



Il Sistema Cardiovascolare ed il Sangue - Fisiologia

Fisiologia

Università degli Studi di Catania (UNICT)

32 pag.

Fisiologia

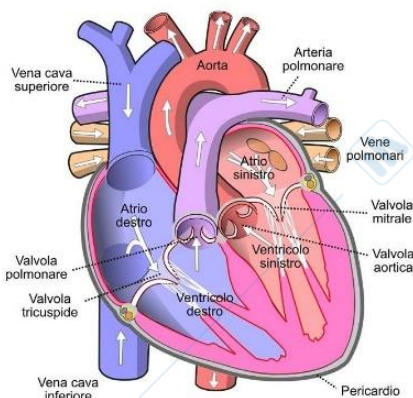
CdL Tecniche di Laboratorio Biomedico – 2023/2024

IL SISTEMA CARDIOVASCOLARE E IL SANGUE

Il **sistema cardiovascolare** contribuisce a **mantenere l'ambiente interno** mediante il trasporto dei nutrienti assorbiti dall'intestino e dell'ossigeno inspirato, assicurandoli alle cellule di tutto l'organismo, e dei prodotti di rifiuto e dell'anidride carbonica dalle cellule agli organi responsabili della loro eliminazione del corpo.

Il sistema cardiovascolare o cardiocircolatorio è **costituito da tre elementi**:

- ❖ Il **Cuore**, una pompa muscolare che pompa il sangue nei vasi
- ❖ I **Vasi sanguigni**, condotti attraverso i quali circola il sangue
- ❖ Il **Sangue**, un fluido che circola nei vasi sanguigni attraverso tutto il corpo e che porta sostanze alle cellule e ne allontana altre



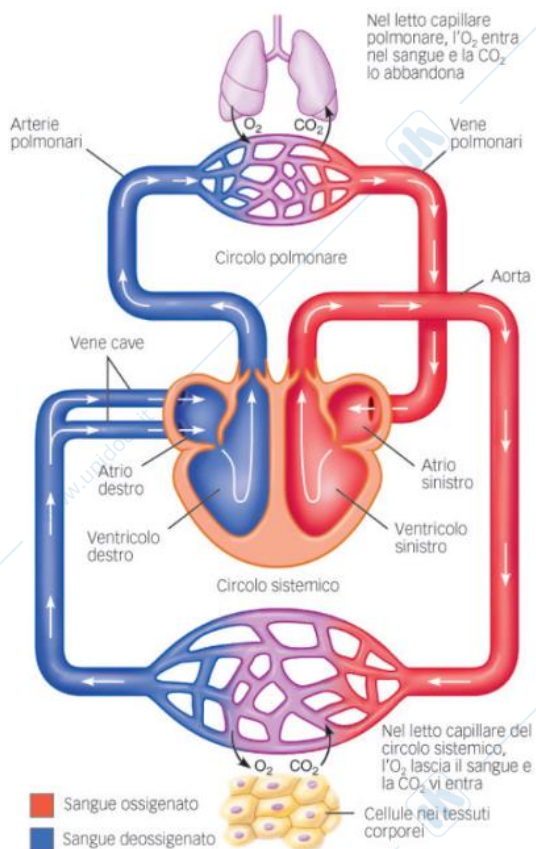
Il **cuore** è un muscolo che genera la forza necessaria a spingere il sangue nei vasi sanguigni. Il cuore è formato da quattro camere. Le due camere superiori sono gli **atri**, che ricevono il sangue che ritorna al cuore dai vasi venosi, mentre le due inferiori sono i **ventricoli**, che ricevono il sangue dagli atri e getteranno la pressione necessaria a spingere il sangue fuori dal cuore nelle grandi arterie.

Il cuore può essere diviso in una metà sinistra e una destra: l'atrio e il ventricolo sinistro costituiscono il *cuore sinistro*; l'atrio e il ventricolo di destra costituiscono il *cuore destro*. Gli atri ed i ventricoli di ciascuna metà sono separati rispettivamente da un *setto interatriale* ed un *setto interventricolare*.

Il sangue viene trasportato dal cuore ai vari organi, per poi ritornare di nuovo al cuore attraverso un sistema chiuso di vasi (circolazione sanguifera), conosciuto anche come **sistema vascolare**. Man mano che si allontanano dal cuore, i vasi sanguigni si ramificano ripetutamente, diventando sempre più numerosi e piccoli, per poi tornare verso il cuore però diventando meno numerosi e più grandi. Il sangue che lascia il cuore viene trasportato agli organi e ai tessuti tramite grandi vasi, le **arterie**, che si ramificano ripetutamente negli organi e nei tessuti. Le arterie più piccole si ramificano in vasi ancora più sottili, detti **arteriole**, che trasportano il sangue verso vasi ancora più piccoli, i **capillari**. Dai capillari il sangue ritorna al cuore scorrendo in vasi più grandi, le **venule**, e poi nelle **vene**, che a loro volta sono più grandi delle venule. Pertanto, poiché il sangue passa dal cuore ai vasi arteriosi, per ritornarvi successivamente attraverso i vasi venosi, l'apparato cardiovascolare costituisce un *sistema chiuso*.

Il **sangue**, per la metà è costituito da cellule quali gli **eritrociti (globuli rossi, più numerosi** e contengono **emoglobina**, una proteina che trasporta ossigeno) e da **leucociti (globuli bianchi**, aiutano l'organismo a

difendersi), sono presenti anche le **piastrine** che **non sono cellule** che svolgono la funzione di coagulazione del sangue. La parte liquida è formata dal **plasma**, che esso stesso è formato da acqua, proteine disciolte ed elettroliti.

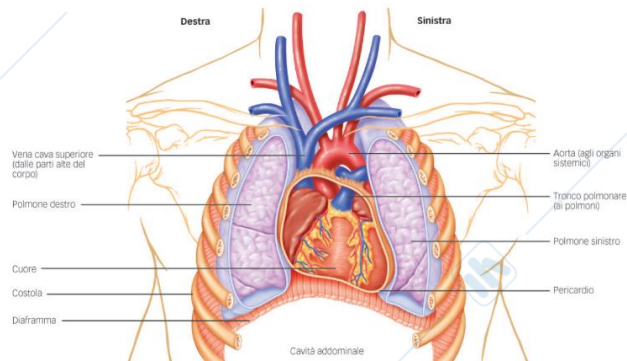


Il sistema circolatorio consiste di due circuiti: il **circolo polmonare**, costituito dall'insieme dei vasi polmonari e di quelli che connettono i polmoni al cuore, e il **circolo sistemico**, che contiene tutti i vasi diretti alle restanti parti del corpo. Questi due circuiti ricevono il sangue provenienti da parti diverse del cuore: il *cuore destro* fornisce sangue al circolo polmonare, il *cuore sinistro* al circolo sistemico. Così, il cuore è costituito da due pompe separate collocate in un solo organo. I circuiti polmonare e sistemico sono dotati di dense reti di capillari, dette *letti capillari*, dove avvengono gli scambi di nutrienti e gas. Nei capillari polmonari, l'ossigeno proveniente dall'aria presente nei polmoni passa al sangue, mentre l'anidride carbonica lascia il sangue. Quando il sangue lascia i capillari polmonari, è relativamente ricco di ossigeno e viene chiamato **sangue ossigenato** (rosso brillante). I letti capillari del circolo sistemico sono presenti sia in organi che in tessuti, dove le cellule consumano ossigeno e producono anidride carbonica; così, quando il sangue scorre tra i capillari sistemici, l'ossigeno lascia il sangue, mentre l'anidride carbonica vi entra. Il sangue che lascia questi capillari è chiamato **deossigenato** (rosso scuro).

Quando il sangue scorre nel sistema circolatorio, si muove in modo alterno attraverso i circuiti polmonari e sistemico, ritornando al cuore ad ogni ciclo, guardiamo **fase dopo fase il flusso ematico, partendo dal ventricolo sinistro**.

1. Il ventricolo sinistro pompa il sangue ossigenato nell'**aorta**, la principale arteria, le cui diramazioni trasportano il sangue fino ai letti capillari di tutti gli organi e i tessuti irrorati dal circolo sistemico.
2. Il sangue viene deossigenato e poi ritorna al cuore con le **vene cave**, due grandi vene che trasportano il sangue all'atrio destro.
3. Dall'atrio destro, il sangue passa attraverso la **valvola tricuspidale** nel ventricolo destro.
4. Il ventricolo destro pompa il sangue nel **tronco polmonare**, che si dirama nelle **arterie polmonari** che trasportano il sangue deossigenato ai polmoni.
5. Il sangue viene ossigenato nei polmoni e attraverso le **vene polmonari** (2 per ogni polmone), si dirige all'atrio sinistro.
6. Dall'atrio sinistro, il sangue passa attraverso la **valvola bicuspidale** nel ventricolo di sinistra, da dove siamo partiti; quindi, da dove parte l'aorta e il ciclo si ripete.

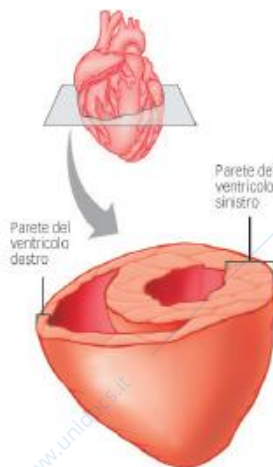
Il cuore è un muscolo contenuto al centro della *cavità toracica* sopra il *diaframma* (muscolo che separa cavità toracica da cavità addominale). Ha all'incirca le dimensioni di un pugno e pesa 250-350g. È circondato da un sacco membrano so detto *pericardio*, contenente il liquido pericardio, che lubrifica il cuore durante i battiti.



La **parete del cuore**   formata da **tre strati** (dall'esterno verso l'interno):

- **Epicardio** (foglietto viscerale del pericardio),   formato da un tessuto connettivo
- **Miocardio**, formato da un tessuto muscolare cardiaco
- **Endocardio**, formato da cellule epiteliali

L'attivit  di pompa del cuore consiste in un ritmico alternarsi di contrazione e rilassamento del muscolo cardiaco. Quando la muscolatura della parete di un atrio o di un ventricolo si contrae, la parete si sposta verso l'interno e comprime il sangue contenuto nella camera. Questa compressione fa aumentare la pressione nella camera, che costituisce la forza che spinge il sangue nelle arterie a valle. Quando il muscolo si rilassa, la camera si espande e si riempie di sangue.

