

### I neurotrasmettitori: proprietà

I neurotrasmettitori possono essere divisi in varie famiglie, i neuroni a basso peso molecolare sono: l'acetilcolina è un NT con un basso peso molecolare, abbiamo anche alcuni aminoacidi a basso peso molecolare che sono la glicina e GABA che sono inibitori, aspartato e glutammato che determinano un'eccitazione. Le ammine biogene sono anch'esse a basso peso molecolare e sono classificate in Catecolammine che è la più importante: dopamina, noradrenalina e adrenalina che è considerato più un ormone. Altre ammine biogene sono serotonina e istamina.

I neurotrasmettitori ad alto peso molecolare sono definiti **neuropeptidi**: tra questi importanti sono le encefaline e le endorfine. La sostanza P viene rilasciata da un particolare tipo di fibre nervose che mediano le sensazioni dolorifiche (p sta per pain).

La sintesi di questi neurotrasmettitori cambia in base al peso molecolare alto o basso. Il neurone produce gli enzimi per processare il NT. Vengono veicolati verso il segnale pre sinaptico e lì gli enzimi agiscono sul precursore che può essere ricaptato anche dall'esterno e i NT a basso peso molecolare nella parte terminale.

Nei neuropeptidi gli enzimi e gli aminoacidi vengono sintetizzati nel soma e già dal soma si staccano dalle vescicole con enzimi e precursori. Gli enzimi lavorano dentro le vescicole e il prodotto viene poi rilasciato alla fine.

### Recettori ionotropici e metabotropici

I recettori ionotropici sono contemporaneamente canale ionico e recettore per il NT. (attivato dal ligando ovvero dal NT).

I recettori metabotropici sono di due tipi: in uno la proteina transmembranaria è un sito di legame attivato dal ligando, tutti i recettori sono legati a proteine G (proteine che legano il GTP e lo idrolizzano). La proteina G si attiva e si stacca la subunità alfa e quando trova un canale ionico la subunità alfa lo può modulare e quindi aprire o chiudere. Nel secondo caso il neurotrasmettitore si lega, la proteina G si attiva e la subunità alfa si stacca e migra ma non va a modulare il canale ionico ma va ad attivare un enzima e questo enzima svolgerà la sua attività cioè andrà a produrre un secondo messaggero e questo andrà ad attivare dei loro bersagli ad esempio l'amp ciclico attiva le proteinchinasi. Quindi a quel punto la proteinchinasi andrà a chiudere o aprire il canale ionico. (funzionamento più lungo)

**L'Ach e i suoi recettori:** si trova nella giunzione neuromuscolare tra spinale e fibra muscolare scheletrica, la troviamo nel SNA che è prodotta a livello dei gangli sia nell'ortosimpatico che nel parasimpatico, si trova nelle terminazioni postgangliari del parasimpatico e cellule effettori.

Il recettore muscarinico gli agonisti sono la muscolina e carbacolo e l'antagonista è l'atropina.

### Neurotrasmettitori di natura aminoacidica e loro recettori

Gaba e glicina sono inibitori e glutammato e aspartato sono eccitatori. Per esempio il gaba agisce sul recettore per il Gaba (GabaA, Gaba C, Gaba B). I gaba sono prevalentemente nel cervello. La glicina si trova soprattutto nei circuiti spinali. Il bloccante selettivo per la glicina è la stricnina che è un veleno paralizzante.

Il glutammato è il NT più diffuso nel cervello come aminoacido eccitatore e quando si lega al suo recettore l'effetto finale è di determinare l'incremento di Ca intracellulare. E' coinvolto nelle sensazioni dolorifiche, nella memoria, nell'apprendimento e funzioni motorie, quando non funzionano si possono avere delle patologie ad esempio convulsioni, invecchiamento cerebrale collegato al fatto che il Ca attiva enzimi che portano a morte cellulare quindi un eccessivo ingresso di Ca porta a questo, malattie degenerative, morte neuronale.

### Amine biogene

Catecolammine, serotonina, istamina. Le catecolammine sono dopamina, noradrenalina (norpinefrina) e adrenalina (epinefrina). Derivano dalla tirosina. I neuroni dopaminergici sintetizzano per la dopamina. I neuroni noradrenergici hanno come prodotto finale la noradrenalina.

La prima molecola che si forma è la tirosina, poi la DOPS, poi dopamina, poi noradrenalina e adrenalina.

La noradrenalina è il più importante catecolamina del SN ed è coinvolta nel meccanismo di sonno, di veglia e nel comportamento alimentare, L'adrenalina sintetizzata soprattutto nelle cellule della midollare surrenale, la dopamina ha ruolo nel controllo del movimento (Parkinson).

I recettori per la noradrenalina e l'adrenalina sono metabotropi. Ci sono recettori alfa e beta adrenergici. I recettori alfa1 e beta 1 sono eccitatori (depolarizzazione) mentre alfa2 sono inibitori. Esistono altre proteine G che sono Gq, Gs e Gi che sono accoppiate al recettore. Il recettore beta è accoppiato alla proteina Gs, si stacca la subunità alfa e va ad attivare un effettore che è l'adenilato Ciclasi che produce amp ciclico e l'amp ciclico attiva la proteina chinasi A che darà una risposta.

La serotonina è prodotta a partire dal tirptofano, li troviamo sia nell'intestino che nel cervello. La serotonina influisce sui ritmi circadiani, nel sonno, nell'allerta e nell'alimentazione.

L'istamina è prodotta dall'istidina, è presente nei neuroni ipotalamici e nelle mastcellule ed è coinvolta nello stato di veglia e attenzione, se terapia con antistaminici ci viene sonno.

**Neurotrasmettitori peptidici:** per le modalità con cui vengono sintetizzati può succedere che vengono co rilasciati insieme ad altri NT a basso peso molecolare, si comportano come gli oppioidi che sono implicati nelle sensazioni dolorifiche.

### Integrazione sinaptica

Sul soma del neurone possono convergere altre tipologie di altre fibre. Tutte le volte che un neurone rilascia un NT sulla membrana si ha una risposta elettrica che è un EPSP o un IPSP ed entrambi sono fenomeni graduali locali che non hanno soglia e non sono propagati.

Per misurare i potenziali post sinaptici io mi devo mettere vicino alla sinapsi, se voglio vedere se questo neurone una volta stimolato mi eccita il neurone mi devo mettere nel monocolo massonico perché è l'unico distretto dove nasce il potenziale d'azione perché è solo lì dove ci sono i canali del sodio e del potassio.

### Sommazione spaziale dei potenziali post sinaptici

Consideriamo un neurone post sinaptico, su questo neurone convergono tre neuroni che siano tutti e tre dei neuroni che liberano un NT che trova sulla membrana post sinaptica dei neuroni che hanno un carattere eccitatorio. Stimolo soltanto il neurone A e libera il suo NT si lega ai recettori, si aprono i canali e la cellula si polarizza di 10mV. Stimolo il neurone B che fa la stessa cosa e nel. Orticolo massonico registro un EPSP di 10mV. Stimolo il neurone C e stessa cosa. Ognuno indipendentemente mi depolarizza poco e non nasce il potenziale d'azione. Quindi stimolo tutti e tre contemporaneamente e vediamo che ho una depolarizzazione di 30 mV e scatta il fenomeno autogenerativo e nasce il potenziale d'azione quindi la sommazione spaziale prevede la somma di tutti gli eventi che arrivano nella membrana del nucleo.

Supponiamo che due siano eccitatori e C non lo sia, stessa cosa stimolo solo A, solo B, solo C e vedo una iperpolarizzazione di 10mV, li stimolo tutti insieme e non nasce il potenziale d'azione perché non ho raggiunto la soglia. (**sommazione spaziale**)

**Sommazione temporale:** un unico neurone eccita a breve distanza di tempo il solito neurone pre sinaptico. Stimolo neurone A, aspetto un po di tempo, lo ristimolo e mi produce un altro EPSP. Se io invece do tre stimoli molto ravvicinati nel tempo ognuno di questi stimoli produce una depolarizzazione più ampia sulla precedente e quindi alla fine ottengo una risposta maggiore e può portarmi al superamento della soglia con la nascita del potenziale elettrico.

8/10/2019

**Inibizione presinaptica:** il neurone C non sinapta con il neurone post sinaptico ma la sua sinapsi è una sinapsi che potremmo definire asso-assonia. Quindi l'assonia di C con A. Supponiamo di stimolare di volta in volta, se stimolo solo il neurone A libererà un trasmettitori che genererà un segnale EPSP che rimane sotto soglia, stimolo solo B e anche lui è eccitatorio e sotto soglia, se li stimolo contemporaneamente A e B assisto alla sommazione spaziale che supera la soglia. Questa è la sommazione spaziale che abbiamo visto, il neurone C determinerà una risposta inibitoria, stimolo solo A e vedo quello che vedevo prima come B, stimolo A e C e non vedo niente perché il neurone C libera un neurotrasmettitore che va a iperpolarizzare la membrana di A, quindi A è iperpolarizzato e impedisce l'esocitosi perché i canali del Ca non si aprono e il Ca non entra. Se stimolo tutti e tre contemporaneamente vedo solo l'effetto di B, quindi questo neurone risulta inibito.

## CAPITOLO 5

I collegamenti neuroni permettono lo sviluppo delle molteplici funzioni del SN: percezione dell'ambiente esterno, atti motori, funzioni cognitive, emozioni..

Il sistema nervoso è composto da SNC: encefalo e midollo spinale, SNP recettori sensoriali, gangli e i nervi

I neuroni si classificano in base alle caratteristiche strutturali: pseudounipolari a T afferenti, bipolari afferenti, neuroni anassonici-interneuroni, multipolari (molti prolungamenti dendritici+ l'assone) -efferenti e interneuroni.

Le fibre nervose vengono classificate in varie tipologie, questo ci permette di capire alcune caratteristiche sulla velocità della conduzione del potenziale d'azione che dipende dal diametro e che siano o no mielinizzate: la classificazione di Erlanger e Gasser che classifica tutti i tipi di fibre che ci sono e prevede le lettere alfabetiche, la classificazione di Lloyd classifica soltanto le fibre afferenti e prevede i numeri romani.

**Prima classificazione di Erlanger e Gasser:** Fibre di tipo A: assoni di calibro maggiore e tutti mieliniche e sono divisi in sottogruppo in lettere greche alfa beta gamma delta e diminuiscono di calibro man mano che andiamo verso delta. La velocità di conduzione è alta. Di questo gruppo fanno parte le fibre efferenti motoneuroni.

Le fibre del gruppo B sono tutte mieliniche, sono di solito le fibre pregangliari che troviamo nell'autonomo

Le fibre del gruppo C hanno una velocità di conduzione più bassa e sono tutte amieliniche, ne fanno parte le fibre postglangliari dell'autonomo.

**Classificazione di Lloyd:** Fibre di tipo primo: le più grandi e più rapide che sono divise in due categorie A e B che differiscono per il recettore da cui originano, partono dai fusi muscolari le A e le B partono dall'organo del Golgi. Fibre del gruppo due, fibre del gruppo tre diminuiscono ancora di calibro e sono ancora mieliniche, fibre del quarto gruppo sono amieliniche e appartengono le fibre che trasportano la sensibilità dolorifica.

I recettori sensoriali hanno il ruolo di trasformare i segnali che arrivano dalla periferia e lo trasformano in un segnale comprensibile alle strutture nervose. I nervi sono i raggruppamenti di più fibre, si parla di 12 nervi cranici che originano dalla testa e 31 paia di nervi spinali.

### Nervi cranici

Sono 12 paia, il primo è il paio di nervo olfattivo, il secondo è l'ottico, poi ci sono i tre nervi che arrivano ai muscoli dell'occhio quindi il terzo è l'oculomotore, trocleare e il sesto è abducente, il quinto è il trigemino che raccoglie la sensibilità dalla tutta la faccia. L'ottavo è il paio di nervi acustici (vestibolococleari) che raccoglie le informazioni dalla coclea per sentire i suoni e poi una componente vestibolare che ci fa percepire la sensazione nello spazio quindi equilibrio. Il decimo è il nervo vago che arriva fino ai fisceri e all'interno del quale arriva l'innervazione da parte dell'autonomo del cuore.

### I sistemi sensoriali

E' tutto il circuito che porta all'elaborazione dell'informazione, sono attivati da diversi tipi di stimoli e devono poter trasformare lo stimolo in un potenziale d'azione.

L'informazione sensoriale è una formazione che giunge da recettori periferici, entra nel SN ma non ne abbiamo coscienza. Invece quella di cui abbiamo coscienza la possiamo definire sensazione e percezione perché il circuito arriva alla corteccia.

**Sensazione:** è l'esperienza prodotta dalla stimolazione dei 5 sensi, possiamo avere sensazioni visive, uditive, tattili, olfattive, gustative. (oggettiva)

**Percezione:** processo di interpretazione e rielaborazione degli stimoli sensoriali e possono essere linguaggio, personalità, contesto sociale.. Es uno gli piace fare la doccia a 40 gradi e a uno la percepisce disturbante quasi dolorosa. La percezione coinvolge gli organi di senso, processi di elaborazione mentale: selezione degli stimoli, collegamento tra stimoli diversi, memoria.. (soggettiva)

**Esempi di sensazioni coscienti:** sistema somatosensoriale: tattile, propiocezione, introcezione, termocezione, dolorifica, gustative uditive ecc

**Esempi di sensazioni incoscienti:** Informazioni sensoriali somatiche e viscerali: pressione arteriosa, venosa, glucosio e pH, espansione dei polmoni, temperatura del sangue nel cervello, osmolarità, distensione del tratto gastrointestinale..

Percorso dell'informazione sensoriale: lo stimolo della pressione sulla cute, per questo tipo il recettore che sente la pressione è la terminazione recettoriale del neurone pseudounipolare. I

recettori vengono stimolati e l'info è veicolata fino alla stazione successiva, il neurone pseudounipolare è chiamato di primo ordine perchè è quello che riceve lo stimolo. Il neurone pseudounipolare fa parte del SNP, il suo soma lo ha nel ganglio spinale che è situato nella radice dorsale del nervo!!! Questo lo chiede. Il primo contatto sinaptico è o nel midollo spinale o nel tronco encefalico e il neurone post sinaptico si chiama neurone di secondo ordine. L'assone di secondo ordine ascende verso le vie superiori e va a sinaptare con un neurone che si trova nel talamo che poi arriverà alla corteccia dal neurone di terzo ordine. I neuroni talassici hanno il potere di far cessare qui il segnale e si parla quindi come un filtro per le info sensoriali che non sono utili. La corteccia somatosensoriale è per le info derivanti dal tatto e dalla cute, altre aree deputate al raccoglimento di sensi particolari possono essere per esempio l'area uditiva, la corteccia visiva occipitale.

I recettori possono essere di due tipologie: un tipo di recettore che è quello più semplice è parte integrante del neurone afferente quello che sente lo stimolo, la parte terminale in periferia è quella che sente effettivamente lo stimolo quindi si chiama neurone afferente con terminazioni recettoriali e di solito non è mielinico nella parte periferica; nel neurone afferente che comunicano con cellule sensoriali lo stimolo per prima cosa è captato da una cellula specializzata e queste cellule sono in contatto sinaptico con il neurone di primo ordine.

### Struttura, funzione e classificazione dei recettori sensoriali

Il segnale elettrico che nasce sulla porzione recettoriale è un potenziale graduale che si chiama potenziale di recettore (PR).

