato al concetto di dominanza assoluta dell'emisfero sinistro sul destro, che è stato poi modificato nel senso di una dominanza relativa alle diverse funzioni, in particolare grazie allo studio di pazienti sottoposti a sezione del corpo calloso (**split-brain**).

**Asimmetrie strutturali**: • macroscopiche: riguardano il planum temporale (all'interno della scissura di Silvio e più netta nei destrimani; area legata alla comprensione del linguaggio) e la torsione antioraria (polo frontale di destra sporge un po' in avanti e quello occipitale di sinistra indietro); • microscopiche: a livello del planum temporale c'è una "zona di transizione temporoparietale" che presenta arborizzazioni dendritiche più estese e colonne più grandi e meglio definite a sinistra piuttosto che nelle aree omologhe di destra; • a livello molecolare: maggior concentrazione di dopamina a sinistra (→ programmazione motoria complessa e linguaggio) e noradrenalina a destra (→ arousal).

**Asimmetrie funzionali**: sono state studiate in pazienti affetti da lesioni unilaterali del cervello (principio della doppia dissociazione: un danno nello stesso punto dei due emisferi dà sintomi diversi); per danni all'emisfero sinistro sono state descritte *afasia* e *aprassia* (incapacità bilaterale ad eseguire gesti senza difetti motori; *ideomotoria* se impossibilità sia su comando che su imitazione, *ideativa* se legata all'uso o vista di un oggetto), per danni all'emisfero destro *neglect* (è un'agnosia spaziale unilaterale: si ignorano gli oggetti che stanno nella metà sinistra dello spazio; si può associare ad *anosognosia*, *emisomatoagnosia* ed *emianopsia*).

Per tutte le interazioni tra le due metà del cervello è cruciale l'integrità delle formazioni commissurali interemisferiche; la principale è il **corpo calloso** (fondamentale è lo **splenio**), enorme tratto di sostanza bianca che permette connessioni omotopiche ed eterotopiche (tra aree diverse, ma legate da una certa omogeneità funzionale); i collegamenti sono più fitti tra le aree associative che tra le aree primarie; altre formazioni commissurali sono la commessura anteriore, la commessura dell'ippocampo e il tronco encefalo.

Se il corpo calloso è intatto, le informazioni degli organi di senso, inizialmente dirette ad un emisfero cerebrale, vengono messe a disposizione dell'altro emisfero in pochi millisecondi; altrimenti l'integrazione richiede tempi più lunghi (l'informazione deve percorrere vie più lunghe) o diventa impossibile.

In caso di sezione del corpo calloso (es. *epilessia* resistente ai farmaci) → split-brain → • *anomia* e *alesia dell'emicampo sinistro*: i soggetti non sono in grado di denominare oggetti o leggere parole presentati tachistosopicamente nella metà sinistra del loro campo visivo; gli stimoli presentati in un emicampo visivo non vengono riconosciuti quando presentati all'altro e perdita dell'equivalenza percettiva (non si sa se due figure presentate simultaneamente nei due campi siano uguali); • *anomia tattile*: non si sa denominare oggetti che si palpano con la mano sinistra; • *aprassia callosale della mano sinistra*: l'emisfero destro non può comprendere ordini e quindi tradurli in atti motori (rispetto all'aprassia classica questa è monolaterale). Ciò non significa che l'emisfero destro non abbia coscienza (comprende le richieste dell'esaminatore, ma non sa produrre risposte verbali) e sono state messe in evidenza abilità visuospatiali.

Asimmetrie in soggetti normali (ricordando che la simmetria tra le presentazioni dei due emisferi per le funzioni percettive basilari è la regola e non l'eccezione): • sistema visivo: vantaggio dell'emisfero sinistro in compiti visuoverbali (anche riconoscimento parole) e del destro in compiti visuospatiali (anche punti, linee e volti); i caratteri generali di un volto sono

presentati ad entrambi gli emisferi, il nome al sinistro e la familiarità al destro; • sistema uditivo: sebbene nel sistema uditivo ciascun orecchio invia proiezioni sia dirette che crociate, mediante stimolazione dicotica (si mettono in competizione due stimoli presentati contemporaneamente alle due orecchie) si rileva un vantaggio dell'orecchio destro per gli stimoli verbali (parole → emisfero sinistro) e dell'orecchio sinistro per gli stimoli non verbali (musica → emisfero destro); • sistema somatosensoriale: mediante stimolazione dicaptica si osserva un vantaggio della mano destra (→ emisfero sinistro) nell'identificare lettere e sinistra (→ emisfero destro) nell'identificare forme geometriche.

→ Emisfero sinistro: analitico e sequenziale (stile di elaborazione dell'informazione), categoriale e frequenze spaziali alte (modo in cui l'informazione è rappresentata); emisfero destro: olistico e in parallelo, in coordinate e frequenze spaziali basse.

**Ipotesi di Corballis** (per spiegare le asimmetrie): postulata la presenza nell'emisfero sinistro di un dispositivo che, a partire da un piccolo vocabolario di unità primitive, genera rappresentazioni complesse → messo a disposizione del controllo motorio della mano destra (che compie anche gesti comunicativi) quando l'uomo ha liberato le mani dall'attività locomotoria → comparsa della comunicazione verbale che sfrutta i substrati nervosi già sviluppati nell'emisfero sinistro (liberazione della mano destra dai compiti comunicativi). Tale ipotesi è avvalorata dal fatto che il corrispettivo dell'area di Broca è nella scimmia in rapporto ai gesti della mano.

### Emozioni

Sono risposte a vari tipi di stimoli caratterizzate sia da manifestazioni esterne che da un'esperienza interna; hanno latenza e durata relativamente brevi e si differenziano dalle sensazioni e dalla percezione di un oggetto poiché vi è associata una qualità affettiva e perché l'organismo tende ad agire avvicinandosi o allontanandosi dallo stimolo. La componente motoria delle emozioni serve a predisporre l'organismo all'azione e segnalare lo stato interno ad altri individui.

Un indice globale di intensità affettiva è l'arousal, un indice quantitativo generico di attivazione emotiva, che può variare da un livello minimo (stato di apatia) a un livello massimo.

Una classificazione delle emozioni è difficile: ci si può basare su scale continue (arousal, piacevolezza/spiacevolezza, avvicinamento/allontanamento) o su stati discreti (in base alle espressioni facciali: disgusto, paura, gioia, sorpresa, tristezza, rabbia, neutro).

Molti parametri fisiologici (parametri cardiovascolari, respiratori, muscolari...) sono correlati agli stati emotivi.

Dato che gli stati affettivi sono spesso integrati in processi cognitivi, risulta difficile definire strutture corticali e sottocorticali specificamente associate agli stati affettivi, ma sono sicuramente importanti l'ipotalamo, la regione ventromediale e orbito frontale della corteccia prefrontale, l'amigdala, la regione anteriore della corteccia cingolata e l'insula.

### Coscienza

La coscienza è tutto ciò di cui si ha esperienza; il fatto che esistano i sogni indica come la coscienza del mondo esterno e di se stessi, reale o immaginaria, origini dall'attività di alcune parti del cervello (ruolo fondamentale del sistema talamocorticale).

I problemi fondamentali connessi con lo studio della coscienza sono: determinare il livello (o quantità) di coscienza e determinare il tipo (o qualità) di coscienza.

Secondo la **teoria dell'informazione integrata** un sistema fisico è cosciente nella misura in cui è in grado di integrare informazioni; le proprietà fondamentali della coscienza sono: • la **ricchezza d'informazione** (es. se c'è chiaro → un fotodiodo lo recepisce perché esclude scuro, l'individuo perché esclude un numero enorme di alternative) e • l'**integrazione** (es. la macchina fotografica ha numerosissimi fotodiodi indipendenti, ma se il sensore venisse

tagliato in parti il funzionamento non cambierebbe; se le cellule del cervello venissero disconnesse le une dalle altre la coscienza scomparirebbe) → secondo la teoria, la coscienza presuppone un sistema che abbia a disposizione un enorme repertorio di stati diversi, ma che sia nel contempo integrato.

La teoria dell'informazione integrata introduce la misura  $\Phi$  (la barra verticale indica l'informazione e il cerchio l'integrazione), espressa in bit, che indica la quantità di informazione che un sistema è capace di integrare.

La coscienza dipende strettamente dal funzionamento del **sistema talamocorticale**, la cui architettura delle connessioni e la presenza di aree specializzate (e in queste di neuroni specializzati) permette di integrare grandi quantità di informazione (→ lesioni portano a *coma*: il paziente giace ad occhi chiusi, in uno stato di immobilità, non risponde agli stimoli e non può essere risvegliato).

L'architettura delle altre strutture nervose non permette di raggiungere valori elevati di informazione integrata; • il cervelletto è costituito da circuiti in parallelo: i moduli stereotipati, che comunicano scarsamente l'uno con l'altro, sono disegnati per lavorare indipendentemente e velocemente su piccoli blocchi d'informazione → efficace e veloce dal punto di vista computazionale, a discapito della capacità di integrare informazione; • i sistemi attivanti (sostanza reticolare) non contribuiscono all'esperienza cosciente (non integra), ma, agendo da interruttore, influenza lo stato globale del sistema talamocorticale e quindi la coscienza; • le vie sensoriali (es. cecità) e le vie motorie (es. sindrome locked-in) non contribuiscono direttamente all'esperienza cosciente perché sono organizzate sostanzialmente in parallelo; • i nuclei della base sono inseriti in numerosi circuiti in parallelo che rimangono però informazionalmente isolati tra loro (probabile che tali circuiti si vengano a formare quando vengono apprese nuove sequenze motorie o cognitive → quando si è appreso si è meno consapevoli).

Quando viene sezionato il corpo calloso (split brain) anche la coscienza si divide; tuttavia, essendovi grande ridondanza tra i due emisferi, la loro capacità di integrare informazione non varia troppo rispetto a quella del sistema intero.

Registrazioni EEG e MEG hanno evidenziato fenomeni elettrici che si correlano con la presenza di percezione cosciente: aumento transitorio della sincronizzazione tra le oscillazioni registrate in aree lontane tra loro (indica che varie parti stanno interagendo); coinvolge ritmi di 30-80 Hz e si instaura  $\approx 120$  ms dopo la presentazione dello stimolo percepito (tempo di attivazione dei circuiti) → attività più intensa, estesa e sincrona.

Durante il sonno profondo (stessa frequenza media della veglia), per via delle onde lente (bistabilità: oscillazione brusca tra due stati di equilibrio; in questo caso depolarizzazione e iperpolarizzazione), il vasto repertorio a disposizione durante la veglia si riduce (→  $\downarrow \Phi$ ) → non c'è coscienza: la risposta ad un'attivazione corticale locale è immediatamente troncata da un periodo di iperpolarizzazione localizzata che impedisce la trasmissione del segnale ad aree distanti → si perde la capacità di comunicare efficacemente.

Durante il sonno REM i neuroni colinergici del tronco encefalo riprendono a scaricare →  $\downarrow$  correnti di  $K^+$  →  $\downarrow$  bistabilità.

I tempi della coscienza, rilevati sperimentalmente, coincidono con i tempi che risultano teoricamente necessari all'integrazione nervosa dell'informazione (ritardi sinaptici).

La quantità della coscienza è data dalla capacità di un sistema di integrare informazione, la qualità della coscienza è dovuta al tipo di relazioni informazionali che legano gli elementi di un complesso (determinato da anatomia).

### Linguaggio

Il linguaggio è un sistema di comunicazione tra individui della stessa specie, ma anche il mezzo che ognuno usa correntemente per parlare con se stesso (linguaggio interno).

La produzione del linguaggio orale richiede due processi concomitanti: l'emissione della voce (fonazione) e l'articolazione dei fonemi (oggetto di studio della fonetica).

**Fonazione:** l'emissione della voce è prodotta dall'energia dell'aria emessa nel corso di un'espiazione che fa vibrare le corde vocali (tese tra la cartilagine tiroide e ciascuna delle due cartilagini aritenoidi della laringe) che definiscono una fessura (glottide); durante la respirazione normale la glottide è mantenuta aperta dalla contrazione dei muscoli cricoaritenoidi posteriori; durante la fonazione, l'ampiezza della glottide è ridotta e viene regolata dalla contrazione dei muscoli cricoaritenoidi laterali → la pressione intratoracica, incontrando un ostacolo aumenta fino a divaricare le corde → ↑ la velocità del flusso d'aria → ↓ pressione (Bernoulli) → la glottide si richiude.

La frequenza fondamentale (o altezza; frequenza con cui la glottide si apre e si richiude) del suono emesso dipende dal grado di rigidità e dalle dimensioni delle corde vocali; l'intensità (o volume) del suono emesso è controllata per mezzo della pressione subglottidea che può variare tra 4 e 20 cmH<sub>2</sub>O in relazione alla forza esercitata dai muscoli espiratori.

**Fonetica:** l'articolazione dei suoni del linguaggio (fonemi) avviene durante il transito dell'aria emessa dalla glottide nell'apparato di risonanza formato da faringe, bocca e naso (cavità ad ampiezza variabile anche grazie a lingua e velo palatino).

Le vocali sono suoni periodici in cui ogni armonica è un multiplo della fondamentale; le consonanti sono dei suoni aperiodici (rumori).

I fonemi vengono prodotti perché porzioni diverse del tratto vocale (possono cambiare conformazione grazie a mandibola, lingua, velo palatino e labbra) entrano in risonanza con alcune frequenze emesse dalla glottide, dette formanti, che vengono rinforzate in intensità.

I muscoli del tratto vocale sono innervati da tutti i nervi cranici motori (tranne gli oculomotori).

Nel linguaggio si distinguono tre principali livelli: un livello fonologico (discriminazione dei fonemi per la funzione che hanno in uno specifico sistema di comunicazione), un livello semantico (riguarda l'insieme delle conoscenze legate al significato delle parole) e un livello morfosintattico (regole in base alle quali le parole si combinano tra loro in una lingua).

Il fatto che esistano degli aspetti universali del linguaggio, che corrispondono a caratteristiche comuni dei sistemi cognitivi umani, rinforzano l'idea di una probabile base genetica.

**Organizzazione nervosa:** una volta gli studi erano solo lesionali, ora si sono aggiunti studi di neuroimaging (PET e f-RMN) che permettono anche lo studio di soggetti sani; grazie a queste tecniche abbiamo capito che il linguaggio umano dipende dall'integrità morfofunzionale di una vasta estensione di corteccia situata nella parte laterale degli emisferi cerebrali attorno alla scissura di Silvio (area di Broca (aree 44 e 45), giri angolare e sopramarginale (39 e 40) e area di Wernicke (22)) e di strutture sottocorticali della sostanza bianca.

- Livello fonologico: il riconoscimento dei fonemi avviene nelle aree temporali superiori quando l'ascolto è passivo, cioè non si deve compiere nessuna operazione sulle parole (in questi casi l'attivazione è bilaterale), mentre in compiti controllati in modo conscio si ha attivazione delle aree frontali e parietali inferiori del solo emisfero sinistro.

- Livello semantico: il cervello immagazzina le informazioni semantiche secondo criteri categoriali (es. vivente/non vivente) e le regioni attivate risultano vicine a quelle che hanno associazioni sensoriali o motorie con la categoria; le informazioni semantiche sembrano essere depositate nella parte inferiore del lobo temporale e in quella inferiore della corteccia frontale.

- Livello morfosintattico: è difficilmente scindibile da quello semantico, ma si ha comunque un ruolo preminente dell'area di Broca.

Altre aree coinvolte nel linguaggio sono le aree in prossimità di quelle visive per il linguaggio scritto, quelle vicine alle aree implicate nei movimenti della mano per il linguaggio dei segni, i nuclei della base (depositari di memorie procedurali per funzioni motorie) e talamo.

Il linguaggio rappresenta l'aspetto saliente della lateralizzazione emisferica peculiare dell'uomo: nella maggioranza dei soggetti destrimani e nel 70% dei mancini l'emisfero

dominante per il linguaggio è il sinistro (nel 15% dei casi entrambi gli emisferi contribuiscono). C'è attivazione dell'emisfero destro in compiti che implicano aspetti particolari della comunicazione verbale quali aspetti emozionali (prosodia), contestuali (es. ricerca di una parola per completare la frase) o connotativi (es. ricerca dell'aspetto metaforico di una frase); le regioni prevalentemente attivate nell'emisfero destro si raggruppano attorno all'area 45 (corrispondente all'area di Broca), in compiti che richiedono un giudizio e una risposta attiva, e all'area 22 (corrispondente all'area di Wernicke), in compiti in cui è più importante l'analisi sensoriale.

**Sviluppo del linguaggio:** nell'area di Broca sono stati individuati neuroni (**neuroni mirror**) che si attivano durante l'immaginazione del movimento, l'osservazione e l'imitazione del movimento altrui. Si è ipotizzato che il sistema dei neuroni mirror possa essere alla base di processi di enorme portata cognitiva, come la comprensione del linguaggio e dei processi mentali altrui; infatti la capacità di imitare è fondamentale per l'acquisizione di un linguaggio. Nella scimmia l'area F5 (corrispettivo dell'area di Broca) è in rapporto con i gesti della mano; con il passaggio dalla comunicazione gestuale a quella verbale l'area di Broca sarebbe stata occupata da parte del linguaggio.

L'acquisizione del linguaggio avviene nel bambino senza sforzo e sembra svilupparsi di pari passo alla maturazione del cervello sulla base di una predisposizione innata e sotto la spinta dell'ambiente.

**Afasie:** sono disturbi acquisiti del linguaggio causati da lesioni cerebrali; il linguaggio si basa su due regioni principali: l'area di Broca (44 e 45), nella parte inferiore della corteccia frontale, e l'area di Wernicke (22), nella parte posteriore e superiore della corteccia temporale; nei pazienti con lesioni dell'area di Broca il linguaggio risulta scarsamente fluente e poco articolato, mentre i pazienti con lesioni dell'area di Wernicke presentano disturbi della comprensione, ma un linguaggio fluente con sostituzione di fonemi e di parole → la produzione del linguaggio si realizza in un'area associativa motoria (44 e 45) adiacente all'area motoria primaria (4) e la comprensione del linguaggio si realizza in un'area associativa acustica (22) adiacente all'area acustica primaria. A tale schema interpretativo si è aggiunto un **centro dei concetti (di Lichtheim)** collegato ai suddetti e sito nella parte inferiore del lobo parietale (giro sopramarginale e angolare, aree 39 e 40).

- **Afasia motoria (di Broca):** ↓ dell'eloquio spontaneo che risulta telegrafico e agrammatico; è compromessa la ripetizione di frasi, sebbene i pazienti ne comprendano il significato.
- **Afasia sensoriale (di Wernicke):** l'eloquio è ricco e fluente, ma spesso incomprensibile perché le parole sono storpiate; la comprensione e la ripetizione sono compromesse.
- **Afasia di conduzione:** eloquio fluente, comprensione discreta, tipicamente caratterizzata dalla difficoltà di ripetere le frasi e ricondotta alla disconnessione tra il centro della produzione e quello della comprensione del linguaggio (lesioni del fascicolo arcuato).
- **Afasie transcorticali:** possono essere sensoriale e motoria, simili rispettivamente all'afasia di Wernicke e all'afasia di Broca, ma con ripetizione relativamente intatta; dovute a disconnessioni del centro della produzione o del centro della comprensione del linguaggio dal centro dei concetti.
- **Afasia anomica:** caratterizzata dall'impossibilità di produrre i nomi di oggetti o situazioni; dovuta ad un danno del centro dei concetti.
- **Afasia globale:** tutte le funzioni del linguaggio sono compromesse; risultato del danno combinato del centro della produzione e di quello della comprensione.

## Metabolismo energetico

Il metabolismo energetico è l'insieme dei processi di trasformazione energetica associati alle reazioni di trasformazione della materia (energia chimica, meccanica, elettrica e termica) e viene normalmente espresso in termini di quantità di calore liberato da tutte le reazioni biochimiche che avvengono in tutte le cellule del corpo umano.

Gli organismi autotrofi sono in grado di trasformare l'energia solare (→ fotosintesi clorofilliana) in energia immagazzinata sotto forma di legami C-H trasformando molecole come H<sub>2</sub>O, sali minerali e CO<sub>2</sub> in proteine, glucidi, lipidi e vitamine.

L'energia necessaria al funzionamento di un individuo viene ricavata principalmente dai legami C-H delle molecole organiche presenti negli alimenti. Nei processi di respirazione cellulare, l'ossidazione a CO<sub>2</sub> con l'utilizzo di O<sub>2</sub> (comburente) atmosferico induce la liberazione della stessa energia che era stata invece immagazzinata nel processo di organizzazione, grazie al processo di fotosintesi.

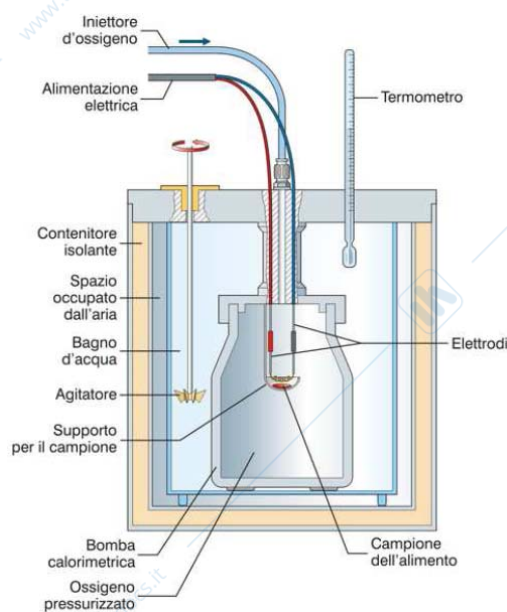
Riserve energetiche: circa il 75% dell'energia di deposito è contenuta nei trigliceridi del tessuto adiposo (15-30% del peso corporeo) che consentono all'individuo di sopravvivere e svolgere tutte le funzioni vitali tra un pasto e quello successivo; circa il 25% dell'energia di deposito è contenuta nelle proteine e può essere mobilizzata nei casi di carenze alimentari o digiuno; una parte molto esigua (< 1%) dell'energia di deposito è contenuta nel glicogeno epatico (100 g disponibili per il rifornimento di glucosio nel sangue) e nel glicogeno muscolare (400 g utilizzato quasi esclusivamente per il metabolismo delle fibrocellule muscolari).

Per determinare il fabbisogno energetico in un soggetto dobbiamo determinare il contenuto energetico dei principi alimentari ed il fabbisogno energetico giornaliero dell'individuo (influenzato da metabolismo, clima, alimentazione, tipo di attività svolta...).

### Contenuto energetico dei principi alimentari

L'energia contenuta negli alimenti viene determinata come valore calorico fisico con la **bomba calorimetrica di Berthelot**: si pesa una quantità di alimento (combustibile) e la si pone su un piattino posto nella camera di combustione che è immersa in un bagno d'acqua (di massa nota (m) e tenuta in agitazione perché il calore si distribuisca) la cui temperatura viene monitorata; nella camera di combustione viene messo come comburente l'O<sub>2</sub> e si innesca la combustione mediante due elettrodi → l'alimento brucia liberando tutta l'energia immagazzinata nei legami C-H e la cede all'acqua la cui temperatura varia. Utilizzando la formula  $Q = m \cdot c \cdot \Delta T$  (c = calore specifico dell'acqua) possiamo calcolare l'energia contenuta nell'alimento in kcal.