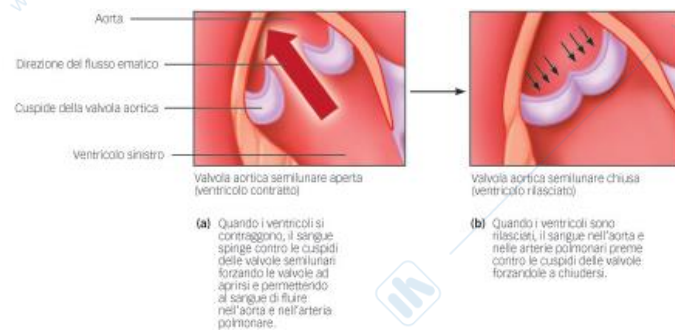
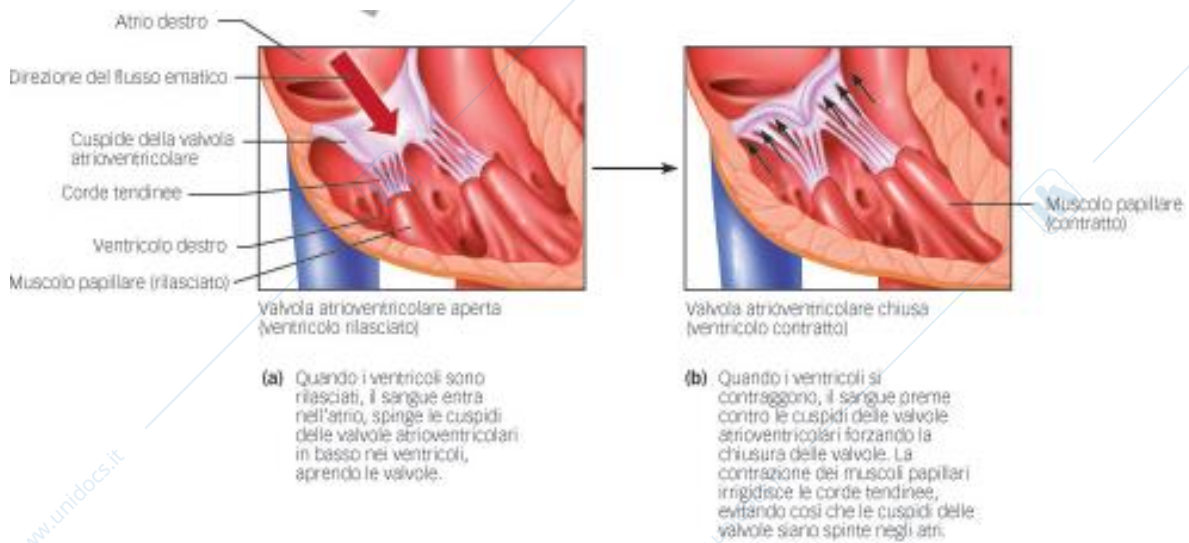


Si pu  notare, inoltre, che il **muscolo ventricolare   pi  spesso del muscolo atriale**, perch  i ventricoli devono pompare il sangue anche in vasi molto lontani; pertanto, essi devono lavorare in maniera pi  energica per poter pompare un determinato volume di sangue, infine la **muscolatura del ventricolo sinistro   pi  spessa del ventricolo destro**.

Quello che noi chiamiamo *battito cardiaco*,   in realt  un'onda di contrazione che si muove rapidamente attraverso le fibrocellule muscolari cardiache in maniera ordinata e coordinata. Gi atrii si contraggono per primi, spingendo il sangue nei ventricoli; quindi, si contraggono i ventricoli che pompano il sangue verso i vari organi.

Le camere cardiache sono impegnate in fase di contrazione e rilassamento, che si ripetono e che costituiscono il *ciclo cardiaco*, in cui la contrazione degli atrii avviene prima e quella dei ventricoli in successione, sono i *gradienti di pressione* a spingere il sangue dagli atrii nei ventricoli e da questi nelle arterie a valle. A questa funzione assolvono le quattro valvole cardiache, facendo in modo che il sangue scorra secondo una precisa direzione sia all'interno del cuore che fra il cuore e le arterie ad esso direttamente connesse (*aorta e tronco polmonare*). Gli atrii e i ventricoli di ciascun lato sono separati dalle **valvole atrioventricolari**, che permettono al sangue di fluire dall'atrio al ventricolo, ma non di scorrere al contrario. Le valvole AV si aprono e si chiudono in seguito a variazioni cicliche della pressione che avvengono ad ogni battito cardiaco. Quando la pressione atriale   pi  elevata di quella ventricolare, le valvole sono aperte;

quando la pressione ventricolare diviene più elevata di quella atriale le valvole si chiudono. La **valvola AV di sinistra** è chiamata **valvola bicuspid** o **mitrale**, quella di **destra valvola tricuspide**.



Oltre alle valvole AV, vi sono altre valvole, chiamate **valvole semilunari**, poste tra ventricoli e arterie. La **valvola aortica** è localizzata tra ventricolo sinistro e l'aorta, mentre la **valvola polmonare** si trova tra ventricolo destro e tronco polmonare. La funzione di entrambe le valvole è simile a quella valvole AV.

Perché il cuore pompi adeguatamente il sangue nel sistema circolatorio, il muscolo cardiaco deve contrarsi in maniera sincrona; *prima si contraggono entrambi gli atrii, in successione si contraggono entrambi i ventricoli*. Le **contrazioni cardiache sono coordinate da un elaborato sistema di conduzione** che determina la sequenza dell'eccitazione delle cellule muscolari cardiache.

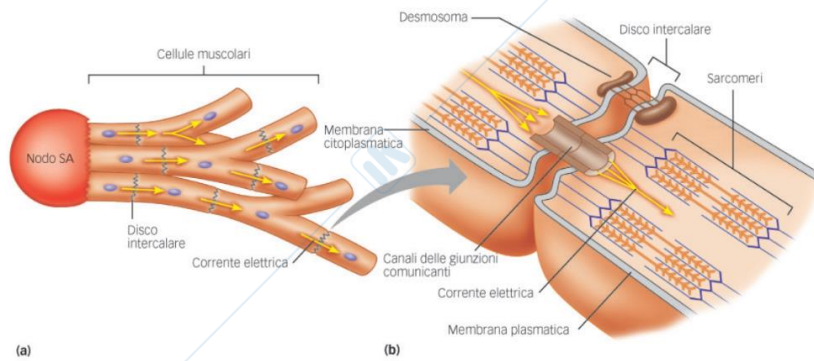
La **capacità del cuore di generare segnali** che attivano periodicamente le sue contrazioni, generando il suo stesso ritmo, è detta **autoritmicità**, dovuta all'azione di una piccola percentuale di cellule muscolari modificate, chiamate **cellule autoritmiche** che *avviano e coordinano il ritmo dei battiti cardiaci*. Vi sono **due tipi di cellule autoritmiche**:

1. Le **cellule pacemaker (segnapassi)**, che avviano i potenziali d'azione e stabiliscono il ritmo cardiaco
2. Le **fibre di conduzione**, che conducono i potenziali d'azione e li propagano nel cuore in maniera estremamente coordinata.

Nel complesso, **tali cellule costituiscono il sistema di conduzione del cuore**.

Le contrazioni del cuore hanno origine dalle cellule pacemaker, che generano spontaneamente i potenziali d'azione. Queste cellule stabiliscono il *ritmo o passo* del battito cardiaco, generando la scarica regolare dei potenziali d'azione. Esse sono concentrate principalmente in due specifiche regioni del miocardio: il **nodo senoatriale (nodo SA)** e il **nodo atrioventricolare (nodo AV)**.

Le **fibre di conduzione** sono specializzate nel condurre velocemente da un punto all'altro del miocardio i potenziali d'azione generati dalle cellule pacemaker.

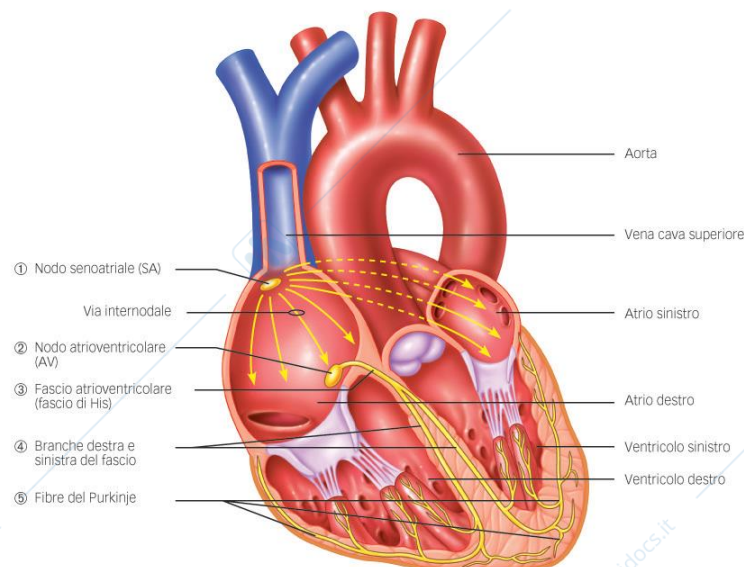


Una volta che nelle cellule pacemaker si origina un potenziale d'azione, l'onda di eccitazione si propaga rapidamente ed in modo coordinato attraverso le fibre di conduzione. Il sistema di conduzione provoca un'onda di eccitazione, che si muove dapprima attraverso gli atri,

causando la loro depolarizzazione e la loro contrazione come un'unità. Successivamente, l'onda di eccitazione passa attraverso i ventricoli, causandone la depolarizzazione e la contrazione sinciziale. La rapida trasmissione dei potenziali d'azione è possibile grazie alle giunzioni comunicanti, che mettono in contatto tra loro le cellule muscolari cardiache vicine. Nel cuore, le giunzioni comunicanti sono inserite in strutture chiamate **dischi intercalari** , che formano giunzioni tra fibre muscolari adiacenti.