**Le forme di energia:** energia chimica ovvero nel recettore arriva una molecola; energia termica ovvero temperatura; elettromagnetica ovvero retina; meccanica. Ad esempio, una molecola trova sulla mucosa olfattiva queste terminazioni specializzate e sulla membrana hanno i recettori apposta per quella molecola che deve essere riconosciuta, sulla membrana hanno dei recettori accoppiate a proteine G che poi aprono un canale. Se invece l'energia è termica per una fibra nervosa stare a una temperatura piuttosto che un'altra può cambiare le variazioni di membrana e quindi magari a una temperatura più alta si aprono i canali e quella fibra propaga il potenziale d'azione. Per l'energia meccanica ci sono dei canali ad esempio canali attivati da stiramento quindi se io schiaccio una membrana e stirandola il canale si apre e fa entrare gli ioni che devono entrare.

9/10/2019

La codificazione recettoriale riguarda: Il tipo di stimolo che è chiamato stimolo adeguato, intensità allo stimolo, sede di stimolazione.

**Stimolo adeguato:** i recettori possono essere classificati in 5 categorie: fotorecettori eccitati da radiazioni elettromagnetiche (coni e bastoncelli nella retina); meccanocettori che sono tattili propriocettori pressocettori, volocettori e acustici; termocettori specifici per il caldo e il freddo; chemiocettori dei visceri sensibili al pH, pCO<sub>2</sub>; pO<sub>2</sub>, del gusto e dell'olfatto; nocicettori che sono eccitati da stimoli nocivi per il dolore.

**Codificazione dell'intensità dello stimolo:** corpuscolo di Pacini, viene inserito un voltmetro e poi viene inserito un altro elettrodo più a valle in un nodo di Ranvier in modo tale che lo stimolo che ho dato ha generato un potenziale d'azione e io lo vedo. Maggiore è lo stimolo e maggiore è la frequenza del potenziale. Recettori ad adattamento lento o tonici quelli che continuano a scaricare. Invece ci sono altri recettori che scaricano soltanto quando io tolgo lo stimolo o lo metto non quando lo tengo e si chiamano ad adattamento rapido o fasici che scaricano solo quando sentono una differenza.

**Codificazione della sede dello stimolo:** **acuità:** capacità di percepire come distinti due stimoli puntiformi. **Campo ricettivo:** tutta la zona che può indurre una attivazione della terminazione recettoriale, è una superficie. **Stimolazione puntiforme:** mettiamo due spilli a distanza di mm ma tutte e due questi punti cadono nello stesso campo ricettivo la sensazione che avete è di un punto che stimola quella fibra. Se invece noi siamo in una zona diversa di cute dove la stessa distanza prevede che quei due punti siano in due campi ricettivi senti che vengono da due punti diversi.

## CAPITOLO 7

**Sistema somatosensoriale:** sistema costituito da strutture nervose che ricevono, trasducono ed elaborano vari tipi di stimoli ? .

**Sensibilità tattile:** La sensibilità tattile include tutti gli stimoli che arrivano dalla cute ovvero tatto superficiale, solletico, pressione, prurito..

I recettori tattili sono per lo più terminazioni nervose libere e tonici e quasi tutti meccanici però ce ne sono alcuni quelli del prurito che rispondono a stimoli chimici.

L'intensità della pressione applicata stimola prima i recettori più superficiali e aumentando quelli più profondi. Acuità tattile: maggiore all'aumentare del numero di recettori per unità di superficie e al diminuire del campo ricettivo della singola unità sensoriale.

**Termocezione:** ci sono due tipi di termorecettori sia per il caldo sia per il freddo

**Vie ascendenti somatosensoriali spinali:** queste vie ascendenti sono due tipologie e sono o il sistema delle colonne dorsali lenisco mediale o il sistema spino talassico anterolaterale. Le prime trasportano info meccanocettive di tipo epicritico ovvero che ha una capacità elevata di discriminare sia la sede che l'intensità dello stimolo, l'altro invece è il responsabile della conduzione della sensibilità definita protopatica che è il contrario di epicritico quindi info più grossolane meno definite come quelle termiche, dolorifiche e poi alcune tattili come solletico e prurito.

Figura 7.6: La partenza è un recettore stimolato e grazie alla sua fibra afferente va verso il midollo spinale, la terminazione del recettore fa parte del neurone pseudounipolare che ha il suo soma nel ganglio che sta nella radice dorsale del nervo, il neurone di primo ordine ha il suo assone centrale che entra nelle corna del midollo spinali e questo assone una volta che è entrato una delle sue collaterali sale verso l'alto, scende e attraversa il bulbo che va a fare la sua sinapsi con i nuclei gracili o cuneati, questo neurone però ha un assone che si porta in avanti al bulbo e decussa e passa nella parte controlaterale e da lì sale verso il talamo e quindi il neurone di terzo ordine lo troviamo nel talamo e lo troviamo nel VPL, il neurone di terzo ordine proietta poi alla corteccia che mi si formerà l'immagine della stimolazione. ( per le info tattili ben definite)

Stavolta partiamo da un nocicettore, parte la via afferente, il neurone è sempre pseudounipolare che ha il soma nel ganglio della radice del nervo e fa la prima sinapsi nella spinale quindi il neurone di primo ordine sa proprio nel midollo spinale ( fascio spino islamico anterolaterale), questo neurone va in avanti e lateralmente e va fino al talamo percorrendo la sostanza bianca anterolaterale.

Però ci sono alcuni dei nervi cranici che non arrivano al midollo spinale ma fanno una via particolare e si chiamano vie ascendenti somatosensoriali canali perché rimangono chiusi nel cranio e sono quelli che rappresentano i due terzi del volto con il nervo trigemino.

**Il dolore:** la sensazione dolorifica è chiamata nocicezione e utilizza dei recettori specifici e delle vie sensoriali dedicati ed è importante perché ci permette la sopravvivenza.

I nocicettori sono terminazioni libere arborizzate, i tipi di fibre sono due le A delta e le C (che derivano da diversi tipi di stimoli). Le fibre di tipo A delta sono responsabili del dolore pungente detto anche primo dolore, la fibra di tipo C che non è mielina è responsabile del dolore urente o secondo dolore.

**Trasduzione degli stimoli dolorifici:** si studia come prototipo un recettore di membrana che si chiama recettore vanilloide o TRPV1, una proteina che si trova sulla membrana. Sulla membrana del nocicettore si può trovare questa proteina che è un canale, può essere stimolo da diverse sostanze e nel sito di legame può essere legato alla capsaicina e si lega un vanilloide endogeno, oppure può essere attivato dalla temperatura superiore ai 43°C oppure apre questo canale anche la concentrazione degli ioni idrogeno.

**Iperalgesia periferica:** iperalgesia significa aumentata algesia quindi percezione del dolore in caso in cui non sono attive le fibre dolorifiche, e questo tessuto risponde con uno stimolo meccanico anche lieve che da dolore ed è dovuto al fatto che le vie dolorifiche e meccaniche si possono incontrare (scottatura solare con la maglietta che la sento).

**Modulazione del dolore:** Ci sono due modalità del controllo del dolore, una è la Gate e l'altra è quella che si avvale delle vie discendenti del dolore.

**Gate:** Figura 8.6 dolore arriva ed entra nel midollo spinale tramite una fibra sensoriale che è la fibra C e deve sinaptare con il neurone di secondo ordine che decorre e sale al talamo, grazie all'intervento delle fibre meccanosensibili attenua il dolore, una fibra che fa la stessa strada ma emette una collaterale che va a sinaptare con l'interneurone rosso che è inibitorio quindi la fibra verde attiva l'interneurone rosso che libera il neurotrasmettitore direttamente sul neurone giallo ma non viene eccitato ma inibito perché c'è l'interneurone inibitorio. (quando ci si massaggia dopo una caduta)

**Vie discendenti:** provengono dall'alto che si chiamano neuroni discendenti. Il neurone discendente ha la funzione automatica di liberare il suo neurotrasmettitore all'interneurone ed hanno un'azione simili agli oppiacei e con l'inibizione pre sinaptica o grazie alla sommazione spaziale inibiscono il neurone di primo ordine.

**Farmaci: ANALGESICI:** possono essere di più tipi chiamati non narcotici tipo paracetamolo e i FANS (antinfiammatori non steroidei) e tutte queste sostanze agiscono sulla sintesi delle prostaglandine che sono alcune tra le sostanze che favoriscono l'algescia.

Poi ci sono i NARCOTICI che non possiamo vendere senza ricetta che sono tutte sostanze simili alla morfina che funzionano sull'inibizione pre sinaptica e post sinaptica (più potenti che esistono che danno dipendenza). Oppure ci sono gli antidepressivi o antiepilettici che vengono utilizzati come adiuvanti perché gli antidepressivi agiscono sulla liberazione della serotonina che potenzia l'attività dell' ? inibitorio quindi liberazione maggiore di oppioidi.

## CAPITOLO 14

Un arcoriflesso è un circuito semplice che parte da un recettore superficiale, percorre una via afferente che arriva a un muscolo. I nostri schemi motori sono organizzati: abbiamo una base di movimenti motori semplici su base riflessa che si chiudono a livello del midollo spinale, poi abbiamo un controllo da parte del tronco encefalico che controlla i movimenti posturali, e poi a livello del proencefalo i movimenti volontari. Noi vediamo solo quello dei movimenti riflessi.

Movimenti riflessi: movimenti estremamente rapidi, stereotipati che avvengono necessariamente in risposta ad uno stimolo e non sono dipendenti dalla volontà

11/10/2019

### Movimenti riflessi

**Circuito intraspinale** Figura 14.1: una fibra afferente che entra nelle radici dorsali del midollo, vari neuroni intermedi che medieranno certe attività sinaptiche e poi le fibre efferenti che escono dalle corna anteriori del midollo. Figura 14.2.

I recettori da cui partono i riflessi spinali sono dei recettori muscolari che vengono classificati come propriocettori che sentono quello che è il grado di allungamento oppure la posizione di strutture interne. Sono di tipo recettore uno, lo stimolo che sentono è meccanico e quindi si chiamano meccanocettori, le fibre che trasportano queste info sono le fibre afferenti di tipo Ia. Si chiamano fusi neuromuscolari al cui interno sono contenuti degli elementi particolari, sono inseriti nella massa dei muscoli scheletrici al cui interno ci sono ancora una volta le fibre muscolari scheletrici intrafusali. La componente nervosa è costituita dalle fibre afferenti di tipo Ia che nel fuso si avvolge un po' a spirale intorno alle fibre muscolari intrafusali. Figura 14.3.

Figura 14.4. Fibre a borsa di nuclei più lunghe e di due tipi. Poi ci sono altre fibre che si chiamano fibre a catena di nuclei dove i nuclei sono disposti lungo la lunghezza delle fibre e su queste fibre muscolari si ancorano fibre afferenti di tipo Ia e anche di tipo II che ha caratteristiche diverse: è più lenta, mielinica e la differenza è nell'adattamento.

Il recettore di queste fibre è un recettore in cui lo stimolo necessario è lo stiramento. Quando la fibra muscolare extrafusale si stira (allunga), il fuso (recettore da stiramento) scarica ad altra frequenza.

Un altro propriocettore è l'organo tendineo del Golgi: collocato nei tendini. La differenza rispetto al fuso è lo stimolo perché l'organo del Golgi è un recettore di tensione ovvero scarica se sente che il muscolo si contrae.

### Riflessi spinali

Figura 14.7 A partire da un recettore si percorre la via afferente, si entra nel midollo spinale e forse la fibra afferente sinapta direttamente con il motoneurone e quindi tramite un'unica sinapsi si mette in moto il muscolo scheletrico che è l'effettore ma difficilmente troveremo un'unica sinapsi. Più spesso troveremo che nel midollo spinale sinapta con un interneurone che si andrà ad attivare il motoneurone, anche questo in realtà è troppo semplificato.

Questi due riflessi vengono indicati come riflessi propriocettivi che sono attivati dalla stimolazione dei propriocettori.

**Riflesso miotatico:** Figura 14.8 Parte dal recettore fuso neuromuscolare, è considerato come muscolo che darà l'input al recettore il muscolo retto femorale, se io stiro il fuso neuromuscolare scarica quindi lungo la fibra afferente di tipo Ia parte il potenziale ed entra nel midollo spinale e sinapta con il motoneurone, il motoneurone con le sue fibre alfa avrà come conseguenza quella di far contrarre il muscolo e quindi si capisce che è finalizzato a correggere una variazione della lunghezza del muscolo. Però viene attivato contemporaneamente un interneurone inibitorio che

va ad inibire l'attività del motoneurone che controlla il muscolo antagonista ovvero il muscolo semitendinoso e ne provoca il rilasciamento perchè ogni movimento che prevede la contrazione deve prevedere che il muscolo antagonista venga rilasciato.

Figura 14.9 l'organo del Golgi va a sinaptare con un interneurone che va a inibire il motoneurone che aveva determinato la contrazione del muscolo, al rilasciamento di questo muscolo contribuisce alla contrazione del muscolo antagonista, ciò è un meccanismo di difesa perché se solo il muscolo si contrae sempre può strappare il tendine.

**Riflessi esteroceettivi:** provengono da recettori che stanno sulla cute ad esempio riflesso di allontanamento o evitamento. Il riflesso di allontanamento si sperimenta quando si avvicina una mano al fuoco e si leva la mano. Figura 14.16 Un esempio può essere questo un riflesso flessori che parte da un nocicettore, il nocicettore che è sulla cute sente uno stimolo dolorifico e grazie alla sua fibra informa il SNC entrando nelle radici dorsali e sinapta con un interneurone che va a interessare tante sinapsi, la prima cosa che succede è che attiva un neurone inibitorio che va a inibire un motoneurone quindi il retto femorale è rilasciato, questo stesso interneurone sinarpa con un interneurone eccitatori che va ad eccitare il motoneurone del muscolo tendinoso e tutto questo permette l'allontanamento dell'arto dallo stimolo nocivo. Se lo stimolo vi mette in condizioni di sollevare l'arto destro bisogna che l'arto sinistro vi continui a sorreggere perché questo riflesso provvede a rinforzare lo stato di contrazione dei muscoli dell'altro arto, quindi va a sinaptare con un altro interneurone per mantenervi in uno stato di postura utile per non farci cadere.

Altri riflessi spinali: riflesso del trattamento evocato da uno stimolo lievemente irritante; Riflessi neurovegetativi (regolazione tono vasale, sudorazione, motilità gastrointestinale) e può darsi che la porzione efferente sia svolta dal SNA.

Shock spinale: leggere sul libro

## CAPITOLO 9

La visione è una modalità sensoriale complicata. Le componenti della percezione visiva: l'apparato ottico, fotorecettori, reti nervose. Lo stimolo adeguato è la luce visibile compreso tra 400 e 750 nm.