Per quanto riguarda le proteine il valore calorico fisico è maggiore del valore calorico fisiologico (4,4 kcal/g) poiché la reazione di ossidazione che avviene nell'organismo produce urea che ha ancora dell'energia; per i carboidrati (4,1 kcal/g) e i grassi (9,3 kcal/g) i valori sono molto simili. Ma i substrati non vengono assorbiti al 100%: il **coefficiente di assorbimento** per i glucidi è 0,98, per i lipidi è 0,91 e per le proteine 0,91 → introducendo 1g di carboidrati otteniamo 4 kcal, di grassi 9 kcal e di proteine 4 kcal. Una **caloria** è la quantità di energia necessaria ad innalzare la temperatura di 1 g d'acqua da 14,5 a 15,5 °C.



Durante, o subito dopo, l'assunzione di cibo utilizziamo i carboidrati come substrato energetico; a digiuno utilizziamo come fonte di energia fondamentale i grassi (le proteine solo a digiuno molto prolungato).

Per stimare sperimentalmente che substrato si sta utilizzando si calcola il **quoziente respiratorio (QR)** che è il rapporto tra la CO<sub>2</sub> prodotta dalle reazioni di ossidazione e l'O<sub>2</sub> utilizzato. Per i carboidrati **QR = 1**, per i grassi **QR = 0,7**, per le proteine ci sono formule più complesse data la loro struttura e **QR = 0,8**.

Il **rapporto di scambio respiratorio (RSR)** è il rapporto tra la CO<sub>2</sub> emessa dai polmoni e l'O<sub>2</sub> assunto dal sangue dei capillari polmonari: allo stato stazionario (eventi respiratori mitocondriali) **QR = RSR** → determinando RSR determino il QR → se il valore ottenuto è 0,7 si sta ossidando grassi, se 1 carboidrati, ma i valori possono essere intermedi se si sta ossidando una miscela.

Fabbisogno energetico giornaliero dell'individuo

Si può valutare o con la **calorimetria diretta** in cui si misura il calore che emettiamo o con la **calorimetria indiretta** in cui misuriamo l'ossigeno che consumiamo.

Utilizzando carboidrati, grassi e proteine per produrre ATP ed utilizzando questo per le varie reazioni emettiamo calore perché abbiamo un'efficienza molto inferiore al 100% → la quantità di energia dissipata da un individuo può essere determinata con buona approssimazione dalla misurazione del calore prodotto utilizzando il **calorimetro ad acqua di Atwater e Benedict**: il soggetto sta in una stanza a temperatura, pO<sub>2</sub> e pCO<sub>2</sub> costanti in cui passa una serpentina attraversata da acqua la cui temperatura varia in dipendenza dell'emissione di calore del soggetto ( $Q = m \cdot c \cdot \Delta T$ ).

La quantità di O<sub>2</sub> consumata da un soggetto, sapendo che più del 95% dell'energia dissipata deriva da reazioni di ossidazione di substrati energetici con O<sub>2</sub>, si misura con il **metabolimetro di Benedict e Roth**: costituito da una campana (camera spirometrica) che galleggia in un bagno d'acqua, contenente O<sub>2</sub> che viene inspirato tramite un boccaglio che riporta nella camera CO<sub>2</sub> che passa attraverso un filtro affinché l'O<sub>2</sub> rimasto nell'aria espirata torni nella camera; consumando O<sub>2</sub> la campana scende e un pennino disegna un tracciato.

L'**equivalente energetico dell'ossigeno** è la quantità di energia liberata per ogni litro di O<sub>2</sub> utilizzato dall'organismo nell'ossidazione di una miscela energetica media: 4,8 kcal.

Se il soggetto consuma in 1 ora 20 litri di O<sub>2</sub> → dissipa una quantità di energia di  $20 \cdot 4,8 = 96$  kcal/ora.

Il **metabolismo basale** è l'entità della spesa energetica di un soggetto in completo riposo, ma in stato di veglia. Per determinarlo si utilizza generalmente la calorimetria indiretta in un soggetto a digiuno da almeno 12 ore, dopo che ha passato una notte riposante, che non abbia fatto attività fisica da almeno un'ora, privandolo di fattori psicologici e fisici eccitanti in un ambiente a temperatura compresa tra 20 e 27 °C.

Determinato il metabolismo basale in kcal/ora va operata una normalizzazione per tenere conto della superficie corporea (ad esempio usando il diagramma di Du Bois che ci dice i m<sup>2</sup> di superficie corporea in base a peso ed altezza) → kcal/m<sup>2</sup>/ora.

Nel soggetto precedente (96 kcal), se consideriamo una superficie corporea di 2 m<sup>2</sup> si ottiene un valore normalizzato di 48 kcal/m<sup>2</sup>/ora che valutiamo in confronto a curve di normalità in una tabella che ha in ascissa l'età e in ordinata i valori di metabolismo basale (una curva per i maschi e una per le femmine): il metabolismo basale cala con l'età e la curva dei maschi è più elevata perché hanno una massa muscolare maggiore. Il soggetto risulta fuori dalla norma di +50% (possibile causa: *ipertiroidismo*).

In condizioni basali consumiamo circa 1 kcal/min → 1600 kcal/die; per il metabolismo del cervello consumiamo 125 g di glucosio/die, ma l'aumento del metabolismo durante lo studio non è dovuto a un aumento del consumo del cervello, ma ad un aumento del tono dei muscoli.

Se assumiamo un pasto entrano in azione i meccanismi digestivi ed aumenta il calore che sprigioniamo; ma se assumiamo un pasto ricco di carboidrati o grassi il metabolismo basale aumenta del 4%, se ricco di proteine → ↑ aminoacidi nel sangue → stimolano i processi chimici cellulari → ↑ sintesi proteica → il metabolismo basale aumenta del 30% per 3-12 ore (effetto dinamico specifico delle proteine).

L'**indice di massa corporea** è il rapporto tra il peso in kg e l'altezza in metri elevata al quadrato: se < 20 → sottopeso, tra 20 e 25 normopeso, tra 25 e 30 sovrappeso, tra 30 e 40 obeso e > 40 grave obesità.

### Termoregolazione

Nel regno animale ci sono animali omeotermi, che hanno una temperatura corporea costante negli intervalli di temperatura ambientale compresi tra 13 e 50 °C, e animali poicilotermi, che hanno una temperatura corporea strettamente dipendente dalla temperatura ambientale.

Una temperatura corporea costante attorno a 36,5-37 °C è necessaria affinché le reazioni chimiche del nostro organismo avvengano a velocità ottimale. Rilevando la temperatura nel cavo ascellare è più bassa di quella rilevata nel cavo orale che è più bassa di quella rilevata nel retto (si avvicina di più alla temperatura del nucleo centrale).

La temperatura può aumentare fino a 40 °C (termoregolazione efficiente) per malattie febbrili o intensa attività muscolare (se oltre la termoregolazione è gravemente compromessa → colpi di calore, lesioni cerebrali e convulsioni); se scende sotto i 35 °C → si riducono la sensibilità, la capacità motoria e le facoltà mentali.

Nel nostro organismo non esiste un'unica temperatura: la temperatura del nucleo centrale è più alta e costante di quella della cute che risente delle variazioni della temperatura ambientale (importante perché permette di avviare i meccanismi che permettono di mantenere costante la temperatura del nucleo centrale).

La temperatura risente di variazioni circadiane e individuali; il sonno ha effetti diretti sulla termoregolazione che si aggiungono alla riduzione notturna della temperatura corporea dovuta a variazioni circadiane. La temperatura corporea e cerebrale diminuiscono durante il sonno NREM soprattutto negli stadi 3 e 4. Questo fenomeno è dovuto sia ad un riassetto del termostato centrale ipotalamico a livelli inferiori sia ad una perdita attiva di calore. Durante il sonno REM la capacità di termoregolare mediante sudorazione è ridotta.

Ai fini della termoregolazione utilizziamo: il calore dissipato dal metabolismo basale, l'attività muscolare sottoforma di brividi, incrementi del metabolismo dovuto a ormoni (tiroxina, GH e testosterone) o all'attività del SN simpatico (E e NE).

Se la temperatura corporea è maggiore di quella dell'ambiente circostante noi dissipiamo calore, la maggior parte del quale tramite raggi infrarossi (60%; per non perdere questo calore possiamo usare tessuti riflettenti); tramite la cute e l'aria umidificata dal sistema respiratorio perdiamo 600-700 ml di acqua al giorno (evaporazione: 22% del calore; una parte del quale detta **perspiratio insensibilis**); tramite la conduzione con oggetti a temperatura inferiore perdiamo il 3% del calore; l'energia cinetica delle molecole (calore) che costituiscono la cute viene ceduta per conduzione (15%) alle molecole d'aria che circondano l'organismo finché la temperatura della cute e delle molecole d'aria non si equivalgono (→ processo autolimitato; quando per convezione lo strato d'aria viene sostituito da aria più fredda il processo riprende; vestendoci limitiamo la rimozione dello strato di aria calda).

Quando il nostro corpo è immerso in acqua dissipa calore molto più rapidamente poiché l'acqua ha calore specifico e conducibilità termica molto maggiori di quelli dell'aria (ndr non dare alcool poiché vasodilata → ↑ dissipazione perché aumenta la superficie di scambio).

Gli organi interni producono la maggior parte del calore e questo, grazie al circolo sanguigno, si sposta verso la cute che quindi lo disperde → la velocità di dispersione del calore è la

somma della velocità di conduzione del calore (organi → cute) e della velocità di trasferimento del calore (cute → ambiente).

Un importante processo per limitare la dissipazione del calore è il meccanismo del flusso di sangue in controcorrente: il sangue arterioso che scorre verso la periferia riscalda quello venoso che torna dalla periferia grazie alla vicinanza dei vasi.

Nel derma esiste un sistema di capillari, il cui flusso è responsabile del passaggio di calore all'epidermide e quindi all'ambiente, e un plesso venoso in cui può scorrere fino al 30 % della GC (a livello dei palmi delle mani, delle piante dei piedi e dei padiglioni auricolari abbiamo delle anastomosi artero-venose): quando la temperatura del nostro corpo sale oltre i valori normali si ha una vasodilatazione dei capillari, quando diminuisce si ha una vasocostrizione dei capillari → il sangue torna tramite le anastomosi nel sistema venoso; il SN simpatico è responsabile della regolazione dell'afflusso di sangue a questo livello.

Sudorazione: le differenti proprietà di acqua e aria le sfruttiamo quando l'ambiente circostante ha una temperatura maggiore della nostra temperatura corporea: ci difendiamo dall'assunzione di energia riversando uno strato d'acqua sulla cute → ↑ dissipazione perché il sudore ha una conducibilità termica e un calore specifico maggiore dell'aria (ndr se si va in un ambiente freddo e si suda si perde calore molto più velocemente).

Le ghiandole sudoripare sono costituite da una parte convoluta e da un dotto e sono attivate dal simpatico colinergico (ACh), attivato dal riscaldamento dell'area preottica ipotalamica, e da E e NE secrete dalla midollare del surrene in seguito ad attività fisica e stress.

Una persona possiede circa 2,5 milioni di ghiandole sudoripare situate nella pelle di tutto il corpo ad eccezione delle labbra, dei capezzoli e degli organi genitali esterni. Le ghiandole sudoripare si possono distinguere in due tipi: le ghiandole eccrine (le più comuni) che si trovano in tutto il corpo, ma soprattutto nella fronte, nelle palme delle mani e nella pianta dei piedi e le ghiandole apocrine, che si trovano principalmente nella regione ascellare e nella regione ano-genitale. Le ghiandole eccrine si aprono in pori situati sulla superficie della pelle, mentre ghiandole apocrine si aprono nel follicolo pilifero attraverso un dotto al di sopra del dotto sebaceo. Le ghiandole eccrine sono attive alla nascita, mentre le ghiandole apocrine diventano attive durante la pubertà.

Le ghiandole sudoripare danno luogo ad un secreto primario che ha la composizione del plasma privato delle proteine; scorrendo lungo il dotto vengono riassorbiti  $\text{Na}^+$  (sotto il controllo dell'aldosterone),  $\text{H}_2\text{O}$  etc.

Subito dopo lo spostamento in un clima caldo e umido le ghiandole sudoripare non acclimatate possono secernere una quantità relativamente scarsa di sudore (1/1,5 l); dopo 2/3 settimane, mediante un processo di acclimatazione, si può arrivare a secernere più di 3 l/die di sudore, ma la contemporanea presenza di aldosterone ci permette di perdere pochi elettroliti.

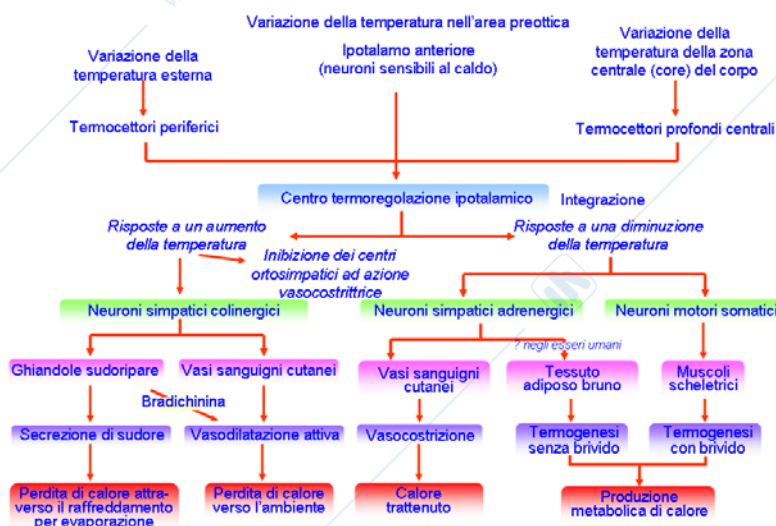
Un'alta percentuale di umidità dell'aria ci rende difficile la termoregolazione tramite sudorazione poiché il passaggio di stato da liquido a gassoso è reso difficile dal fatto che nell'aria c'è già molta acqua.

L'aspetto negativo della sudorazione è che ci fa perdere liquidi ed elettroliti → necessaria idratazione (poiché una diminuzione della volemia può far abbassare la  $P_a$ ).

Controllo nervoso della temperatura corporea

Al **nucleo posteriore ipotalamico** (centro di regolazione ipotalamico), che è un centro di integrazione, arrivano informazioni da: 1) **nucleo preottico** in cui sono presenti neuroni sensibili al caldo (più numerosi per combattere meglio le ipertermie) e neuroni sensibili al freddo con la funzione di monitorare la temperatura del cervello variando la propria frequenza di scarica; 2) **termocettori profondi centrali** (organi interni, grandi vasi e midollo spinale) che monitorano la temperatura a livello del nucleo centrale; 3) **termocettori periferici** (cute: ha termocettori sensibili al freddo più numerosi di quelli al caldo per combattere meglio le ipotermie) che monitorano la temperatura dell'ambiente esterno.

Il centro di termoregolazione ipotalamico: 1) se la temperatura del corpo sta aumentando inibisce i centri ortosimpatici ad azione vasocostrittrice (→ vasodilatazione) e stimola i neuroni simpatici colinergici (ACh) che attivano le ghiandole sudoripare (→ sudore → perdita di calore per evaporazione; inoltre rilasciano bradichinina → vasodilatazione attiva) e favoriscono una vasodilatazione attiva dei vasi cutanei; 2) se la temperatura del corpo sta scendendo vengono attivati i neuroni simpatici adrenergici che provocano vasocostrizione cutanea (e forse stimolano la termogenesi senza brivido (disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa) a livello del grasso bruno: il neonato ne ha una discreta quantità in regione interscapolare) e vengono attivati i neuroni motori somatici che generano brividi → termogenesi con brivido.

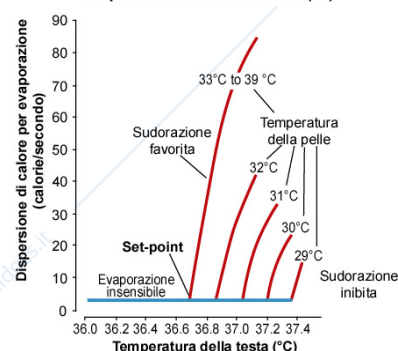
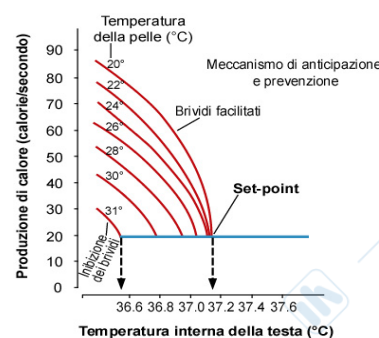
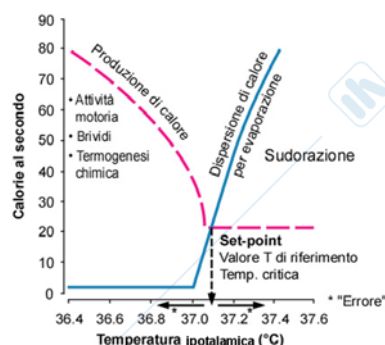


Nella regione dorso-mediale dell'ipotalamo posteriore, in prossimità del terzo ventricolo, c'è il **centro motorio primario del brivido** che è stimolato dai termocettori cutanei e spinali (termocettori per il freddo) ed è inibito dall'area preottica (centro del caldo): stimola i motoneuroni anteriori → ↑ tono della muscolatura scheletrica → brividi → ↑ produzione di calore (di 4-5 volte).

Il nucleo posteriore ipotalamico basa la sua attività su una temperatura di riferimento detta **set point ipotalamico** (o temperatura di riferimento ipotalamica) = 37,1 °C. L'ipotalamo interpreta l'intervallo tra il set point e la temperatura effettiva come l'errore da correggere: se la temperatura è più alta → aumenta la dispersione di calore per

evaporazione (il guadagno del sistema di termoregolazione è 27 → è molto sensibile), ma la linea della produzione del calore non scende sotto le 20 cal/s (perché c'è il metabolismo basale); se la temperatura scende → aumenta la produzione di calore, ma la linea della dispersione del calore per evaporazione non va a 0 (perché una parte è la perspiratio insensibilis).

Regolazione della temperatura corporea in funzione della temperatura cutanea (quindi ambientale): 1) produzione di calore: se la temperatura della cute si abbassa (es. 20 °C) → il set point si alza (> 37,1 °C) → si generano prima i brividi: è un riflesso anticipatorio poiché in anticipo combattiamo una possibile ipotermia; se la temperatura cutanea sale (31 °C) → il set point si abbassa (36,6 °C) → si allontana la soglia di generazione del brivido (la temperatura fuori è alta: se generassimo anche i brividi → ipertermia); 2) termodispersione: se la temperatura cutanea è alta (es. > 33 °C) → il set point è basso (es. 36,7 °C) → favorita la sudorazione; se la temperatura cutanea scende (es. 29 °C) → la soglia alla



quale si genera il sudore si alza (es. 37,4 °C).

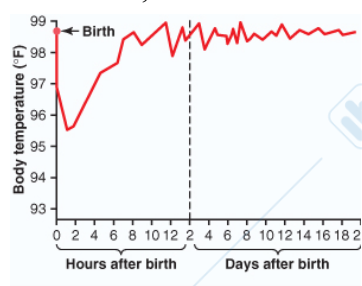
Meccanismi di termoregolazione comportamentali (non ipotalamici): 1) se la temperatura ambientale è elevata si diminuisce la produzione di calore assumendo meno cibo e diminuendo l'attività fisica e si aumenta la perdita di calore cercando l'ombra e usando ventilatori (aumenta convezione); 2) se la temperatura ambientale è bassa si aumenta la produzione di calore aumentando l'attività motoria e si diminuisce la perdita di calore aumentando l'abbigliamento protettivo, diminuendo la superficie esposta e avvicinandosi a fonti di calore.

Se c'è un raffreddamento dell'area preottica e dell'ipotalamo anteriore → rilascio di TRH → rilascio di TSH → secrezione di  $T_3$  e  $T_4$  → ↑ metabolismo cellulare dell'intero organismo dopo alcune settimane per ipertrofia della tiroide → ↑ produzione di calore.

La **neutralità termica** rappresenta la temperatura ambientale alla quale la temperatura corporea si mantiene ottimale con la semplice quantità di calore prodotta dal metabolismo basale ( $\approx 29$  °C per un individuo svestito). Variazioni del flusso di sangue alla pelle sono sufficienti a regolare la temperatura corporea quando la temperatura ambientale è mantenuta in un intervallo ristretto chiamato **zona termica neutra** (25-30 °C).

Nell'età post-menopausale si ha una carenza di estrogeni → transitoria diminuzione del set point → vampate di calore (perché la temperatura ambientale è avvertita improvvisamente come troppo elevata); le vampate sono spesso seguite da brividi. Le repentine inversioni dei due meccanismi termoregolatori in queste circostanze potrebbero essere dovute all'intervallo molto più ristretto dei valori della zona termica neutra.

Le donne, oltre ad una variazione circadiana della temperatura corporea, hanno anche



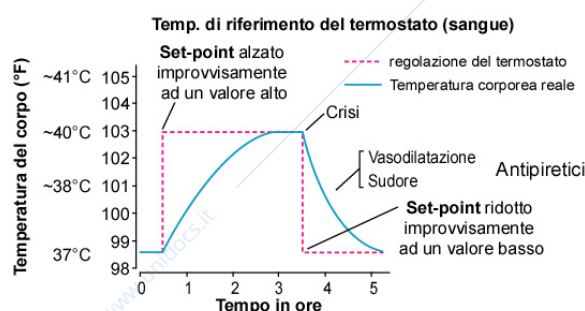
variazioni circamensili: nella seconda metà del ciclo mestruale la secrezione di progesterone è testimoniata dall'innalzamento della temperatura corporea di 0,5 °C che si verifica bruscamente al momento della ovulazione.

La temperatura corporea del neonato diminuisce subito dopo la nascita poiché la superficie corporea è molto ampia ed è instabile durante i primissimi giorni di vita poiché i meccanismi termoregolatori sono poco efficienti.

## Febbre

La febbre può essere scatenata da pirogeni (tossine lipopolisaccaridiche batteriche (nel giro di 5-8 min) o proteine e prodotti di degradazione delle proteine generati da danno tissutale e degenerazione), condizioni abnormi del cervello (tumori cerebrali che comprimono l'ipotalamo) e condizioni ambientali che possono provocare un colpo di calore.

Meccanismo d'azione dei pirogeni: quando ci sono infezioni batteriche si ha la fagocitosi dei batteri o dei loro prodotti di degradazione operata dai leucociti, dai macrofagi tissutali, dai NK → liberazione di IL-1 (detto anche pirogeno endogeno o dei leucociti) → sintesi di  $PGE_2$  a partire da acido arachidonico → agendo a livello ipotalamico ↑ la temperatura di riferimento ipotalamico → termoproduzione e termoregolazione (brividi) finché la temperatura corporea non diviene uguale alla temperatura di riferimento ipotalamica (come un termostato).



In seguito ad azione farmacologica o alla rimozione dell'agente che ha fatto aumentare il set point → il set point torna rapidamente alla norma → si genera un altro errore da correggere → vasodilatazione e sudorazione (defervescenza) finché la temperatura corporea non raggiunge il set point.

Una delle maggiori cause della tachicardia è l'incremento della temperatura corporea. La

frequenza cardiaca aumenta di 18 battiti/min per ogni grado di aumento della temperatura corporea fino ad un valore di 40,5 °C; oltre questa temperatura la frequenza cardiaca può diminuire a causa del progressivo indebolimento del miocardio indotto dallo stato febbrile. La febbre causa tachicardia perché l'aumento della temperatura incrementa il metabolismo del nodo senoatriale facendone aumentare l'eccitabilità e la frequenza di scarica.