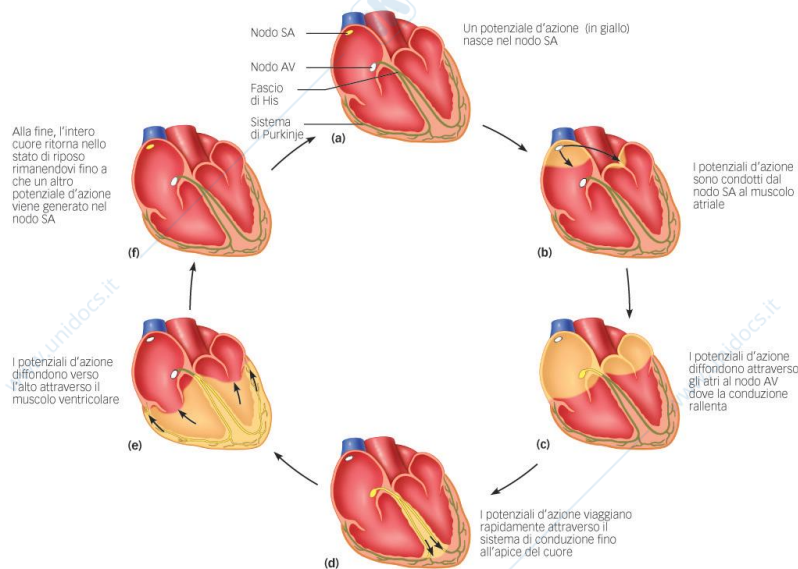
La **sequenza degli eventi elettrici** che in condizioni normali sono **responsabili del battito** è la seguente:

1. Un potenziale d'azione insorge nel nodo SA. Dal nodo SA, l'impulso si dirige al nodo AV. Il segnale si muove attraverso le vie internodali.
2. L'impulso viene condotto alle cellule del nodo AV, che trasmettono i potenziali d'azione meno velocemente (dovuto al ridotto diametro delle fibre del nodo A-V), e come risultato viene momentaneamente ritardato di circa 0,1 secondi nell'attraversare il nodo AV (*ritardo nodale AV*).
3. Dal nodo AV, l'impulso viaggia attraverso il fascio atrioventricolare, chiamato anche **fascio di His** , un fascio compatto di fibre muscolari localizzato nel setto interventricolare.
4. Il segnale viaggia solo per un breve tratto attraverso il fascio atrioventricolare prima di dividersi nei *rami del fascio* di destra e di sinistra, che conducono l'impulso, rispettivamente, al ventricolo di destra e a quello di sinistra.
5. Dai due rami, l'impulso viaggia attraverso un'estesa rete di ramificazioni chiamate fibre del Purkinje, da queste fibre l'impulso si propaga attraverso le restanti cellule miocardiche.



Sebbene i nodi SA e AV siano entrambi capaci di generare spontaneamente potenziali d'azione, **il battito cardiaco è quasi sempre generato dagli impulsi che originano dal nodo SA**. Il **nodo SA genera Pda con frequenza di 70-90 Pda/min**, superiore a quella generata dal nodo AV che è di 40-60/min.

La **propagazione degli impulsi nel muscolo cardiaco avviene in maniera ordinata**, producendo una sorta di fronte d'onda depolarizzante, definito "onda di eccitazione". La propagazione di questa onda è seguita dalla contrazione muscolare.



L'onda di eccitazione inizia nel nodo SA e poi diffonde dall'interno all'esterno, depolarizzando completamente gli atri. L'onda poi "si incanala" attraverso il fascio atrioventricolare e raggiunge il nodo AV, che agisce come una sorta di collo di bottiglia, a causa della relativa lentezza della conduzione dell'impulso in questa regione. Questo ritardo è essenziale per l'efficienza della funzione cardiaca: esso consente all'onda di eccitazione di diffondere completamente attraverso gli atri prima di raggiungere i ventricoli, assicurando

così che la contrazione atriale sia completata prima che inizi la contrazione ventricolare. Una volta che gli impulsi hanno raggiunto i rami del fascio e le fibre del Purkinje, essi raggiungono abbastanza rapidamente la regione apicale dei ventricoli. Da qui, l'onda di eccitazione si distribuisce a ventaglio attraverso l'intero muscolo ventricolare. Così, la contrazione ventricolare inizia all'apice e diffonde verso l'alto.

Una **cellula contrattile cardiaca genera un potenziale d'azione** solo quando si depolarizza in seguito ad uno stimolo, questo è rappresentato da una corrente elettrica che si diffonde e che origina nelle cellule vicine che stanno generando potenziali d'azione. Una **cellula pacemaker è capace di generare potenziali d'azione** spontaneamente perché il potenziale di riposo della membrana non è stabile. Dopo un potenziale d'azione, la cellula pacemaker inizia immediatamente a depolarizzarsi lentamente e continua a farlo fino a raggiungere il potenziale soglia, innescando un altro potenziale d'azione. Quindi, il potenziale di membrana ritorna tra circa -60 e -70 mV ed inizia un'altra lenta depolarizzazione spontanea, fino a che non nasce un altro potenziale d'azione. Nelle **cellule pacemaker gli eventi elettrici sono provocati da modificazioni della permeabilità della membrana plasmatica** agli ioni, causate dall'apertura e dalla chiusura di specifici canali ionici, le variazioni più importanti di permeabilità coinvolgono gli ioni sodio, gli ioni potassio e gli ioni calcio (rispettivamente Na^+ , K^+ e Ca^{2+}), quindi **nelle cellule pacemaker, i segnali elettrici sono generati dalle variazioni di P_K , P_{Na} e P_{Ca}** . La **depolarizzazione lenta** è dovuta alla chiusura di canali per il potassio e all'apertura dei cosiddetti **canali funny**. Con i canali per il potassio chiusi e quelli "funny" aperti durante le prime fasi del potenziale pacemaker, la diffusione del potassio all'esterno della cellula diminuisce, mentre il movimento del sodio verso l'interno della cellula aumenta, innescando la depolarizzazione spontanea. I canali "funny" si chiudono quando il potenziale di membrana si avvicina a -55 mV, cioè circa 5 mV in meno rispetto alla soglia necessaria per generare un potenziale d'azione (-60mV). Questa iniziale depolarizzazione attiva l'apertura di canali per il calcio voltaggio-dipendenti chiamati **canali di tipo T**, che innalzano la permeabilità agli ioni calcio (P_{Ca}), il che depolarizza la cellula ulteriormente fino ad arrivare al valore soglia di -60 mV. I canali di tipo T rimangono aperti per un tempo breve prima di inattivarsi, la depolarizzazione che ne risulta attiva l'apertura di una seconda

popolazione di canali per il calcio voltaggio-dipendenti, chiamati *canali di tipo L*, che rimangono aperti per più tempo e si inattivano lentamente. Il risultato è un grande incremento della P_{Ca} , che provoca la **rapida depolarizzazione** caratteristica della fase di inversione del potenziale d'azione. Questa depolarizzazione fa aprire i canali per il potassio e il conseguente aumento della P_K , che si verifica subito dopo l'aumento della P_{Ca} , riporta il potenziale di membrana verso il **valore di riposo**. Questo potenziale più negativo rimuove lo stimolo per l'apertura dei canali per il calcio, permettendo a questi canali di cominciare a chiudersi. Questa condizione riduce la P_{Ca} e il flusso di calcio nella cellula che, assieme all'aumento della P_K , induce la **ripolarizzazione** della membrana, portando a termine il potenziale d'azione.

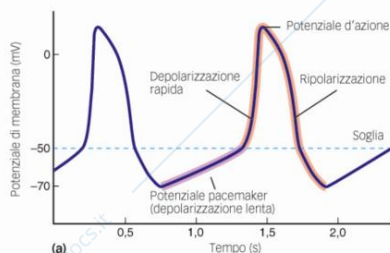


Tabella 14.1 | Basi ioniche del potenziale d'azione delle cellule autoritmiche

| Variazioni del potenziale d'azione delle cellule autoritmiche | Canali ionici interessati | Movimenti degli ioni |
|---|--|--|
| Potenziale pacemaker | | |
| Fase iniziale della depolarizzazione spontanea subliminale | Apertura dei canali funny | Ingresso di ioni sodio Fuoriuscita di ioni potassio |
| Fase successiva di depolarizzazione fino al valore soglia | Apertura dei canali del calcio di tipo T | Ingresso di ioni calcio |
| Fase di depolarizzazione rapida | Apertura dei canali del calcio di tipo L | Ingresso di ioni calcio |
| Fase di ripolarizzazione | Apertura dei canali del potassio | Fuoriuscita di ioni potassio |

Il **potenziale d'azione delle cellule contrattili è differente** da quello delle cellule pacemaker. Due importanti eventi caratterizzano la maggior parte dei potenziali d'azione cardiaci:

1. Durante un tipico potenziale d'azione cardiaco, la P_K *diminuisce* in risposta all'attività di un particolare canale per il potassio voltaggio-dipendente, che si chiude in seguito alla depolarizzazione
2. Durante il potenziale d'azione cardiaco, la depolarizzazione provoca l'apertura dei canali voltaggio-dipendenti *per il calcio*, che è necessaria per innescare la contrazione delle cellule cardiache

La maggior parte delle cellule muscolari ventricolari, che costituiscono la grande massa del miocardio, non è uguale alle cellule pacemaker; **queste cellule hanno un potenziale di riposo stabile**. Le variazioni di permeabilità che avvengono durante ciascuna fase sono:

0. **Fase 0**, La fase 0 del potenziale d'azione cardiaco: la depolarizzazione della membrana attiva l'apertura dei canali per il sodio voltaggio-dipendenti, innalzando la P_{Na} ed aumentando il flusso degli ioni sodio nella cellula. Di conseguenza, il potenziale di membrana diventa più positivo, inducendo l'apertura di molti più canali per il sodio, che aumenta ancora di più la P_{Na} e la depolarizzazione, e così via. Il risultato è un rapido aumento del potenziale di membrana, che raggiunge il picco tra +30 e +40 mV.
1. **Fase 1**. I canali per il sodio che si erano aperti nella fase 0 iniziano ad inattivarsi. Questo fa diminuire il flusso di sodio nella cellula e ciò porta il potenziale di membrana verso valori negativi, anche a causa del continuo flusso di ioni potassio verso l'esterno della cellula. Tuttavia, il potenziale di membrana scende solo di poco, perché la depolarizzazione della membrana che era iniziata nella fase 0 ha messo in moto due eventi aggiuntivi, che si verificano in questo momento:
 - a. la chiusura di canali per il potassio voltaggio-dipendenti, che riduce la P_K e il flusso di potassio in uscita dalla cellula
 - b. l'apertura dei canali di tipo L per il calcio, che innalzano la P_{Ca} e aumentano il flusso di calcio all'interno della cellula.