**Struttura dell'occhio:** è una struttura anatomica composta da cornea che è la lente trasparente anteriore al globo oculare; il rivestimento bianco e robusto si chiama sclera, all'interno del globo oculare troviamo l'umore acqueo dietro la cornea, poi troviamo l'iride che è la parte colorata che ha un foro al centro che è la pupilla che varia di calibro, poi dietro la pupilla troviamo il cristallino che è ancorato tramite dei muscoli ciliari alla sclera, il globo oculare è mantenuto turgido dall'umore vitreo, poi ci sono dei vasi che nel complesso si chiamano uvea, e poi la parte nervosa dell'occhio è la retina che tappezza l'interno dell'occhio anteriormente. Le strutture nervose della retina si raggruppano e fuoriescono soltanto le fibre con il nervo ottico. Un'altra membrana che tappezza le palpebre si chiama congiuntiva che ha funzione protettiva e lubrificante. Nella cornea c'è un potenziale rigenerativo.

La cornea rimane così com'è mentre il cristallino ha il potere di cambiare il suo raggio di curvatura o più piatto o più sferico e questa capacità permette la messa a fuoco dell'immagine in modo ottimale.

**Rifrazione della luce:** Figura 9.2 Un raggio di luce che arriva su una lente, i raggi paralleli rappresentano sorgente luminosa remota quindi a distanza infinita ovvero distanza superiore a 6 metri, i raggi che convergono una lente di vetro che ha densità subisce una rifrazione ovvero arrivano paralleli e in base alla forma della lente e la base i raggi vengono deviati e convergono tutti in un punto distante dalla lente detto fuoco, la distanza tra la lente e il fuoco è detta distanza focale. I raggi che arrivano divergenti quando incontrano la lente vengono deviati in modo diverso però convergono comunque in un punto più distante da prima e la distanza focale aumenta quindi vedere un'immagine da lontano o vicino per noi potrebbe cambiare il punto di fuoco.

Le lenti possono essere di forme diverse, nelle lenti biconvesse la luce arriva e si chiama positiva biconvessa, nella lente biconcava fa divergere i raggi e il fuoco si forma in realtà prima della lente.

**Potere di rifrazione:** è indicato dalla distanza focale di una lente e si esprime in diottrie.

Diottria: misura il potere di rifrazione ed è definita il reciproco della distanza focale espressa in metri  $D = 1/F$  Figura 9.3

Potere di rifrazione della cornea: 43 diottrie.

**L'accomodazione:** il cristallino può variare la sua convessità è aumentare il potere di rifrazione, il cristallino si avvale della muscolatura ciliare.

Tabella 9.1 Midriasi quando la pupilla è dilatata, miosi quando la pupilla diviene più stretta. Per esempio l'adrenalina porta la dilatazione della pupilla grazie al sistema simpatico, stessa cosa

l'anfetamina, cocaina, estasi. I colliri sono ad esempio di Atropina. Quelli che agiscono sulla Misi sono parasimpatici tipo pilocarpina, eroina.

**Vizi di rifrazione:** Il nostro occhio è programmato per la visione da lontano quindi la cornea rimane immutata e si chiama visione emmetrope, il cristallino ha potere di rifrazione da 19 a 30 diottrie.

**Miopia:** Vede sfuocato da lontano, il problema è che per motivi vari l'occhio è definito occhio lungo perché l'apparato ottico standard farebbe convergere i raggi su un punto che non cade sulla retina ma cade prima e quindi per correggere questo tipo di difetto occorrono le lenti divergenti che allontanano il fuoco.

**Ipermetropia:** opposto della miopia, può essere paragonata all'occhio corto ovvero il bulbo oculare è corto rispetto alla distanza focale. Non è un grandissimo problema perché già il cristallino stesso può far avanzare il fuoco e farlo cadere sulla retina quindi in teoria anche senza lenti può essere compensato. I nostri muscoli fanno uno sforzo ulteriore e quindi si potrebbe andare incontro a una stanchezza e magari si usano queste lenti da riposo.

**Astigmatismo:** problema di cornea

**Presbiopia:** riguarda la visione da vicino, perdita di elasticità del cristallino, una persona ultra 50 enne deve spostare la distanza di lettura perché il cristallino non è più capace di avvicinare il fuoco perché va incontro a una certa senescenza e si cura con lenti convesse positive. Un'altra problematica è la cataratta ovvero l'opacizzazione del cristallino.

La porzione ricettiva dell'occhio sono nella retina e sono i coni e i bastoncelli, sono recettori di tipo secondo cioè quelli per cui tra lo stimolo e le fibre afferenti sensitive sono interposte delle cellule specializzate. Il bastoncello e il cono sono costituiti da lamelle di membrana e l'importanza sta nel fatto che proprio dentro le membrane abbiamo i pigmenti visivi quindi più membrana c'è più ho pigmenti che sentono la radiazione luminosa. I bastoncelli sono quelli che ci permettono la visione anche a bassa luminosità quindi responsabili della visione scotopica e il pigmento visivo si chiama rodopsina. I coni sono i recettori responsabili della visione a colori detta fotopica con tre diversi pigmenti. Nella retina vicino al punto cieco c'è un avvallamento che si chiama fovea dove si concentrano la maggioranza dei coni, l'immagine si forma nitida se il fuoco cade nella fovea. In tutto il resto della retina sono distribuiti i bastoncelli.

Le terminazioni nervose arrivano al talamo e poi tramite la radiazione ottica devono arrivare alla corteccia occipitale.

**Movimenti oculari:** uno dei loro scopi è quello di far sì che l'immagine si formi sempre sulla fovea. Devono a mantenere stabile l'asse visivo, consentono una visione unica e stereoscopica, permettono una esplorazione attenta dell'ambiente, rintracciano, inseguono e fissano gli oggetti che entrano nel campo visivo.

15/10/2019

## IL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Prof. Maria Caterina Baccari

Possono essere fatti due tipi di classificazione: in base anatomica possiamo distinguere il SN in SN somatico o autonomo, dal punto di vista fisiologico si distingue il SN in base alle sue funzioni. In realtà questa distinzione è meno appropriata dal punto di vista fisiologico in quanto il SN autonomo e somatico lavorano in maniera integrata. Il SN può essere centrale e periferico. Il SNC contiene il cervello e il midollo spinale e il SNP comprende una componente somatica e autonoma. Il SNP contiene i nervi sensoriali (messaggi dai recettori della pelle, muscoli ecc al cervello) e i nervi motori (ordini dal SNC ai muscoli ghiandole ecc). Il SNA è costituito da reti di neuroni che funzionano indipendentemente dalla volontà e innerva tutti quegli organi le cui funzioni sono indipendenti dalla nostra volontà. Es innerva la muscolatura dell'apparato gastro-intestinale, vasi sanguigni, muscolatura cardiaca ecc.

Il SNA è costituito da due sezioni: SN ortosimpatico/ simpatico e sistema nervoso parasimpatico. Queste due sezioni presentano differenti caratteristiche anatomiche che poi si riflettono anche in diverse caratteristiche funzionali, presentano neurotrasmettitori diversi e infine inducono differenti tipi di effetti a livello degli organi bersaglio. Al SNA appartiene anche il SN enterico. Il SN enterico lo ritroviamo a livello dell'apparato gastro intestinale, è presente all'interno della parete del tratto GI ed è in grado di funzionare anche in maniera indipendente da quella che è definita l'innervazione intrinseca inducendo dei riflessi locali che non coinvolgono l'innervazione estrinseca ma che sono riflessi interamente dovuti a questa innervazione intrinseca.

Figura 15.1 è mostrata l'organizzazione del SNA, entrambe le sezioni sono costituite da due neuroni posti in serie, abbiamo un neurone pregangliare che fa sinapsi con un neurone postgangliare le cui terminazioni si portano a vari organi effettori.

Le fibre pregangliari sono fibre mieliniche appartenenti al gruppo B mentre le fibre postgangliari sono fibre amieliniche appartenenti al gruppo C. Questa caratteristica atomica si riflette a una differente funzionalità per quanto riguarda la velocità.

Questi gangli autonomi non rappresentano solo delle strutture nella quale avviene una sinapsi ma si comportano come dei centri di integrazione quando avvengono dei fenomeni di divergenza e convergenza. A livello dei gangli convergono dei segnali provenienti dal SNC, segnali che provengono da altri gangli e fibre nervose sensoriali provenienti da organi addominali per esempio, inoltre a livello di questi gangli ci sono dei neuroni intrinseci che rilasciando neurotrasmettitori sono in grado di esplicare una funzione di neuromodulazione sulla trasmissione gangliare eccitatoria. Dai gangli originano le fibre post gangliari amieliniche che vanno ad innervare le diverse cellule effettrici.

Figura 15.2 Assone di un neurone postgangliare che si dirama a livello dell'organo effetore e vedete come le terminazioni di questo neurone presenta delle varicosità all'interno delle quali è contenuto il neurotrasmettitore. I recettori per questi neurotrasmettitori sono presenti su regioni estese, un singolo neurone postgangliare è in grado di influenzare un'ampia regione del tessuto bersaglio.

Figura 15.3/ Figura 15.4 La sezione ortosimpatica si porta direttamente con il neurone pre gangliare ad innervare la midollare surrenale ed è la stessa fibra pregangliare simpatica che va ad innervare la ghiandola surrenale. Rappresenta un'eccezione di quello che abbiamo detto fino ad ora. L'azione dell'ortosimpatico è più generalizzata e catabolica.

Le due sezioni rappresentano un tono basale operando un controllo continuo sull'attività degli organi effettori. Il grado di attivazione dei due sistemi è regolato in via riflessa ed involontaria, in risposta a stimoli di varia natura esempio riflessi autonomi: oculari, cardiovascolari ecc.

Figura 15.7 Sul SNA c'è anche un controllo da parte del SNC attraverso delle strutture come per esempio il nucleo del tratto solitario, il sistema limbico, e la corteccia cerebrale.

Figura 15.5 Il SNA è costituito dal SN simpatico e parasimpatico. Sistema ortosimpatico è rappresentato sulla sinistra mentre parasimpatico sulla destra. Entrambe queste sezioni sono costituite da due neuroni posti in serie. Nella sezione ortosimpatica i neuroni pregangliari originano a livello dei segmenti toracolombari del midollo spinale e le terminazioni di questi neuroni vanno a contrarre sinapsi con il neurone post gangliare a livello dei gangli para o pre vertebrali. Per quanto riguarda la sezione parasimpatica il neurone pregangliare origina a livello craniosacrale del midollo spinale e il neurone pregangliare presenta delle fibre molto lunghe e le terminazioni di questi neuroni vanno a incontrare sinapsi con un neurone postgangliare in stretta vicinanza dell'organo innervato o addirittura direttamente nella parete dell'organo innervato.

Figura 15.6 differenze anatomiche e funzionali delle due sezioni. Ortosimpatico eccezione del neurone pregrangliare che va a innervare la ghiandola surrenale, sia la sezione simpatica e parasimpatica sono costituiti dai neuroni posti in sede. Le terminazioni pregangliari delle due sezioni rilasciano l'acetilcolina che va ad agire su dei recettori di tipo nicotinico posti sui neuroni post gangliari e l'acetilcolina va ad agire su questi recettori nicotinici determinando l'attivazione del neurone post gangliare il quale a livello delle sue terminazioni rilascia un neurotrasmettitore di natura diversa a seconda di quale sezione si tratti: la sezione ortosimpatica rilasciano la noradrenalina mentre parasimpatica rilascia l'acetilcolina. La noradrenalina che viene rilasciata dalle terminazioni postgangliari della sezione ortosimpatica va ad agire su dei recettori adrenergici che sono stati inizialmente suddivisi come due tipi di recettori diversi alfa e beta. Per quanto riguarda l'acetilcolina va ad agire a livello delle cellule effettrici su dei recettori di tipo muscarinico.

Tabella 15.1 Sono rappresentati i recettori per l'acetilcolina.

Tabella 15.3 In passato si riteneva che le due sezioni del SNA esercitassero sempre un'azione opposta.

## MUSCOLO SCHELETRICO

Il tessuto muscolare è composto da cellule eccitabili. Si può classificare in: tessuto muscolare liscio, striato cardiaco (controllo involontario) e scheletrico (che è a controllo volontario). Sia il tessuto muscolare cardiaco che quello liscio sono sottoposti al SNA mentre il tessuto scheletrico è sottoposto a un movimento volontario che si attua tramite dei circuiti spinali ed è controllato dal SN somatico. La cellula che dà l'input è il motoneurone. Il sistema motorio è organizzato in unità motorie che sono costituite da motoneurone alfa che sta nelle corna anteriori del midollo spinale. Il suo assone che è una fibra A alfa mielinica lo troviamo nel nervo periferico finché non arriva in periferia nel muscolo e si dirama e raggiunge una fibra muscolare diversa formando una giunzione neuro-muscolare. Tutte queste strutture costituiscono l'unità motoria. Il muscolo scheletrico ha muscoli agonisti e antagonisti. Il muscolo scheletrico si chiama così perché si ancora alle ossa. Il muscolo è rivestito esternamente da una guaina connettivale che si chiama epimisio, è costituito da diversi fascicoli, ogni fascicolo è un gruppo di fibre muscolari circondate da una guaina connettivale che si chiama perimisio. In una fibra muscolare è ricoperta da un'altra guaina connettivale chiamata endomisio che circonda proprio la fibra e sotto l'endomysio c'è la membrana della fibra muscolare che si chiama sarcolemma. Tra il sarcolemma e l'endomysio c'è la cellula satellite perché il tessuto muscolare sebbene ha difficile capacità rigenerative però ha delle cellule staminali adulte che si differenzia in fibra muscolare in base a certi stimoli di lesione. Un'altra caratteristica è che il citoplasma chiamato sarcoplasma della fibra muscolare ha pochissimi organuli, tutto l'interno è occupato da miofibrille poi ci sono mitocondri e nuclei che sono schiacciati sulla membrana. A microscopio ottico possiamo osservare nella fibra che ci sono delle striature (sarcomeri). A microscopio elettronico si riesce a vedere una striatura che è dovuta ad un'alternanza di bande chiare e scure, le bande chiare si chiamano I e bande scure si chiamano A. A metà della banda chiara si trova una linea Z, nella banda A è presente al centro una banda H e a metà della banda H c'è una linea M. La banda I è chiara perché contiene filamenti sottili quindi proteine che si lasciano attraversare meglio dalla luce, la banda A è più scura perché è formata da filamenti spessi e per un grande tratto cioè al confine della banda I e banda H abbiamo una sovrapposizione di filamenti spessi e sottili. Tutto il macchinario contrattile compreso tra le due linee Z è chiamato sarcomero. Ogni sarcomero contiene quindi una banda A intera e una semi banda I a destra e sinistra.

I filamenti sottili sono composti dall'actina e dalle proteine regolatorie. L'actina F filamentosa si compone di due filamenti ad elica. Poi ci sono 4 tipi di proteine regolatorie che sono la tropomiosina alloggiata nel solco della doppia elica e lunga 7 monomeri di actina; troponina fatta da 3 subunità chiamate troponina T C e I, C perché lega lo ione Calcio, I perché è inibitoria e T perché è quella che prende contatto con la tropomiosina, il complesso di tropomiosina e troponina serve ad attivare la contrazione. Il filamento spesso è formato dalla miosina ed ha una struttura simile ad una mazza da golf intrecciate. Nella testa della miosina ci sono un sito ATPasico e poi un altro sito di legame per l'actina quindi si può legare al filamento sottile. I filamenti spessi sono orientati diametralmente opposto al sarcomero. Nel centro del sarcomero dove c'è la banda H c'è una zona chiamata zona nuda dove non ci sono le teste di miosina ma ci sono i fusti della miosina.