Esaurimento da calore e colpo di calore

L'**esaurimento da calore** è una conseguenza del tentativo del corpo di regolare la propria temperatura e, in particolare, degli sforzi compiuti per liberarsi del calore in eccesso. Quando l'organismo deve sbarazzarsi di una grande quantità di calore, produce grandi quantità di sudore a cui consegue una significativa riduzione del volume del sangue. Inoltre, il flusso di sangue alla pelle aumenta notevolmente, mentre il flusso di sangue in altre aree del corpo si riduce perché dirottato verso la pelle. Complessivamente, queste variazioni producono una diminuzione della pressione arteriosa la quale riduce il flusso di sangue al cervello e causa la comparsa di sintomi quali debolezza, vertigini e persino perdita della coscienza.

Una condizione ben più grave dell'esaurimento da calore è il **colpo di calore** (40,5-42,2 °C) durante il quale la temperatura corporea aumenta incontrollatamente poiché il sistema termoregolatore è gravemente compromesso. La fatica estrema o l'elevata temperatura ambientale possono sopraffare le capacità del corpo di liberarsi del calore. Quando questo accade, la temperatura del corpo aumenta nonostante gli estremi tentativi di termoregolare. Il continuo innalzamento della temperatura provoca disfunzioni cerebrali → deliri seguiti da perdita di coscienza. Infine, i centri della termoregolazione del cervello vengono progressivamente compromessi. In questo caso, il cervello smette di inviare i segnali alle ghiandole sudoripare che modulano la secrezione di sudore. Ciò provoca l'interruzione della produzione di sudore, compromettendo la capacità del corpo di liberarsi del calore, per cui la temperatura sale più velocemente. Se non si interviene, questa spirale di eventi conduce inesorabilmente alla morte. La pelle di una persona che subisce il colpo di calore ha un aspetto arrossato (a causa dell'aumentato flusso sanguigno), ma è anche asciutta (a causa dell'assenza di sudore). Questi segni permettono di discriminare facilmente il colpo di calore dall'esaurimento da calore, in cui la sudorazione è abbondante e la pelle è arrossata ed umida. Spesso, la vita di una persona può essere salvata immergendo il corpo in acqua ghiacciata (alcuni ricercatori pensano che non sia raccomandabile perché induce anche brividi incontrollati che producono calore) o mediante spugnature (meglio con alcool che è molto più volatile), le quali riducono la temperatura corporea rapidamente entro i limiti nei quali si ristabilisce la normale termoregolazione. Supponendo che le temperature elevate non abbiano causato danni permanenti ai centri termoregolatori cerebrali, i meccanismi di regolazione tornano a controllare la temperatura corporea.

## Sistema endocrino

Possiamo suddividere gli ormoni in 3 categorie: le **amine** (dalla tirosina: tiroxina, triiodotironina, adrenalina e noradrenalina), le **proteine** e i **peptidi** (GH, insulina, glucagone, paratormone, ADH, ossitocina, etc.) e gli **ormoni steroidei** (cortisolo, aldosterone, estrogeni, progesterone, testosterone).

Gli ormoni hanno 4 meccanismi principali di azione sulle cellule: funzione endocrina, neurocrina (tramite sangue), paracrina (tramite liquido interstiziale) ed autocrina.

Le ghiandole endocrine tendono a secernere più ormone di quello necessario.

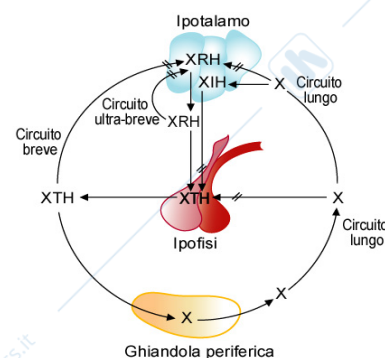
Uno dei meccanismi più comunemente messi in atto per controllare la concentrazione ormonale plasmatica è il **feedback negativo**.

Se l'organo bersaglio risponde in scarsa misura all'ormone, la ghiandola endocrina quasi sempre provvederà a secernere quantità crescenti del suo ormone sino a che l'organo stesso non avrà raggiunto alla fine il giusto livello di attività, sia pure a spese di un'eccessiva secrezione dell'ormone di controllo.

Un altro meccanismo di controllo della secrezione ormonale è il **feedback positivo**.

**Sistema portale ipotalamico-ipofisario:** i centri regolatori ipotalamici sono stazioni di relais (smistamento delle informazioni) che ricevono afferenze da altre aree cerebrali → la capacità di secernere ormoni è modulata da altre aree cerebrali (formazione reticolare attivatrice per il ritmo sonno-veglia, talamo per il dolore, sistema limbico per emozioni, paura, rabbia e odori e sistema visivo).

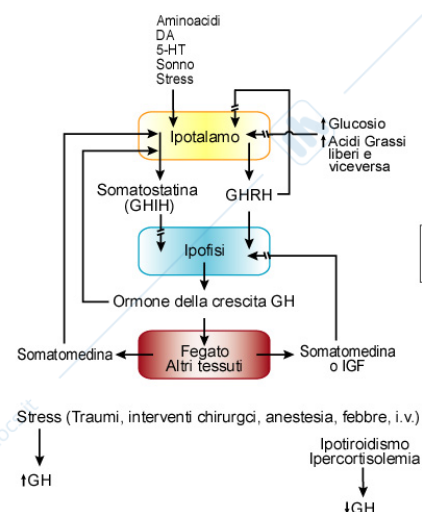
L'ipotalamo secerne un fattore di rilascio (XRH) che tramite il sistema portale ipotalamico-ipofisario arriva all'adenoipofisi dove stimola il rilascio dell'ormone adenoipofisario (XTH) che va alla ghiandola periferica stimolandola a secernere l'ormone (X); questo processo è regolato da meccanismi a feedback negativi: XRH può inibire la produzione di se stesso (circuito ultra-breve), XTH può inibire la produzione di XRH (circuito breve), X può: inibire la produzione di XTH, inibire la produzione di XRH o stimolare la produzione di XIH (fattore inibitorio ipotalamico) che va all'ipofisi inibendo la produzione di XTH.



## GH

L'ormone della crescita (o ormone somatotropo o somatotropina) è un peptide di 191 amminoacidi che esercita i suoi effetti su quasi tutti i tessuti promuovendone la crescita (le ossa lunghe si fermano quando epifisi e diafisi si saldano). È leggermente diverso da specie a specie (il più vicino a noi è quello dei primati). Con il DNA ricombinante è aumentata la disponibilità per scopi terapeutici.

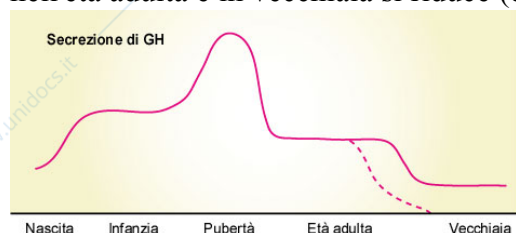
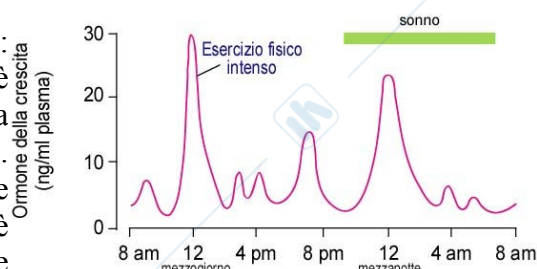
L'ipotalamo secerne **GHRH** che, tramite il sistema portale ipotalamo-ipofisario, raggiunge l'adenoipofisi dove stimola le cellule somatotrope a secernere GH. L'ormone aumenta il cAMP → ↑ Ca<sup>2+</sup> → esocitosi delle vescicole contenenti GH (la somatostatina diminuisce il cAMP). Il fegato viene particolarmente stimolato e produce un fattore insulino-simile detto **IGF-1 (somatomedina)**. Con meccanismo autocrino il



GHRH inibisce la propria secrezione; GH e IGF-1 hanno un effetto stimolante sui neuroni del nucleo paraventricolare anteriore che iniziano a secernere **GHIH (somatostatina)** che ha un effetto inibitorio sulle cellule somatotrope → ↓ GH.

Anche gli stress, gli aminoacidi, l'ipoglicemia, il sonno, la serotonina e l'esercizio fisico intenso stimolano la secrezione di GH.

La secrezione di GH presenta un ritmo circadiano: nelle prime fasi del sonno profondo (a onde lente) c'è un picco di secrezione. Durante la giornata l'andamento è pulsatile, con 10-20 scariche al giorno. Non c'è solo una variazione circadiana, ma anche nell'arco della vita: nell'infanzia la produzione è abbastanza alta e aumenta nella pubertà, mentre nell'età adulta e in vecchiaia si riduce (da 5 a 20 anni: 6 ng/ml; da 20 a 40 anni: 3 ng/ml; da 40 a 70 anni: 1,6 ng/ml. La ridotta secrezione di GH con l'età è correlata ad una riduzione del sonno ad onde lente).



Casi patologici in cui in maniera precoce si arresta la produzione di GH avranno accumulo di grasso e un diminuito benessere generale.

### Effetti metabolici

È un ormone diabetogeno, perché aumenta la glicemia in seguito a liberazione epatica di glucosio per aumento della glicogenolisi e della gluconeogenesi epatica che si avvale come substrato del glicerolo derivante dalla scissione dei trigliceridi a livello del tessuto adiposo (mobilizzazione degli acidi grassi dal tessuto adiposo) che a livello epatico viene trasformato in glucosio.

L'aumento della glicemia è dovuto anche all'induzione di una resistenza all'insulina dei tessuti periferici (soprattutto a livello muscolare e adiposo); importante perché il glucosio deve essere utilizzato dal SNC.

→ Durante il digiuno il GH ci permette di dirottare le riserve energetiche: acidi grassi vanno al muscolo, glucosio va invece al cervello (il GH è uno dei 5 ormoni che regola la glicemia).

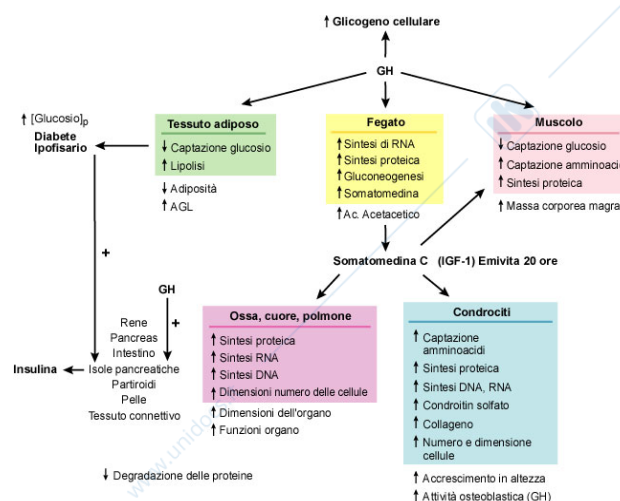
Il GH promuove inoltre la captazione di quasi tutti gli aminoacidi da parte delle cellule → ↑ sintesi proteica (effetto sulla massa magra).

Il GH ha in realtà un effetto bifasico: inizialmente provoca ipoglicemia e lipogenesi (effetto precoce insulino-simile mediato da IGF-1), successivamente provoca iperglicemia e lipolisi (effetto tardivo); sulla sintesi proteica invece ha un effetto costante.

Sui condrociti stimola la proliferazione, l'aumento di dimensioni, la sintesi di collagene, la sintesi proteica → l'osso cresce; sembra che questo effetto sia mediato soprattutto da IGF-1 (che pare possa essere secreto anche dai tessuti periferici, quali l'osso, se stimolati da GH).

Sugli altri organi il GH stimola la funzionalità (trascrizione e sintesi proteica) e l'aumento delle dimensioni.

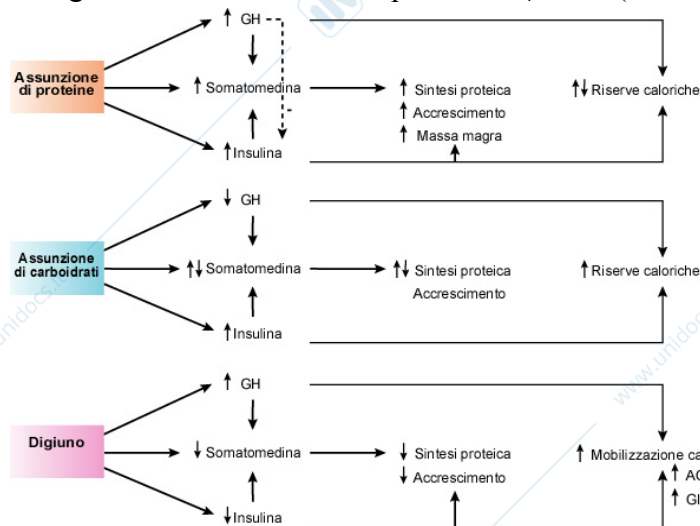
Nelle gravi carenze proteiche (es. *kwashiorkor*) si hanno livelli alti di GH (40 ng/ml); se i pazienti si trattano con carboidrati (→ ↑ apporto calorico) i livelli di GH non diminuiscono, ma è necessario fornire proteine per portare i livelli di GH alla norma.



Il GH stimola inoltre la stabilizzazione proteica: ovvero ne impedisce l'utilizzo energetico (soprattutto per le proteine strutturali; effetto che riesce a prolungare la vita nei malati di kwashiorkor).

Altri ormoni hanno effetti permissivi sull'azione del GH: gli ormoni tiroidei sono necessari per la sintesi del GH ed hanno un'azione permissiva per le sue funzioni sui tessuti bersaglio; l'insulina è importante per la secrezione di IGF-1 e per la sintesi proteica.

In seguito all'assunzione di proteine:  $\uparrow$  GH (essendo diabetogeno (aumenta la glicemia)



aumenta indirettamente (e forse direttamente) la secrezione di insulina) e  $\uparrow$  insulina (rilasciata perché favorisca la produzione di IGF-1, ma dato che non abbiamo introdotto

carboidrati provocherebbe ipoglicemia se non agisse il GH rendendo le cellule resistenti all'insulina: freccia tratteggiata)  $\rightarrow \uparrow$  IGF-1  $\rightarrow \uparrow$  sintesi proteica, accrescimento e massa magra senza variazione delle riserve caloriche.

In seguito all'assunzione di carboidrati:  $\downarrow$  GH e  $\uparrow$  insulina  $\rightarrow$  i

livelli di IGF-1 non variano  $\rightarrow$  non varia la sintesi proteica e l'accrescimento, ma aumentano le riserve caloriche.

A digiuno:  $\uparrow$  GH e  $\downarrow$  insulina (il glucosio riesce ad andare al SNC)  $\rightarrow \downarrow$  IGF-1 (perché manca azione permissiva dell'insulina)  $\rightarrow \downarrow$  sintesi proteica e accrescimento  $\rightarrow \uparrow$  mobilizzazione calorica ( $\uparrow$  acidi grassi liberi e glucosio).

Ndr: la glicemia viene mantenuta nei livelli normali (80-109 mg/ml) dall'azione combinata di GH, adrenalina, cortisolo, insulina e glucagone.

Un'eccessiva produzione di GH può portare a *gigantismo* o ad *acromegalia* in cui si ha un notevole ingrossamento delle ossa membranose quali quelle del naso, degli zigomi, delle arcate sopraorbitarie e delle altre ossa del cranio, nonché della mandibola, di parti delle vertebre (cifosi) e dei piedi, ma anche un ingrossamento dei tessuti molli quali lingua, fegato e reni.

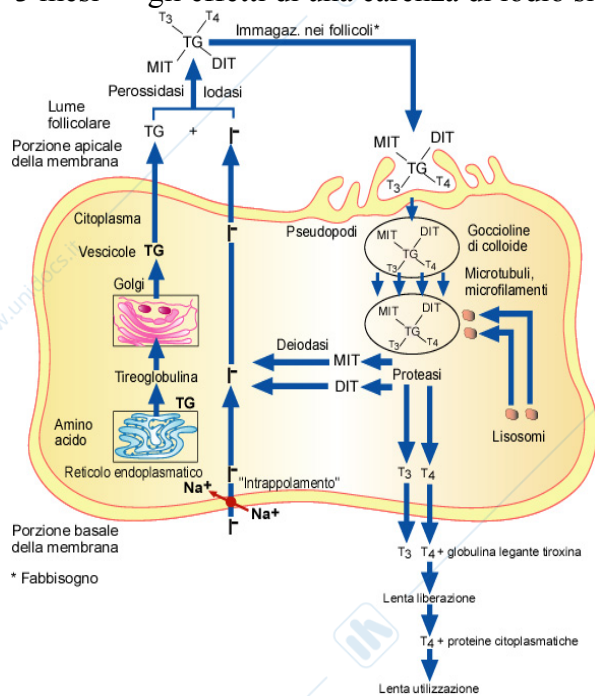
Una ridotta produzione di GH può portare a *nanismo* (i pigmei hanno alti livelli di GH, ma non secernono IGF-1 a causa di un'anomalia genetica).

#### Effetti di altri ormoni sull'accrescimento

Gli ormoni sessuali agiscono direttamente sull'accrescimento, mediante la stimolazione della secrezione del GH e di IGF-1. Gli ormoni sessuali sono inoltre responsabili dell'arresto della crescita, perché favoriscono la saldatura delle epifisi alla diafisi. Gli androgeni (il testosterone nell'uomo e gli androgeni surrenalici nella donna) svolgono un ulteriore effetto sulla crescita, mediante la stimolazione diretta della sintesi proteica in molti tessuti tra cui la muscolatura scheletrica. Il marcato aumento della massa muscolare che si verifica nei ragazzi durante la pubertà è dovuto in gran parte all'aumento dei livelli di testosterone durante questo periodo. Al contrario degli ormoni citati finora, che in un modo o nell'altro favoriscono la crescita corporea, i glucocorticoidi (es. cortisolo) inibiscono la crescita quando sono secreti dalla corticale del surrene in quantità elevata; ciò è in parte dovuto alla loro azione stimolante sul riassorbimento osseo e sul catabolismo delle proteine. È opportuno sottolineare che la secrezione di glucocorticoidi è stimolata dallo stress; questo spiega perché le malattie e altre forme di stress possono rallentare la crescita.

## Tiroide

È importante assumere con la dieta almeno 1 mg/settimana di iodio. La maggior parte dello iodio introdotto (pesce, acqua di mare e, poiché molto volatile, nei suoli dei dintorni → in alcune regioni *cretinismo tiroideo*) viene perso con le urine, mentre solo un 15-20% viene assorbito dalla tiroide per formare gli ormoni tiroidei. La tiroide è in grado di immagazzinare ormoni tiroidei fino a formare riserve sufficienti a coprire il fabbisogno dell'organismo per 2-3 mesi → gli effetti di una carenza di iodio si osservano con ritardo.



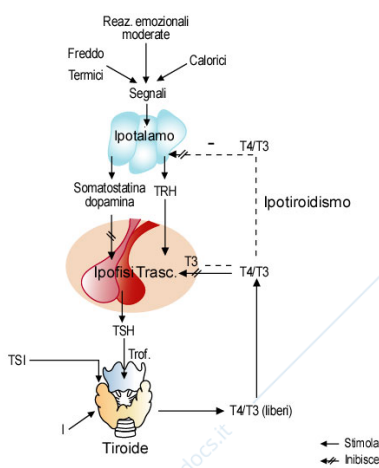
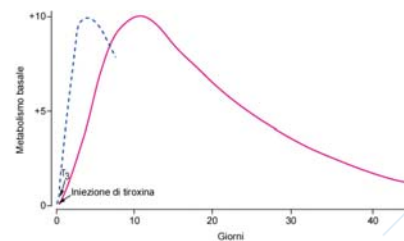
Gli ioni ioduro ( $I^-$ ) vengono intrappolati nella cellula follicolare dove vengono ossidati a iodio nascente ( $I^{3-}$ ; dalla perossidasi in presenza di  $H_2O_2$ ); la iodasi quindi lo combina nel lume con la tireoglobulina (glicoproteina con 70 molecole di Tyr) con formazione di MIT e DIT (mono- e di-iodotirosina),  $T_3$  (triiodotironina) e  $T_4$  (tiroxina). Lo stimolo del TSH fa sì che, mediante la formazione di pseudopodi, la cellula follicolare inglobi questa grande glicoproteina formando goccioline di colloide che si fondono con lisosomi intracellulari perché la glicoproteina venga idrolizzata → rilasciati MIT, DIT (attaccati dalle deiodasi per riciclare iodio),  $T_3$  e  $T_4$ . Se non funziona la deiodasi → *ipotiroidismo*.

$T_3$  e  $T_4$  sono molecole particolarmente lipofile → passano agevolmente attraverso le

membrane e si legano alle globuline plasmatiche: in particolare  $T_4$  si lega alla **globulina legante la tiroxina**, che la rilascia lentamente → effetto prolungato;  $T_3$  si lega meno stabilmente alle proteine plasmatiche → effetto più rapido, ma breve, perché ha un'emivita inferiore. Questi ormoni si legano anche alle proteine citoplasmatiche (la tiroxina sempre più stabilmente), che ne modulano la biodisponibilità.

Il  $T_4$  (93%) è normalmente prodotto e secreto ad una velocità 10 volte maggiore del  $T_3$  (7%) che è però 4 volte più potente (ma breve emivita).

Se diamo  $T_4$  ad un paziente il metabolismo basale aumenta lentamente: l'effetto si inizia a vedere dopo 2-3 giorni, raggiunge un picco in 10-12 giorni e scompare nell'arco di mesi (perché è legata a proteine plasmatiche e citoplasmatiche).



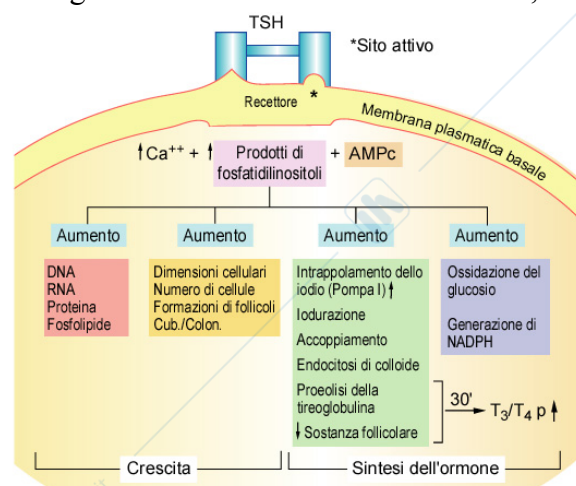
L'effetto di una somministrazione di  $T_3$  si inizia a vedere già dopo 2-3 ore, ha un picco in 2-3 giorni, ma svanisce presto.

L'ipotalamo rilascia il **TRH** che a livello dell'adenipofisi (cellule tireotrope) stimola il rilascio di **TSH (tireotropina)** che col sangue raggiunge la tiroide → ↑  $T_3$  e  $T_4$  in circolo che esercitano un meccanismo a feedback negativo sia a livello ipofisario (↓ TSH) che ipotalamico (↓ TRH).

Una diminuzione della temperatura e reazioni emozionali (stress) stimolano la secrezione degli ormoni tiroidei.

Gli ormoni tiroidei sono soggetti solo a piccole variazioni di secrezione → i loro livelli plasmatici sono praticamente stabili → non svolgono normalmente azioni fasiche, ma agiscono per mantenere lo “status quo”.

Il TSH quando lega il suo recettore sulla membrana basale della cellula follicolare → ↑ cAMP, il quale induce: l'intrappolamento dello  $\Gamma$ , i processi volti alla sintesi degli ormoni tiroidei, l'endocitosi della tireoglobulina e l'idrolisi in MIT e DIT, la secrezione nel sangue di  $T_3$  e  $T_4$  (entro 20-30 minuti), l'aumento delle dimensioni e del numero delle cellule follicolari (da cuboidali divengono colonnari).