Entrambe queste variazioni sono responsabili del mantenimento della depolarizzazione della membrana, contrastando quindi l'effetto dell'inattivazione dei canali per il sodio.

2. **Fase 2**. Questa fase viene anche detta *fase di plateau* la maggior parte dei canali per il potassio che erano chiusi in fase 1 resta chiusa, così che la P_K rimane più bassa rispetto al suo valore di riposo. Allo stesso tempo, la maggior parte dei canali per il calcio che erano aperti in fase 1 rimane aperta e la P_{Ca}

resta elevata. La P_K bassa e la P_{Ca} elevata contribuiscono a mantenere la membrana nel suo stato di depolarizzazione.

- Fase 3.** In questa fase la P_K aumenta, in parte a causa di una seconda popolazione di canali per il potassio che si aprono in risposta alla depolarizzazione. Questi canali iniziano ad aprirsi durante le fasi 1 e 2, ma non esercitano una significativa influenza sul potenziale di membrana fino alla fase 3, perché si aprono lentamente. Appena la P_K aumenta, il flusso in uscita del potassio aumenta, portando il potenziale di membrana verso valori più negativi. Inoltre, questa caduta del potenziale rimuove lo stimolo che manteneva chiusi i canali rettificanti in ingresso nella fase 2 e, come conseguenza, questi canali iniziano ad aprirsi, aumentando ulteriormente la P_K . La caduta del potenziale rimuove anche lo stimolo che manteneva aperti i canali per il calcio durante la fase 2 e consente loro di iniziare a chiudersi, il che porta ad una diminuzione della P_{Ca} e, di conseguenza, del flusso di calcio nella cellula. Portando così a termine il potenziale d'azione.
- Fase 4.** Durante questa fase, che corrisponde al *potenziale di riposo*, P_K , P_{Na} e P_{Ca} sono ai loro valori di riposo. Poiché in queste condizioni P_K è più grande di P_{Na} e di P_{Ca} , il potenziale di membrana è circa -90 mv; valore vicino al potenziale di equilibrio del potassio.

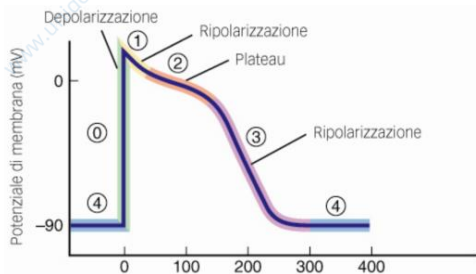
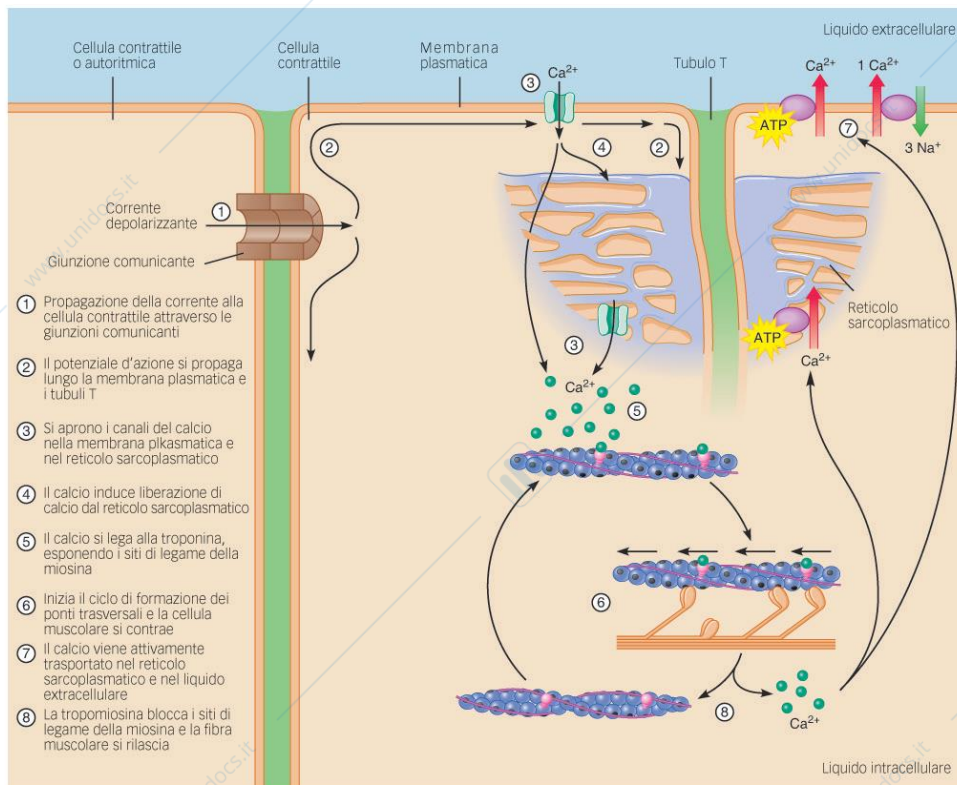


Tabella 14.2 | Basi ioniche del potenziale d'azione delle cellule contrattili del miocardio

| Fase del potenziale delle cellule contrattili | Canali ionici interessati | Movimenti degli ioni |
|---|--|---|
| 0 Depolarizzazione rapida | Apertura dei canali del sodio | Ingresso degli ioni sodio |
| 1 Lieve ripolarizzazione | Inattivazione dei canali del sodio | Diminuzione del movimento in ingresso di ioni sodio |
| 2 Plateau | Canali rettificanti in entrata del potassio chiusi Apertura dei canali del calcio di tipo L | Diminuzione del movimento in uscita del potassio Ingresso di ioni calcio |
| 3 Ripolarizzazione | Canali rettificanti tardivi del potassio aperti Chiusura dei canali del calcio di tipo L | Fuoriuscita di ioni potassio Diminuzione dell'ingresso di ioni calcio |
| 4 Potenziale di riposo | Apertura dei canali del potassio di entrambi i tipi Canali del sodio e del calcio ancora chiusi | Fuoriuscita di ioni potassio Ingresso di pochi ioni potassio e pochi ioni calcio |

Il potenziale d'azione nelle cellule muscolari cardiache si propaga attraverso le giunzioni comunicanti poste tra cellula e cellula.



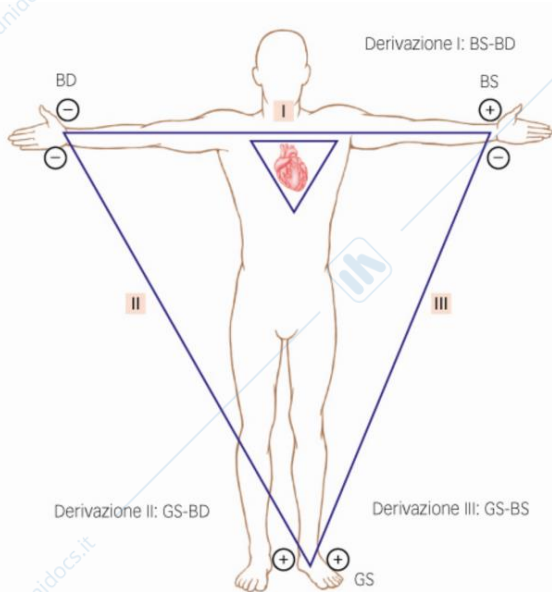
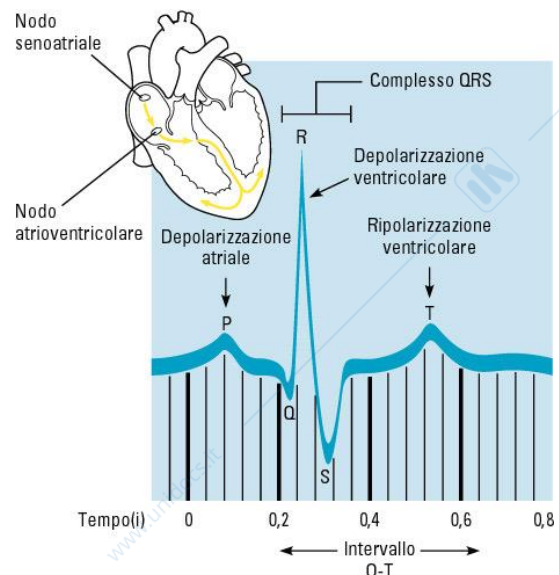


Figura 14.14 Triangolo di Einthoven. Vengono posizionati tre elettrodi sugli arti a formare un triangolo equilatero attorno al cuore.

L'elettrocardiogramma (ECG) monitora l'attività elettrica del cuore. Esso viene registrato normalmente per mezzo di elettrodi posizionati sulla cute. La procedura per la registrazione standard dell'ECG è basata su un immaginario triangolo equilatero costruito attorno al cuore. Il triangolo si espande fino a che i suoi angoli non vanno a cadere sul braccio destro, sul braccio sinistro e sulla gamba sinistra, un modello conosciuto come triangolo di Einthoven. Le coppie di elettrodi sono chiamate *derivazioni* e sono indicate con numeri romani. I tracciati rappresentano le variazioni del potenziale elettrico associate all'attività cardiaca rilevata su piani diversi. Quindi l'ECG è la registrazione extracellulare del pda. In realtà registra le variazioni del potenziale.