I sarcomeri si contraggono grazie alla ciclicità di questi eventi, si instaura tutta una serie di cicli che si chiamano cicli di ponti trasversi dove la testa della miosina si attacca all'actina.

Figura 18.4 Ciclo dei ponti trasversi: La miosina è staccata dal filamento sottile, la testa della miosina ha attaccati ADP e P, l'innesto della contrazione avviene grazie all'arrivo degli ioni Calcio, il Calcio si lega alla troponina C, questa troponina cambia di conformazione ed il cambiamento conformazionale avviene anche alle altre due troponine legate, la tropomiosina si sposta, e la miosina si lega e inizia a liberare il P e l'ADP ma sta ancora attaccata. In questo passaggio la miosina che ha un collo flessibile si flette e cambia conformazione e qui finisce il primo ciclo e la posizione che è stata raggiunta si chiama ribor. Se interviene una nuova molecola di ATP la miosina che adesso legava solamente l'actina deve scegliere ed è affine più all'ATP sicché si stacca dall'actina. Mentre nei casi di morte se io non do altra ATP il ponte rimane attaccato. Entro nella fase quinta in cui si ritorna poi nella prima situazione. Il calcio serve ad attivare la contrazione, l'ATP serve a disattivare.

Come esce il calcio? C'è un processo che si chiama accoppiamento eccitazione-contrazione.

Figura 13.2 Parte con la giunzione neuromuscolare dove nasce il potenziale d'azione che percorre la membrana delle fibre muscolari scheletriche ma la membrana ogni tanto si invagina a formare il complesso di tubuli T (trasversi)

Figura 18.7 Il ruolo dei tubuli trasversi è quello di veicolare il potenziale di azione dentro la fibra. I tubuli T sono organizzati lateralmente da due cisterne di reticolo sarcoplasmatico e insieme prende il nome di triade che è la struttura chiave dell'accoppiamento eccitazione-contrazione.

Figura 18.8 Nella membrana del tubulo T ci sono dei canali del calcio voltaggio dipendenti di tipo L che quando arriva il potenziale d'azione cambiano conformazione e quindi sentono il voltaggio e trasmettono il cambiamento conformazionale alle proteine accoppiate che stanno nella membrana del reticolo sarcoplasmatico e viene comunicato alla proteina canale di rilascio del calcio o piede o RyR. Quindi questi canali si aprono e il Calcio fuoriesce e diffonde nel sarcoplasma. Il calcio che fuoriesce attiva anche dei canali che non sono accoppiati dal DHPR.

Figura 18.9 La rimozione del calcio dal sarcoplasma è attivato dalle pompe che stanno nella porzione longitudinale del reticolo e ci sono anche degli scambiatori Sodio-calcio.

### La meccanica

La scossa e il tetano sono due modalità di contrazione estrema.

Figura 18.11 Questi grafici sono organizzati con il tempo nell'asse x e la tensione nell'asse y. La tensione è determinata da quanti ponti acto-miosinici che si formano. L'andamento a campana (scossa semplice) lo possiamo osservare se si stimola con un unico potenziale d'azione. C'è un tot di latenza meccanica perchè sono gli eventi che intercorrono con l'accoppiamento eccitazione-contrazione. Secondo grafico: tante stimolazioni.

Variabili meccaniche nella contrazione muscolare: forza, lunghezza, tempo, velocità, lavoro.

Contrazione muscolare isotonica e isomerica: isotonica varia la lunghezza, isomerica varia la tensione ma non la lunghezza, lavorando in questo modo si ottiene una curva di tensione-lunghezza (Figura 18.5).

### Energetica della contrazione

La fosfocreatina è un donatore di gruppi P che riattacca il P nell'ADP per ridare ATP e creatina. La glicolisi forma 2-3 molecole di ATP (glucosio ematico). Poi c'è la fosforilazione ossidativa per i muscoli che richiedono più ATP che ha una velocità lenta ma che produce 36 ATP.

### La fatica muscolare

Figura 18.15 Se ATP non arriva molto velocemente come risponde un muscolo affaticato? Nella fase di contrazione raggiunge un livello di tensione più basso e nella fase di rilasciamento ci mette di più a rilasciarsi.

### Classificazione delle fibre muscolari

Il muscolo non è mai costituito da un solo tipo di fibre, tranne forse i muscoli estrinseci dell'occhio. Tabella 18.2 Fibre lente, fibre veloci, veloci affaticabili. Le fibre rapide si rilasciano e si contraggono nel giro di 30-60 ms, mentre quelle lente ci mettono il doppio. Le fibre lente sono piccole mentre veloci sono grandi. Le fibre lente sono anche quelle che raggiungono come tensione un valore più basso mentre quelle rapide hanno una campana più stretta e alta. Le fibre lente sono molto resistenti alla fatica e quelle rapide meno. Le fibre lente hanno un metabolismo ossidativo mentre quelle rapide hanno 0 metabolismo ossidativo e hanno un metabolismo glicolitico. ATPasi è più rapida nelle fibre veloci. Il contenuto di glicogeno (fegato e muscolo scheletrico) è più abbondante nelle fibre lente. Il contenuto di mioglobina è più abbondante nelle fibre lente che ne conferisce il colore rosso mentre le fibre veloci sono bianche.

Figura 18.18 sono organizzate in unità motorie leggermente diverse. Ci sono le fibre lente che sono più sottili che sono organizzate in unità motorie più piccoli ed anche il motoneurone più piccolo mentre le rapide sono più grosse.

Regolazione ormonale: ci sono diversi ormoni che modulano il differenziamento e l'attività delle fibre. Il primo è l'insulina che stimola l'utilizzo del glucosio; testosterone che stimola la sintesi proteica di tutte le proteine contrattili (ecco perchè l'uomo ha più massa muscolare); adrenalina che promuove l'attività metabolica; ormone tiroideo che aumenta la permeabilità del sodio e quindi la depolarizzazione e quindi eccitabilità.

**Nonadrenalina:** sinapsi alfa adrenergica con recettori alfa (contrazione muscolo liscio). La noradrenalina è rilasciata dalla tirosina. Una volta che ha agito sul recettore viene in parte ricaptata all'interno del terminale nervoso, e in parte viene degradata ad opera di enzimi circolanti che sono le MAO e le COMT. Soggetti che fanno uso di farmaci anti-MAO tengono elevati i livelli circolanti di noradrenalina e devono fare particolare attenzione a non assumere con la dieta ricchi di precursori di noradrenalina (vino bianco, formaggi) e possono andare incontro a delle crisi ipertensive che portano anche alla morte.

Sinapsi beta adrenergica, recettore beta2 (rilasciamento muscolo liscio).

**Neurotrasmissione NAC:** Fino al 1969 tutti gli effetti che venivano registrati venivano tutti attribuiti soltanto a questi due classici neurotrasmettitori: l'acetilcolina e la noradrenalina, in realtà nel 1960 esperimenti che sono stati condotti contemporaneamente sia in vitro che in vivo hanno messo in evidenza l'esistenza di fibre nervose rilascianti neurotrasmettitori diversi rilasciati dall'acetilcolina e noradrenalina e sono state denominate fibre non adrenergiche e non colinergiche (NANC). L'esistenza di queste fibre è stata per la prima volta osservata nell'apparato GI ma è stata successivamente osservata in molti altri apparati e organi. E' stato anche osservato con tecniche più raffinate che questi neurotrasmettitori NANC possono anche coesistere sia tra di loro, sia con i due classici neurotrasmettitori a livello delle terminazioni nervose in una singola fibra.

Principio di Dale: secondo il quale tutte le terminazioni di una singola fibra nervosa immagazzinavano e rilasciavano un solo tipo di neurotrasmettitore.

**Ipotesi purinergica:** secondo la quale l'ATP o un suo derivato era il neurotrasmettitore NANC liberato da queste fibre.

**Ipotesi peptidergica:** il neurotrasmettitore NANC era rappresentato da un peptide.

Fino ad arrivare al 1990 con il fattore rilasciante di origine endoteliale (EDRF) che è l'ossido nitrico e ad oggi è considerato uno dei principali neurotrasmettitori inibitori NANC.

### SISTEMA NERVOSO ENTERICO (ENC)

Il ENC si ritrova nella parete del tratto GI ed è costituito da due plessi che sono il plesso mienterico che si trova tra lo strato di muscolatura longitudinale e circolare e il plesso sottomucoso o plesso di Meissner e nel loro insieme costituiscono il sistema nervoso enterico. Il ENC rappresenta quella che viene definita l'innervazione intrinseca. Il ENC è in grado di recepire dei segnali di integrarli e di elaborare anche una risposta ecco perché è stato definito anche piccolo cervello dell'intestino. Il ENC è in grado di funzionare in maniera indipendente da quella che è l'innervazione estrinseca. Tuttavia l'innervazione estrinseca ne può modulare l'attività. Le due sezioni del SNA possono andare a modulare le attività del SNE. Possiamo avere dei riflessi locali cioè dei riflessi brevi locali che si attuano esclusivamente grazie alla presenza del SNE (peristalsi). A livello della parete GI sono presenti dei recettori sensibili rispettivamente alla composizione del contenuto a livello del tratto intestinale (chemiocettori) o si possono arrivare dei meccanocettori che sono presenti nella parete e che sono sensibili per esempio alla distensione della parete quindi risentono di uno stimolo meccanico. Ma da questi chemiocettori e meccanocettori possono partire delle fibre afferenti splancniche e vagali che portano le info al SNC da quale si dipartono delle fibre efferenti che possono innervare cellule effettrici o andare a modulare l'attività del SNE, in questo caso abbiamo un riflesso lungo che coinvolge il SNC. (Figura 15.7)

### MUSCOLO LISCIO

Ci sono tipi di tessuto muscolare: striato e liscio. Il tessuto striato lo ritroviamo prevalentemente a livello della muscolatura scheletrica ed è un tipo volontario quindi ha una sua innervazione di tipo volontaria, mentre il tessuto muscolare liscio è un tessuto che lo troviamo ad esempio nei vasi sanguigni, apparato GI ed è una muscolatura di tipo involontaria che funziona indipendentemente dalla volontà. Tra questi due tipi di muscolatura fa eccezione il muscolo cardiaco perché pur essendo un muscolo striato è tuttavia involontario.

Caratteristiche principali: nel muscolo liscio c'è un'assenza di striature, nel muscolo liscio i filamenti di actina e miosina non sono ben organizzati in sarcomeri, le cellule hanno una forma fusolata e hanno un solo nucleo centrale, le cellule hanno un diametro inferiore a quelle del muscolo striato scheletrico, hanno una minor velocità di accorciamento e un minor consumo di ATP rispetto al muscolo striato scheletrico, il minor consumo di ATP permette al muscolo liscio di permanere in uno stato di contrazione prolungata in risposta a degli stimoli duraturi, è sotto il controllo del SNA ma risponde anche ad agenti di tipo ormonale, sostanze paracrine che possono essere rilasciate e segnali chimici locali.

Intorno al 1940 uno studioso di nome Bosler? distinse il muscolo liscio in due grandi categorie : muscolo liscio di tipo unitario detto anche viscerale e muscolo liscio di tipo multi-unitario. Al muscolo unitario fa parte la muscolatura dell'apparato digerente, utero e presenta delle caratteristiche che sono più simili al cuore che però è muscolo striato. Così come il muscolo liscio multi-unitario che lo troviamo a livello dell'iride ma anche dei vasi sanguigni presenta caratteristiche più simili al muscolo striato scheletrico.

Il muscolo liscio unitario presenta un'attività spontanea che è invece assente nel multi-unitario, vuol dire che a livello del muscolo liscio di tipo unitario sono presenti delle cellule pace-makers che presentano un potenziale di membrana instabile e che quindi vanno in contro spontaneamente a depolarizzazione quindi sono cellule in grado di auto-eccitarsi. Le troviamo per lo più sparse lungo il tratto GI quindi non hanno una localizzazione ben precisa come hanno a livello del cuore, fatto eccezione del pace-makers gastrico a livello del corpo dello stomaco dove sono localizzate queste cellule pace-makers. Inoltre il muscolo liscio di tipo unitario si comporta da un punto di vista funzionale come un sincizio cioè che si comporta come se fosse in tutt'uno perché le membrane di due cellule adiacenti vengono a stretto contatto tra di loro, si parla di un rapporto di contiguità ma non di continuità perché rimane delimitata dalla propria membrana cellulare, e diciamo che queste zone offrono dei punti a bassa resistenza per il passaggio delle correnti elettriche. Succede che chiaramente quando a livello di una cellula si genera delle correnti elettriche queste possono diffondere in tutte le direzioni alle cellule circostanti grazie alla presenza di questi punti a bassa resistenza rappresentate dalla stretta distanza fra le cellule. Quello multi-unitario presenta un'elevata densità di innervazione e inoltre il muscolo liscio di tipo unitario o viscerale presenta sensibilità allo stretch ovvero se viene sottoposto ad un allungamento questo muscolo risponde all'allungamento con un calo di tensione, questa è una proprietà miogena ovvero propria del muscolo liscio unitario ed è una proprietà molto importante per quanto riguarda gli organi cavi come lo stomaco e l'utero perché consente a questi organi di aumentare notevolmente il loro volume senza che si verificano all'interno dell'organo apprezzabili aumenti della pressione interna. E' anche vero che il muscolo liscio di tipo unitario risponde anche ad un eccessivo stiramento con una contrazione. Alcuni muscoli hanno delle proprietà intermedie tra le caratteristiche della muscolatura unitaria e quella del multi-unitario.

Le cellule muscolari lisce sono prive di tubuli T però al posto ci sono queste strutture che prendono il nome di caveole che sono delle invaginazioni del sarcolemma analoghe ai tubuli T, queste cellule muscolari lisce presentano un reticolo sarcoplasmatico rudimentale, non hanno un reticolo sarcoplasmatico ben sviluppato, tuttavia abbiamo detto che l'aumento della concentrazione di ioni calcio liberi rappresenta un fattore principale della contrazione e il fatto di avere questo reticolo sarcoplasmatico non sviluppato nel muscolo liscio la maggior parte del Ca proviene dal mezzo extracellulare. Nel citoplasma sono presenti dei corpi densi che sono gli analoghi dei corpi Z del muscolo scheletrico quindi diciamo che l'unità contrattile del muscolo liscio è compresa tra due corpi densi perché tra due corpi densi sono compresi i miofilamenti. Inoltre a livello del muscolo liscio ci sono queste giunzioni cellula-cellula e inoltre la disposizione radiale di queste unità contrattili del muscolo liscio consente al muscolo liscio una contrazione su assi diversi.

22/10/2019

La muscolatura liscia è caratterizzata da contrazioni di tipo lento e prolungato. Per quanto riguarda il metabolismo del muscolo liscio richiede minor numero di ATP.

**Tipi di canali che ritroviamo a livello del sarcolemma nel muscolo liscio:** a livello del sarcolemma sono presenti diversi tipi di canali, sono presenti canali ionici a voltaggio dipendenti che sono attivati da delle variazioni di potenziale di membrana: sono canali  $K^+$  che sono importanti nel muscolo liscio per quanto riguarda la depolarizzazione della cellula per la chiusura dei canali del potassio viene contrastata l'iperpolarizzazione, canali del  $K^+$  sensibili a fattori chimici o fisici sensibili alla concentrazione del Ca all'ATP alle variazioni del pH o alla temperatura; canali per il sodio; canali per il calcio di tipo I e di tipo T, quelli di tipo L il calcio si propaga nel sarcoplasma e induce la liberazione di ulteriore Ca del reticolo sarcoplasmatico (CICR); troviamo dei recettori metabotropi attivati da neurotrasmettitori o ormoni ovvero proteina G, Il messaggeri e protein chinasi che attivano canali ionici; poi troviamo pompa sodio/potassio, calcio ATPasi, scambiatore sodio/calcio, proteine canale mecano-sensibili (SAC).