### Effetti

Il  $T_4$ , che viene trasformato dai tessuti in  $T_3$

(ormone biologicamente attivo), ha un recettore nucleare → attiva la trascrizione di molti geni → aumenta la sintesi di numerose proteine ed enzimi tra cui: la pompa  $Na^+/K^+$  ATPasi: importante perché aumenta il metabolismo basale; aumentano il numero, le dimensioni e la funzionalità dei mitocondri.

L'aumento del metabolismo fa sì che aumenti il fabbisogno di substrati energetici (fame) e di vitamine. Di contro, questi ormoni promuovono il catabolismo, l'ossidazione delle riserve energetiche e la mobilitazione dei substrati energetici in tutti i tessuti → l'*ipertiroidismo* causa un dimagrimento precoce (anche di 50 kg); gli effetti sono tuttavia controbilanciati: serve un aumento di  $O_2$  mediato da un aumento della ventilazione, della gittata cardiaca e della rimozione della  $CO_2$  e cataboliti, i quali essi stessi provocano vasodilatazione locale (utile per disperdere l'enorme quantità di calore prodotta, garantita anche dalla sudorazione e dalla *perspiratio insensibilis*).

Effetti indiretti sull'apparato cardiocircolatorio: l'aumento del metabolismo, della richiesta di  $O_2$  e della produzione di  $CO_2$  causano vasodilatazione → ↓ RPT → ↓ P diastolica di 10-15 mmHg → di riflesso ↑ forza di contrazione e frequenza → ↑ GS (azione inotropica positiva) → ↑ P sistolica di 10-15 mmHg → pressione media invariata, mentre aumenta quella differenziale.

Effetti diretti sull'apparato cardiocircolatorio: ↑ il trofismo (↑ proteine contrattili), ↑ il numero di pompe  $Na^+/K^+$ , è stimolata l'up-regulation dei recettori  $\beta_1$ -adrenergici (→ effetto permissivo) → il cuore risponde maggiormente agli effetti della noradrenalina e dell'adrenalina → ↑ GS (→ ↑ P sistolica) e ↑ frequenza cardiaca (importante per la diagnosi di *iper-* o *ipotiroidismo*): gli esquimesi sono spesso affetti da *tireotossicosi* e l'effetto catabolizzante degli ormoni tiroidei a un certo punto diviene dominante sull'effetto anabolico → flutter atriale o scompenso cardiaco.

Gli ormoni tiroidei stimolano l'approvvigionamento di cibo e tutto il metabolismo che ne consegue: a livello intestinale i carboidrati vengono riassorbiti più velocemente, è promossa la gliconeogenesi e la glicolisi; aumenta la mobilitazione dei lipidi dal tessuto adiposo, gli acidi grassi liberi nel plasma e la velocità di ossidazione degli acidi grassi liberi da parte delle cellule → ↓ depositi di grasso dell'organismo; ↓ la colesterolemia perché ↑ l'escrezione del colesterolo con la bile; ↓ fosfolipidi e trigliceridi plasmatici (se si ha una iposecrezione → ↑ colesterolemia, accumulo di grasso nel fegato e facile arteriosclerosi).

Altri effetti: ↑ attività secretoria e motoria del tubo gastrointestinale; importanza nella formazione delle sinapsi, nella crescita degli assoni, nella formazione dei dendriti.

Un aumento dell'attività tiroidea incrementa l'inattivazione epatica dei glucocorticoidi surrenalici dando luogo, per un meccanismo a feedback, ad una maggiore secrezione sia di ACTH che di glucocorticoidi surrenalici.

### Patologie tiroidee

Se non si assume con la dieta una sufficiente quantità di iodio  $\rightarrow \downarrow T_3$  e  $T_4 \rightarrow \uparrow TRH \rightarrow \uparrow TSH$  ( $\rightarrow$  rigonfiamento della tiroide dovuto a: grande produzione ed accumulo di tireoglobulina che non può essere convertita in ormone ed effetto trofico del TSH), ma per l'assenza di iodio  $\downarrow T_3$  e  $T_4$  (manca feedback negativo).

*Morbo di Flaiani-Basedow*: malattia autoimmune in cui i soggetti affetti presentano elevati livelli plasmatici di TSI (immunoglobulina stimolante la tiroide) che va a stimolare il recettore del TSH di cui mima gli effetti  $\rightarrow \uparrow T_3$  e  $T_4$ , la tiroide appare ipertrofica (il gozzo è segno sia di iper- che di ipotiroidismo) e  $\downarrow TSH$  e TRH (per feedback negativo).

*Ipertiroidismo*: intolleranza al caldo (per aumento del metabolismo), aumentata sudorazione, dimagrimento, diarrea (per aumentata motilità gastroenterica), debolezza muscolare, tremore delle mani (10-15 cicli/s per accentuata trasmissione neuromuscolare), estremo affaticamento, nervosismo, insonnia, turbe psichiche (sindromi paranoide, fenomeni di dissociazione).

Nell'ipertiroidismo si ha spesso un accrescimento eccessivo nel bambino con concomitante precoce saldatura delle epifisi  $\rightarrow$  l'adulto può risultare più basso.

*L'esoftalmo* consiste nella protrusione dei bulbi oculari dovuta a tumefazione edematosa dei tessuti retro-orbitari e a degenerazione dei muscoli estrinseci dell'occhio  $\rightarrow$  stiramento del nervo ottico ( $\rightarrow$  disturbi visivi) e incompleta chiusura delle rime palpebrali durante l'ammiccamento e il sonno ( $\rightarrow$  irritazioni ed ulcerazioni corneali).

*Ipotiroidismo*: una carenza di ormoni tiroidei in età infantile può portare a una forma di danno cerebrale irreversibile chiamato *cretinismo tiroideo*, nel quale lo sviluppo mentale e la crescita corporea sono ritardati e le cellule nervose sono caratterizzate da scarso sviluppo degli assoni e dei dendriti e incompleta mielinizzazione. Se l'ipotiroidismo è diagnosticato precocemente il cretinismo può essere prevenuto mediante una terapia sostitutiva con  $T_4$ . Pare che in età fetale gli ormoni materni possano in qualche modo parzialmente sopperire alla carenza  $\rightarrow$  è possibile che il neonato sia normale nei primi giorni di vita, ma poi cominci a diventare letargico  $\rightarrow$  il pediatra in questo caso ha 2-3 settimane al massimo per la diagnosi dopo di che i danni cerebrali diventano irreversibili.

Anche nel sistema nervoso completamente sviluppato gli ormoni tiroidei sono essenziali per il normale funzionamento. La carenza di questi ormoni può comportare negli adulti un decadimento delle funzioni cognitive. Tali disturbi regrediscono completamente se i livelli plasmatici di questi ormoni vengono normalizzati.

L'ipotiroidismo può essere causato da un processo autoimmune distruttivo della tiroide (*tiroidite*) con conseguente fibrosi della ghiandola alla quale segue una riduzione o cessazione della secrezione ormonale.

Facile affaticamento, estrema sonnolenza (si dorme 14-16 ore/die), estremo torpore muscolare, bradicardia, riduzione della volemia, torpore mentale, stipsi, lenta crescita dei capelli, desquamazione della cute e aspetto edematoso diffuso (per accumulo di proteine nell'interstizio) detto *mixedema*.

### Cortisolo

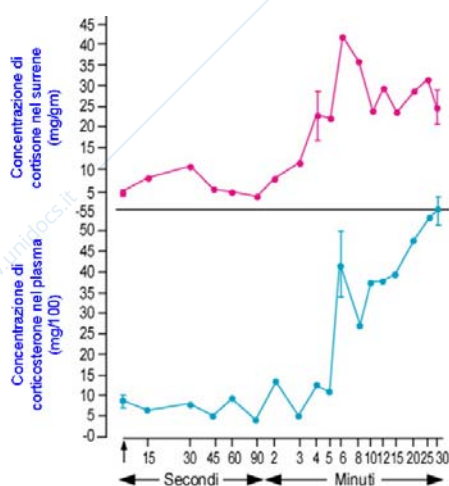
La ghiandola surrenale è composta da una corticale (80%: glomerulare, fascicolare e reticolare) e da una midollare (20%); la glomerulare secerne aldosterone, le cellule della fascicolare sintetizzano più di 30 ormoni diversi della famiglia dei glicocorticoidi tra cui il

cortisolo ed il cortisone, la reticolare secerne gli androgeni (un'ipersecrezione può dar luogo a mascolinizzazione), la midollare secerne adrenalina e noradrenalina.

Il **cortisolo** si trova in equilibrio con il **cortisone**, il suo 11-cheto analogo biologicamente inattivo; la loro interconversione è catalizzata dalla 11 $\beta$ -ol-deidrogenasi, che è presente in molti tessuti e rende il cortisone esogeno una fonte efficace di attività cortisolica.

Quando il cortisolo va in circolo si lega per  $\approx$  il 94% a proteine plasmatiche (in modo specifico alla **transcortina** e aspecifico all'**albumina**).

Il cortisolo è un glicocorticoide (innalza la glicemia), ma ha anche scarsissimi effetti mineralcorticoidi (1/500 dell'efficacia dell'aldosterone).



Questo grafico mostra la concentrazione nel tempo di cortisone nel surrene e di corticosterone nel plasma in seguito ad una frattura → un trauma stimola la secrezione di cortisolo.

Lo stimolo primario che, giungendo all'ipotalamo, dà l'avvio alla secrezione di glicocorticoidi è chiamato "stress" e può essere un trauma, infezioni e pirogeni, caldo e freddo intensi, contusioni dolorose ed interventi chirurgici, immobilizzazione assoluta del soggetto, malattie debilitanti, dolore, stress mentale, gravi disturbi psichiatrici, danno tissutale risultante da condizioni morbose.

L'area paraventricolare ipotalamica secerne **CRF** (o CRH: fattore di rilascio della corticotropina) che attraverso il sistema portale ipotalamo-ipofisario raggiunge le cellule corticotrope in cui stimola la secrezione di **ACTH** (**corticotropina**) che a livello della corteccia surrenale stimola la secrezione di cortisolo; il cortisolo inibisce sia il rilascio di ACTH da parte dell'adenipofisi che il rilascio di CRF da parte dell'ipotalamo (inibito anche dall'ACTH).

Lo stimolo stressante (o ritmo circadiano) può prendere il sopravvento sui meccanismi a feedback negativo facendo aumentare la concentrazione di cortisolo.

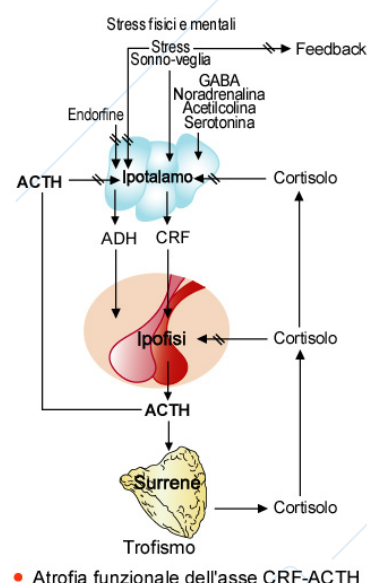
In alcuni tipi di depressione le cellule corticotrope rispondono in modo eccessivo all'azione del CRF e in modo insufficiente all'azione inibente del cortisolo con conseguente ipersecrezione di cortisolo.

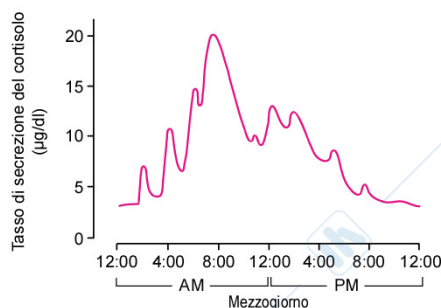
I neuroni dell'area paraventricolare potenziano il sistema nervoso simpatico, che a sua volta potenzia tali neuroni.

Se si tratta un soggetto con cortisolo si atrofizzano i neuroni paraventricolari ipotalamici, le cellule adenoipofisarie che producono ACTH e la fascicolare; se si interrompe la terapia, perché tali cellule riprendano la propria attività funzionale normale, sono necessari mesi → non si può interrompere la terapia bruscamente.

Il legame dell'ACTH al suo recettore fa aumentare la steroidogenesi ( $\uparrow$  colesterolo esterasi,  $\uparrow$  produzione di pregnenolone...); inoltre l'ACTH, provocando un up-regulation sia dei propri recettori che dei recettori IGF-2 (fattori insulino simili), fa sì che le dimensioni, la funzionalità e il numero delle cellule della fascicolare aumentino → effetto trofico.

I ritmi luce-buio ( $\rightarrow$  alterazione nelle persone cieche) e i ritmi sonno-veglia sono fondamentali nella produzione di cortisolo: come per il GH, la secrezione di cortisolo è pulsatile ed è regolata da un ritmo circadiano ( $\rightarrow$  importanza del **nucleo soprachiasmatico**; si inverte nelle persone che restano sveglie di notte e dormono durante il giorno). Sebbene la





quantità di ormone secreto in coincidenza di ciascun picco sia costante, la frequenza dei picchi varia durante il giorno (più frequenti al mattino (contribuisce ai meccanismi di risveglio) e meno durante la sera).

La conoscenza delle variazioni circadiane degli ormoni è importante quando si fanno i dosaggi ormonali.

Dal punto di vista metabolico il cortisolo aumenta i livelli plasmatici di aminoacidi mobilizzando gli aminoacidi dalle proteine labili (non strutturali) del muscolo (effetto catabolizzante). Il fegato utilizza quindi questi aminoacidi per produrre glucosio mediante gluconeogenesi → ↑ glicemia. A livello del tessuto adiposo stimola la lipolisi → ↑ acidi grassi liberi.

Il cortisolo rende i tessuti meno sensibili all'insulina (antagonizza l'insulina che altrimenti, all'aumento della glicemia, farebbe captare il glucosio dai tessuti muscolare ed adiposo) permettendo l'utilizzo del glucosio da parte del SNC.

Il cortisolo inoltre stimola l'appetito inibendo la secrezione di CRF (che inibisce la fame).

→ In caso di ipoglicemia il cortisolo, assieme al GH, fa sì che le cellule utilizzino prevalentemente i grassi rispetto ai carboidrati (**meccanismo di commutazione del metabolismo dai carboidrati ai grassi**).

Effetti del cortisolo nei vari tessuti: mantiene la funzione muscolare nonostante ne diminuisca la massa poiché fa aumentare la sintesi e l'immagazzinamento di ACh (importante nella placca neuromuscolare); ha un effetto catabolizzante sull'osso poiché inibisce la proliferazione e la trasformazione dei precursori degli osteoblasti, inibisce la sintesi di 1,25-diidrossi-colecalciferolo (promuove l'assorbimento di calcio a livello intestinale) e inibisce la sintesi di collagene; la diminuita sintesi di collagene fa sì che si assottiglino cute e capillari (→ emorragie intracutanee); ha un potente effetto immunosoppressore (importante nelle terapie contro i rigetti); nel sistema cardiocircolatorio contribuisce a mantenere il tono arteriolare, contribuisce a mantenere il volume di sangue circolante riducendo la permeabilità endoteliale e la produzione di PG e contribuisce a mantenere la  $P_a$  per il suo **effetto permissivo** sull'adrenalina e la noradrenalina (noradrenalina, adrenalina e angiotensina II non riescono ad agire in mancanza di cortisolo poiché questo è necessario per aumentare la concentrazione del calcio citoplasmatico causato dai primi fino ad un livello ottimale) anche causando up-regulation dei recettori  $\beta_1$ -adrenergici; inoltre, sempre a livello cardiocircolatorio aumenta la sintesi della pompa  $Na^+/K^+$  e dello scambiatore  $Na^+-Ca^{2+}$ ; permette la maturazione del sistema gastrointestinale (in particolare produzione degli enzimi che digeriscono i disaccaridi) e polmonare (produzione surfattante) nel feto; nel sistema renale contribuisce a regolare il flusso di sangue a livello del glomerulo, la VFG, ↑ la velocità di eliminazione dell'acqua (inibendo ADH), ↑ escrezione del calcio e del fosfato; a livello del SNC è importante nei processi di memoria e apprendimento (ma se i livelli sono troppo alti (es. troppo stress) l'effetto è contrario), nel modulare l'umore (sistema limbico ed ipocampo) e nello stato di veglia.

#### Patologie associate

L'*ipercortisolismo* può essere dovuto a tumori ipofisari secernenti ACTH, tumori della corteccia surrenale secernenti cortisolo o essere di origine iatrogena e provoca: iperglicemia, aumento del catabolismo proteico, lipolisi, aumento della fame → aumento di grasso su tronco e guance: "facies lunare" con gote paffute, "gibbo di bufalo", obesità addominale, braccia e gambe sottili, difficoltà di memoria e apprendimento.

Si ha *morbo di Cushing* in caso di ipersecrezione secondaria dovuta ad una patologia ipotalamica (↑ CRF → ↑ ACTH → ↑ cortisolo, ma il meccanismo a feedback negativo è inefficace sull'ipotalamo) o ad una patologia ipofisaria (↑ ACTH → ↑ cortisolo che con

feedback negativo ↓ CRF, ma è inefficace sull'ipofisi) e la ghiandola surrenale appare ipertrofica.

Si ha *sindrome di Cushing* quando si ha un'ipersecrezione primaria dovuta ad una patologia della corteccia surrenale (↑ cortisolo → mediante feedback negativo ↓ CRF e ACTH).

L'ACTH viene sintetizzato a partire da una grande glicoproteina chiamata **pro-opiomelanocortina** (POMC) dalla quale derivano anche le β-endorfine → la loro coespressione ci permette di affrontare adeguatamente una situazione di stress.

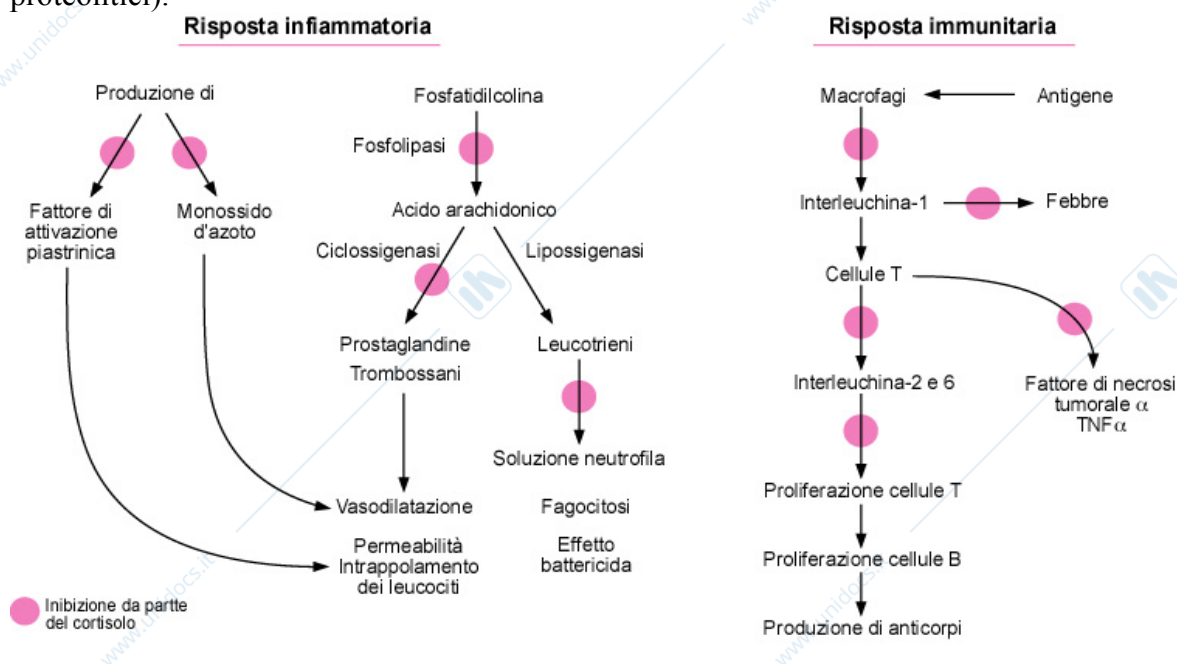
L'ACTH esercita un effetto stimolante i melanociti che è 1/30 di quello dell'MSH → l'ACTH stimolando il recettore MC2-R surrenalico ↑ la secrezione di cortisolo, stimolando il recettore MC1-R dei melanociti della cute (prevalentemente stimolati dall'α-MSH) ↑ la produzione di melanina.

Nel *morbo di Addison* si ha atrofia primitiva della corteccia surrenalica a base autoimmune o per distruzione tumorale → non si produce cortisolo → **1** anormale glicemia interdigestiva (la riduzione di gluconeogenesi per assenza di glucocorticoidi può portare a morte per ipoglicemia dopo l'esaurimento delle scorte di glicogeno), ridotta mobilizzazione di proteine e grassi con depressione delle funzioni metaboliche dell'organismo, debolezza muscolare, ipersensibilità agli stress, infezioni respiratorie modeste possono risultare letali; **2** assenza del feedback negativo → elevati livelli di ACTH → stimolazione del recettore MC1-R dei melanociti cutanei → ↑ melanina → aspetto scuro della cute. Manca anche l'aldosterone → aumentata escrezione renale di sodio e acqua → aritmie cardiache, disturbi neuromuscolari e shock circolatorio.

Effetti del cortisolo sull'infiammazione

Un danno tissutale fa sì che ci sia la liberazione nei tessuti di: istamina, bradichinina, enzimi proteolitici, prostaglandine e leucotrieni che portano all'attivazione del processo infiammatorio che si manifesta con eritema e ipertermia (aumento del flusso sanguigno) → essudazione di plasma dai capillari (edema non deformabile alla pressione) → infiltrazione di linfociti nei tessuti.

Il cortisolo ha un effetto antiflogistico pressoché sistemico, riducendo tutti gli aspetti del processo infiammatorio (rubor, tumor, calor, dolor) → rapida risoluzione del processo flogistico e accelerazione del processo di riparazione (stabilizza le membrane lisosomiali, riducendo ulteriori danni causati dalla loro rottura con conseguente rilascio di enzimi proteolitici).



Inoltre agisce su altre reazioni: inibisce la formazione di NO, riducendo l'edema; inibisce la formazione di PAF; inibisce la formazione di acido arachidonico a partire dalla fosfatidilcolina, impedendo la formazione di TX e PG (anche inibendo la cicloossigenasi) e di LT; inoltre inibisce la risposta immunitaria cellulo-mediata inibendo la liberazione di IL-1, la produzione di cellule T e B e quindi di anticorpi.

La somministrazione terapeutica di glucocorticoidi a dosi elevate per lunghi periodi di tempo però aumenta la suscettibilità allo sviluppo di infezioni batteriche, virali o fungine o ne favorisce la loro disseminazione.

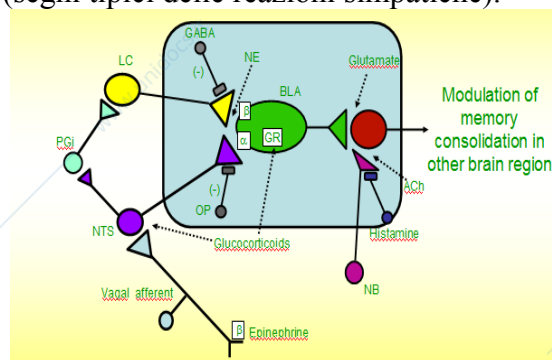
### Adrenalina e noradrenalina

La midollare della ghiandola surrenale, composta da cellule cromaffini, è del tutto simile ad un ganglio simpatico (è assimilabile ad una sinapsi gigante). Il grande nervo splanchnico rilascia ACh che agisce su recettori nicotinici (ionotropici): legano due molecole di ACh che inducono una modificazione conformazionale che apre il poro che sta nel recettore → entra molto  $\text{Na}^+$  ed esce un po' di  $\text{K}^+$  → depolarizzazione di membrana che fa aprire i canali del  $\text{Ca}^{2+}$  voltaggio-dipendenti → entra  $\text{Ca}^{2+}$  → induce l'esocitosi di adrenalina (90%) e noradrenalina (10%), amine derivate dalla tirosina (catecolamine) che circolano legate a solfato ed hanno un'emivita di 2 minuti. Questo sistema ormonale ed il sistema simpatico fanno uno le veci dell'altro → le cellule cromaffini possono vicariare una mancanza dell'effetto del simpatico e viceversa; la differenza sta nella prevalenza di E o NE in un sistema e nell'altro, nei tempi di attivazione (il simpatico si attiva prima e per stimoli meno intensi) e nell'azione locale (simpatico) o sistemica (surrene).