L'ECG generalmente mostra **tre caratteristici tipi di onde**:

1. **Onda P**, rappresenta la propagazione del Pda negli atri, segue un'isoelettrica corrispondente alla fase di plateau della *depolarizzazione atriale*;
2. **Complesso QRS** rappresenta la depolarizzazione ventricolare
3. **Onda T** rappresenta la ripolarizzazione ventricolare



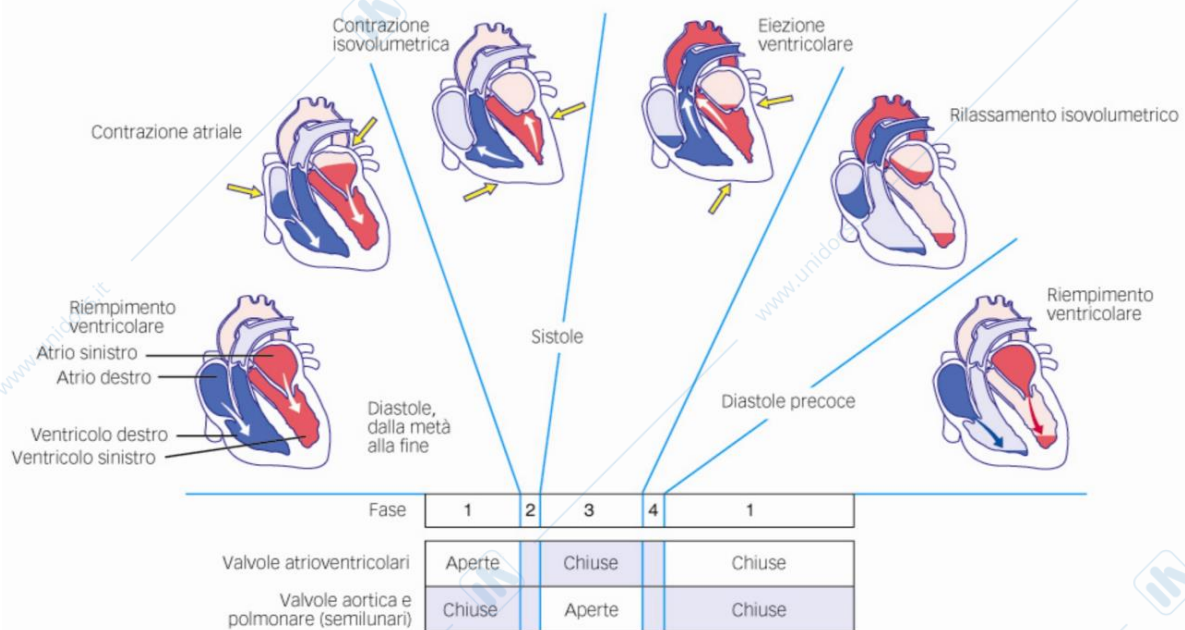
Il **ciclo cardiaco** comprende tutti gli eventi associati con il flusso del sangue attraverso il cuore durante un singolo battito cardiaco. Un ciclo completo comprende sia la contrazione ventricolare che il rilasciamento ventricolare. Come risultato, **il ciclo può essere diviso in due fasi principali**: la **sistole**, l'evento della contrazione ventricolare, e la **diastole**, l'evento del rilasciamento ventricolare.

Esaminiamo il ciclo cardiaco a metà della diastole, un momento nel quale gli atri ed i ventricoli sono completamente rilasciati:

1. **Fase di riempimento ventricolare**. Durante la seconda metà della diastole il sangue, grazie alla propria pressione, torna al cuore attraverso le vene sistemiche e quelle polmonari, entra negli atri rilasciati, passa attraverso le valvole AV e riempie i ventricoli. Durante il riempimento, le valvole polmonare ed aortica (semilunari) sono chiuse, perché la pressione ventricolare è più bassa rispetto a quelle vigenti nell'aorta e nelle arterie polmonari. Alla fine della diastole (alla fine della fase 1), gli atri si contraggono, spingendo ulteriore sangue nei ventricoli. Dopo poco, gli atri si rilasciano ed inizia la

sistole. Tutta questa fase in cui il sangue riempie i ventricoli viene chiamata **riempimento ventricolare**.

2. **Fase della contrazione isovolumetrica.** All'inizio della sistole, i ventricoli iniziano a contrarsi e la pressione al loro interno aumenta. Quando la pressione ventricolare supera quella atriale, le valvole AV si chiudono; le valvole semilunari rimangono ancora chiuse, perché la pressione ventricolare non è abbastanza alta da determinarne l'apertura. A questo punto, il sangue non può fluire né all'interno né all'esterno del ventricolo, perché tutte le valvole sono chiuse. Così, anche se i ventricoli sono contratti, il volume di sangue all'interno resta costante ed è per questo che la fase 2 viene definita contrazione isovolumetrica. La fase 2 termina quando la pressione ventricolare è abbastanza grande da forzare l'apertura delle valvole semilunari, di modo che il sangue possa lasciare i ventricoli.
3. **Fase dell'eiezione ventricolare.** Nella restante parte della sistole, il sangue viene pompato nell'aorta e nelle arterie polmonari attraverso le valvole semilunari aperte e il volume ventricolare diminuisce, questo è definito **eiezione ventricolare**, la pressione ventricolare raggiunge il picco massimo e quindi inizia a diminuire. Quando è divenuta tanto bassa da essere inferiore alla pressione aortica, le valvole semilunari si chiudono, mettendo fine all'eiezione (e alla sistole) e dando inizio alla diastole.
4. **Fase di rilasciamento isovolumetrico.** All'inizio della successiva diastole, il miocardio ventricolare è rilasciato. Un po' di sangue è presente nei ventricoli ed è ancora sotto pressione, poiché occorre tempo per far decadere la tensione nel muscolo ventricolare. La pressione ventricolare è allo stesso tempo troppo bassa per tenere le valvole semilunari aperte e troppo alta per consentire l'apertura delle valvole AV. Poiché tutte le valvole sono chiuse e durante il rilasciamento ventricolare il volume di sangue che rimane nei ventricoli è costante, la fase 4 è conosciuta come **rilasciamento isovolumetrico**. Una volta che la pressione ventricolare diviene abbastanza bassa da consentire alle valvole AV di aprirsi di nuovo, dagli atri il sangue fluisce nei ventricoli. Questo segna l'inizio della fase 1 e il ciclo della pompa riprende.



La **durata della sistole e della diastole non è uguale**. Per un cuore che ha una normale frequenza cardiaca a riposo di 72 battiti al minuto (un battito ogni 0,8 secondi), la **maggior parte del ciclo cardiaco** (circa il 65% o 0,5 secondi) è **speso nella diastole**; la sistole dura solo circa 0,3 secondi. Questo periodo diastolico più lungo dà al cuore il tempo necessario per potersi riempire di sangue.



Figura 14.21 Toni cardiaci. Il primo e il secondo tono cardiaco corrispondono alla chiusura delle valvole atrioventricolari (il primo) e delle valvole aortica e polmonare (il secondo).

alta frequenza, imitato dal suono onomatopeico "dupp", che rappresenta il "secondo tono cardiaco". I toni sono provocati dalla turbolenza e dall'urto del sangue contro le valvole quando le loro cuspidi sono ravvicinate e pronte a chiudersi

I fenomeni meccanici che si succedono durante il ciclo cardiaco si accompagnano a rumori che possono essere ascoltati attraverso il fonendoscopio e sono chiamati *toni cardiaci*.

Ad ogni battito cardiaco si possono distinguere **due toni** ravvicinati: uno cupo, di bassa frequenza, imitato dal suono onomatopeico "lubb", chiamato "primo tono cardiaco", ed uno più forte, acuto, breve e di

La capacità del sistema cardiovascolare di portare il sangue agli organi dipende dalla **frequenza con cui i ventricoli pompano il sangue**. Quando una persona è a riposo, i ventricoli destro e sinistro pompano nei vasi ciascuno una quantità di poco superiore a **5 litri al minuto**. Poiché il volume totale di sangue nel corpo è circa 5 litri, *in un solo minuto il ventricolo è in grado di pompare l'equivalente dell'intero volume di sangue*. Il **volume di sangue pompato da un ventricolo in un minuto** viene chiamato **gittata cardiaca** ed è normalmente espresso in litri al minuto.

Ad ogni battito cardiaco, i ventricoli destro e sinistro si contraggono insieme. Così, il numero delle contrazioni al minuto (cioè, la *frequenza cardiaca*, Heart Rate) è lo stesso per entrambi i ventricoli. La gittata cardiaca è determinata dalla frequenza cardiaca e dal volume di sangue che è pompato da ciascun ventricolo ad ogni battito, conosciuto come *volume di eiezione ventricolare*:

$$\text{gittata cardiaca} = \text{frequenza cardiaca} \times \text{volume di eiezione ventricolare}$$

$$\text{CO} = \text{HR} \times \text{SV}$$

La **frequenza cardiaca normale è circa 72 battiti/minuto** e il volume di eiezione ventricolare è 70 mL (0,07 litri); così, a riposo la gittata cardiaca è $\text{CO} = 72 \text{ battiti/minuto} \times 0,07 \text{ litri/battito} = \mathbf{5,0 \text{ litri/minuto}}$.

Il sistema nervoso è in grado di regolare vari aspetti della funzione cardiaca, incluse la *frequenza* e la *forza* di contrazione del muscolo cardiaco. Per questa ragione, gli **stimoli nervosi** diretti al cuore esercitano un'influenza significativa sulla gittata cardiaca. Inoltre, la gittata cardiaca è influenzata da **ormoni circolanti**. La **regolazione dell'attività del cuore** (e di ogni altro organo e tessuto) **mediante stimoli nervosi o ormonali** o mediante un qualsiasi altro fattore che origini *all'esterno dell'organo* viene chiamata **controllo estrinseco**. Quando la funzione di un organo o di un tessuto è regolata da *fattori che originano nello stesso organo o tessuto*, la funzione è sottoposta ad un **controllo intrinseco**.

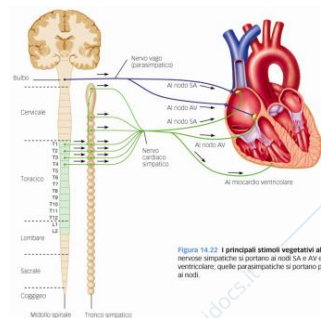


Figura 14.22 I principali stimoli vegetativi al cuore. Le fibre nervose simpatiche si portano ai nodi SA e AV e al miocardio ventricolare; quelle parasimpatiche si portano principalmente ai nodi.