La concentrazione di Calcio intracellulare deve essere regolata e ci sono vari meccanismi che partecipano all'omeostasi del calcio, meccanismi che intervengono a livello della membrana plasmatica e del reticolo sarcoplasmatico. A livello della membrana plasmatica abbiamo i canali di voltaggio dipendenti per il calcio, canali attivati da recettori (ROC) indipendentemente dalla depolarizzazione e SOC che si apre a livello del sarcolemma in seguito alla diminuzione di calcio nel RS, pompa del Calcio ATPasi che provvede ad espellere il calcio dalla cellula e in questo caso ne determina la riduzione e scambiatore Na/Ca, proteine canale mecano-sensibili (SAC). A livello del reticolo sarcoplasmatico abbiamo due tipi di canali recettori quindi recettore sensibile per la rianodina e per l'IP3 e poi è presente una pompa del calcio (SERCA).

Nelle fibre muscolari lisce l'aumento della concentrazione di calcio necessario per attivare le proteine contrattili può avvenire in seguito ad: accoppiamento elettro-meccanico, accoppiamento chimico-o farmaco-meccanico che si verifica indipendentemente dalla depolarizzazione della membrana. (Figura 19.2)

### APPARATO CONTRATTILE

I filamenti spessi e sottili hanno una disposizione un po' disorganizzata. Per quanto riguarda i filamenti sottili di actina sono costituiti dalla polimerizzazione dell'actina globulare (actina G) in 2 filamenti avvolti a formare una superelina (actina F). Nei solchi dell'elica si trova la tropomiosina (assente il complesso della troponina). Sono presenti altre due proteine regolatrici: caldesmone e calponina. I filamenti sottili si ancorano ai corpi densi (equivalenti alle linee Z), l'unità contrattile è delimitata da due corpi densi. I filamenti spessi di miosina sono formati dalla polimerizzazione di molecole di miosina (6 catene polipeptidiche: 2 pesanti e 2 paia leggere, le regolatrici e le essenziali). Le catene pesanti si avvolgono l'una sull'altra in una superelica e formano una lunga coda e 2 teste globose. Una catena leggera essenziale e una regolatrice si associano a ciascuna testa globosa. Le molecole di miosina (a differenza del muscolo scheletrico) non polarizzano coda a coda.

Nel m.liscio gli ioni calcio attivano le catene leggere della miosina (quindi la contrazione è calcio e miosina dipendente), le catene leggere (essenziale e regolatrice) hanno siti per il Ca. Nel m.liscio è la miosina che deve essere attivata per poter interagire con i filamenti di F-actina.

Quando si ha un aumento della concentrazione degli ioni calcio questi si legano alla comodulina e vanno a formare questo complesso Ca-comodulina e questo complesso determina la formazione di un enzima fosforilante che è il miosin-chinasi. Il complesso Ca-calmodulina-MLCK agisce sulla catena leggera regolatrice della miosina (RMLC) e determina la sua fosforilazione (RMLC-P). (Figura 19.3)

Il grado di fosforilazione della miosina regola il grado di contrazione. I due enzimi (miosin-chinasi e miosin-fosfatasi) hanno attività contrapposta. Il grado di fosforilazione della miosina può essere incrementato anche per inibizione della fosfatasi facendo così aumentare la forza di contrazione (es. Rho chinasi è un sistema di controllo calcio-indipendente della miosin-fosfatasi). (Figura 19.4) È importante anche la concentrazione della calmodulina per l'attivazione del ciclo dei ponti trasversali. La soglia di concentrazione del calcio per attivare il processo contrattile è inferiore a quella del m.scheletrico ma la sensibilità aumenta all'aumentare della concentrazione della calmodulina.

Il muscolo liscio sviluppa tensione entro un ambito più ampio di lunghezza iniziale (per la disposizione disordinata dei filamenti). Relazione forza-velocità: il m.liscio si contrae più lentamente (quindi velocità di accorciamento più lento ma generazione di F superiore e minor consumo di ATP) (Figura 19.6).

### Modalità di contrazione

La contrazione può avvenire: in risposta all'insorgenza del PA, a seguito di cambiamenti lenti del potenziale di membrana dovuti a codificazioni dei flussi ionici attraverso le membrane cellulari e di origine miogena: la depolarizzazione della membrana con o senza PA induce l'apertura dei canali di voltaggio-dipendenti per il calcio di tipo L (valore pot.membrana meno negativo rispetto m.scheletrico), e poi avviene indipendentemente della polarizzazione. Quindi per la contrazione del m.liscio non è indispensabile la generazione del PA. La m. Liscia possiede un "tono basale" (stato di leggera contrazione delle singole fibre) al quale si sovrappongono le contrazioni (Figura 19.8).

## IL SISTEMA ENDOCRINO

Il sistema endocrino è caratterizzato da delle cellule endocrine in grado di riversare i loro prodotti all'interno dell'organismo, cellula endocrina che in seguito a uno stimolo preciso rilascia questo secreto che è l'ormone. L'ormoni entrano nel circolo sistemico, la sua caratteristica è quella di andare anche ad interessare organi o cellule bersaglio anche molto lontano. Bassi livelli circolanti di ormoni sono in grado di attivare specificatamente determinati tipi di recettori, a questo punto si ha la risposta che può essere molto variegata. La ghiandola endocrina è una struttura specializzata ed è composta da cellule di origine epiteliale ad attività secretoria. Gli ormoni possono essere rilasciati anche da strutture nervose (neurormoni).

(Figura 20.1) Abbiamo la Tiroide con le paratiroidi che sintetizzano gli ormoni tiroidei, l'ipofisi, l'epifisi che produce la melatonina, pancreas endocrino che produce insulina e glucagone, ghiandole surrenali e gonadi quindi testicoli e ovaie. Tra le varie ghiandole endocrine appare il timo, il tratto gastrointestinale e tessuto adiposo bianco, a livello dell'apparato GI sono presenti delle cellule endocrine.

Il SN e il SE sono strettamente interconnessi tra di loro. Il SE ha questa funzione di integrazione e di coordinazione di molteplici funzioni organizzati in meccanismi di controlli a cascata (assi). (Figura 20.2) L'ipotalamo riceve degli stimoli interni ed esterni ed è in grado di discernere dei neurormoni che possono essere dei fattori di rilascio o fattori di inibizione che agiscono sull'adenipofisi, questi fattori di inibizione o di rilascio riescono ad arrivare all'adenipofisi dal portale ipofisario. A livello dell'adenipofisi questi vanno a rilasciare o inibire specifiche tropine ipofisarie, a questo punto le tropine raggiungono attraverso la circolazione sistemica le ghiandole endocrine periferiche. Le ghiandole endocrine periferiche rispondono a questo segnale rilasciando ormoni specifici che vanno ad avere un effetto specifico a livello dei tessuti bersaglio periferici. Queste tropine ipofisarie oltre ad andare a controllare la produzione degli ormoni da parte delle ghiandole, possono anche se stesse avere un'azione diretta a livello dei tessuti bersaglio periferici. Non solo, c'è anche da dire che la secrezione di ormoni non è sempre controllata da una tropina ipofisaria in quanto per esempio le ghiandole periferiche sono controllate da dei fattori che controllano l'omeostasi che ne regolano la secrezione. Esistono dei meccanismi a feedback che sono dei meccanismi di regolazione, per cui vediamo che ci sono dei meccanismi a feedback negativo quindi la produzione per un determinato ormone si va a inibire l'ulteriore produzione di quell'ormone, c'è un feedback ungo per cui gli ormoni specifici periferici vanno a regolare la produzione di tropine ipofisarie oppure gli stessi ormoni periferici vanno a livello ipotalamico. Possiamo vedere anche un feedback corto ovvero le stesse tropine ipofisarie vanno a regolare la secrezione dei neurormoni a livello ipotalamico o addirittura possiamo avere un feedback ultracorto che ci sono gli stessi fattori di rilascio o di inibizione che vanno a regolare la produzione di neurormoni da parte dell'ipotalamo.

La visione classica del concetto per quanto riguarda il SE era quello di ghiandola endocrina, ormone, circolazione sanguigna, cellula bersaglio e risposta. Ad oggi questo schema è un po' riduttivo, necessita di essere un po' ampliato. Non tutte le cellule endocrine sono confinate in una struttura ghiandola ma possono trovarsi sparse in altri tessuti es. apparato GI, cell epitelio renale o tessuto cardiaco. Tessuti tradizionalmente non considerati endocrini, possono essere sede di produzione di ormoni es tessuto adiposo bianco. Inoltre, alcuni ormoni possono essere prodotti da neuroni (neurormone). Lo stesso ormone può essere prodotto sia da un neurone sia da una cell endocrina, esercitando effetti diversi es produzione somatostatina che prodotta da neuroni ipotalamici va ad agire sulle cellule ipofisarie che producono l'ormone della crescita mentre prodotta a livello del pancreas endocrino e tratto GI va a stimolare la secrezione di insulina e glucagone o altri ormoni GI. Inoltre le cellule bersaglio possiedono recettori per diversi ormoni e diversi ormoni possono andare quindi a influenzare la stessa cellula bersaglio, in questo caso gli ormoni possono svolgere o un azione sinergica o un azione antagonista. Alcune funzioni fisiologiche vitali per l'organismo sono controllate da un sistema ridondante di meccanismi endocrini che ne assicura il corretto funzionamento del sistema perché qualora venisse a mancare l'azione di un ormone ce n'è un altro che può svolgere la stessa azione. Es nella glicemia intervengono 4 ormoni. inoltre, l'ormone non viene sempre riversato nel torrente circolatorio in quanto l'ormone che viene prodotto può agire anche con un meccanismo d'azione paracrino o autocrino.

(Figura 20.3) differenti modalità di comunicazione del sistema endocrino rispetto al sistema nervoso. In realtà non c'è una separazione netta tra SN e SE 'perché nella regolazione delle varie funzioni fisiologiche questi sistemi sono integrati, e quindi diciamo che l'integrazione di questi

segnali consente all'organismo di attivare una risposta nervosa rapida o una risposta più lenta che è una risposta ormonale.

**Classificazione degli ormoni:** possiamo classificare gli ormoni in base a diversi criteri: sede di produzione (ipofisari, pancreatici, surrenali), tipo di recettori ad essi associato (di membrana, intracellulare), struttura chimica (peptidici, steroidei, derivati da aminoacidi).

**Ormoni peptidici:** (Figura 20.5) possono essere molecole di dimensioni molto variabili, qui viene rappresentata la sintesi degli ormoni peptidici che riprende la sintesi delle proteine in generale. Nel reticolo endoplasmatico rugoso si ha il pre-pro ormone e si ha il distacco di N-terminale di segnale e si genera un pro-ormone che passa nell'apparato del Golgi e viene immagazzinato in delle vescicole, a livello del Golgi avvengono delle modificazioni che portano alla secrezione dell'ormone maturo. Questo ormone viene secreto in circolo con un meccanismo di esocitosi. Da questo pre-pro-ormone possono derivare diversi ormoni con diversa azione. Il contenuto dei granuli viene riversato in circolo quando necessario (secrezione regolata) o di continuo (secrezione costitutiva).

(Figura 20.4) Un gene può codificare per un solo tipo di ormone oppure un ormone può derivare da più geni. (ormone di origine poligenica). Un gene può codificare sia per l'ormone o per la proteina di trasporto es ormone antidiuretico (ADH) e della neurofisina. Viene prodotto dall'ipotalamo e rilasciato dalla neuroipofisi. Dall'ipotalamo alla neuroipofisi viene trasportato dalla neurofisina. Oppure un gene può dare origine a più ormoni ed è il caso per esempio della pro-opiomelanocortina.

**Ormoni steroidei:** (Figura 20.6) Qui è rappresentata la steroidogenesi. Gli ormoni steroidei non vengono immagazzinati, nella parte bassa c'è la rappresentazione delle tappe fondamentali. Abbiamo colesterolo circolante che può essere in circolo o addirittura prodotto dalla cellula stessa e va a legarsi ai recettori presenti a livello della membrana. Il numero dei recettori è regolato sempre dalle tropine ipofisarie che possono avere anche una funzione di idrolizzare gli esteri di colesterolo favorendo la produzione di colesterolo libero. Il colesterolo libero può essere recuperato e traslocato a livello dei mitocondri grazie a questa proteina StAR che funge da navetta e permette al colesterolo di andare a livello di mitocondri. Nei mitocondri grazie ad un enzima il colesterolo viene trasformato in pregnenolone e da questo ci sono le varie tappe biosintetiche successive che produrranno i differenti ormoni steroidei.

**Ormoni derivati da modificazione di aminoacidi:** (Tabella 20.1) abbiamo derivazione aminoacidica di catecolamine che nella midollare del surrene viene prodotta sia noradrenalina che adrenalina, a livello della ghiandola pineale o epifisi viene prodotta la melatonina a partire dal triptofano poi abbiamo dei residui ritosinici che producono il follicolo steroideo.

Per quanto riguarda le modalità di secrezione degli ormoni vengono perlopiù secreti per esocitosi, inoltre questi vengono prodotti in maniera pulsatile cioè con ritmi diversi in base alla durata del loro ciclo (ritmo circadiano, ultradiano, circamensile o circannuali). La regolazione nella secrezione ormonale può avvenire con un controllo a feedback negativo dove abbiamo visto che è possibile un meccanismo negativo corto lungo o ultracorto, ma può avvenire anche un controllo a feedback positivo che va a promuovere un'ulteriore sua produzione. Per quanto riguarda il trasporto in circolo degli ormoni possiamo dire che ormoni di natura proteica non necessitano di proteine di trasporto, ciò invece deve avvenire per quanto riguarda ormoni di natura lipofila come ormoni steroidei che circolano legati con le proteine di trasporto che prendono il nome di binding-proteins. Per quanto riguarda il meccanismo d'azione ormonale, questi ormoni agiscono sui recettori che possono essere o recettori di membrana (ormoni proteici e catecolamine) o ormoni intracellulari che possono essere presenti nel nucleo o nel citoplasma. (ormoni steroidei e tiroidei) (Figura 20.7) In A è mostrato il meccanismo d'azione di catecolamine e ormoni proteici, in B abbiamo la leptina e altre citochine e in C gli ormoni steroidei e tiroidei.

A questo punto abbiamo la risposta dell'organo o della cellula bersaglio, questa risposta dipende dal numero di recettori disponibili a rispondere. A volte si può verificare quella che viene definita una down regulation dei recettori che se un ormone viene prodotta in grosse quantità a un certo punto un recettore non è più in grado di rispondere a quel determinato ormone. I parametri principali che determinano la risposta sono l'affinità di legame e la capacità massima di legame, più l'affinità di legame è elevata e per la risposta fisiologica sono sufficienti pochi ormoni mentre la capacità massima di legame è indice della saturazione del recettore. Un altro fattore che determina l'entità delle cellule bersaglio è determinata dal catabolismo e dall'eliminazione dell'ormone. L'emivita è la misura del tempo di permanenza in circolo di un ormone (corrisponde al tempo necessario perché si dimezzi la sua concentrazione circolante). Generalmente gli ormoni vengono degradati enzimaticamente a livello epatico o renale o negli stessi tessuti bersaglio. Bisogna anche ricordare che una singola cellula bersaglio può essere influenzata da più ormoni

ecco quindi che si possono verificare delle interazioni che possono essere di tipo sinergico, permissivo e antagonista.