La liberazione di E e NE è stimolata dallo stimolo del simpatico ad opera di un esercizio fisico intenso, ipovolemia, ipotermia, ipoglicemia, traumi, dolore, ansia, fight or fly effect. Esse agiscono soprattutto sul sistema cardiocircolatorio e riescono a farci raggiungere un livello di attività e di acuità mentale massimi.

Pazienti con *feocromocitoma* (tumore delle cellule cromaffini) presentano livelli pressori molto alti (150-250 mmHg), sudorazione, pallore (segni tipici delle reazioni simpatiche).

Quando l'adrenalina entra in circolo non attraversa la barriera ematoencefalica, ma attiva il SNC (**nucleo paraventricolare** e **locus ceruleus**) perché le fibre afferenti vagali, che hanno recettori  $\beta$ -adrenergici, arrivano al **nucleo del tratto solitario** (NTS) che raggiunge l'**amigdala** direttamente e mediante l'attivazione del **nucleo paravagante** (PGi) e quindi del LC (area cerebrale sita a livello bulbo-pontino che presenta il maggior numero di neuroni che producono NE e la rilasciano in tutte le regioni del cervello (stazione di relais)).

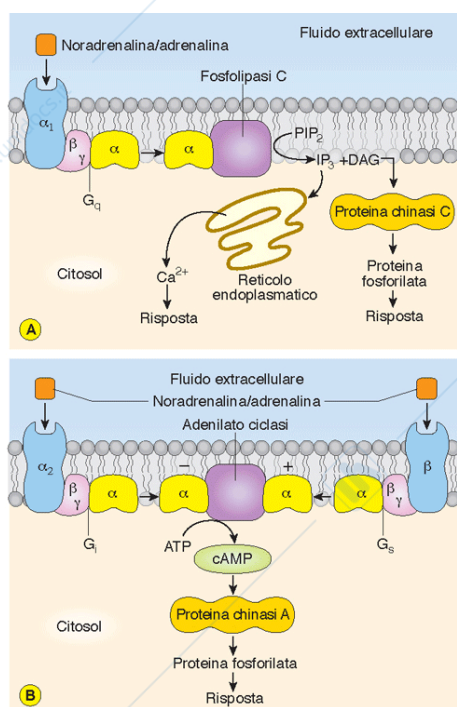


E e NE stimolano recettori  $\alpha_1$  a livello della muscolatura liscia vasale di milza, rene, cute, genitali, tubo gastroenterico → vasoconstrizione → ↓ irrorazione (per dirottare il sangue in organi che ci servono sotto stress); recettori  $\beta_2$  a livello della muscolatura liscia vasale del miocardio, muscolo scheletrico, fegato, ghiandola surrenale, cervello (effetto modesto) → vasodilatazione → ↑ irrorazione.

Anche il rossore cutaneo è dovuto ai recettori  $\beta_2$  di vasi cutanei presenti soprattutto nel viso e nella parte inferiore del tronco (ma alla base di questa reazione ci sono anche altri meccanismi, poiché non viene azzerata dai  $\beta$ -bloccanti).

E e NE inducono una redistribuzione di sangue nel caso di una reazione di lotta o fuga. Gli effetti delle catecolamine si verificano solo in presenza di cortisolo → la sua presenza è necessaria affinché possano agire le catecolamine (effetto permissivo).

Altri cambiamenti generalmente associati allo stress comprendono un ↑ della secrezione di ADH da parte della neuroipofisi, un ↑ del rilascio di renina da parte dei reni ed un ↑ dei livelli plasmatici di angiotensina II. Queste risposte aiutano a mantenere entro limiti normali la pressione sanguigna e quindi garantiscono adeguati livelli di flusso ematico al cuore e al cervello. Questa risposta allo stress generalizzata e stereotipata è definita **sindrome di adattamento generale**. I glucocorticoidi sono necessari anche per la secrezione dell'ormone della crescita (in sinergia con gli ormoni tiroidei) e per mantenere la normale responsività dei vasi sanguigni agli stimoli vasocostrittori quali quelli indotti dall'attività del sistema nervoso simpatico, dall'adrenalina e dall'angiotensina II.



Esistono vari recettori adrenergici:  $\alpha_1$  agisce inducendo il rilascio di  $Ca^{2+}$  dal RE attraverso l'attivazione della PLC ed è localizzato a livello della muscolatura liscia intestinale (→ rilasciamento), vasale, bronchiale, sfinteriale (→ costrizione), mentre a livello epatico stimola la glicogenolisi;  $\alpha_2$  agisce inibendo la formazione di cAMP;  $\beta$  stimola la formazione di cAMP:  $\beta_1$  agisce sul cuore con effetto cronotropo ed inotropo positivo e sulle cellule iuxtaglomerulari controllando il rilascio di renina → promuove la trasformazione di angiotensinogeno in angiotensina I, che viene convertita dall'ACE in angiotensina II per la cui efficacia sulle arteriole è necessario cortisolo (forse modula anche il rilascio stesso di renina);  $\beta_2$ , sito a livello della muscolatura liscia d'organo e vasale ne stimola il rilasciamento, nel fegato e nel muscolo scheletrico stimola la glicogenolisi;  $\beta_3$  stimola la lipolisi a livello del tessuto adiposo.

L'adrenalina, dal punto di vista metabolico, esalta specialmente l'utilizzazione dei grassi ( $\beta_3$ : lipolisi → ↑

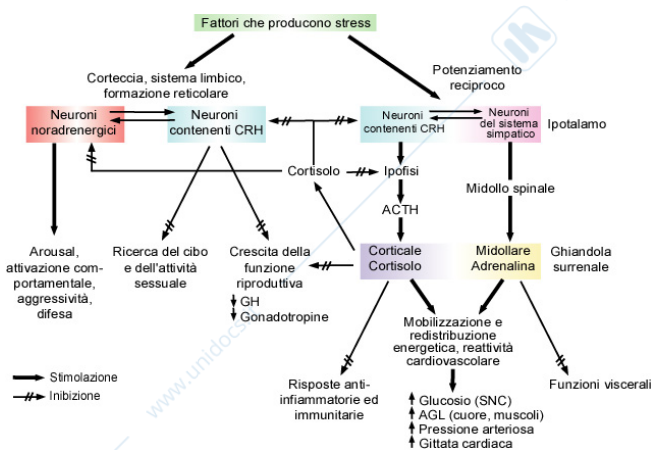
acidi grassi liberi possono essere trasformati a livello epatico in corpi chetonici utilizzabili dal SN) in condizioni di stress, come nell'esercizio fisico intenso e negli stati ansiosi. L'effetto iperglicemizzante dell'adrenalina (glicogenolisi epatica) è più rapido di quello del cortisolo (gluconeogenesi). Riguardo la glicemia l'adrenalina inibisce inoltre la produzione di insulina e stimola la secrezione di glucagone. Il glucosio rilasciato in circolo viene dirottato al cervello, mentre i grassi vengono utilizzati dagli altri tessuti.

L'adrenalina accelera le reazioni biochimiche → aumenta il metabolismo basale.

### Risposta allo stress

Durante le reazioni di stress abbiamo il coinvolgimento di cortisolo, E e NE; questi due sistemi si potenziano vicendevolmente: i neuroni dell'area paraventricolare (ipotalamo) che secernono CRH potenziano la scarica dei neuroni noradrenergici del locus ceruleus, mentre neuroni noradrenergici attivano i neuroni del nucleo paraventricolare.

Effetti: mobilitazione e redistribuzione energetica e reattività cardiovascolare (↑



glucosio, acidi grassi liberi, GC e Pa); inibizione delle risposte infiammatorie e delle funzioni viscerali; ↓ del senso di fame perché viene rilasciato CRH che inibisce i centri della fame; vengono bloccate la crescita, la funzione riproduttiva, l'ovulazione, il desiderio sessuale; l'inibizione dei neuroni noradrenergici centrali provoca l'attivazione di uno stato psicologico di aggressività e difesa detto **arousal**.

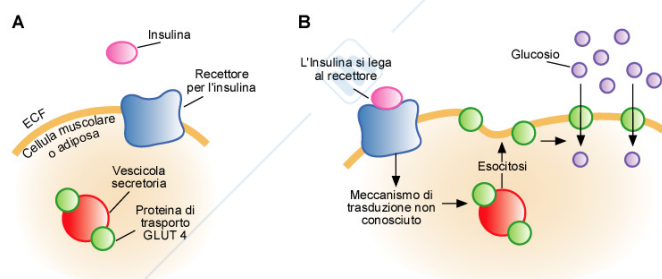
## Insulina

È secreta dalle cellule β delle isole di Langerhans ed è uno dei 5 ormoni che controllano la glicemia. Alcune cellule funzionano prevalentemente con il glucosio (cervello, retina, epitelio germinativo delle gonadi) → se ↑ la glicemia, per l'effetto osmotico del glucosio, le cellule raggrinziscono, viceversa se ↓.

La storia dell'insulina subisce un'accelerazione nel 1869 quando Langerhans descrisse le omonime isole. Banting, chirurgo, preparando un seminario sulle isole di Langerhans, pensò di legare i dotti pancreatici → si distruggevano gli acini ma non le isole di Langerhans. Assieme al fisiologo Macleod iniziò a trattare cani con pancreas rimosso (→ diabete indotto) con il fattore che ricavavano dalle isole (nobel nel 1923).

### Pancreas endocrino

L'emivita biologica dell'insulina è di  $\approx 5$  minuti dal momento della sua secrezione in circolo ed è catabolizzata (75-80%) a livello epatico e renale. Il 50-60% dell'insulina è degradata nel fegato durante il primo passaggio.



All'aumentare della concentrazione del glucosio extracellulare, in presenza di insulina, aumenta la concentrazione del glucosio nel citoplasma delle cellule muscolari e adipose.

Una cellula muscolare o adiposa in condizioni basali ha vescicole secretorie sulle cui membrane si

trovano proteine trasportatrici del glucosio (GLUT-4). Se l'insulina lega i suoi recettori su queste cellule attiva una cascata  $\text{Ca}^{2+}$ -dipendente che induce l'esocitosi delle vescicole → GLUT-4 risulta inserito nella membrana → ↑ la permeabilità della cellula al glucosio.

Stranamente il muscolo scheletrico in attività non richiede insulina per la captazione di glucosio poiché durante la contrazione, l'aumento del  $\text{Ca}^{2+}$  citoplasmatico, induce il processo di fusione delle vescicole → GLUT-4 viene inserito nella membrana cellulare → ↑ l'assorbimento di glucosio (→ i diabetici dovrebbero fare sport per bruciare il glucosio).

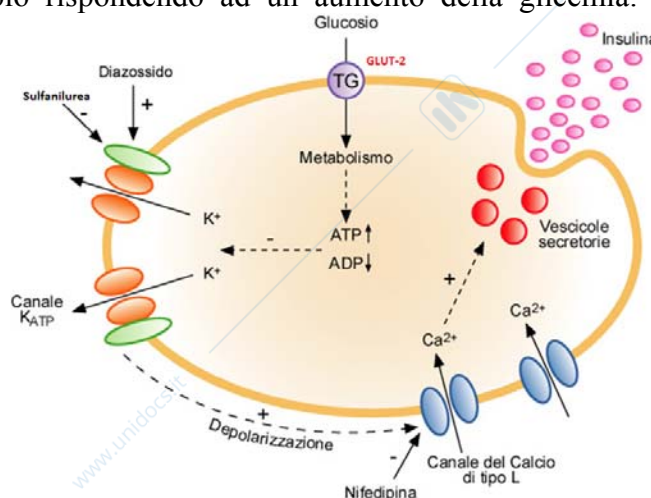
I trasportatori del glucosio sono: GLUT-1 (eritrociti); GLUT-2 (epatociti e membrane basolaterali delle cellule epiteliali renali ed intestinali); GLUT-3 (neuroni); GLUT-4 (insulino-dipendente: muscoli ed adipociti); GLUT-5 (trasportatore del fruttosio: membrana apicale delle cellule epiteliali intestinali).

Gli epatociti presentano GLUT-2 (insulino-indipendente), ma l'insulina influenza indirettamente il trasporto di glucosio nelle cellule epatiche: per la legge di azione di massa, il gradiente di concentrazione nell'epatocita viene mantenuto basso dall'insulina → il glucosio può entrare più facilmente. Essa stimola infatti la **glucochinasi** (glucosio → glucosio-6-P) mantenendo bassa la concentrazione del glucosio nell'epatocita stesso → GLUT-2 può funzionare meglio. Negli stadi post-assimilativi, quando l'insulinemia scende, si promuove la glicogenolisi e la gluconeogenesi → ↑ concentrazione del glucosio nell'epatocita → viene riversato in circolo tramite GLUT-2. → In assenza di insulina il fegato, incapace di

metabolizzare il glucosio circolante, avvia la glicogenolisi e gluconeogenesi, tipiche dello stato post-assimilativo → rilascio glucosio in circolo.

### Cellule $\beta$

Le cellule  $\beta$  rilasciano insulina in circolo rispondendo ad un aumento della glicemia: il glucosio entra con GLUT-2 → utilizzo metabolico →  $\uparrow$  ATP e  $\downarrow$  ADP →  $\downarrow$  l'attività dei canali del  $K^+$  sensibili all'ATP ( $K_{ir}$  6.2) → l'equazione di Goldman ci dice che quando diminuisce la permeabilità di membrana al  $K^+$  mentre rimane una minima permeabilità al  $Na^+$  abbiamo depolarizzazione di membrana → apertura dei canali per il  $Ca^{2+}$  voltaggio-dipendenti di tipo L → entra  $Ca^{2+}$  → esocitosi di vescicole contenenti insulina. Esistono farmaci che inibiscono questi canali al  $K^+$  (sulfanilurea → depolarizzazione →  $\uparrow$  secrezione di insulina) e farmaci che ne stimolano l'attività (diazossido →  $\downarrow$  secrezione di insulina).



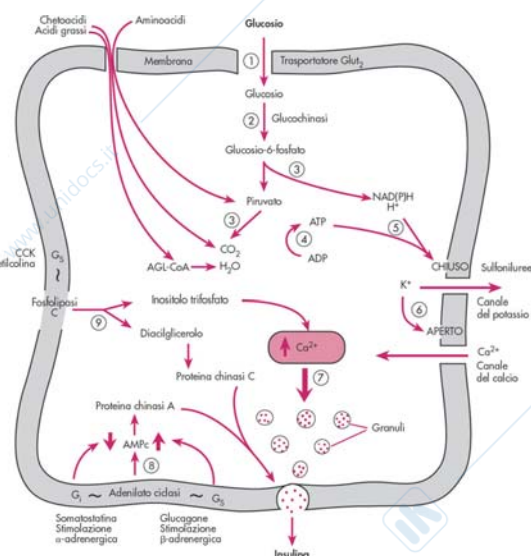
I  $K_{ir}$  6.2 sono associati a recettori per le sulfaniluree (SUR1) a formare un ottamero. Nei bambini, mutazioni loss of function per queste due proteine causano, per l'equazione di Goldman ( $K^+$  non può uscire), depolarizzazione →  $\uparrow$  insulinemia →  $\downarrow$  glicemia: *Persistent Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia of Infancy (PHHI)*.

La secrezione di insulina può essere anche influenzata dall'elevata funzionalità dell'apparato gastroenterico: i cibi ingeriti stirano i recettori dell'apparato digerente → si attivano neuroni afferenti che informano della presenza di cibo nell'intestino il SNC → neuroni efferenti attivano le cellule  $\beta$  → rilascio di insulina in circolo.

Il SN parasimpatico (ACh) stimola la PLC →  $IP_3$  →  $\uparrow$   $Ca^{2+}$  → rilascio di insulina; il SN simpatico ha un effetto inibitorio tramite l'attivazione dei recettori  $\alpha_2$  →  $\downarrow$  cAMP →  $\downarrow$  secrezione di insulina.

Se la glicemia sale oltre i 100 mg/100 ml, la secrezione di insulina aumenta, se scende sotto questo valore la secrezione di insulina diminuisce.

I valori normali di glicemia sono 70-109 mg/100 ml (109-125 mg/100 ml = prediabete o intolleranza al glucosio; > 125 mg/100 ml = diabete).



### Effetti metabolici

L'insulina consente la captazione del glucosio a livello del tessuto muscolare, epatico ed adiposo; permette la captazione degli aminoacidi dal circolo (effetto anabolizzante, importante per la crescita) → il paziente diabetico riferisce una debolezza muscolare perché la carenza di insulina ha effetto catabolizzante; a livello del tessuto adiposo inibisce la lipasi ormone-sensibile → inibita la lipolisi, favorendo la lipogenesi.

La rimozione di pancreas e ipofisi causa un blocco della crescita (mancanza di insulina e GH); se si tratta il soggetto con solo GH o sola insulina si nota solo un piccolo effetto. Se si tratta il soggetto sia con GH che con insulina si osserva un normale ritorno alla crescita → ruolo

importante dell'insulina nel promuovere la crescita: entrambi promuovono la captazione degli amminoacidi (GH di alcuni, insulina di altri → servono entrambi per avere un'adeguata sintesi proteica).

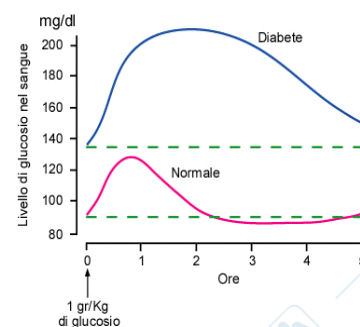
Stimoli: lo stimolo principale per la produzione di insulina è il glucosio, ma anche gli amminoacidi liberi, il  $K^+$ , gli acidi grassi liberi e i chetoacidi ne inducono la produzione.

In condizioni di sazietà, l'aumento di glucosio e amminoacidi plasmatici inibisce le cellule  $\alpha$  e stimola le cellule  $\beta$  → ↑ insulina che stimola la glicogenosintesi, la sintesi degli acidi grassi e la sintesi proteica → ↓ glicemia e aminoacidi plasmatici → feedback negativo che va ad inibire l'attività delle cellule  $\beta$ .

L'insulina determina, momento per momento, quale tipo di substrato deve essere utilizzato come fonte di energia per le cellule (**meccanismo di commutazione**): se ↑ glicemia → ↑ insulina → ↑ immagazzinamento dei substrati: aminoacidi (muscolo), glicogeno (fegato e muscolo) e grasso (tessuto adiposo), ↑ utilizzazione di carboidrati e ↓ utilizzazione di grassi; se ↓ glicemia → ↓ insulina → mobilizzazione dei substrati, ↓ utilizzazione carboidrati e ↑ utilizzazione grassi.

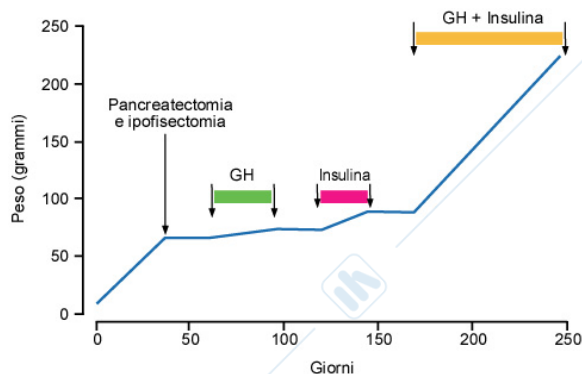
La somministrazione di glucosio per os (anziché per via endovenosa) aumenta molto di più l'insulinemia poiché a livello gastroenterico si avvia sia una stimolazione nervosa che ormonale: il glucosio stimola le cellule L di ileo e colon a rilasciare l'ormone **GLP-1 (glucagon-like peptide-1)** e le cellule K del digiuno a rilasciare **GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide)**; non più detto peptide inibitore dell'attività gastrica poiché non può raggiungere fisiologicamente la concentrazione necessaria a svolgere quest'azione) che stimolano la secrezione di insulina (→ rilascio glucosio-dipendente): fattori intestinali detti **incretine (intestine secretion insulin)**. GLP-1 e GIP stimolano inoltre la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule  $\beta$ .

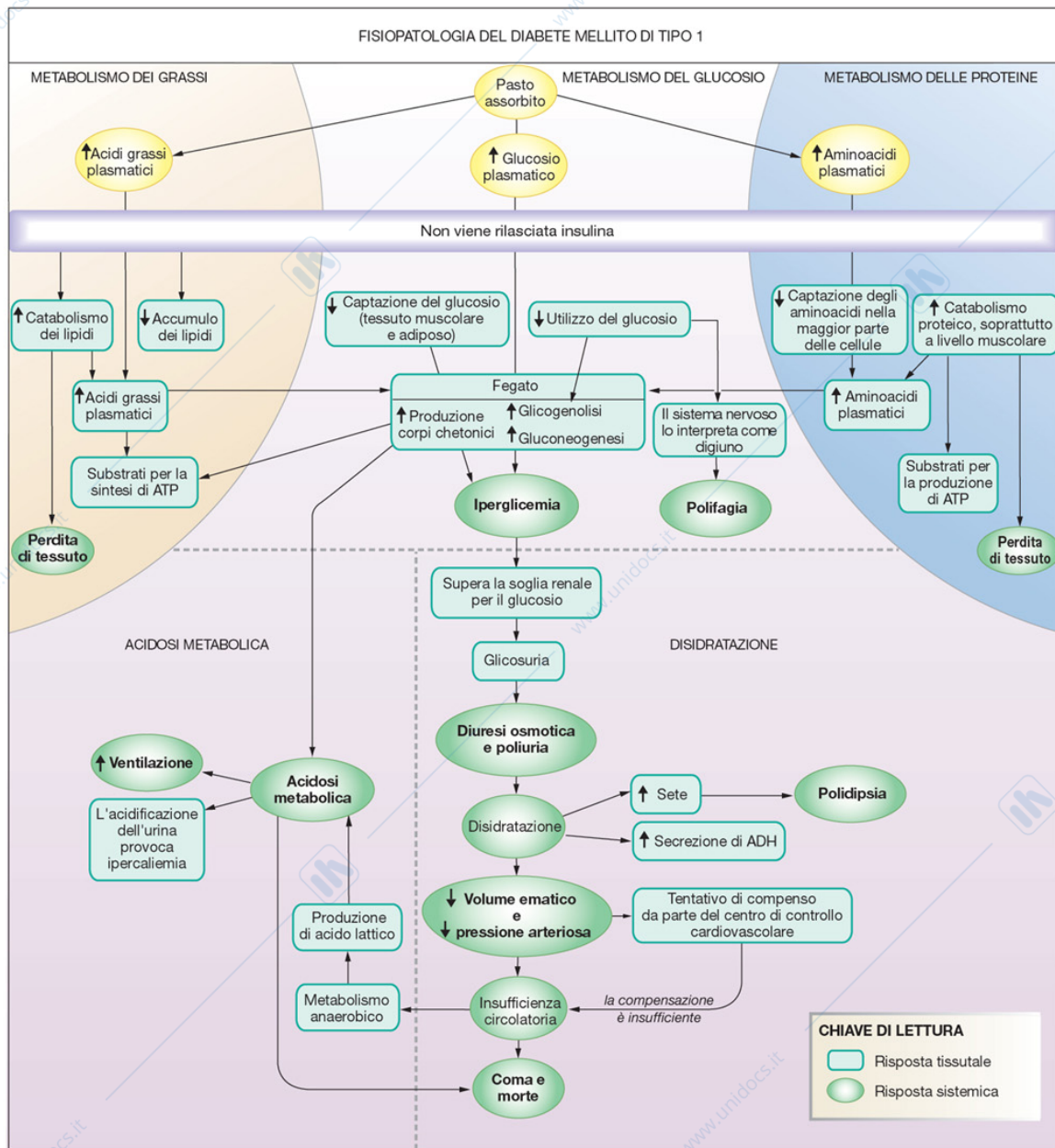
Il diabete è una patologia asintomatica, diagnosticata anche con un ritardo dall'insorgenza di 5-10 anni. Se ne può svelare la presenza con la **curva da carico del glucosio**: si determina la glicemia in condizioni basali (90 mg/100 ml), si somministra glucosio per os (1g per kg di peso corporeo) e quindi si misura nuovamente la glicemia → la glicemia non deve superare i 130-140 mg/100 ml; entro 2 ore la glicemia torna ai livelli basali (c'è addirittura un effetto rebound). Nei soggetti diabetici il picco è maggiore (anche fino a 1200 mg/100 ml) e torna al livello basale solo dopo molte ore (se non troviamo glucosio nelle urine non possiamo escludere il diabete perché la soglia renale per il glucosio è 180 mg/100 ml).