Il **controllo nervoso** del cuore è attuato dal *sistema nervoso autonomo*. Queste fibre includono sia quelle che appartengono al sistema nervoso simpatico (noradrenalina) che quelle che appartengono al sistema parasimpatico (acetilcolina), i neuroni simpatici e parasimpatici esercitano effetti opposti. Tuttavia, la distribuzione delle fibre parasimpatiche nei ventricoli è relativamente scarsa. Di conseguenza, il **miocardio ventricolare è regolato principalmente dal sistema nervoso simpatico** (noradrenalina).

La **frequenza cardiaca dipende da molti fattori**, inclusi il sesso, l'età, le condizioni generali di salute, il livello di attività muscolare e gli stati emozionali. Quando una persona è occupata in un'attività fisica o è eccitata, ansiosa o spaventata, la frequenza cardiaca può aumentare rispetto ai normali valori di riposo di circa 70 battiti al minuto e superare i 100 battiti al minuto e qualche volta raggiungere i 180 battiti al minuto.

Le cellule pacemaker del nodo SA ricevono afferenze dai neuroni del sistema nervoso autonomo. Questo è importante, perché gli impulsi che viaggiano lungo questi neuroni sono in grado di modificare la frequenza dei potenziali d'azione generati dalle cellule del nodo SA. L'aumentata attività dei neuroni simpatici diretti al nodo SA incrementa la frequenza dei potenziali d'azione nelle cellule pacemaker. I **potenziali d'azione del nodo SA scaricano spontaneamente alla frequenza di 100 battiti al minuto**. Dal momento che la frequenza a riposo è 70 battiti/min in condizioni normali **predomina l'effetto inibitorio del parasimpatico**. (*che minchia vuole dire*)

La funzione cardiaca è influenzata da diversi ormoni, uno in particolare, l'**adrenalina** (secreta nel surrene), è molto importante nella sua regolazione. L'adrenalina fa, infatti, aumentare la frequenza dei potenziali d'azione generati nel nodo SA e, quindi, incrementa la frequenza cardiaca. Inoltre, l'adrenalina aumenta la velocità di conduzione dei potenziali d'azione attraverso le fibre muscolari cardiache.

Abbiamo visto che la **frequenza cardiaca è il risultato della frequenza di scarica del nodo SA** che, a sua volta, è regolata dai seguenti fattori:

1. L'attività dei *neuroni simpatici* che proiettano al nodo SA, che tende ad aumentare la frequenza cardiaca;
2. L'attività dei *neuroni parasimpatici* che innervano il nodo SA, che tende a ridurre la frequenza cardiaca;
3. I *livelli di adrenalina* circolante, che agisce aumentando la frequenza cardiaca.

Il secondo importante determinante della gittata cardiaca è il **volume di eiezione ventricolare**. Come la frequenza cardiaca, il volume di eiezione ventricolare può variare da momento a momento e dipende da diversi fattori:

1. La **contrattilità ventricolare**, una misura della capacità del ventricolo di generare forza.
2. Il **volume telediastolico o precario**, volume diastolico finale.
3. Il **postcarico**, la pressione che i ventricoli devono vincere per pompare il sangue fuori dal cuore.

Queste variabili sono esse stesse influenzate da una serie di altri fattori, inclusi impulsi nervosi al cuore, ormoni e variabili fisiche che influenzano il flusso ematico cardiaco ed extracardiaco.

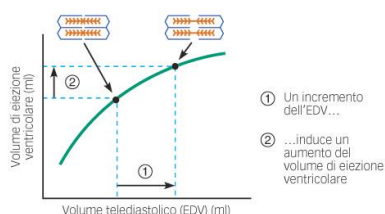


Figura 14.27 Una curva di Starling che mostra come il volume di eiezione ventricolare varia in risposta alle variazioni del volume telediastolico. Questa curva mostra gli effetti della lunghezza della fibra muscolare miocardica, stabilita dal volume telediastolico, sulla tensione che si sviluppa a seguito della sua contrazione, misurabile dal volume di eiezione. Si noti che la lunghezza massima della fibra non viene mai raggiunta in un cuore sano; ne consegue che un aumento del volume telediastolico causa sempre un maggiore volume di eiezione.

La **forza di contrazione ventricolare** dipende dallo stiramento del miocardio ventricolare quando il ventricolo si riempie di sangue. Questo effetto dipende interamente da un meccanismo che opera all'interno del cuore e non dipende da fattori estrinseci nervosi o ormonali (controllo intrinseco). Il controllo intrinseco della funzione cardiaca è esemplificato dalla **legge del cuore di Starling**, che stabilisce quanto segue: *quando il flusso del sangue che torna al cuore dai vasi venosi varia, il cuore adatta il flusso in uscita a quello in ingresso automaticamente*, cioè se aumenta il volume telediastolico, la forza di contrazione ventricolare aumenta, producendo un incremento del volume di eiezione ventricolare e

della gittata cardiaca. Se il volume telediastolico diminuisce, anche la forza di contrazione ventricolare diminuisce, producendo una diminuzione del volume di eiezione ventricolare e quindi della gittata cardiaca.

Il **volume telediastolico** viene determinato principalmente dalla *pressione telediastolica*, chiamata anche **precarico**, perché sviluppa la tensione (il carico) sul miocardio *prima* che esso inizi a contrarsi. Il volume telediastolico di un ventricolo è determinato dalla pressione del sangue contenuto al suo interno alla fine della diastole. Quando il precarico (la pressione di fine diastole) aumenta, il volume telediastolico sale e, in accordo con la legge di Starling, aumenta il volume di eiezione ventricolare. Il precarico dipende da altri fattori:

1. Il tempo di riempimento, che dipende dalla frequenza cardiaca
2. La pressione atriale, che dipende dal ritorno venoso e dalla forza di contrazione atriale

Volume telediastolico: detto **precarico** perché sviluppa la tensione (il carico) sul miocardio prima che esso inizi a contrarsi.

Il precarico dipende da:

- Il tempo di riempimento che dipende dalla frequenza cardiaca
- La pressione atriale che dipende dal ritorno venoso e dalla contrattilità atriale

Il **volume di eiezione ventricolare** dipende anche dalla grandezza della forza che si oppone all'eiezione del sangue nei ventricoli. Quando il cuore pompa sangue, il muscolo ventricolare lavora contro la pressione arteriosa. Per questa ragione, l'aumento della pressione arteriosa tende a far diminuire il volume di eiezione ventricolare. Poiché la pressione arteriosa rappresenta un carico sul miocardio che si manifesta *dopo* l'inizio della contrazione, essa viene chiamata **postcarico**.

Postcarico: pressione che i ventricoli devono vincere per produrre lavoro

Quando il cuore pompa sangue, il muscolo lavora contro la pressione arteriosa.

Poiché la pressione arteriosa genera un carico sul miocardio dopo l'inizio della contrazione, essa viene detta postcarico

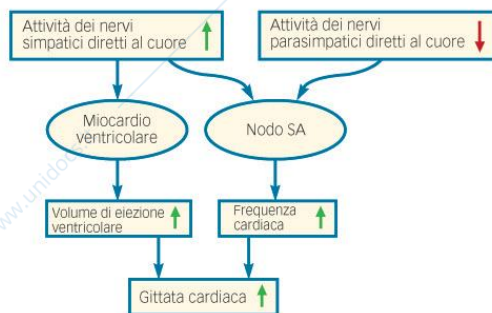


Figura 14.30 Diagramma a moduli che riassume la regolazione autonoma della gittata cardiaca. L'aumento dell'attività simpatica si accompagna alla diminuzione dell'attività parasimpatica. Come risultato, la frequenza cardiaca e il volume di eiezione ventricolare tendono ad aumentare, così che aumenta la gittata cardiaca.

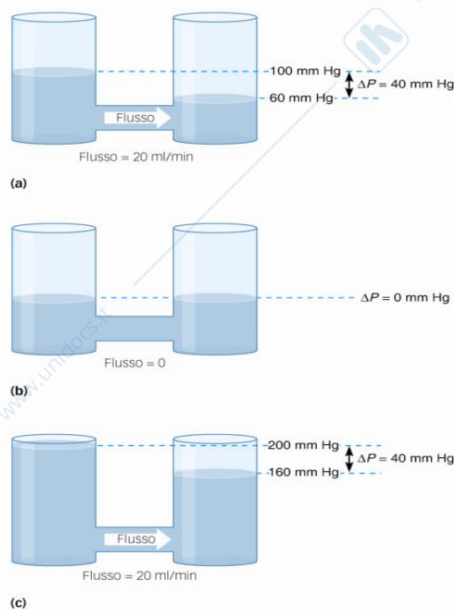
Il **sistema vascolare**, in alcuni aspetti, può essere assimilato ad un "*sistema complesso di condotti*" che decorrono nel corpo. Di conseguenza, le **leggi fisiche fondamentali valide per il flusso di un liquido** in un sistema di tubi sono applicabili entro certi limiti anche al flusso del sangue nel sistema cardiovascolare. La legge che riguarda più da vicino l'argomento che stiamo trattando afferma che il flusso di un liquido (volume che passa nel condotto nell'unità di tempo) è direttamente proporzionale al gradiente di pressione lungo il tubo (la differenza delle pressioni vigenti ai suoi estremi) e inversamente proporzionale alla resistenza al flusso:

$$\text{Flusso} = \frac{\text{gradiente di pressione}}{\text{resistenza}} = \frac{\Delta R}{R}$$

ΔR rappresenta il gradiente pressorio ed è la forza che *spinge* il liquido lungo il tubo; R è la resistenza, cioè l'insieme dei fattori che *ostacolano* il flusso di liquido nel tubo.

Quando si gonfia un palloncino, esso si espande, perché la pressione che l'aria esercita all'interno è maggiore di quella presente all'esterno. Per la stessa ragione, se si rilascia il collo del palloncino dopo averlo gonfiato, l'aria fuoriesce, perché la pressione è maggiore all'interno che all'esterno. Tutte le volte che c'è una **differenza di pressione tra due punti**, il **gradiente di pressione genera un flusso** dalla regione a maggiore pressione verso quella a minore pressione, cioè lungo il gradiente di pressione. Il flusso del sangue attraverso il sistema cardiovascolare è un esempio generale di *flusso di volume*. La **forza che genera un flusso di volume è sempre il gradiente di pressione** e la direzione del flusso è sempre diretta lungo il gradiente, cioè dalla regione ad alta pressione verso quella a bassa pressione.