### IL TESSUTO ADIPOSO COME ORGANO ENDOCRINO

(Figura 22.9) Differenziamento degli adipociti. Abbiamo il tessuto adiposo bruno che è coinvolto nel dispendio energetico.

(Figura 22.10) tipi di tessuto adiposo bruno e bianco.

(Tabella 22.4) Il tessuto adiposo bianco in particolare gli adipociti sono in grado di produrre delle molecole chiamate adipochine.

25/10/2019

### NEUROENDOCRINOLOGIA E FUNZIONI DELLA GHIANDOLA IPOFISARIA

**Neuroendocrinologia:** si intende l'interazione tra il SNC e il SE nel controllo dell'omeostasi di tutto l'organismo. Si riferisce al controllo dell'ipofisi da parte dell'ipotalamo tramite liberazione di ormoni chimici chiamati neurormoni. E' stato visto con il passare degli anni che questi ormoni erano liberati anche a livello periferico di altri tessuto ad esempio nel tratto GI.

Ipotalamo e l'ipofisi sono posti alla base dell'encefalo e lavorano in sinergia. La ghiandola ipofisaria è una ghiandola piccolissima e controlla altre ghiandole. L'ipofisi viene controllata dall'ipotalamo tramite rilascio di neurormoni, questi andranno a stimolare o inibire il rilascio di altri neurormoni a livello dell'ipofisi e una volta rilasciati entreranno nel circolo sistemico e andranno ad attivare altre ghiandole. Parliamo di asse ipotalamo-ipofisario. L'ipotalamo si genera dalla porzione ventrale del proencefalo embrionale in risposta all'attivazione di diversi geni e all'azione di vari meccanismi morfogenetici in diversi momenti dello sviluppo embrionale (Figura 21.2). L'ipofisi è una ghiandola formata da tessuto endocrino e tessuto nervoso. La parte ghiandolare deriva da un estroflessione del tetto del cavo orale chiamata tasca di Rathke, mentre la parte formata da tessuto nervoso deriva da una estensione della parete ventrale dell'ipotalamo in formazione.

L'ipotalamo è una struttura principale nel controllare l'omeostasi dell'organismo perché a questo livello vengono elaborati tutti i segnali dall'ambiente esterno, poi si genera una risposta comportamentale adeguata da parte dell'ipotalamo. A livello del SNC c'è di base la neurotrasmissione c'è un neurone produce un mediatore chimico (neurotrasmettitore) il quale poi verrà trasportato lungo l'assone e si mette nello spazio intersinaptico dove verrà captato nel post sinaptico, a livello dell'ipotalamo viene prodotto un mediatore chimico ma in questo caso il mediatore chimico verrà trasportato lungo l'assone ma va a finire direttamente nel corrente circolatorio ecco perché si chiamano neurormoni e il neurone che li produce viene chiamato neurone endocrino. I neuroni ipotalamici rilasciano l'ormone antidiuretico e l'ossitocina e possono rilasciare anche fattori di controllo ormonale che andranno poi a stimolare l'ipofisi anteriore. Ipofisi: L'ipofisi è una ghiandola di dimensioni piccolissime, pesa non più di 0.9 g ma ha una funzione fondamentale. L'ipofisi si collega all'ipotalamo tramite il peduncolo ipofisario che è un allungamento del terzo ventricolo, è formata da ipofisi anteriore chiamata adenoipofisi, ipofisi intermedia e ipofisi posteriore o neuroipofisi. L'ipofisi posteriore è formata da tessuto nervoso invece l'ipofisi anteriore è formata da tessuto ghiandolare. Si suddividono in questo modo un po' per la colorazione che prendono. L'adenoipofisi è composta dalle cellule acidofile prenderanno una colorazione rosa, producono ormoni proteici fondamentalmente prolattina e l'ormone della crescita; le cellule basofile invece che prenderanno una colorazione blu e producono ormoni glicoproteici ovvero corticotropina, la tirotropina e le gonadotropine; circa il 40% di tutte le cellule è composta da cellule cromofobe che non si colorano e il loro significato biologico non è completamente noto. (Tabella 21.3)

Sistema circolatorio portale ipotalamo-ipofisario: Questo sistema lo troviamo nell'ipofisi anteriore, siamo in presenza di un letto capillare posta tra due estremità venose. In questo caso abbiamo dei vasi portali e la sua funzione è quello di raccogliere il sangue e portarlo in un altro organo e portarlo nel circolo sistemico. Abbiamo vasi portali brevi e vasi portali lunghi. Il punto di connessione tra l'arteria ipofisaria superiore e inferiore con i vasi portali siamo in presenza di un intreccio di vasi sanguigni e che si collegano molto bene agli assoni che provengono dall'ipotalamo. I neuroni ipotalamici endocrini andranno a finire a livello della mediana e rilasceranno i mediatori chimici nei vasi portali lunghi o brevi, una volta nei vasi portali andranno a finire direttamente nelle ghiandole endocrine dell'adenoipofisi. Quindi gli ormoni vanno a stimolare o inibire la produzione di altri ormoni nelle ghiandole endocrine e una volta prodotti andranno nel torrente circolatorio sistemico e da qui attiveranno altre ghiandole. Questo è il meccanismo di trasporto degli ormoni ipotalamici sull'adenoipofisi.

I neuroni endocrini ipotalamici vengono divisi in 2 categorie principali: i neuroni magnocellulari e i neuroni parvicellulari. I neuroni magnocellulari prendono origine dal nucleo paraventricolare, nucleo supraottico mentre i neuroni parvicellulari prendono origine dal nucleo paraventricolare, nucleo periventricolare e nucleo arcuato. I neuroni magnocellulari rilasciano due tipi di neuroni veri e propri che è l'ormone antidiuretico e l'ossitocina, questi ormoni vanno a finire a livello della neuroipofisi e da qui nel sistema circolatorio. L'adenoipofisi è in grado di produrre altri ormoni mentre la neuroipofisi è solo di deposito. (Tabella 21.2)

L'ossitocina è un neuroormone rilasciato dai neuroni magnocellulari insieme a delle proteine trasportatrici come la neurofisina I, una volta in circolo è in grado di stimolare la contrazione delle cellule della muscolatura liscia delle ghiandole mammarie e dell'utero in risposta alla suzione e durante il parto, si pensa che possa comportare nei maschi dei comportamenti sessuali.

La vasopressina (ormone antidiuretico) ha la funzione di conservare l'acqua nell'organismo, è secreto in risposta a diminuzione di volume ematico o incremento di osmolarità, favorisce il riassorbimento di acqua nei tubuli distali e collettori con effetto antidiuretico, ha effetto vasocostrittore sulle arteriole anche renali, può portare a diabete insipido che porta ad un'eccessiva produzione di urina e può essere diabete insipido ipotalamico (possiamo curarlo con assunzione dell'ormone in forma sintetica) e diabete insipido nefrogenico.

I neuroni parvicellulari: i neuroni parvicellulari scendono invece sull'ipofisi anteriore, entrano in contatto con l'eminenza mediana che fa da connessione tra adenoipofisi e ipotalamo. I neuroni parvicellulari a livello dell'eminenza mediana possono trarre connessione con i vasi sanguigni e sono suddivisi in due categorie: i neuroni petidergici che producono neuroormoni e neuroni aminergici che producono dopamina. I neuroormoni rilasciati dai neuroni parvicellulari si possono chiamare anche neuroni ipofisiotropi e vengono divisi in fattori di rilascio e fattori inibitori. I fattori di rilascio andranno a stimolare la produzione di altri ormoni a livello dell'ipofisi che possono essere la tireotropina (TRH), gonadotropina (GnRH), somatotropina (GHRH) e corticotropina (CRH). I fattori inibitori sono il GHIH ovvero la somatotropina che può essere chiamato SS somatostatina e la dopamina che va ad inibire la produzione della prolattina. La somatostatina è prodotta dall'ipotalamo (GH) con azione neuroendocrina, dalle isole di Langerhans (insulina e glucagone) con azione paracrina oppure nel tratto GI (gastrina) con azione paracrina.

### Ormoni dell'ipofisi

Gli ormoni sono rilasciati a livello dell'ipofisi anteriore, posteriore e intermedia (leggere sul libro quali ormoni perché andava veloce). La maggior parte degli ormoni vengono prodotti a livello dell'adenoipofisi che si possono dividere in due categorie: gli ormoni di natura proteica e di natura glicoproteica. Gli ormoni di natura proteica che stimolano direttamente i tessuti bersaglio sono GH (somatotropina) e PRL (prolattina). Gli ormoni di natura glicoproteica che stimolano le altre ghiandole endocrine sono: ACTH (corticotropina), TSH (tireotropina), LH (luteinizzante) e FSH (follicolo-stimolante). (Figura 21.7) (Tabella 21.2, 21.3)

Un ormone particolare è l'ormone della crescita, fa parte del gruppo che stimola direttamente i tessuti bersaglio ma in realtà si va a stimolare i tessuti bersaglio ma è in grado di agire a livello del fegato per stimolare la produzione di un altro mediatore chimico che è IGF che è simile all'insulina. L'ormone della crescita è chiamato diversamente come somatotropina (GH).

Determina l'accrescimento delle ossa e dei tessuti molli, promuove l'accrescimento, stimola sintesi proteica, lipolisi, nell'adulto viene secreto in risposta all'esercizio fisico, al digiuno e allo stress e in condizioni di ipoglicemia, ha un suo ritmo circadiano (secreto nel sonno profondo), è maggiormente prodotto durante l'infanzia e l'adolescenza, aumento della massa magra, riduzione del tessuto adiposo e risparmio e recupero elettroliti. Può portare a diverse patologie come nanismo, gigantismo e acromegalia. Per mantenere l'omeostasi della concentrazione di GH se c'è una produzione grande questo ormone andrà a inibire la produzione di GHRH a livello dell'ipotalamo e questo si chiama feedback inibitorio lungo.

### CAP 24 FUNZIONI DELLA ghiandola TIROIDEA

La tiroide è posta interiormente alla laringe e bilateralmente alla trachea, ha una forma a farfalla, il lobo destro e sinistro sono collegati dall'istmo e c'è anche una terza struttura che si chiama lobo piramidale. La ghiandola tiroidea è avvolta in un tessuto connettivo formando così la capsula interna ed esterna di tessuto connettivo, produce principalmente due ormoni: la tetraiodotironina (T4) e la triiodotironina (T3) che sono fondamentali per i processi metabolici, di accrescimento e di sviluppo dell'organismo. La calcitonina interviene nell'omeostasi del calcio e del fosforo. Ai due lati del lobo destro e lobo sinistro ci sono 4 ghiandole che si chiamano paratiroidi. La base funzionale della tiroide è il follicolo tiroideo, è una struttura circolare con delle pareti formate da un

epitelio di cellule follicolari che ti chiamano tireociti. All'interno del follicolo tiroideo c'è la colloide che è un materiale vischioso che comprende la tireoglobulina. Abbiamo anche le cellule C che vanno a produrre la calcitonina che viene stimolata quando si ha un aumento della concentrazione del calcio.

6/11/2019

## IL CUORE

Il cuore è un organo cavo prevalentemente di natura muscolare composto da cavità 2 atri e 2 ventricoli, non c'è comunicazione tra parte dx e sx del cuore perché sono collegate in due circolazioni distinte. Le vene sono i vasi in entrata mentre le arterie i vasi in uscita. Il cuore è un organo prevalentemente muscolare costituito da un epicardio che lo riveste esteriormente, il miocardio che è la parte muscolare e poi l'endocardio.

### Struttura del miocardio

Il miocardio è il tessuto muscolare cardiaco. Nel complesso delle cellule che compongono il tessuto cardiaco troviamo: i cardiomiociti (cellule cardiache) che rappresentano il 75% del volume delle cellule cardiache ma come numerosità sono solo il 30% perché la maggioranza delle cellule è costituita da fibroblasti che sono quelle che costituiscono l'interstizio cardiaco e in condizioni particolari si differenziano a formare i miofibroblasti che mantengono la capacità abnorme di secernere collagene. I cardiomiociti sono del muscolo scheletrico striato, la miofibrilla è uguale a quello del muscolo scheletrico, l'unica cosa che cambia sono le isoforme di queste proteine. Il cardiomiocita è una cellula unica, ogni cellula mantiene una sua individualità. Quello che c'è di diverso rispetto alla fibra muscolare scheletrica è che le cellule hanno le membrane molto vicine tra di loro e messe in comunicazione con i connessioni e queste giunzioni permettono l'accoppiamento elettrico tra una cellula e la sua vicina. Si può parlare di sincizio funzionale.

### Tipologie del tessuto cardiaco

Le tre tipologie sono il tessuto nodale, il tessuto di conduzione e tessuto di lavoro. Ci sono delle differenze morfologiche e a questa differenza corrisponde una diversa funzione.

(Figura 31.3) Proprietà elettriche e meccaniche dei cardiomiociti.

**Tessuto nodale:** è composto da piccole fibrocellule dove però l'apparato contrattile è scarsamente sviluppato, questo tipo di tessuto è collocato nel nodo seno-atriale e atrio-ventricolare. Queste cellule hanno un potenziale di membrana piuttosto positivo. La funzione specifica è quella di generare il potenziale d'azione quindi il potenziale d'azione nasce nelle cellule cardiache e per questo si parla di attività elettrica miogena cioè che si genera nella cellula muscolare stessa (cellule pace-makers). Il pace-makers è quello del nodo seno-atriale.

**Tessuto di conduzione:** è composto da cellule muscolari che sono scarsamente dotate di apparato contrattile ma che sono morfologicamente allungate come fibre nervose e sono chiamate fibre di conduzione. Il tessuto di conduzione è localizzato nel fascio di His che si biforca nelle fibre di Purkinje e conducono il potenziale d'azione che si è formato nel nodo seno-atriale a tutto il resto del miocardio quindi propagano il potenziale di azione.

**Tessuto di lavoro:** le cellule che abbiamo visto all'inizio servono proprio per la contrazione.

(Figura 31.4) Sono rappresentati i potenziali d'azione insorto nel nodo seno-atriale a raggiungere la zona indicata.

(Figura 31.5) Correnti e canali ionici implicati nella genesi del prepotenziale e del PA in una cellula del nodo seno-atriale.

(Figura 3.26) Ruolo dei canali GIRK1 cardiaci nel controllo del battito cardiaco.

Sul cuore troviamo recettori beta1 adrenergici che hanno effetto eccitatorio.

(Figura 31.6) PA registrati con microelettrodi intracellulari

(Figura 31.7) eccitabilità cardiaca e periodo refrattario. Extrasistole: contrazione di forza minore sviluppata da un pda che insorge nel periodo refrattario relativo.

(Figura 31.8) L'accoppiamento eccitazione-contrazione nel miocardio.