Fisiopatologia del diabete mellito di tipo 1

Il diabete mellito di tipo I (insulino-dipendente) è caratterizzato dalla mancata produzione di insulina: • metabolismo del glucosio: si ha glicogenolisi → ↑ la concentrazione del glucosio nell'epatocita → GLUT comincia a pompare fuori glucosio (non funziona la glucochinasi epatica) → iperglicemia; ↑ la fame perché i centri ipotalamici della sazietà (insulino-dipendenti) non sentono l'iperglicemia; • metabolismo dei grassi: ↑ catabolismo dei lipidi (→ perdita di tessuto), ↑ acidi grassi plasmatici che il fegato trasforma in corpi chetonici (→ acidosi metabolica), ↓ l'accumulo di lipidi (un diabetico di tipo II (insulino-resistente) è obeso → si consiglia attività fisica (l'aumento del  $Ca^{2+}$  nelle fibre muscolari aumenta la captazione





insulino-indipendente del glucosio)); • metabolismo delle proteine: ↓ la captazione degli aminoacidi e ↑ il catabolismo proteico (soprattutto a livello del muscolo: manca effetto sinergico col GH) → debolezza muscolare, perdita di tessuto e gli aminoacidi vengono trasformati dal fegato in glucosio → iperglicemia.

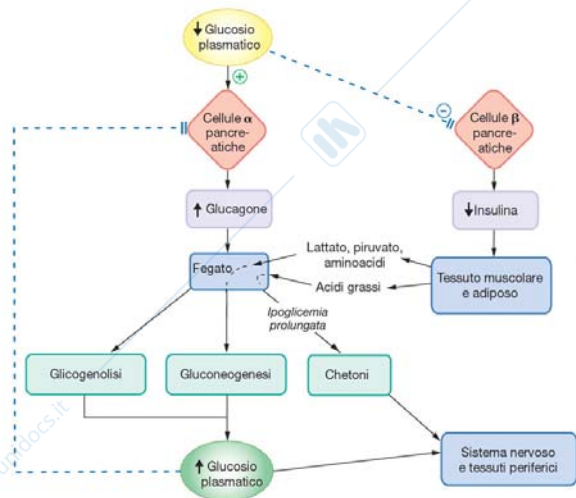
Se la glicemia supera i 180 mg/100 ml, troviamo glucosio nelle urine che essendo osmoticamente attivo richiama acqua ed elettroliti → disidratazione (→ il paziente beve tanto) → ↓ volemia e  $P_a$  fino all'insufficienza circolatoria → il metabolismo diventa anaerobico → produzione di acido lattico → ↓ pH fino anche a 6,9 → acidosi metabolica che se non compensata dà luogo a coma e morte.

Sia l'iperglicemia che l'ipoglicemia possono causare coma e morte: l'alito del paziente o una sua respirazione frequente può far capire se il coma è causato da iper- o ipoglicemia.

## Glucagone

Il glucagone stimola rapidamente ( $\approx 20$  minuti) la glicogenolisi epatica; a livello epatico stimola anche la captazione degli aminoacidi e quindi la loro conversione in glucosio

mediante gluconeogenesi → ↑ glicemia e ↓ amminoacidi circolanti. Inoltre stimola la lipasi ormone-sensibile → ↑ la concentrazione plasmatica di acidi grassi liberi che possono essere convertiti in corpi chetonici.

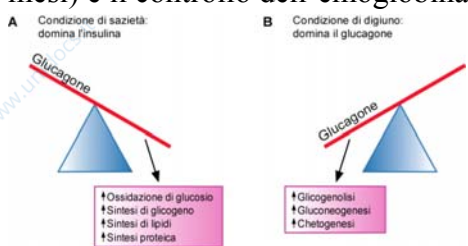
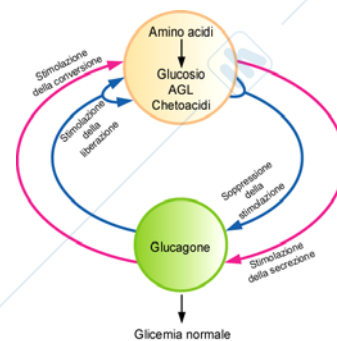


La risposta endocrina all'ipoglicemia viene monitorata dalle cellule α che rilasciano il glucagone: a livello epatico vengono utilizzati acidi grassi liberi, lattato, piruvato, amminoacidi (rilasciati dal tessuto adiposo e muscolare per mancanza di insulina, conseguenza dell'inibizione delle cellule β). Le cellule α sono insulino-dipendenti → hanno bisogno di insulina per captare glucosio → nel diabete continuano a secernere glucagone peggiorando la condizione iperglicemica. La concentrazione del glucagone è regolata con meccanismo a feedback negativo (se la glicemia scende sotto i 90 mg/100 ml → ↑ la secrezione di glucagone); durante un esercizio

fisico intenso la glicemia non cambia grazie all'adrenalina, ma la secrezione di glucagone aumenta comunque di 4-5 volte forse al fine di favorire la captazione, da parte dell'epatocita, degli aminoacidi (che durante un'attività fisica aumentano di concentrazione nel sangue) e per esercitare un effetto inotropo positivo sul cuore.

Insieme all'ipoglicemia, anche la concentrazione degli amminoacidi nel sangue stimola la secrezione di glucagone che ne favorisce la conversione in glucosio → un pasto esclusivamente proteico stimola il rilascio sia di insulina che di glucagone il quale, stimolando il rilascio di glucosio epatico, neutralizza l'ipoglicemia che altrimenti sarebbe provocata dall'insulina. Inoltre, promuove una rapida conversione degli aminoacidi in glucosio rendendo disponibili maggiori quantità di glucosio per i tessuti.

Importante per la valutazione della glicemia nel lungo termine (2-3 mesi) è il controllo dell'emoglobina glicata.

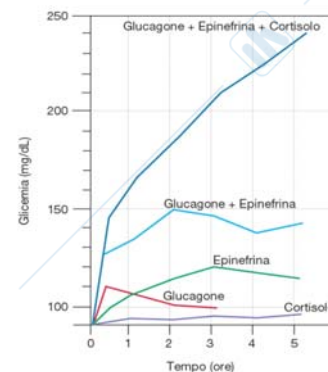


In condizioni di sazietà domina l'insulina, mentre in condizioni di digiuno aumenta il glucagone; in assenza di cortisolo, tuttavia, il glucagone non è in grado di contrastare efficacemente l'ipoglicemia (**effetto permissivo del cortisolo**).

L'effetto di glucagone, epinefrina e cortisolo nel controllo della glicemia nel tempo, qualora vengano

cosecreti non è semplicemente additivo, ma sinergico.

Il fegato svolge nei confronti della glicemia la funzione di organo tampone: il 60-70% del glucosio che arriva al fegato tramite il circolo portale viene assorbito dagli epatociti già al primo passaggio (per la produzione glicogeno epatico), riducendone la concentrazione nel sangue e agendo come tampone (riduce l'ampiezza delle variazioni della glicemia); i pazienti con grave insufficienza epatica perdono questa capacità → grandi oscillazioni della glicemia. Quando ↓ la glicemia vengono secreti GH (gluconeogenesi), cortisolo (gluconeogenesi), glucagone (glicogenolisi e gluconeogenesi) ed (ipotalamo → simpatico →) adrenalina (glicogenolisi) che riportano la glicemia a valori di 80-90 mg/100 ml.



## Somatostatina (GHIH)

Ha un ruolo nel controllo della crescita (GH), ma viene rilasciato anche quando  $\uparrow$  i livelli di glicemia, amminoacidi e acidi grassi nel sangue poiché vanno a stimolare le cellule  $\delta$  delle isole di Langerhans che producono l'ormone.

La somatostatina inibisce, con meccanismo paracrino sulle cellule  $\alpha$  e  $\beta$ , la produzione di glucagone ed insulina  $\rightarrow \downarrow$  utilizzazione ed immagazzinamento dei principi nutritivi  $\rightarrow$  prolungata disponibilità e minor esaurimento; inoltre inibisce anche la funzione del sistema gastroenterico (secrezione, motilità stomaco, duodeno e cistifellea, assorbimento)  $\rightarrow \uparrow$  tempo di riassorbimento  $\rightarrow$  riduce il rapido passaggio dei principi nutritivi dal sistema gastroenterico al circolo sanguigno, rendendo più duratura la presenza dei principi nutritivi (stratagemma per bypassare le vie di mobilitazione e le vie di immagazzinamento).

## Omeostasi di $\text{Ca}^{2+}$ e fosfato

	Liquido extracellulare	Liquido intracellulare
$\text{Na}^+$	142 mEq/L	10 mEq/L
$\text{K}^+$	4 mEq/L	140 mEq/L
$\text{Ca}^{++}$	2.4 mEq/L	0.0001 mEq/L
$\text{Mg}^{++}$	1.2 mEq/L	58 mEq/L
$\text{Cl}^-$	103 mEq/L	4 mEq/L
$\text{HCO}_3^-$	28 mEq/L	10 mEq/L
Fosfati	4 mEq/L	75 mEq/L
$\text{SO}_4$	1 mEq/L	2 mEq/L
Glucosio	90 mg/dl	da 0 a 20 mg/dl ?
Aminoacidi	30 mg/dl	200 mg/dl
Colesterolo	0.5 mg/dl	da 2 a 95 mg/dl
Fosfolipidi		da 2 a 95 mg/dl
Grasso neutrale		
$\text{PO}_2$	35 mm Hg	20 mm Hg ?
$\text{PCO}_2$	46 mm Hg	50 mm Hg ?
pH	7.4	7.0
Proteine	2 mg/dl (5 mEq/L)	16 mg/dl (40 mEq/L)

La concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$  (calcio ionizzato) nel LEC è 2,4 mEq/l, mentre nel LIC è 0,0001 mEq/l.

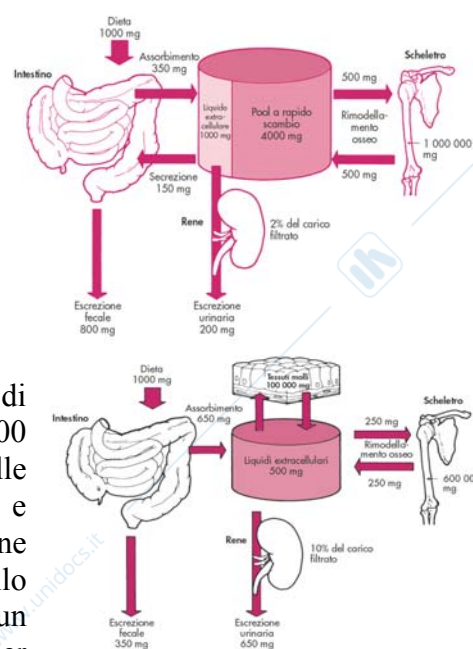
La concentrazione dei fosfati (calcolata dosando il fosforo) nel LEC è 3-4 mEq/l (il pH influenza la concentrazione), mentre nel LIC è 75 mEq/l.

Normalmente introduciamo con la dieta 1 g di  $\text{Ca}^{2+}$  al giorno (equivalente di 1 l di latte), ma il suo riassorbimento è difficile (350 mg): 800 mg vengono escreti con le feci (anche perché molte delle secrezioni gastroenteriche contengono calcio: 150 mg) e 200 mg con le urine, a seconda della concentrazione plasmatica. Il  $\text{Ca}^{2+}$  riassorbito va a formare, con quello scambiabile osseo e quello presente nel LEC e nel LIC, un pool a rapido scambio: un magazzino di  $\text{Ca}^{2+}$  utile per controllare la calcemia.

Il fosfato viene riassorbito, come tutti gli anioni, più facilmente (65%) e lo troviamo in buona parte nei tessuti molli (ad esempio sotto forma di ATP) e nello scheletro sotto forma di fosfato di  $\text{Ca}^{2+}$  o idrossiapatite. L'escrezione urinaria del fosfato è regolata da una soglia renale (1 mM/l). Variazioni della fosfatemia non provocano condizioni così gravi come variazioni della calcemia.

L'osso è costituito per un 30% da matrice organica (fibre collagene che orientandosi lungo le linee di forza conferiscono all'osso resistenza alla tensione) e per un 70% da idrossiapatite (sali cristallini di fosfato di  $\text{Ca}^{2+}$ :  $(\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2)_3 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$ ), che conferisce resistenza alla compressione, e sali di  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , piombo, uranio, plutonio (in caso di contaminazione da radiazioni questi elementi si accumulano dando luogo a *sarcoma osteogenico*).

Le concentrazioni di  $\text{Ca}^{2+}$  e fosfato nel LEC sono tali che questi ioni dovrebbero precipitare formando sali insolubili; inibitori, quali il **pirofosfato**, impediscono tale precipitazione nel plasma ed in quasi tutti i tessuti corporei, tranne che nell'osso (l'inibizione della sua attività favorisce la precipitazione e cristallizzazione).



Meccanismo della calcificazione dell'osso: gli osteoblasti secernono monomeri di collagene, sostanza fondamentale e il fattore che inibisce il pirofosfato (che impedirebbe la polimerizzazione del fosfato) → polimerizzazione dei monomeri di collagene e formazione delle fibre collagene → formazione di tessuto osteoide (intrappolamento degli osteoblasti che possono ora essere definiti osteociti interni) → deposizione di sali di calcio e fosfato non cristallini ( $\text{CaHPO}_4$ : inizialmente consistenza gelatinosa → "composti amorfi", non cristallini, che possono essere scambiati con il LEC rapidamente → controllo rapido della calcemia) → formazione di cristalli di idrossiapatite (perché rilasci  $\text{Ca}^{2+}$  e fosfato impiega fino a 12 ore → controllo lento della calcemia).

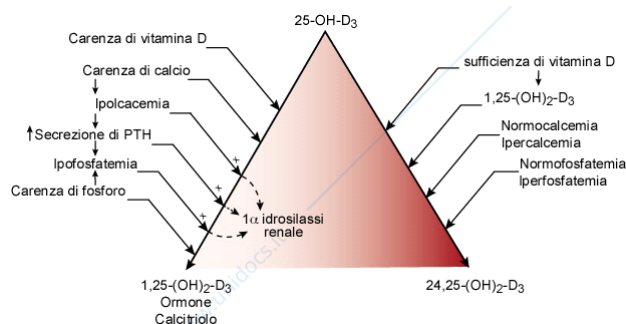
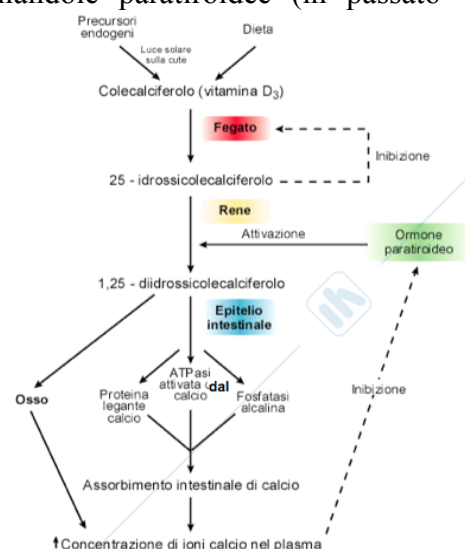
## Paratormone e calcitriolo

L'ormone che gioca un ruolo fondamentale nel controllo della calcemia è il **paratormone (PTH)**, secreto dalle cellule principali delle quattro ghiandole paratiroidi (in passato scambiate per accumuli di grasso per la loro consistenza e rimosse dai chirurghi assieme alla tiroide). Le ghiandole paratiroidi hanno la capacità di ipertrofizzare a seconda delle necessità di  $\text{Ca}^{2+}$  (avviene in gravidanza, lattazione, rachitismo o in seguito ad exeresi di 2-3 ghiandole).

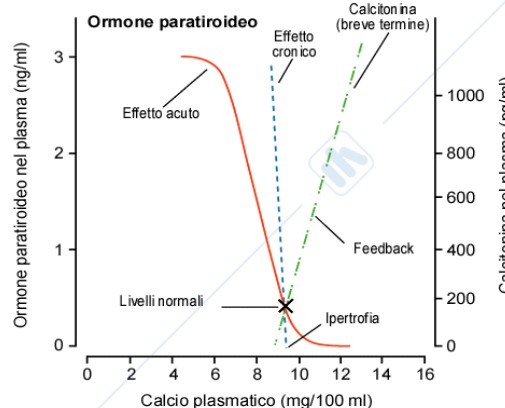
Nel controllo della calcemia gioca un ruolo fondamentale anche il **calcitriolo**, il metabolita attivo della vitamina D, che si comporta a tutti gli effetti come un ormone.

Il 7-deidrocolesterolo a livello cutaneo viene trasformato in colecalciferolo (vitamina  $\text{D}_3$ ; altrimenti assunta con la dieta) mediante irraggiamento (raggi solari) e immagazzinato nel fegato (copre il fabbisogno del soggetto per 2-3 mesi) che lo trasforma in 25-idrossicolecalciferolo (trasformazione controllata da un meccanismo a feedback negativo importante perché: tende a non far variare i livelli di 25-idrossicolecalciferolo riversato in circolo al variare dell'assunzione di vitamina D; così il fegato controlla i livelli di vitamina D immagazzinata; impedisce che vengano stimolati gli eventi biochimici che sono controllati da quest'ormone); a livello renale viene idrossilato in 1,25-diidrossicolecalciferolo (calcitriolo: trasformazione controllata dall'ormone paratiroide) che agisce a livello intestinale (↑ il riassorbimento di  $\text{Ca}^{2+}$ ), osseo (ad alte concentrazioni agisce come il PTH, promuovendo rimozione di  $\text{Ca}^{2+}$  dal tessuto osseo, a basse dosi, ne favorisce la deposizione; inoltre il PTH non riesce ad agire agevolmente in assenza di vitamina D) e renale → ↑ la concentrazione del  $\text{Ca}^{2+}$  nel plasma (feedback negativo → ↓ concentrazione di PTH nel plasma).

Nel caso in cui siamo in una condizione in cui la calcemia è normale (o ipercalcemia), la fosfatemia è normale (o iperfosfatemia) → i livelli di vitamina D sono sufficienti → il fegato trasforma il 25-idrossicolecalciferolo in 24,25-diidrossicolecalciferolo che è un metabolita molto meno attivo. Viceversa abbiamo visto che, quando abbiamo carenza di vitamina D, ipocalcemia, ipofosfatemia → ↑ PTH → il 25-idrossicolecalciferolo diventa 1,25-diidrossicolecalciferolo.



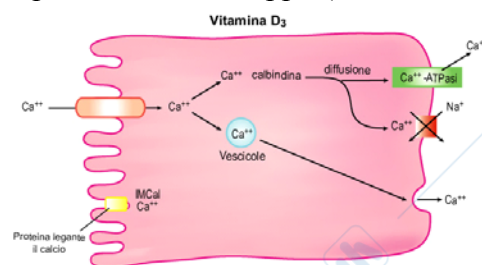
In condizioni normali la concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$  nel plasma è 9,4 mg/100 ml: se rapidamente ↓ la calcemia → ↑ secrezione di PTH fino a 3 ng/ml (effetto acuto: curva rossa); in gravidanza, lattazione, rachitismo (condizioni croniche di aumentata esigenza di  $\text{Ca}^{2+}$ ) osserviamo una modificazione del meccanismo di controllo a feedback negativo della secrezione del PTH (linea blu tratteggiata) → il sistema diventa sensibilissimo (curva molto pendente): bastano piccole variazioni della concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$  (100 μg/100 ml) perché aumenti molto la secrezione di PTH poiché le ghiandole paratiroidi in queste condizioni diventano più attive.



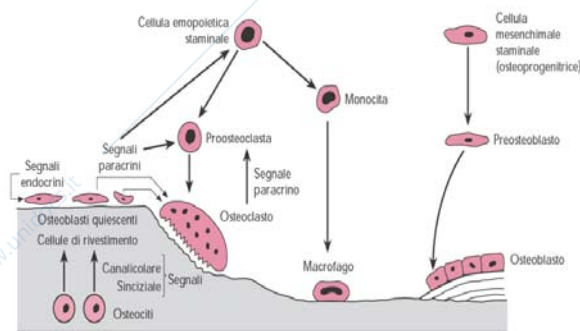
Il calcitriolo va nel nucleo dove attiva la trascrizione dei geni deputati al trasporto del  $\text{Ca}^{2+}$  (per gli enterociti): canali per il  $\text{Ca}^{2+}$ , trasportatori del  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  ATPasi. La concentrazione del  $\text{Ca}^{2+}$  citoplasmatico non può aumentare troppo (altrimenti

indurrebbe l'apoptosi) → reso inefficace tramite il suo legame alla **calbindina** (e poi pompato nell'interstizio dalle  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasi o dallo scambiatore  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ ) o mediante il suo immagazzinamento in vescicole secretorie la cui fusione con la membrana basolaterale fa sì che il calcio venga esocitato nello spazio interstiziale e quindi possa entrare nel circolo sanguigno.

Il PTH provoca rapidamente anche una diminuzione della fosfatemia favorendo l'escrezione renale del P.



### Il processo di rimodellamento osseo



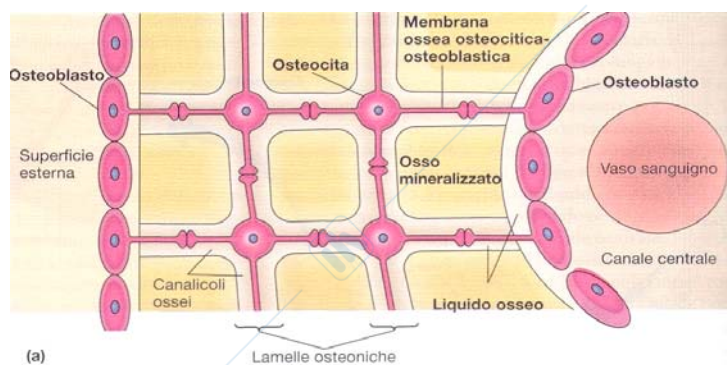
È continuo ed operato dagli osteoclasti, che non hanno recettori per il paratormone, ma ne sono comunque influenzati; gli osteoblasti hanno invece il recettore per il paratormone → il PTH stimola il recettore dell'osteoblasta che libera un mediatore che va ad influenzare l'attività dell'osteoclasta.