Ciò che consente il flusso nei vasi sanguigni, è quindi, il gradiente di pressione. Grazie alla sua azione di pompa, **il cuore innalza la pressione arteriosa media, creando una differenza di pressione** tra le arterie e le vene che consente al sangue di scorrere.



Nel diagramma, due grossi serbatoi contenenti liquido sono collegati mediante un tubo. La pressione a ciascuna estremità del tubo è data dal dislivello tra il tubo e la superficie del liquido, la cosiddetta *colonna idrostatica*. Più è alta la colonna idrostatica, maggiore sarà la pressione. Quando il livello del liquido è diverso nei due serbatoi si crea un gradiente di pressione e il liquido scorre lungo il tubo dal punto ad alta pressione (100 mmHg) a quello a bassa pressione (60 mmHg), o lungo il gradiente di pressione ($\Delta R = 40$ mmHg), alla velocità di 20 mL/min. Il risultato è che il livello in un serbatoio scende e nell'altro sale, fino a che i due livelli non diventano uguali e il flusso si interrompe, perché non esiste più un gradiente di pressione. La velocità del flusso attraverso il tubo dipende solamente dalla *differenza* tra le pressioni alle estremità e non dalla pressione assoluta. Quando il livello del liquido aumenta in entrambi i serbatoi, anche la pressione aumenta ad entrambe le estremità del tubo.

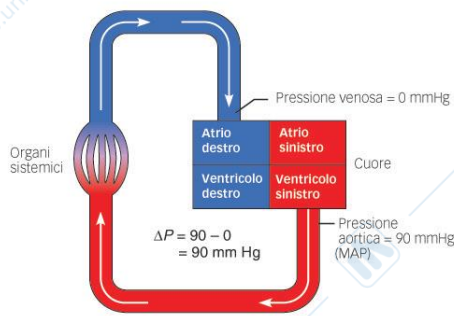


Figura 15.2 Il gradiente di pressione è la forza che genera il flusso. La pressione media aortica è di circa 90 mmHg, mentre la pressione nella vena cava in corrispondenza della sua congiunzione con il cuore è prossima a zero. Questo crea un gradiente di pressione di 90 mmHg che rappresenta la forza complessiva che fa scorrere il sangue attraverso il circolo sistemico. Notare che questo gradiente di pressione è virtualmente identico alla pressione arteriosa media (MAP).

All'inizio del circolo sistemico, la pressione arteriosa media (la pressione media che vige nell'aorta durante tutto il ciclo cardiaco, MAP) è di circa 90 mmHg. Alla fine del circolo, nelle grosse vene che riportano il sangue al cuore, la pressione, definita **pressione venosa centrale** è di circa 0 mmHg. Il gradiente pressorio che consente al sangue di fluire nel circolo sistemico è dato dalla differenza tra la pressione arteriosa media e la pressione venosa centrale.

Anche nel **circolo polmonare**, il flusso sanguigno dipende dal gradiente pressorio (la differenza fra la pressione nelle arterie polmonari e quella nelle vene polmonari). Questo gradiente di pressione è inferiore a quello che vige nel circolo sistemico, perché la pressione nelle arterie polmonari è più bassa di quella aortica. Durante il ciclo cardiaco, la **pressione media nell'arteria polmonare è di circa 15 mmHg**, contro gli 85 mmHg dell'aorta.

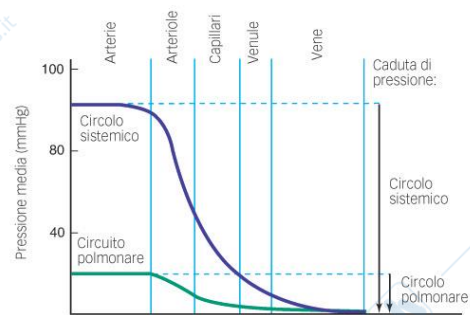


Figura 15.3 La diminuzione della pressione nei circuiti polmonare e sistemico. La caduta di pressione esprime il gradiente che determina il flusso attraverso il circolo.

Ma se il gradiente di pressione nel circolo polmonare è minore di quello del circolo sistemico, come è possibile che nei due circuiti vi sia lo stesso flusso di sangue? La risposta può essere ricavata dalla seguente regola: $\text{Flusso} = \Delta P/R$. Di conseguenza, il circolo polmonare deve offrire minore **resistenza** affinché un gradiente di pressione minore possa determinare lo stesso flusso.

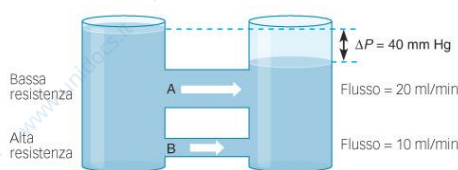


Figura 15.4 L'effetto della resistenza sul flusso. In questo modello due vasi sanguigni sono rappresentati da due tubi (A e B) collegati a due serbatoi. Anche se il gradiente di pressione è lo stesso (40 mmHg) per entrambi i vasi, il sangue scorre nel vaso B meno velocemente rispetto al condotto A. Poiché il vaso B ha un diametro più piccolo rispetto al vaso in A, esso ha una resistenza maggiore.

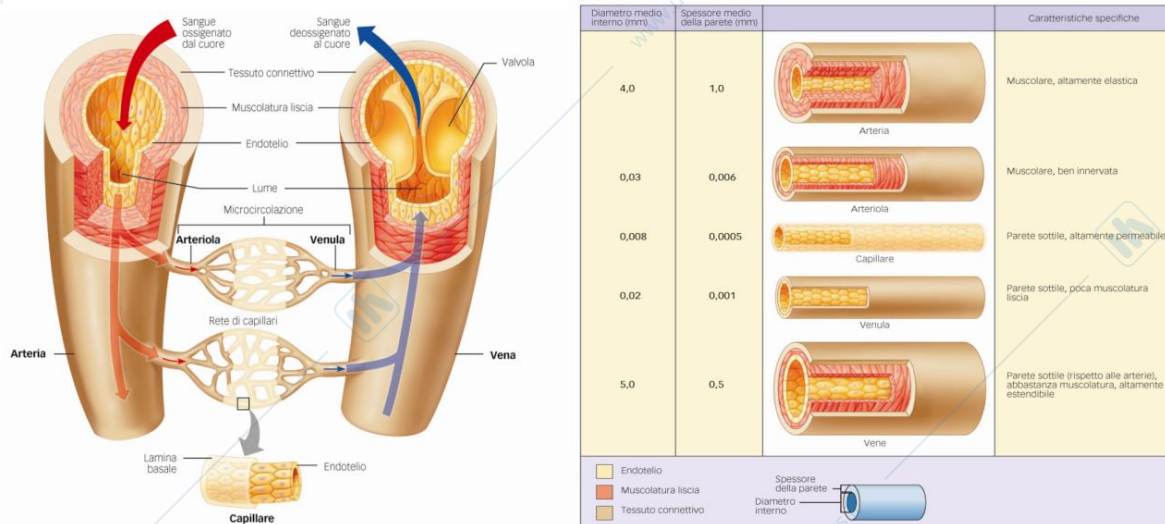
La **resistenza** di un tubo (o di un vaso sanguigno) è una misura del grado con cui il tubo ritarda o resiste al flusso del liquido che lo percorre. Dalla legge del flusso, si ricava che, a parità di gradiente di pressione, un vaso con resistenza elevata permetterà un flusso minore. Viceversa, per un dato gradiente di pressione, il flusso sanguigno sarà maggiore quando la resistenza sarà più piccola, perché lo scorrimento del sangue attraverso il vaso sarà più facilitato. La resistenza **dipende dunque dalle dimensioni fisiche del tubo e dalle proprietà del fluido che vi scorre**, che sono rispettivamente il **raggio** e la

lunghezza del tubo e la **viscosità** del fluido, ecco come essi sono in grado di influenzare la resistenza del letto vascolare:

1. **Raggio del vaso.** Quando il raggio diminuisce, la resistenza aumenta e viceversa. Quando si ha una diminuzione del raggio del vaso, si parla di **vasocostrizione**; nel caso, invece, di un aumento del raggio del vaso, si parla di **vasodilatazione**.

2. **Lunghezza del vaso.** solo raramente le variazioni della lunghezza dei vasi incidono sulla variazione della resistenza vascolare; infatti, i vasi non modificano la loro lunghezza, se non durante la fase di crescita corporea.
3. **Viscosità del sangue.** La viscosità non cambia apprezzabilmente. I principali fattori che stabiliscono la viscosità del sangue sono rappresentati dalla concentrazione degli elementi figurati del sangue (ematocrito) delle proteine plasmatiche. Un aumento di ciascuno di essi causa un innalzamento della viscosità.

I **vasi sanguigni** sono classificati sulla base della conduzione del sangue dal cuore ai tessuti o viceversa e sulla base del loro calibro. Le arterie e le arteriole trasportano il sangue dal cuore verso i capillari, che sono drenati dalle venule e poi dalle vene, che riportano il sangue al cuore. Le arteriole, i capillari e le venule costituiscono il **microcircolo**. Tutti i vasi sanguigni possiedono una cavità detta lume, attraverso la quale scorre il sangue; il lume dei vasi sanguigni è rivestito da uno strato di epitelio detto endotelio. Attorno al lume vi è una parete, che varia in spessore e composizione secondo il tipo di vaso (in ordine dall'interno verso l'esterno troviamo: *tonaca intima o endotelio, tonaca media e tonaca avventizia*).