(Figura 31.11) Innervazione del cuore dal vado e dall'ortosimpatico. Il parasimpatico arriva ai nodi perché il ruolo maggiore è quello di controllare la frequenza del battito e quindi agire sul tessuto nodale. Il simpatico raggiunge zone più diffuse perché il ruolo è di agire potenziando la forza di contrazione.

Il sistema parasimpatico ha effetto cronotropo, dromotropo, inotropo e batmotropo negativi. I recettori muscarinici per questo effetto sono gli M2. Invece il sistema simpatico ha gli stessi effetti però favorisce questi effetti quindi è positivo ed è mediato dai recettori beta1.

(Figura 31.12)

**Elettrocardiogramma (ECG):** onde principali: la prima onda è detta onda P che è abbastanza bassa che corrisponde alla depolarizzazione degli atri. Poi il tracciato torna ad un valore di base line dopo di che abbiamo una deflessione verso il basso poi verso l'alto per ritornare verso il

basso; questo complesso corrisponde alla depolarizzazione dei ventricoli e si chiama QRS. Poi si ritorna alla base line. L'ultima onda è l'onda T che corrisponde alla ripolarizzazione dei ventricoli. Al minuto si ha la frequenza di battiti che di solito è 75.  
(Figura 31.14) Correlazione delle onde dell'ECG con il movimento del vettore di propagazione dell'eccitamento.

05/11/2019

### GHIANDOLA TIROIDEA

Ha una forma a farfalla, si trova tra la laringe e la trachea. Avvolta in un tessuto connettivo formando così la capsula interna ed esterna, produce principalmente due ormoni la T4 e T3, fondamentali per i processi metabolici di accrescimento e sviluppo dell'organismo, è in grado di produrre e rilasciare anche la calcitonina che interviene nell'omeostasi del Ca e del P insieme al paratormone e vitamina D.

Per quanto riguarda la vascolarizzazione avviene tramite l'arteria tiroidea superiore, inferiore, la vena tiroidea superiore e inferiore. La vena tiroidea inferiore prende origine dalla vena giugulare interna mentre la superiore prende origine dal tronco brachio-encefalico. Viene innervata dai nervi faringei che prendono origine dal nervo vago e dai gangli cervicali.

Ai due lati del lobo destro e sinistro della tiroide ci sono quattro ghiandole che sono le paratiroidi. Le paratiroidi sono situate posteriormente ai lobi della tiroide, sono quattro, composte da cellule paratiroidi che producono un ormone detto paratormone il quale interviene nella regolazione del metabolismo del calcio, del fosforo e delle ossa. Una disfunzione a livello di questa ghiandola porta all'iperparatiroidismo o ipotiroidismo; il primo si determina quando si ha un aumento di produzione con eccesso di paratormone, siamo in una situazione di ipercalcemia; nel secondo caso abbiamo una produzione ridotta del paratormone con livelli del calcio bassi (ipocalcemia).

La base funzionale della tiroide è il follicolo tiroideo, struttura circolare con delle pareti formate da epitelio follicolare chiamate tirociti, all'interno del follicolo c'è la colloide che è un materiale viscoso con la tireoglobulina con gli ormoni tiroidei, devono essere assorbiti dai tirociti per immettersi in circolo. Abbiamo anche le cellule C (cellule parafollicolari) che producono la calcitonina, stimolata infatti quando abbiamo un aumento di Ca.

I trattamenti terapeutici nei soggetti patologici vengono fatti principalmente con T4; T3 si usa nei casi come paratiroidi.

Dentro la cellula follicolare ci sono i vasi sanguigni a sua volta in contatto con la colloide; il meccanismo di formazione di T3 e T4 parte dalla captazione degli ioduri nel sangue che vengono trasportati dentro la cellula follicolare dove si legheranno alla tireoglobulina, dopodiché si rilascia tramite esocitosi nella colloide, dove si andranno a legare con gli ioni sodio e tramite l'endocitosi rientrano nella cellula follicolare e con una proteolisi si formeranno T3 e T4 che verranno rilasciati a sua volta nel sangue.

Il trasporto degli ioni ioduri dalla membrana basolaterale alla membrana apicale della cellula follicolare, la prima è in contatto con i vasi sanguigni la seconda con la colloide. A questo punto gli ioni ioduri vengono trasportati dalla cellula follicolare alla colloide tramite la pendrina, per esser legato alla tireoglobulina si utilizza l'enzima perossidasi tiroidea.

La tireoglobulina è una molecola di 660KDa, è costituita da due subunità identiche con 134 residui di tirosina, 25-30 verranno iodati.

Gli ioduri in presenza di TPO, in presenza di acqua ossigenata, si legano e formano MIT e DIT queste due molecole si possono accoppiare per formare T3 e T4.

Se la tireoglobulina viene legata alla megalina, entra nella cellula follicolare sempre per endocitosi ma non subisce proteolisi e verrà trasferita nel sangue dove troveremo un complesso tireoglobulina-megalina con minor rilascio di T3 e T4.

Gli ormoni T3 e T4 sono poco solubili nel sangue e quindi sono legati a proteine circolanti: la globulina di legame per la tiroxina (TGB), la transtiretina e l'albumina; ci sono anche gli ormoni che circolano liberi nel plasma e danno un'azione più rapida.

A livello della cellula bersaglio T3 e T4 entrando grazie all'OATP (polipeptide trasportatore di anioni organici) e al MCT8, una volta nella cellula il T4 verrà convertito in T3. L'ormone T4 può dare due effetti: l'effetto genomico principale e l'effetto non genomico; il primo dove il T3 si lega a livello del nucleo formando il complesso T3-recettore che si lega al gene TRE, dove con la trascrizione si possono formare una maggiore quantità o minore di proteine che daranno l'azione biologica. Il recettore si trova in due forme alfa o beta che è tessuto specifica quindi la variabilità degli effetti degli ormoni tiroidei è diversa nei vari tessuti. L'effetto non genomico è più rapido, si formano secondi messaggeri come fosfolipasi C, IP3, DAG e PKC.

Il metabolismo degli ormoni tiroidei avviene tramite le deiodasi, che staccano la molecola dello iodio per formare la tironina e lo iodio che verrà ricapitato dalla tiroide o andrà nella urine.

Gli effetti degli ormoni tiroidei.

Sia T4 che T3 possono agire su ogni tipo di cellula sia direttamente che sia modulando l'attività di altri ormoni e neurotrasmettitori. Abbiamo la stimolazione del ricambio metabolico cellulare che porta ad un aumento delle reazioni ossidative mitocondriali con maggiore utilizzo di ossigeno che aumenta così il metabolismo glucidico, lipidico, proteico e aumentata produzione dell'ATP; con risultato finale di aumentare il metabolismo basale. Tutto ciò avviene su ogni organo e cellula, tranne cervello, gonadi e milza.

T3: stimola l'assorbimento, velocizza la captazione, l'ossidazione e la sintesi del glucosio. Nel tessuto adiposo aumenta gli enzimi necessari alla sintesi degli acidi grassi e alla lipolisi. Stimolazione dell'ossidazione e secrezione del colesterolo portando ad una riduzione del colesterolo totale LDL. Nei muscoli porta al catabolismo delle proteine e liberazione degli amminoacidi, infine potenzia gli effetti sulla gluconeogenesi, l'ipofisi e proteolisi di altri ormoni come adrenalina, cortisolo, glucagone e GH.

Gli ormoni T3 e T4 sono in grado di aumentare la termogenesi che avviene grazie all'aumento dell'espressione e dell'attività delle proteine disaccoppianti mitocondriali in grado di interferire con le reazioni di fosforilazione ossidativa nella catena respiratoria mitocondriale indirizzando la reazione verso una minore produzione di ATP e maggiore liberazione di energia sotto forma di calore (termogenesi). Aumento di temperatura corporea con attivazione dei meccanismi di dispersione del calore: vasodilatazione cutanea, sudorazione, aumento del flusso sanguigno e aumento della ventilazione.

Sul sistema cardiocircolatorio inducono l'espressione dei recettori beta adrenergici con maggior sensibilità alle catecolamine. Si aumenta l'espressione dell'isoforma alfa della miosina incrementando la forza contrattile. Stimolano la pompa sodio potassio, i canali del Ca<sup>2+</sup> e alcuni canali del K dando effetto inotropo positivo; infine stimolano l'asse retina-angiotensina-aldosterone si porta ad un aumento del riassorbimento tubolare del sodio e un aumento del volume ematico. Tutto questo porta ad un effetto inotropo e cronotropo positivo, incremento della pressione arteriosa massima e aumento della gittata cardiaca. Accoppiati alla diminuzione della resistenza vascolare periferica (vasodilatazione).

T3 e T4 sono in grado di passare la barriera ematencefalica, aumentando l'attività nel SNC e SNA; gli astrociti convertono T4 in T3.

Abbiamo un potenzialmente dello stato di vigilanza, aumento del senso dell'udito, fame, e una capacità di apprendimento maggiore. Sono in grado di accelerare i riflessi nervosi e la maturazione cerebrale che avviene tramite un allungamento assonale, ramificazione dendritica, sinaptogenesi, mielinizzazione e migrazione neuronale.

Sono essenziali per un'adeguata crescita e maturazione corporea, insieme al GH. Nel feto sono in grado di passare la barriera placentare per lo sviluppo neurologico, ossa e denti. T3 e T4 intervengono con la proliferazione e maturazione della cute e annessi cutanei.

L'ipotalamo rilascia TRH, passa a livello dell'adenipofisi legandosi al recettore, così da avviare la cascata del IP3 con aumento del Ca intracellulare per la produzione dell'ormone TSH. Una volta prodotto il TSH passiamo nel circolo e andrà a legarsi al suo recettore a livello della tiroide TRSH, riconoscendolo tramite la catena beta dell'ormone. Infine avremo la produzione di T3 e T4. Con un meccanismo a feedback controlliamo il livello degli ormoni nel sangue o attraverso l'effetto chiamato Wolff-Chaikoff che è un fenomeno autoregolatorio che quando ci sono elevati livelli di ioduro in circolazione, inibisce la formazione di ormoni tiroidei all'interno del follicolo della tiroide (si ripristina entro 10 giorni).

TSH a livello delle cellule follicolari aumenta:

- l'attività della pompa dello iodio, maggiore captazione;
- iodurazione della tirosina;
- Numero e dimensione delle cellule tiroidee;
- Proteolisi della tireoglobulina, rapido rilascio di T4 e T3.

L'ipotiroidismo è l'insufficiente produzione o utilizzazione degli ormoni T3 e T4. Un soggetto che soffre di ipotiroidismo presenta:

- Maxidema: aumento di acido ialuronico sotto cutaneo e perdita di elasticità della pelle;
- Accumulo carotene nella cute per mancanza della sua trasformazione in vitamina A a livello del fegato, mediata infatti dagli ormoni tiroidei (colorazione giallastra);
- Ridotta attività cardiaca;
- Riduzione metabolismo basale (intollerante al freddo);
- Si parla più lentamente e la voce si fa roca;
- Indebolimento della memoria e riduzione dell'attività intellettuale.

In bambini in età perinatale può dare nanismo disarmonico cioè rallentata crescita corporea soprattutto a livello scheletrico, ritardo mentale grave (cretinismo). Infatti lo screening dell'ipotiroidismo congenito è obbligatorio alla nascita vengono misurati le concentrazioni del TSH e T4 libero. Può presentarsi anche quando abbiamo un apporto alimentare di iodio inferiore a 50mg/dia, sintesi ridotta di ormoni tiroidei. La diminuzione del feedback negativo su ipotalamo e ipofisi porta un aumento della secrezione di TSH che raggiunge la tiroide in grandi quantità, non stimolano più la secrezione ormonale, aumento i ritmi di replicazione delle cellule tiroidee.

Quando invece la tiroide è iperattiva quindi eccesso di produzione di T4 e T3 danno luogo a ipertiroidismo, nel 60% dei casi è una malattia autoimmune dove ci sono gli anticorpi diretti contro il TSH stimolandolo troppo. La iperproduzione di T4 e T3 deprime la produzione di TRH e TSH dando luogo:

- Esoftalmo;
- Nervosismo;
- Perdita di peso;
- Aumento della pressione arteriosa;
- Intolleranza al caldo;

Il trattamento fisiologico viene operato dagli inibitori del trasporto degli ioduri (tirocinio e perchlorato), inibitori della iodurazione (metimazolo, cabimazolo e propiltiouracile), si può intervenire con lo iodio radioattivo che va a ridurre il parenchima della ghiandola, oppure si può intervenire con l'ablazione della ghiandola totale o subtotale

8/11/2019

Ciclo cardiaco riguarda gli eventi meccanici che si riferiscono a livello del cuore, eventi meccanici cioè quindi contrazione e rilassamento che si verificano a livello del cuore. Contrazione: sistole, rilassamento: diastole. Possiamo riconoscere una sistole e una diastole atrale e ventricolare. La sistole dell'atrio sinistro presenta gli stessi eventi meccanici che avvengono nell'atrio destro però nell'atrio sinistro avvengono con un leggero ritardo dovuto al ritardo di conduzione inter-atriale. Gli eventi meccanici nei ventricoli avvengono contemporaneamente ma nel ventricolo destro avvengono con minor pressione. Mediante un fono-cardiogramma è possibile andare a registrare dei toni cardiaci che sono dei rumori che si verificano in corrispondenza dell'apertura e della chiusura delle valvole (toni diversi dai soffi).

Il sangue ossigenato arriva all'atrio sx mediante le vene polmonari, dall'atrio sx passa al ventricolo sx. Tra l'atrio e il ventricolo è interposta una valvola che è la valvola atrio-ventricolare che prende anche il nome di valvola bicuspidale. Dal ventricolo sx il sangue ossigenato viene immesso nell'aorta e per essere immesso nell'aorta il sangue passa dalla valvola aortica o valvola semilunare. Lo scambio dei gas avviene a livello dei capi arteriosi che cedono ai tessuti ossigeno e si arricchiscono di anidride carbonica quindi il sangue da arterioso diventa venoso. Il sangue divenuto venoso attraverso le venule che sfociano in vene di diametro maggiore sfocia nelle vene cave (inferiore e superiore) che portano il sangue venoso all'atrio destro del cuore. Dall'atrio destro passa nel ventricolo dx grazie all'apertura della valvola atrio-ventricolare dx o tricuspide e dal ventricolo dx il sangue passa attraverso le valvole semi-lunari e viene immesso nell'arteria polmonare. Arteria polmonare che va ai polmoni e qui inizia il piccolo circolo, il sangue venoso viene portato ai polmoni e avviene lo scambio inverso dei tessuti ovvero il sangue cede anidride carbonica e si arricchisce di ossigeno quindi il sangue ritorna ad essere sangue arterioso.

Attraverso le vene polmonari il sangue arterioso torna all'atrio sx. Il passaggio di sangue dagli atri ai ventricoli e dai ventricoli alle arterie è regolato dal gradiente pressorio. Non solo ma il passaggio di sangue è regolato anche dalla presenza di queste valvole e valvole semi-lunari. Le valvole hanno anche importante funzione di determinare l'unidirezionalità del flusso sanguigno. Lo stato di apertura e di chiusura delle valvole è regolato dal gradiente pressorio (Figura 32.2).

Quando la pressione del ventricolo è più bassa dell'atrio si ha l'apertura della valvola atrio-ventricolare e questo gradiente pressorio differente fa sì che si apra la valvola atrio-ventricolare e quindi che il sangue possa fluire dall'atrio al ventricolo, viceversa quando il ventricolo si contrae l'aumento della pressione ventricolare determina la chiusura delle valvole atrio-ventricolare.