L'attività osteoblastica aumenta notevolmente in seguito ad un trauma del tessuto osseo, con formazione di un callo osseo; se stimoliamo l'osso (esercitiamo

pressioni) stimoliamo ulteriormente l'attività osteoblastica → acceleriamo i processi di riparazione ossea (l'ortopedico mette strumenti che riposizionano l'osso e ne aumentano la compressione) → l'immobilità dell'arto non solo provoca diminuzione della massa muscolare, ma anche della massa ossea (che invece cresce se sottoposta a stress meccanici: es. atleti).

L'attività osteoclastica (produzione di  $\text{H}^{+}$  ed enzimi atti ad idrolizzare la matrice ossea e i sali di fosfato di calcio per riversarli in circolo) ha un ruolo importante nel controllo dell'omeostasi del  $\text{Ca}^{2+}$ , ma questo controllo, indotto dal PTH (il messaggio deve passare attraverso l'osteoblasta), è lento: si inizia a vedere dopo 12 ore e impiega diversi giorni per raggiungere alti livelli.

Il meccanismo più rapido (pochi minuti) per far aumentare la calcemia è l'**osteolisi osteocitica**: quando un osteoblasto costruisce l'osso, può rimanere immobilizzato all'interno del tessuto osseo circostante e trasformarsi in un altro tipo di cellula definita osteocita (importante per il riassorbimento del  $\text{Ca}^{2+}$  a livello osseo), che non deposita più nuovo tessuto



osseo. Gli osteociti interni hanno lunghi processi sinciziali che si estendono all'interno di canalicoli del tessuto osseo e vanno a prendere contatto (tramite giunzioni comunicanti) con analoghi processi che appartengono ad altri osteociti oppure con gli osteoblasti più prossimi.

Nei canalicoli è presente liquido osseo (pool a rapido scambio)

costituito da sali di fosfato di  $\text{Ca}^{2+}$  amorfo che l'osteocita interno riassorbe (se il PTH si lega al recettore di membrana) e lega alla calbindina neutralizzandolo per poi farlo arrivare, grazie ai processi sinciziali, agli osteoblasti di superficie che lo immettono in circolo.

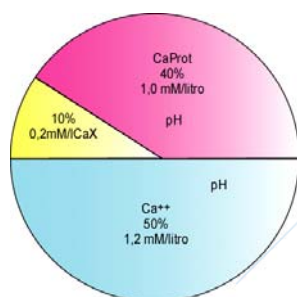
→ PTH: • peptide di 84 aa prodotto continuamente dalle paratiroidi; • trasporto: disciolto nel plasma; • emivita < 20 minuti; • stimolo per il rilascio:  $\downarrow \text{Ca}^{2+}$  plasmatico; • bersaglio: rene, osso, intestino (recettori di membrana); • azione a livello cellulare:  $\uparrow$  sintesi vitamina D,  $\uparrow$  riassorbimento renale di  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\uparrow$  riassorbimento osseo; • azione a livello molecolare: mediata da cAMP, altera rapidamente il trasporto di  $\text{Ca}^{2+}$ , ma innesca anche la sintesi proteica negli osteoclasti; • inizio dell'azione: 2-3 ore per l'osso, con l'aumento di attività degli osteoclasti che richiede 12 ore; 1-2 giorni per l'assorbimento intestinale; entro pochi minuti per il trasporto renale; • regolazione a feedback:  $\text{Ca}^{2+}$  plasmatico; • altro: gli osteoclasti non hanno recettori per i PTH, per cui devono essere influenzati da sostanze paracrine indotte dal PTH; il PTH è essenziale per la vita, la sua assenza determina tetania ipocalcémica (detta anche tetania paratireopriva).

## Calcitonina

È un ormone proteico secreto dalle cellule parafollicolari (cellule C) della tiroide ed ha effetto opposto al PTH:  $\downarrow$  la calcemia (rallenta il riassorbimento e accelera la deposizione). Nell'adulto il ruolo di quest'ormone sembra essere marginale poiché il processo di riassorbimento e deposizione di  $\text{Ca}^{2+}$  è di modesta identità (→ la rimozione della tiroide non provoca grandi variazioni nella calcemia) mentre è importante durante la crescita ai fini del rapido rimodellamento osseo.

La calcitonina riduce l'attività osteoclastica, la formazione di nuovi osteoclasti ed il processo della osteolisi osteocitica → favorita deposizione dell'osso. La riduzione della calcemia è però solo transitoria: si osserva in tempi rapidi, ma poi alla riduzione dell'attività osteoclastica consegue una riduzione dell'attività osteoblastica.

La calcitonina opera in modo più rapido del PTH (che opera a lungo termine), come sistema di regolazione a breve termine della calcemia: viene secreta non appena la calcemia diventa maggiore di 9,4 mg/100 ml.



Nel plasma troviamo:  $\text{Ca}^{2+}$  ionizzato che può diffondere attraverso le membrane cellulari (50%: 2,4 mEq/l → 1,2 mM/l), calcio legato alle proteine plasmatiche (soprattutto albumina) che non può diffondere attraverso le membrane (40%: 1 mM/l) e calcio legato al citrato e al fosfato che, potendo essere ionizzato, può diffondere attraverso le membrane (10%: 0,2 mM/l).

Il pH (acidosi e alcalosi) può far variare questi valori.

Variazioni della calcemia (9,4 mg/100 ml): • se scende a 6 mg/100 ml (ndr il  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare non varia molto perché abbiamo RE e mitocondrio che fungono da riserve) → tetania ipocalcémica della mano o spasmo carpedale (*ipoparatiroidismo* o stadi finali del rachitismo, quando il calcio delle ossa si esaurisce): il  $\text{Ca}^{2+}$  (e il  $\text{Mg}^{2+}$ ) ha un effetto schermante (inibente) sui canali del  $\text{Na}^+$  voltaggio-dipendenti (carichi negativamente) → se ↓  $\text{Ca}^{2+}$  → si abbassa la soglia di apertura dei canali per il  $\text{Na}^+$  → i canali si aprono più facilmente (anche al potenziale di riposo delle fibre periferiche) → arrivano treni di pda (→ tetania) e viene modificata l'eccitabilità delle cellule nervose (→ convulsione); • se scende a 4 mg/100 ml → convulsioni occasionali, tetania generalizzata, spasmo dei muscoli laringei (sono i più sensibili alla riduzione della calcemia) e morte per asfissia; • se aumenta a 12 mg/100 ml → depressione del SN, torpideità dei riflessi, intervallo QT abbreviato, ↓ della motilità gastrointestinale (per effetti sul SNE più che sul muscolo liscio) con stipsi ed inappetenza; • se aumenta a 17 mg/100 ml → i sali di fosfato di calcio precipitano e si depositano (*tireotossicosi*) → morte.

Il calcio legato all'albumina si lega a residui amminoacidici che possono anche legare  $\text{H}^+$  → competizione sterica: in acidosi il calcio legato all'albumina plasmatica diminuisce, perché viene scalzato dai protoni, e aumenta il  $\text{Ca}^{2+}$  libero e diffusibile (in alcalosi avviene l'inverso).

→ Calcitonina: • peptide di 32 aa prodotto dalle cellule C ("chiare") della ghiandola tiroidea; • trasporto: disciolta nel plasma; • emivita < 10 minuti; • stimolo per il rilascio: ↑  $\text{Ca}^{2+}$  plasmatico; • bersaglio: osso e rene (recettori di membrana); • azione sui tessuti: impedisce il riassorbimento osseo e aumenta l'escrezione renale; • azione a livello molecolare: recettore accoppiato a proteine G, le vie di trasduzione variano durante il ciclo cellulare; • altro: ↓ sperimentalmente la concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$  plasmatico, ma ha solo lievi effetti fisiologici negli adulti; nessuno sintomo associato all'ipo- o ipersecrezione; possibile effetto sullo sviluppo scheletrico; possibile protezione dei depositi ossei di calcio durante la gravidanza e l'allattamento.

#### Riassorbimento renale

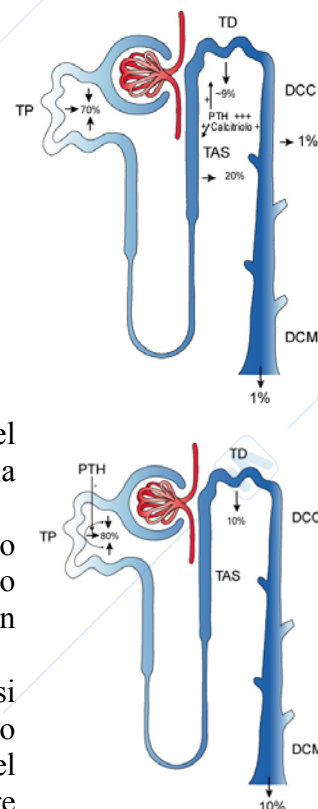
Nel nefrone abbiamo un riassorbimento del 70% del  $\text{Ca}^{2+}$  filtrato a livello del tubulo prossimale; un 9% a livello del tubulo contorto distale e parte del dotto collettore favorito dal PTH e in misura minore dal calcitriolo; a livello del tratto ascendente dell'ansa di Henle viene riassorbito un altro 20% del  $\text{Ca}^{2+}$  filtrato → perdiamo solamente l'1% con le urine.

In assenza di PTH → ↑ escrezione di  $\text{Ca}^{2+}$  → ↓ calcemia → tetania ipocalcémica.

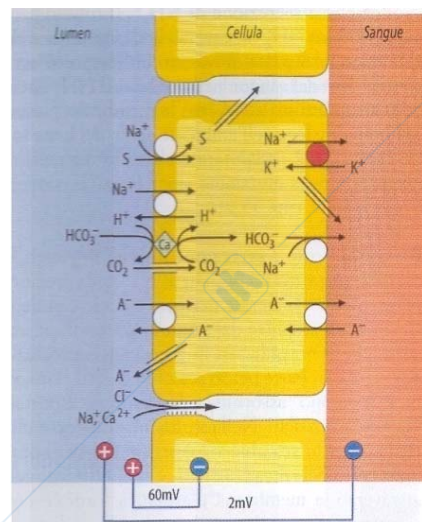
L'80% del fosfato viene riassorbito a livello del tubulo prossimale: quota controllata dal PTH che inibisce il riassorbimento del fosfato favorendone l'escrezione; un altro 10% viene riassorbito a livello del tubulo distale → 10% viene escreto con le urine (1 mM/l è la soglia renale per il riassorbimento di fosfato).

**Processi di trasporto nel tubulo prossimale:** il fosfato (nel disegno "S") a livello del tubulo prossimale viene riassorbito con un simporto  $\text{Na}^+$ -dipendente e poi passa nell'interstizio tramite canali ionici o in scambio con anioni.

Per il  $\text{Ca}^{2+}$ : • via paracellulare (80%): grazie a proteine trasportatrici si ha il riassorbimento transcellulare di  $\text{Na}^+$ , aminoacidi, bicarbonato etc... i quali hanno un forte potere osmotico → nella parte iniziale del tubulo prossimale viene riassorbita  $\text{H}_2\text{O}$  (riassorbimento transcellulare (acquaporine) e paracellulare) che si trascina dietro  $\text{Na}^+$  (**solvent drag**) → ↑ concentrazione

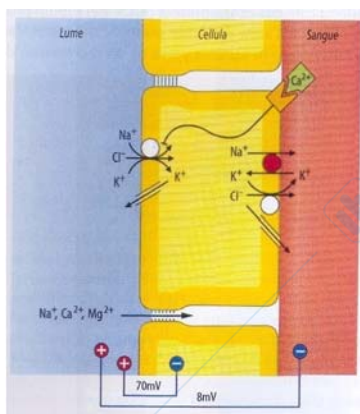


del  $\text{Cl}^-$  nella parte iniziale del tubulo prossimale  $\rightarrow$  negativizzazione del potenziale trans-tubulare (negatività nel lume rispetto all'interstizio): rappresenta la forza motrice che permette al  $\text{Cl}^-$  di essere riassorbito (riassorbimento paracellulare)  $\rightarrow$  positivizzazione del potenziale trans-tubulare (2 mV) nella seconda parte del tubulo prossimale  $\rightarrow$  riassorbimento di  $\text{Ca}^{2+}$  (anche  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ ) per via paracellulare ( $\rightarrow$  attraverso le giunzioni serrate); • via transcellulare (20%): il  $\text{Ca}^{2+}$  diffonde attraverso canali per il calcio posti sulla membrana apicale e quindi estruso nell'interstizio dallo scambiatore  $3\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  o da  $\text{Ca}^{2+}$  ATPasi posti sulla membrana baso-laterale.



### Processi di trasporto nella parte spessa ascendente dell'ansa di Henle:

qui il  $\text{Ca}^{2+}$  viene parzialmente riassorbito. A livello della membrana apicale vi è un trasportatore che fa riassorbire  $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$  (NKCC)  $\rightarrow$  per funzionare serve che il  $\text{K}^+$  riesca nel lume. Quindi sul versante baso-laterale il  $\text{Na}^+$  viene estruso con una pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  e il  $\text{Cl}^-$  viene estruso o attraverso canali per il  $\text{Cl}^-$  o in simporto con il  $\text{K}^+$  (entrato con la pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ). Il riassorbimento di  $\text{Cl}^-$ , considerando che il  $\text{K}^+$  torna nel lume, genera un potenziale trans-tubulare di 8 mV (positivo nel lume)  $\rightarrow$  forza motrice che permette al  $\text{Ca}^{2+}$  e al  $\text{Mg}^{2+}$  di essere riassorbiti (via paracellulare).

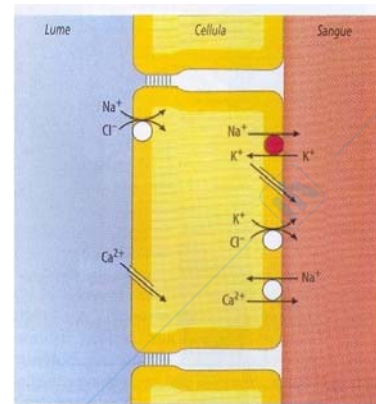


L'attività di NKCC è sotto il controllo di un recettore per il  $\text{Ca}^{2+}$  che monitora la calcemia ed è inibita dai diuretici dell'ansa (furosemide: per diminuire la  $P_a$ ) che aumentano l'escrezione di  $\text{Mg}^{2+}$  e  $\text{Ca}^{2+}$  (l'uso cronico causa ipomagnesemia; non ipocalcemia poiché il  $\text{Ca}^{2+}$  è attivamente riassorbito nel tubulo contorto distale)  $\rightarrow$   $\downarrow$  positività luminale (perché se NKCC non funziona rimane  $\text{Cl}^-$  nel lume)  $\rightarrow$   $\downarrow$  la forza che permette il riassorbimento di  $\text{Ca}^{2+}$ . Tuttavia nel

trattamento acuto dell'ipercalcemia l'escrezione renale di calcio può essere drammaticamente aumentata dagli agenti dell'ansa e da infusioni saline associate.

### Processi di trasporto nel tubulo contorto distale e nella prima parte del dotto collettore:

il riassorbimento del  $\text{Ca}^{2+}$  nel tubulo contorto distale è esclusivamente transcellulare ed è sotto il controllo del PTH. A questo livello, sulla membrana apicale, è presente un trasportatore che fa entrare  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ ; il  $\text{Na}^+$  viene quindi estruso nell'interstizio con la pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ( $\text{K}^+$  riesce per far continuare a funzionare la pompa) e il  $\text{Cl}^-$  viene riassorbito in simporto con il  $\text{K}^+$ . Il  $\text{Ca}^{2+}$  entra dal versante luminale attraverso trasportatori per il  $\text{Ca}^{2+}$  (TRPV6) e poi va nell'interstizio mediante contro-trasporto col  $\text{Na}^+$ .

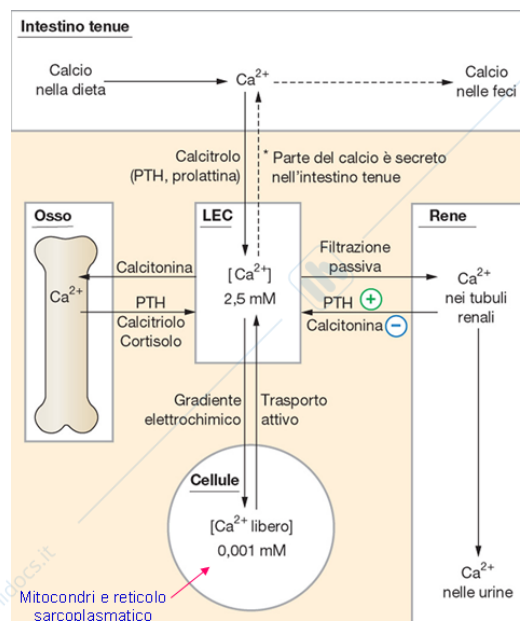


I diuretici tiazidici (idroclorotiazide) inibiscono l'attività del trasportatore  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$   $\rightarrow$   $\downarrow$  concentrazione intracellulare di  $\text{Na}^+$   $\rightarrow$   $\uparrow$  attività dello scambiatore  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$   $\rightarrow$  favorito il riassorbimento di  $\text{Ca}^{2+}$ : ciò non provoca ipercalcemia, ma potrebbe mettere in evidenza un'ipercalcemia indotta da iperparatiroidismo, da carcinomi o da sarcoidosi (farmaci che possono favorire la diagnosi).

$\rightarrow$  L'omeostasi del  $\text{Ca}^{2+}$  viene mantenuta grazie a intestino (controllata da PTH e calcitriolo), osso (PTH, calcitriolo, calcitonina e cortisolo) e reni (PTH, calcitriolo e calcitonina).

→ Deprivazione di  $\text{Ca}^{2+}$  → ↓  $\text{Ca}^{2+}$  plasmatico → ↑ secrezione di PTH → ↓ fosfato plasmatico → ↓ fosfato renale → ↑  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$  (anche perché ↓  $\text{Ca}^{2+}$  plasmatico) → ↑ assorbimento intestinale e riassorbimento osseo (→ ↑ fosfato plasmatico → ↑ fosfato urinario (anche perché ↓  $\text{Ca}^{2+}$  plasmatico)) → ↑  $\text{Ca}^{2+}$  plasmatico (anche per ↓  $\text{Ca}^{2+}$  urinario (essendo ↓  $\text{Ca}^{2+}$  plasmatico); se eccessivo → ↑ secrezione di calcitonina) → ↓ secrezione di PTH → ↓  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$  e ↑  $24,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ .

→ Deprivazione di fosfato → ↓ fosfato plasmatico → ↓ fosfato renale → ↑  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$  → ↑ assorbimento intestinale e riassorbimento osseo → ↑ fosfato plasmatico (anche perché ↑  $\text{Ca}^{2+}$  plasmatico → ↓ PTH → ↑  $\text{Ca}^{2+}$  urinario e ↓ fosfato urinario) → ↓  $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$  e ↑  $24,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ .



## Ormoni sessuali maschili

I testicoli secernono vari ormoni sessuali maschili (androgeni); quello prodotto in quantità maggiori è il **testosterone** che nei tessuti viene convertito quasi tutto in **diidrotestosterone**, che è un ormone più attivo. Il testosterone è sintetizzato dalle **cellule interstiziali di Leydig**, site negli interstizi tra i tubuli seminiferi; queste cellule scarseggiano nel bambino, mentre sono numerose nelle prime settimane della sua vita e nell'adulto a partire dalla pubertà.

Le surrenali secernono vari tipi di androgeni (anche l'ovaio in piccole quantità), ma il loro effetto mascolinizzante è modesto (non si apprezza neppure nella donna); però se la loro quantità aumenta molto, come nel caso di tumori del surrene secernenti androgeni, stimolano la comparsa dei caratteri sessuali secondari maschili nel maschio prepuberale e nella donna: *sindrome surreno-genitale* (nel maschio adulto la diagnosi è difficile; utili ai fini diagnostici è l'aumento dell'eliminazione urinaria dei 17-chetosteroidi).

Il testosterone, come gli altri androgeni, è uno steroide (può essere sintetizzato a partire dal colesterolo o direttamente dall'acetil-CoA) e non appena secreto si lega labilmente alle albumine plasmatiche o più stabilmente ad una  $\beta$ -globulina (globulina legante steroidi sessuali) con le quali raggiunge i tessuti, dove viene convertito in diidrossitosterone; il testosterone che non si fissa nei tessuti viene rapidamente trasformato, soprattutto dal fegato, in androsterone e deidroepiandrosterone che vengono coniugati ed escreti con la bile o con le urine.

Nel maschio vengono prodotte anche piccole quantità di **estrogeni** (1/5 della donna) a partire dal testosterone dal fegato e dalle **cellule del Seroi** (alta concentrazione nel liquido dei tubuli seminiferi) con probabili funzioni nella spermatogenesi.

## Effetti

Durante lo sviluppo fetale e per circa 10 settimane dopo la nascita le gonadotropine corioniche di origine placentare stimolano i testicoli a produrre testosterone; quindi, fino a 10-13 anni, non viene prodotto testosterone, la cui produzione aumenta all'inizio della pubertà sotto lo stimolo degli ormoni gonadotropi secreti dall'ipofisi anteriore (rallenta dopo i 50 anni: climaterio maschile).

Il cromosoma maschile, attorno alla settima settimana, stimola la cresta genitale a secernere testosterone responsabile dello sviluppo di pene, scroto, prostata, vescichette seminali e vie spermatiche, mentre inibisce la formazione degli organi genitali femminili.

Il testosterone rappresenta anche lo stimolo necessario alla discesa dei testicoli (solitamente II/III mese di gestazione; altrimenti alla nascita si somministra testosterone che li fa discendere se i canali inguinali sono normali).

L'aumento della secrezione di testosterone durante la pubertà fa aumentare le dimensioni di pene, scroto e testicoli e induce lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari; modifica la distribuzione del sistema pilifero, induce la calvizie (dipendente anche e soprattutto dalla predisposizione genetica), cambia la voce (dovuta a ipertrofia della mucosa laringea e ingrossamento del laringe), fa aumentare lo spessore della cute, stimola la secrezione delle ghiandole sebacee (→ si manifesta l'*acne* che scompare con gli anni perché la pelle si adatta), promuove la sintesi proteica (ormone anabolizzante) e lo sviluppo muscolare, stimola la formazione della matrice ossea (dipende dalla sua capacità anabolizzante proteica) e la ritenzione del calcio (fa sì che la pelvi sia più stretta, lunga, resistente e a forma di imbuto rispetto a quella femminile; velocizza l'accrescimento delle ossa lunghe, ma favorisce la saldatura tra epifisi e diafisi bloccando l'allungamento), durante l'adolescenza fa aumentare il metabolismo basale del 5-10% (conseguenza dell'effetto anabolico perché ↑ enzimi → ↑ attività cellulare), fa aumentare il numero di globuli rossi del 15-20% (grazie all'azione anabolizzante), stimola il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  nei tubuli distali (in misura minore rispetto ai mineralcorticoidi del surrene), stimola la spermatogenesi (fondamentale per la divisione delle cellule germinali).

- **Meccanismo intracellulare:** questi effetti sono dovuti all'aumento di produzione di proteine nelle cellule bersaglio; es.: nelle cellule prostatiche il testosterone viene convertito dalla  $5\alpha$ -riduttasi in diidrotestosterone che si combina con una proteina citoplasmatica e il complesso migra nel nucleo dove va a stimolare la trascrizione. Studi recenti hanno dimostrato che il testosterone ha anche effetti rapidi non genomici.