Quando la pressione endoventricolare supera quella aortica si ha l'apertura della valvola aortica e permette il passaggio del sangue dal ventricolo all'aorta, viceversa quando la pressione aortica supera quella ventricolare si ha la chiusura della valvola aortica.

Le fasi del **ciclo cardiaco** vengono riferite al ventricolo sx perché il ventricolo sx si ha la gittata sistolica che è quella che determina la pressione arteriosa sistemica perché il sangue viene immesso nel sistema arterioso e quindi il ciclo cardiaco si riferisce agli eventi meccanici che avvengono nel ventricolo sx del cuore. Il ciclo cardiaco inizia con la sistole atriale, essendo un

ciclo la fine coincide con l'inizio. Prima che insorga la sistole atriale abbiamo che la diastole sta terminando e quindi l'atrio e il ventricolo sono un'unica cavità cioè le valvole atrio-ventricolari sono aperte. Insorge il potenziale d'azione a livello del nodo seno atriale che si propaga lungo gli atri e quindi determina la contrazione degli atri che da un punto di vista elettrico è evidenziato dall'onda T dell'ECG. Gli atri si contraggono e aumenta la pressione endo-atriale e questo aumento spinge un po' di sangue nei ventricoli perché le valvole sono aperte e questo determina un aumento della pressione endo-ventricolare. A questo punto questo potenziale di azione insorto a livello del nodo seno atriale si propaga al nodo atrio ventricolare e al fascio di His fino a portare in contrazione il setto e questo determina la contrazione dei ventricoli e quindi ad un aumento ulteriore della pressione endo-ventricolare. A questo punto la pressione endo-ventricolare sale rapidamente fino a superare quella atriale ecco che quindi quando la pressione ventricolare supera quella atriale si ha la chiusura delle valvole atrio-ventricolari. A questo punto il ventricolo sx è una cavità separata perché le valvole semi-lunari sono chiuse e anche le valvole atrio-ventricolari. Il ventricolo sx è una cavità chiusa che si contrae e quindi diciamo determina una compressione del sangue e questa fase viene chiamata sistole ventricolare iso-volumetrica perché non si ha variazione di un volume del sangue perché viene compresso all'interno del ventricolo ma non può andare da nessuna parte. Quando la pressione endo-ventricolare supera la pressione aortica avremo l'apertura della valvola aortica o delle valvole semi-lunari. Cioè abbiamo la sistole ventricolare con eiezione cioè flusso di sangue dal ventricolo all'aorta quindi reflusso rapido seguito da un eflusso più lento. Si ha chiaramente una riduzione progressiva di volume di sangue a livello ventricolare e un aumento della pressione aortica. Quando la pressione aortica supera quella ventricolare a questo punto si chiude la valvola semi-lunare. C'è un po' di sangue che tende a refluire però interviene la chiusura della valvola per far sì che questo non avvenga. Il ventricolo a questo punto inizia a rilassarsi cioè entriamo in fase di diastole quindi la pressione endo-ventricolare continua a ridursi, le valvole atrio-ventricolare ancora restano chiuse perché ancora nel ventricolo c'è ancora una pressione leggermente superiore a quella endo-atriale e quindi si ha quello che viene definito rilasciamento iso-volumetrico. Quindi il ventricolo è di nuovo una cavità chiusa. Fino a che la pressione ventricolare diventa inferiore a quella atriale e si aprono le valvole atrio-ventricolari e inizia la fase di riempimento. Possiamo distinguere due fasi ovvero riempimento rapido o riempimento lento (Tabella 32.1).

(Figura 32.3) In alto sono riportate le variazioni di pressione che si hanno durante le varie fasi del ciclo cardiaco rispettivamente nel ventricolo sx con la linea blu, sono rappresentate anche le variazioni pressorie sia a livello dell'atrio sinistro che è rappresentata dalla linea rossa in basso sia le variazioni di pressione a livello dell'aorta in rosso in alto. In basso è riportato l'elettrocardiogramma che permette di valutare la relazione tra attività elettrica del cuore e meccanica sopra del ciclo cardiaco.

La frequenza cardiaca influenza la gettata cardiaca. Per gettata cardiaca si intende la quantità di sangue che il ventricolo espelle in 1 minuto ed è uguale nei 2 ventricoli. Per gettata sistolica si intende la quantità di sangue che un ventricolo espelle con una sistole. Durante una sistole ventricolare con la gettata sistolica non viene espulso tutto il sangue ma viene espulso solo parte del sangue presente nel ventricolo e quindi nel ventricolo residua un certo numero di sangue che viene chiamato sangue residuo sistolico che è di circa 70 ml (circa il 50%). La gettata cardiaca (o volume minuto) è data dal prodotto della gettata sistolica per la frequenza cardiaca ecco perché la frequenza cardiaca influenza la gettata. Un uomo a riposo la Gs è di 70 ml con una frequenza cardiaca di 72-75 battiti al minuto abbiamo quindi a riposo una gettata cardiaca pari a 5 l al minuto. Quindi la gettata cardiaca aumenta se aumentano uno di questi due parametri (Gs o frequenza cardiaca). Nel caso in cui la frequenza cardiaca aumenta con attività sportiva o stimolazione del sistema nervoso autonomo in questo caso siccome l'attivazione dell'ortosimpatico ha un effetto cronotropi e inotropi positivo (es: fa aumentare la velocità di contrazione del cuore) sull'attività ventricolare determina un aumento non solo della frequenza cardiaca ma anche della Gs e quindi aumento della gettata cardiaca.

I fattori in grado di controllare la gettata cardiaca: sezione ortosimpatica del SNA, anche attraverso un meccanismo intrinseco di autoregolazione e questo meccanismo prende anche il nome di legge del cuore di Frank-Starling (Figura 13.14). Queste osservazioni furono fatte nel preparato cuore polmoni isolato cioè quindi senza l'innervazione estrinseca e senza le influenze ormonali ecco perché meccanismo intrinseco di autoregolazione. Frank osservò che se aumentava il volume di sangue che arrivava all'atrio dx del cuore denervato questo determinava una maggior forza di contrazione del ventricolo sx e quindi un aumento della gettata cardiaca. Il cuore si adatta a variazioni fisiologiche sia di precarico (ritorno venoso) che di post-carico

(resistenze periferiche). Più il miocardio viene stirato dal riempimento maggiore sarà la F di contrazione e quindi la P sviluppata (Figura 32.4).

(Figura 32.5) Diagramma pressione-volume ventricolare. Variazioni di pressione o di volume telediastolico fanno variare il lavoro del cuore. Lavoro:  $PXV$  (volume di sangue espulso).

(Figura 32.6) Riporta nella figura A il diagramma pressione volume atriale, la linea blu si riferisce al diagramma pressione volume al ventricolo dx c'è un errore di stampa! E in B sono riportati gli effetti del precarico, postcarico e della contrattilità.

(Figura 32.7)

12/11/2019

## PRINCIPI DI EMODINAMICA

Leggi applicabili per ottenere info sulla velocità, pressione e flusso del sangue nei vari distretti del sistema circolatorio.

Una delle leggi applicabili però a ciò che accade nel sistema circolatorio è la legge di Leonardo, mette in relazione la velocità di flusso con la sezione di un condotto. In particolare, ci dice che se la sezione di un condotto si allarga la velocità diminuisce mentre l'opposto accade se la sezione si restringe e avremo un aumento della velocità di flusso.

(Figura 33.1) il flusso indicato con  $Q$  è costante e la velocità del fluido è inversamente proporzionale alla sezione del condotto indicato con  $A$  ( $V=Q/A$ ). Quindi la velocità di flusso in un condotto è inversamente proporzionale alla sezione. Tale proprietà è mantenuta nel nostro sistema vascolare (i vasi che lo compongono formano un condotto continuo dove la sezione cambia continuamente lungo il percorso).

(Figura 33.2) Come varia la velocità di flusso del sangue in relazione all'area complessiva dei diversi tipi di vasi. Qui dobbiamo vedere tutti i capillari non uno solo ecco perché che la loro area trasversale totale sia elevata e quindi la velocità di flusso è minima quasi a zero.

(Figura 33.3) E' possibile anche mettere in relazione il flusso con la pressione. Possiamo dire che il sangue è in grado di fluire attraverso il condotto quando esiste una differenza di pressione ai due estremi di questo condotto. ( $\Delta P$ : differenza di pressione). La legge che regola questa proprietà afferma che il flusso  $Q$  (o portata) di un liquido è direttamente proporzionale al gradiente di  $P$  ( $\Delta P$ ) che agisce ai lati del condotto. Cuore: differenza di pressione generata dalla  $P$  media di circa 90mmHg del ventricolo sx e la  $P$  media alla fine del condotto (atrio dx). Questo flusso  $Q$  o portata è direttamente proporzionale alla differenza di pressione esistente tra questi due contenitori in cui differisce l'altezza di questo liquido indicato con  $H$ . Partiamo dall'esempio in a: tra questi due contenitori c'è una differenza di pressione pari ad  $h_1$  e vediamo abbiamo un flusso pari a 5 mL al secondo. Nel caso in cui si ha un raddoppio della differenza di pressione vediamo che si ha un conseguente raddoppio anche del flusso che da 5 passa a 10mL al secondo. In c vediamo che la differenza di pressione tra questi due serbatoi è uguale a quella che si verifica in a e infatti vediamo che il flusso è sempre di 5 mL al secondo quindi la differenza tra a e in c ci fa vedere che chiaramente la portata non è correlata al valore assoluto della pressione ma a  $\Delta P$  cioè alla differenza di pressione che esiste tra questi due contenitori. In d succede che praticamente non c'è differenza di pressione tra questi due contenitori quindi chiaramente il flusso è pari a 0. Quindi  $Q$  (il flusso) dipende esclusivamente dalla differenza di pressione  $\Delta P$  che agisce ai lati del condotto e non quindi al valore assoluto della singola pressione ma dalla differenza!

Un'altra legge che può essere applicata è la legge di Poiseuille (resistenza del flusso) e ci dice che mantenendo la  $\Delta P$  costante il flusso diminuisce in maniera inversamente proporzionale alla lunghezza e alla viscosità mentre aumenta con la quarta potenza del raggio.

(Figura 33.4) Fa vedere cosa accade al flusso quando viene variata la lunghezza del condotto, la viscosità e il raggio del condotto. Se aumenta la lunghezza del condotto nel quale scorre il liquido vediamo che questo determina un dimezzamento del flusso da 10 passa a 5 ml al secondo e diminuisce il flusso nel caso abbiamo un aumento di quello che è la viscosità del liquido. Ma una delle informazioni più importanti è il discorso del raggio perché questo flusso aumenta con la quarta potenza del raggio e lo vediamo rappresentato in c. Attraverso delle variazioni del raggio dei vasi che si hanno in seguito alla vasocostrizione o alla vasodilatazione è possibile avere grandi cambiamenti del flusso sanguigno. Vediamo in c che abbiamo quindi un notevole aumento del flusso,  $Q$  passa da 10 a 160 mL al secondo.

Considerazioni: possiamo dire che il sistema vascolare può essere visto come un insieme di vasi che offrono una resistenza al flusso di sangue quindi il flusso di sangue in un determinato distretto non dipende solo da  $\Delta P$  ma è strettamente correlato alla resistenza che i vasi offrono al flusso (minore è il raggio maggiore è la resistenza e il flusso si riduce indipendentemente dalla pressione).

La pressione all'interno di un vaso dipende dal raggio e dalla distribuzione delle resistenze vascolari (vasocostrizione: aumenta resistenza e diminuisce il flusso di sangue attraverso un vaso e viceversa). Oltre al raggio, per la legge di Poiseuille si ha che se il flusso resta costante, all'aumentare della resistenza periferica la caduta di pressione aumenta e quindi la pressione all'interno del vaso diminuisce: > caduta pressoria a livello delle arteriole (vasi di resistenza). Maggiore è il numero di vasi in parallelo minore è la resistenza totale (es. capillari) (Figura 33.5). Un altro parametro che influenza la resistenza al flusso è la viscosità del sangue che influenza la resistenza al flusso in maniera direttamente proporzionale: all'aumentare della viscosità, la resistenza aumenta e diminuisce il flusso attraverso il vaso (Figura 33.6).

### SISTEMA ARTERIOSO

(Figura 34.1) Il cuore è rappresentato come due pompe poste in serie, le frecce bianche indicano la direzione del circolo quindi il circolo polmonare e sistemico consentono il circolo del sangue in tutto l'organismo.

(Figura 34.2) Tutto il circolo sistemico ha una disposizione in parallelo con qualche piccola eccezione. Tutti gli organi vengono direttamente irrorati dall'aorta e dalle sue diramazioni. Grazie alla disposizione in parallelo tutti gli organi ricevono sangue ugualmente ossigenato e il flusso di un organo può essere regolato indipendentemente dagli altri e la resistenza totale del sistema circolatorio è ridotta.

(Figura 34.3) Sono rappresentate le componenti e le caratteristiche strutturali dei diversi tipi di vasi. A livello dei vari vasi ritroviamo delle componenti comuni e più o meno sviluppate come per esempio la muscolatura liscia è particolarmente sviluppata nelle arteriole e ben innervata. Lo strato più interno dei diversi tipi di vasi è caratterizzata dalla presenza di endotelio che fino a qualche anno fa veniva considerato come un semplice strato di cellule in realtà oggi sappiamo che è in grado di svolgere funzioni importanti come l'integrità e la crescita di vasi sanguigni grazie alla produzione di alcune sostanze. Le grosse arterie sono caratterizzate da uno strato di muscolatura ma un fattore molto importante è dato da un'elevata elasticità. I capillari presentano una parete sottile altamente permeabile perché avvengono gli scambi delle sostanze. Per quanto riguarda le venule hanno una parete sottile e muscolatura liscia mentre le vene presentano un discreto strato di muscolatura e sono altamente estendibili cioè hanno la capacità di accogliere grossi volumi di sangue a loro interno.

Componenti del sistema arterioso: sia l'aorta che le arterie di diametro maggiore che originano dall'aorta costituiscono dei sistemi di condotti di notevole volume e distensibilità. Le arteriole sono componenti terminali del sistema che regolano la distribuzione del sangue nei vari letti capillari (Figura 34.4).

(Figura 34.5) Importanza dell'azione di filtro idraulico: rende continuo il flusso di sangue in periferia, riduce le oscillazioni pressorie ventricolari, riduce l'entità del lavoro supplementare che il cuore dovrà compiere. Le grosse arterie smorzano le fluttuazioni pressorie e garantiscono una continuità di flusso sanguigno durante l'attività intermittente del cuore (sistole, diastole). L'irrigidimento delle arterie con l'età e in alcune patologie cardiovascolari diminuisce la continuità ed aumenta l'intermittenza del flusso sanguigno (Compliance: elasticità e irrigidità).

La compliance si può misurare sperimentalmente su dei segmenti di arterie prelevati durante le autopsie da soggetti di diversa età (Figura 34.6), la compliance è data dal rapporto tra la variazione di volume e pressione tra l'interno e l'esterno del vaso ( $C = \Delta V / \Delta P$ ). C'è un'elevata compliance nei soggetti giovani mentre negli anziani diminuisce e quindi irrigidimento delle arterie.