- **Controllo:** l'ormone liberatore delle gonadotropine (**GnRH**) è un peptide di 10 aa secreto ciclicamente per alcuni minuti ogni 1-3 ore da neuroni dei **nuclei arcuati** dell'ipotalamo e tramite il sistema portale ipotalamo-ipofisario raggiunge l'ipofisi anteriore dove stimola la secrezione delle glicoproteine **LH** ed **FSH** da parte delle cellule gonadotrope che agiscono sui rispettivi tessuti bersaglio nel testicolo mediante il sistema del cAMP. La secrezione di LH segue la secrezione pulsatile del GnRH (perciò detto anche LHRH), mentre quella di FSH lo fa meno fedelmente.

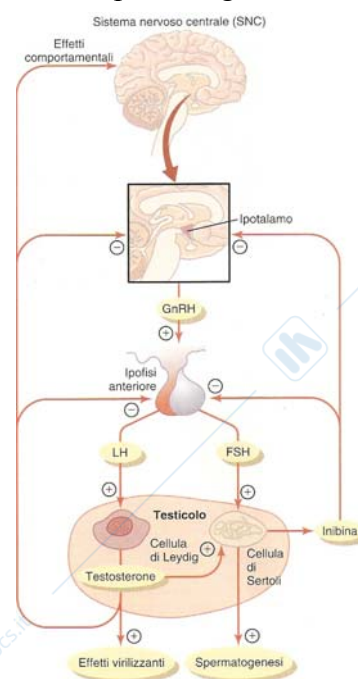
L'LH stimola le cellule interstiziali di Leydig a secernere testosterone che a sua volta agisce a livello dell'ipotalamo inibendo la secrezione di GnRH → ↓ LH e FSH.

L'FSH si lega a recettori specifici siti sulle cellule di Sertoli facendo crescere queste cellule e inducendole a secernere sostanze spermatogeniche → sia l'FSH che il testosterone sono indispensabili per la spermatogenesi.

In seguito ad una spermatogenesi troppo attiva le cellule di Sertoli secernono **inibina**, un ormone glicoproteico che agisce a livello dell'ipofisi anteriore inibendo la secrezione di FSH e in minor misura a livello ipotalamico inibendo la secrezione di GnRH.

Anche fattori psichici che coinvolgono il sistema limbico e l'ipotalamo possono influenzare la secrezione di GnRH.

Durante la gravidanza la placenta secerne gonadotropina



corionica umana (**hCG**) che circola sia nella madre che nel feto esercitando gli stessi effetti dell'LH → se il feto è maschile promuove la secrezione di testosterone.

#### Patologie associate

Spesso negli uomini anziani si può sviluppare nella prostata un fibroadenoma benigno che può provocare stenosi ureterale e ritenzione urinaria; questo tipo di cancro cresce rapidamente sotto l'azione del testosterone → trattamenti con estrogeni od ablazione dei testicoli.

*Ipogonadismo*: l'ablazione dei testicoli prima della pubertà porta ad *enuchismo* → persistenza di caratteristiche sessuali infantili per tutta la vita; l'ablazione dei testicoli dopo la pubertà fa sì che solo alcuni caratteri sessuali secondari regrediscono (distribuzione peli, robustezza ossea e muscolatura). Alcuni casi di ipogonadismo (*sindrome adiposo-genitale* o *eunuchismo ipotalamico*) sono dovuti all'incapacità dell'ipotalamo di secernere quantità normali di GnRH e vi si associa iperfagia (per la vicinanza dei centri della fame) e quindi obesità.

*Ipergonadismo*: i tumori delle cellule interstiziali sono rari e fanno sì che aumenti fino a 100 volte la produzione di testosterone → sviluppo esagerato dei genitali e dei caratteri sessuali secondari (difficile diagnosi nel maschio adulto); i tumori dell'epitelio germinativo sono più frequenti e poiché le cellule germinali hanno la capacità di differenziarsi in qualsiasi altro tipo di cellule questi tumori includono tessuti di varia natura (peli, denti, ossa...) e la massa tumorale viene detta *teratoma*.

### Ormoni sessuali femminili

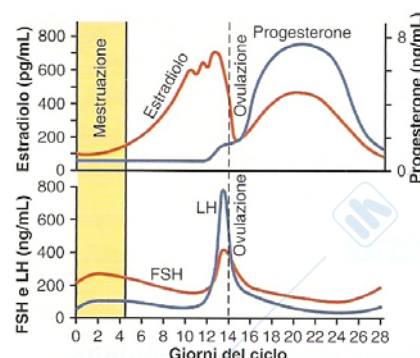
La vita fertile della donna è caratterizzata da variazioni ritmiche mensili della secrezione degli ormoni sessuali che comporta una serie di modificazioni a carico delle ovaie e degli annessi dell'apparato riproduttivo a caratterizzare il **ciclo sessuale della donna** che dura in media 28 giorni (fisiologicamente può durare da 20 a 45 giorni purché non vari la durata) i cui eventi fondamentali sono la liberazione dalle ovaie di un solo uovo maturo per ciclo e la modificazione dell'endometrio che si prepara ad accogliere l'uovo fecondato.

Intorno ai 9-10 anni l'ipofisi comincia a secernere quantità crescenti di ormoni gonadotropi che culmina con l'avvio dei cicli mensili a 11-16 anni con il menarca (prima mestruazione). Durante ciascun ciclo si ha un picco di sia di FSH che di LH che legano i propri recettori sulle cellule ovariche e attivano il sistema del cAMP (→ PK → fosforilazione degli enzimi chiave).

#### Ciclo ovarico

Alla nascita ogni uovo è circondato da un singolo strato di cellule della granulosa (follicolo primordiale) che lo nutrono e, secernendo il fattore inibente la maturazione dell'oocita, lo mantengono in profase; dopo la pubertà la secrezione degli ormoni gonadotropi stimola la maturazione dei follicoli.

- Fase follicolare: nei primi giorni del ciclo aumentano leggermente FSH e LH (dopo qualche giorno e meno) che provocano una rapida crescita di 6-12 follicoli primari: proliferano le cellule della granulosa che si dispongono su più strati, si sviluppa una teca interna (in grado di secernere, come la granulosa, ormoni steroidei) e una teca esterna; dopo qualche giorno le cellule della granulosa iniziano a secernere un liquido follicolare ricco di estrogeni con formazione dell'antro; quindi gli estrogeni stimolano le cellule della granulosa ad aumentare i recettori per l'FSH (feedback positivo) la cui azione combinata con gli estrogeni promuove la formazione di recettori anche per l'LH → ↑ molto l'attività proliferativa e secretoria (follicoli vescicolosi: sviluppo



esplosivo). Dopo una settimana uno dei follicoli comincia ad accrescersi (più recettori per ormoni) più degli altri, che vanno incontro ad atresia, fino a diventare un follicolo maturo ( $\approx 1$  cm).

Due giorni prima dell'**ovulazione** la secrezione di LH aumenta di 6-10 volte raggiungendo il picco 16 ore prima dell'ovulazione e l'FSH aumenta di 2-3 volte  $\rightarrow$  l'azione sinergica dei due ormoni fa aumentare molto il volume del follicolo negli ultimi giorni; inoltre l'LH trasforma le cellule della teca da cellule secernenti estrogeni a cellule secernenti progesterone  $\rightarrow$   $\downarrow$  estrogeni e  $\uparrow$  progesterone. In queste condizioni, al 14° giorno (in un ciclo di 28), la teca esterna comincia a rilasciare enzimi proteolitici dai lisosomi indebolendo la parete del follicolo che protrude sulla superficie dell'ovaio (stigma) e si ha iperemia follicolare (formazione di nuovi vasi) e secrezione di PG (vasodilatano)  $\rightarrow$  trasuda plasma nel follicolo  $\rightarrow$  rigonfiamento fino a rottura dello stigma  $\rightarrow$  uscita nella cavità addominale dell'uovo circondato dalla corona radiata.

- Fase luteinica: le cellule residue della granulosa, grazie all'LH (e al fatto che non sono più a contatto con il fattore inibente la luteinizzazione presente nel liquido follicolare) si ingrandiscono e si caricano di inclusioni lipidiche andando a costituire il **corpo luteo** che produce progesterone e in minor misura estrogeni (le cellule della teca sintetizzano androgeni che per lo più vengono convertiti dalle cellule della granulosa in ormoni femminili); il corpo luteo si ingrandisce (1,5 cm) fino al 7° giorno dopo l'ovulazione per poi regredire fino a diventare verso il 12° un corpus albicans (poi sostituito da connettivo). L'involutione del corpo luteo è dovuta al fatto che gli estrogeni (+ **inibina**), e in minor misura il progesterone, secreti dal corpo luteo hanno un potente effetto a feedback negativo sulla secrezione di FSH ed LH  $\rightarrow$  la mancanza di estrogeni, progesterone ed inibina fa quindi aumentare la secrezione di FSH e, dopo qualche giorno, di LH riavviando il ciclo.

Il più importante **estrogeno** è il  $\beta$ -estradiolo (12 volte più potente dell'estrone e 80 dell'estriolo) secreto per lo più dalle ovaie e in piccola parte dalla corticale dei surreni (+ placenta in gravidanza); il più importante progestinico è il **progesterone** secreto dal corpo luteo (+ placenta dopo il IV mese di gestazione).

Sono entrambi steroidi prodotti a partire dal colesterolo: durante la fase follicolare le ovaie convertono tutto il testosterone e la maggior parte del progesterone in estrogeni, mentre nella fase luteinica il progesterone è prodotto in quantità troppo elevate per essere tutto convertito.

Nel sangue viaggiano legati labilmente ad albumine plasmatiche e a globuline specifiche; nel fegato l'estradiolo è convertito in estrone (meno attivo) e coniugato formando glicuronidi e solfati eliminati poi con la bile (1/5) e con le urine, mentre il progesterone è convertito soprattutto in pregnandiololo che viene secreto con le urine (costituisce il 10% del progesterone  $\rightarrow$  utile per capire quanto progesterone viene sintetizzato).

### Effetti degli estrogeni

La funzione principale degli estrogeni, la cui secrezione alla pubertà aumenta di 20 volte, è quella di promuovere la proliferazione e lo sviluppo di cellule specifiche dell'apparato riproduttivo e lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari femminili.

Alla pubertà, grazie agli estrogeni, le ovaie, le tube di Falloppio, l'utero, la vagina e i genitali esterni aumentano di volume, l'epitelio vaginale diventa stratificato ( $\rightarrow$  più resistente), prolifera lo stroma dell'endometrio e si sviluppano le ghiandole endometriali, proliferano le ghiandole e le cellule ciliate che tappezzano le tube di Falloppio ( $\uparrow$  anche motilità delle ciglia), viene promosso lo sviluppo della mammella che aumenta lo stroma, il sistema di dotti e la deposizione di grasso, viene inibita l'attività degli osteoclasti ( $\rightarrow$  stimolato l'accrescimento dell'osso, ma favorita la saldatura di epifisi e diafisi nelle ossa lunghe in maniera più potente del testosterone), aumenta lievemente la sintesi delle proteine e il metabolismo basale (1/3 dell'effetto del testosterone), viene favorito il deposito di grasso nelle

zone caratteristiche della donna, la pelle si ispessisce, diventa liscia e ne aumenta la vascolarizzazione ( $\rightarrow \uparrow$  temperatura cutanea), viene favorito il riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e  $\text{H}_2\text{O}$  a livello renale (non significativo se non in gravidanza per il forte aumento di estrogeni dovuto alla secrezione placentare).

#### Effetti del progesterone

Promuove i cambiamenti secretori nell'endometrio durante la seconda metà del ciclo al fine di preparare l'utero per l'impianto dell'uovo fecondato, riduce la frequenza delle contrazioni uterine prevenendo l'espulsione dell'uovo impiantato, promuove modificazioni secretorie della mucosa delle tube di Falloppio importante per nutrire l'uovo fecondato nei primi giorni, stimola lo sviluppo dei lobuli e degli alveoli mammari le cui cellule diventano secretorie (la secrezione di latte avviene però solo in presenza di prolattina) e provoca turgore della mammella ( $\uparrow$  liquido nel sottocute).

#### Ciclo endometriale

- Fase proliferativa (estrogenica: 11 giorni): sotto l'influenza degli estrogeni le cellule stromali ed epiteliali e i vasi sanguigni dell'endometrio proliferano fino a raggiungere uno spessore di 3-5 mm al momento dell'ovulazione; le ghiandole, che si sono accresciute, secernono un muco sottile e filante che guida gli spermatozoi.
- Fase secretiva (progestinica: 12 giorni): il corpo luteo produce estrogeni, che stimolano la proliferazione delle cellule dell'endometrio (fino a 5-6 mm; le ghiandole e i vasi diventano tortuosi), e progesterone, che ne induce un notevole turgore (cellule deciduali) e ne stimola l'attività secretiva (latte uterino: assicura la nutrizione dell'uovo fino all'annidamento). Queste modificazioni sono atte a rendere l'ambiente adeguato all'annidamento dell'uovo fecondato.
- Mestruazione (5 giorni): se l'uovo non viene fecondato cadono bruscamente i livelli di estrogeni e progesterone  $\rightarrow$  l'endometrio regredisce, si ha vasospasmo dei vasi (grazie a sostanze vasocostrittrici) con conseguente necrosi dell'endometrio dello strato vascolare e fuoriuscita di sangue che vengono espulsi grazie a contrazioni uterine (non c'è coagulo perché è presente fibrinolisinasi; sono presenti anche molti globuli bianchi  $\rightarrow$  resistenza alle infezioni).

#### Controllo

Durante la fase postovulatoria il corpo luteo secerne progesterone, estrogeni ed inibina  $\rightarrow$  feedback negativo sull'ipofisi anteriore e sull'ipotalamo  $\rightarrow \downarrow$  secrezione di FSH ed LH.

2-3 giorni prima della mestruazione il corpo luteo regredisce  $\rightarrow$  manca inibizione a feedback  $\rightarrow$  i nuclei arcuati dell'ipotalamo (ricevono afferenze dal sistema limbico) secernono GnRH  $\rightarrow \uparrow$  FSH e dopo qualche giorno  $\uparrow$  LH  $\rightarrow$  maturazione di nuovi follicoli  $\rightarrow \uparrow$  secrezione di estrogeni che inibisce leggermente la secrezione di FSH ed LH; 1-2 giorni prima dell'ovulazione, forse a causa dell'alto livello di estrogeni (o grazie all'avvio della secrezione di progesterone da parte dei follicoli), si ha un processo a feedback positivo sull'ipofisi anteriore che induce un brusco aumento di LH (e in minor misura di FSH) che provoca l'ovulazione e la successiva trasformazione del follicolo deiscende in corpo luteo (se il picco di LH non è adeguato si ha un ciclo anovulatorio).

#### Pubertà e menopausa

La pubertà è causata da un graduale aumento della secrezione di gonadotropine da parte dell'ipofisi anteriore (forse perché si raggiunge la maturità di qualche area del sistema limbico) a partire dagli 8 anni e culmina con il menarca (prima mestruazione) verso i 13 anni.

A 40-50 anni si ha una fase della vita detta menopausa in cui i cicli diventano irregolari, molti anovulatori, fino a cessare del tutto e quasi si azzerano la secrezione di ormoni sessuali femminili a causa dell'esaurimento delle ovaie (pochi follicoli primordiali  $\rightarrow$  poco estrogeno  $\rightarrow$  manca inibizione di FSH ed LH e non si riesce ad indurre il picco preovulatorio, si hanno

vampate di calore, irritabilità, facile affaticabilità, ansietà, osteoporosi ( $\uparrow$  attività degli osteoclasti), sensazione psichica di dispnea, stati di psicosi.

#### Patologie associate

*Ipogonadismo*: se le ovaie mancano fin dalla nascita si manifesta *eunuchismo femminile* in cui non compaiono i caratteri sessuali secondari e gli organi sessuali rimangono infantili; se si asportano le ovaie dopo lo sviluppo sessuale i caratteri sessuali regrediscono parzialmente (come in menopausa) e il ciclo non può avvenire regolarmente (anche in *ipotiroidismo*).

*Ipersecrezione ovarica*: si manifesta solo se sostenuta da un tumore (poiché altrimenti induce feedback negativo).

#### Gravidanza

Poco prima di essere espulso dal follicolo l'oocita primario si divide  $\rightarrow$  emesso il primo globulo polare e l'oocita secondario, ciascuno contenente 23 cromosomi, che con la corona radiata viene preso dalle fimbrie per andare nelle tube e incontrare le poche migliaia di spermatozoi sopravvissuti e giunti alle ampolle. Una volta che lo spermatozoo entra nell'uovo questo si divide a formare il secondo globulo polare e l'uovo maturo; questo in 3-4 giorni si divide molte volte (blastocisti) e raggiunge l'utero dove in altri 3-4 giorni avviene l'impianto grazie agli enzimi proteolitici delle cellule del trofoblasto. Inizialmente l'oocita trae nutrimento dal latte uterino, quindi dalle cellule deciduali e, dal 16° giorno dalla fecondazione, dalla placenta.

- **Gonadotropina corionica umana (hCG)**: è una glicoproteina con caratteristiche simili all'LH secreta dal sincizio trofoblastico nel sangue materno a partire dall'impianto della blastocisti; la secrezione aumenta fino alla 10-12<sup>a</sup> settimana per poi diminuire un po' e rimanere stabile fino alla fine della gravidanza. Impedisce l'involuzione del corpo luteo alla fine del ciclo e lo stimola a secernere quantità crescenti di progesterone ed estrogeni ( $\rightarrow$  l'utero continua a crescere e non si ha la mestruazione); dopo 7-12 settimane la placenta è in grado di secernere quantità di progesterone ed estrogeni sufficienti a garantire lo stato gravidico  $\rightarrow$  il corpo luteo regredisce tra la 13<sup>a</sup> e la 17<sup>a</sup> settimana. Inoltre l'hCG, nei feti di sesso maschile, stimola le cellule interstiziali del testicolo a secernere testosterone.

- **Estrogeni**: la placenta (sincizio trofoblastico) sintetizza estrogeni a partire da androgeni secreti dalla corticale del surrene della madre e del feto e la secrezione alla fine della gravidanza è di circa 30 volte maggiore di quella normale.

Gli estrogeni inducono l'ingrossamento dell'utero, l'ingrossamento delle mammelle e lo sviluppo dei dotti della ghiandola mammaria, l'ingrossamento dei genitali esterni della donna, fanno rilasciare i legamenti pelvici rendendo più agevole il passaggio del feto attraverso il canale del parto e probabilmente influiscono sullo sviluppo del feto.

- **Progesterone**: inizialmente è prodotto dal corpo luteo, quindi dalla placenta e aumenta di circa 10 volte durante la gravidanza. Stimola lo sviluppo delle cellule deciduali nell'endometrio, inibisce la contrattilità dell'utero gravido, contribuisce allo sviluppo dell'embrione, partecipa al processo di preparazione delle mammelle per la lattazione.

- **Somatotropina corionica umana**: glicoproteina prodotta dalla placenta a partire dalla 5<sup>a</sup> settimana la cui secrezione aumenta per tutta la gestazione. Provoca lo sviluppo delle mammelle, effetti simili a quelli del GH (1/100), riduce la sensibilità all'insulina e l'utilizzazione del glucosio da parte della madre e promuove la mobilitazione degli acidi grassi dalle riserve adipose della madre  $\rightarrow$  maggior disponibilità per il feto.

- Altri:
  - l'ipofisi anteriore diventa più grande del 50% e  $\uparrow$  corticotropina, tireotropina e prolattina, mentre  $\downarrow$  FSH e LH a causa del feedback negativo dovuto ad estrogeni e progesterone secreti dalla placenta;
  - $\uparrow$  glicocorticoidi e aldosterone ( $\rightarrow$   $\uparrow$  ritenzione di liquidi  $\rightarrow$  ipertensione gravidica);
  - a causa dell'hCG e della tireotropina corionica umana (prodotta

dalla placenta) la tiroide e quindi la secrezione di tiroxina aumentano del 50%; · si ingrossano le paratiroidi → ↑ riassorbimento di calcio dalle ossa materne.

Tutto ciò porta ad un aumento delle dimensioni degli organi sessuali, un aumento di peso di circa 10-11 kg (3 feto, 2 liquido amniotico e placenta, 1 utero, 2 mammelle, 3 sangue e LEC e 1 grasso), aumento del 15% del metabolismo.

### Parto

Verso il termine della gravidanza l'utero diventa sempre più eccitabile; la contrattilità dell'utero dipende da fattori meccanici (stiramenti intermittenti dell'utero per movimenti del feto e stimolazione del collo dell'utero) e da fattori ormonali: · ↑ il rapporto estrogeni/progesterone poiché il progesterone, che inibisce la contrattilità, resta costante o diminuisce dopo il VII mese, mentre gli estrogeni, che l'aumentano aumentando le giunzioni comunicanti, aumentano; · la neuroipofisi, stimolata ad esempio da riflessi avviati dalla stimolazione del collo dell'utero, secreta **ossitocina** che stimola la contrazione dell'utero (che è maggiormente sensibile a quest'ormone negli ultimi mesi di gestazione); · anche l'ossitocina, il cortisolo e le PG prodotte dal feto concorrono ad aumentare la contrattilità uterina.

Una delle contrazioni uterine può essere così intensa da avviare un feedback positivo che si conclude con la nascita del bambino.

### Lattazione

Gli estrogeni secreti durante il ciclo dalla pubertà, ma soprattutto le grandi quantità secrete dalla placenta durante la gravidanza stimolano lo sviluppo delle ghiandole mammarie e la deposizione di grasso a livello della mammella; in sinergia con gli estrogeni funziona il progesterone, ma entrambi inibiscono la secrezione effettiva di latte.

La **prolattina**, secreta dall'ipofisi, aumenta nel sangue della madre dalla 5<sup>a</sup> settimana di gravidanza e promuove la secrezione di latte, come pure, in minor misura, la somatomammotropina corionica umana secreta dalla placenta; domina però l'effetto inibitore di estrogeni e progesterone. Dopo il parto cessa la secrezione placentare di estrogeni e progesterone → in 1-7 giorni le mammelle iniziano a secernere molto latte; sono necessari anche GH, glicocorticoidi surrenalici e PTH per rendere disponibili aminoacidi, acidi grassi, glucosio e calcio.

Il livello di prolattina torna a livelli basali dopo il parto, ma ogni volta che la madre allatta il bambino la suzione dei capezzoli dà origine ad impulsi nervosi che raggiungono l'ipotalamo facendo aumentare la secrezione di prolattina di 10-20 volte per 1 ora; se tale stimolo manca, nel giro di pochi giorni le mammelle perdono la capacità di produrre latte.

Controllo: la secrezione di prolattina da parte dell'ipofisi anteriore è inibita dall'ormone inibitore della prolattina (PIH) prodotto dall'ipotalamo (probabilmente coincide con la dopamina).

Nella metà delle madri che allattano il ciclo riprende solo dopo alcune settimane dalla fine dell'allattamento poiché gli stimoli nervosi provocati dalla suzione del capezzolo, oltre a promuovere la secrezione di prolattina, inibiscono la secrezione di FSH e LH.

Il latte viene continuamente secreto negli alveoli, ma non scorre nei dotti; quando il lattante si attacca al capezzolo non riceve latte per almeno 30 secondi durante i quali impulsi nervosi raggiungono l'ipotalamo permettendo la secrezione, oltre che di prolattina, di ossitocina che col sangue giunge alla mammella dove stimola la contrazione delle cellule mioepiteliali che circondano la parete esterna degli alveoli permettendo l'eiezione del latte (da entrambe le mammelle).

Il latte materno contiene acqua, grasso, molto lattosio, varie proteine, anticorpi, neutrofili e macrofagi.