Le **arterie** allontanano il sangue dal cuore e lo conducono ai tessuti; esse hanno un diametro e uno spessore della parete relativamente grandi. Le arterie più grandi offrono **poca resistenza al flusso** e pertanto hanno un compito soprattutto di conduzione del sangue. Man mano che le arterie si suddividono in vasi più piccoli, diminuisce nella loro parete il tessuto elastico, mentre la quantità di muscolatura liscia aumenta. Lo spessore della parete arteriosa, insieme all'abbondante presenza di tessuto elastico, conferisce alle arterie una certa rigidità e una buona capacità di espandersi e contrarsi al variare della pressione sanguigna in seguito a ciascuna contrazione ventricolare. Questa combinazione di rigidità ed elasticità permette alle arterie di assolvere ad una delle loro principali funzioni - agire, cioè, come **serbatoio di pressione** - assicurando la continuità del flusso di sangue lungo i vasi anche quando il cuore non si sta contraendo (durante la diastole). Quando le pareti arteriose si espandono durante la sistole per il passaggio del sangue, le fibre di elastina si comportano come una molla che viene stirata. Questa forza elastica viene in pratica immagazzinata e quando, durante la diastole, non vi è più passaggio di sangue, le pareti dell'arteria si retraggono passivamente, restituendo l'energia accumulata, che fa così avanzare il sangue in avanti. Pertanto, il sangue scorre continuamente, dapprima per la spinta dovuta alla sistole e poi per il ritorno elastico delle arterie durante la diastole. Per funzionare come serbatoio di pressione, la **compliance** delle arterie deve essere bassa, questa

proprietà costituisce una misura della relazione tra le variazioni di volume. La bassa compliance delle arterie, in definitiva, è una funzione dell'elasticità delle pareti vasali.

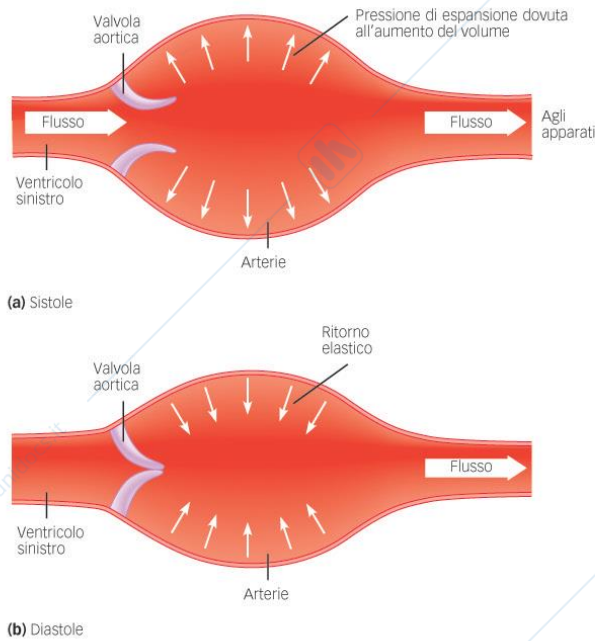


Figura 15.7 La funzione delle arteriole come serbatoio di pressione. Le frecce indicano il movimento del flusso in ingresso e in uscita dal vaso. Le frecce che indicano la direzione della pressione denotano l'espansione oppure il ritorno elastico delle pareti vasali. **(a)** Durante la sistole la pressione del sangue nel ventricolo sinistro è maggiore di quella aortica, per cui il sangue dopo aver attraversato la valvola aortica passa nell'arteria. L'ingresso di sangue nell'arteria ne aumenta il volume, facendo espandere le sue pareti. **(b)** Durante la diastole il ritorno elastico delle pareti dell'arteria spinge il sangue in avanti, non potendo il sangue ritornare indietro data la chiusura della valvola aortica.

Il sangue durante la sistole viene pompato dal ventricolo nell'aorta, la pressione aortica raggiunge lo stesso livello di quella ventricolare, la pressione nell'aorta non resta elevata, in quanto durante la diastole il flusso in avanti del sangue la porta ad un minimo, che viene raggiunto un po' prima della sistole successiva. La pressione nell'aorta è definita **pressione arteriosa**. La pressione arteriosa varia durante il ciclo cardiaco, la pressione massima raggiunta nella fase di sistole prende il nome di pressione sistolica, mentre quella minima che si ha nella fase di diastole viene definita pressione diastolica. Il valore pressorio medio che si ha durante il ciclo cardiaco costituisce la **pressione arteriosa media (MAP)**.

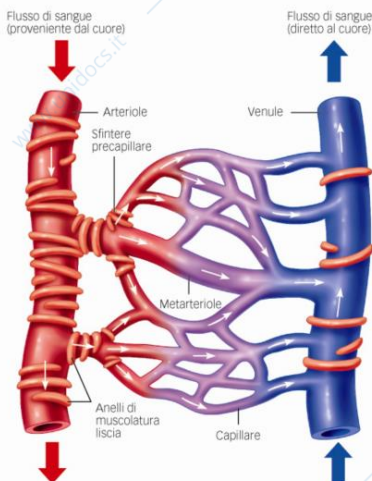
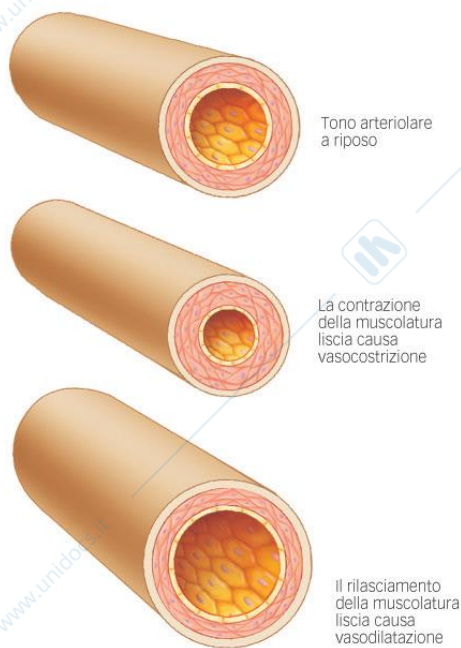


Figura 15.8 Microcircolo. Il microcircolo include arteriole, metarteriole, capillari e venule. La direzione del flusso ematico è indicata da frecce. La muscolatura liscia è localizzata nelle pareti delle arteriole e delle metarteriole e negli sfinteri precapillari. La contrazione e il rilassamento della muscolatura liscia aumenta o diminuisce, rispettivamente, la resistenza al flusso del sangue.

Il sistema più semplice per regolare lo scambio di materiali attraverso le pareti dei capillari di un determinato letto capillare, questo obiettivo è raggiunto attraverso il controllo locale della muscolatura liscia in vari punti della rete capillare. La maggior parte dei tessuti contiene vasi sanguigni detti **metarteriole**, che hanno una struttura intermedia tra quella delle arteriole e quella dei capillari; esse funzionano come **canali di bypass**, o shunt, che connettono direttamente le arteriole alle venule. La presenza di questi shunt permette al sangue di continuare a fluire dalle arteriole alle venule, anche quando la costrizione delle arteriole gli impedisce di scorrere nei capillari. La muscolatura liscia delle metarteriole si può contrarre o rilasciare, provocando così un aumento oppure una diminuzione della resistenza al flusso del sangue. Poiché le metarteriole hanno funzione di bypass, se offrono una resistenza eccessiva, il flusso nel letto capillare aumenta, mentre se la resistenza è bassa, il flusso diminuisce. Il flusso attraverso i capillari viene anche regolato dalla muscolatura liscia che circonda l'estremità arteriolare dei capillari. Questa struttura circolare costituisce lo **sfintere precapillare**,

la cui contrazione costringe il capillare, aumentandone la resistenza al flusso.



15.10 Variazioni del diametro delle arteriole.

Le arterie si ramificano in arteriole, la resistenza al flusso offerta dalle arteriole può essere anche variata, e questo si traduce in un meccanismo di controllo che ha due scopi:

1. Regolare il flusso di sangue che fluisce verso i diversi letti capillari
2. Regolare la pressione arteriosa media.

Se la muscolatura si contrae, il raggio dell'arteriola diminuisce, si verifica, cioè, **vasocostrizione**, e la *resistenza al flusso sale*. Quando, al contrario, la muscolatura si rilassa, il raggio aumenta e si manifesta **vasodilatazione**, con caduta, cioè della resistenza e aumento del flusso di sangue. I meccanismi di controllo intrinseci ed estrinseci fanno variare entrambi lo stato contrattile della muscolatura liscia arteriolare. I primi sono rappresentati da una varietà di metaboliti locali che adeguano il flusso alle esigenze della regione interessata. I secondi comprendono, invece, fibre del sistema nervoso autonomo ed ormoni. I meccanismi di controllo estrinseci hanno come finalità la regolazione della pressione arteriosa media.

Il **controllo intrinseco della resistenza dell'organo** viene attuato mediante dilatazione o costrizione delle arteriole che, rispettivamente, fa abbassare o aumentare la resistenza vascolare dell'organo stesso, aumentando o riducendo di conseguenza il flusso ematico. I meccanismi di controllo intrinseci regolano, perciò, non solo la distribuzione del flusso sanguigno totale fra i vari organi, ma anche la **distribuzione del flusso all'interno degli organi**. Questi meccanismi sono quindi responsabili della distribuzione del flusso nei diversi letti capillari. Ma cos'è che dice alla muscolatura liscia se deve contrarsi oppure no? La risposta è contenuta nelle proprietà della *muscolatura liscia vascolare* stessa. La muscolatura liscia delle arteriole risponde a 4 fattori:

- Variazioni dell'attività metabolica: **iperemia attiva**
- Variazioni del flusso ematico: **iperemia reattiva**
- Stiramento della muscolatura liscia arteriolare: **risposta miogena**
- **Messaggeri chimici locali**

Le cellule della muscolatura liscia vascolare delle arteriole sono sensibili alle condizioni del liquido extracellulare e rispondono a variazioni della concentrazione di una vasta gamma di sostanze chimiche. Queste variazioni sono il risultato dell'attività metabolica e la muscolatura liscia arteriolare si contrae o si rilassa in base all'aumento o alla diminuzione della concentrazione di particolari sostanze. Consideriamo, ad esempio, la concentrazione dell'ossigeno: quando il flusso ematico soddisfa il fabbisogno metabolico del tessuto, la concentrazione di ossigeno nel tessuto è quella tipica dello stato di equilibrio: la velocità con la quale l'ossigeno passa dal sangue al tessuto è uguale alla velocità con la quale viene utilizzato dalle cellule. L'aumento del flusso ematico in seguito ad un aumento dell'attività metabolica è detto **iperemia attiva**. Queste variazioni del flusso ematico sono il risultato dell'effetto

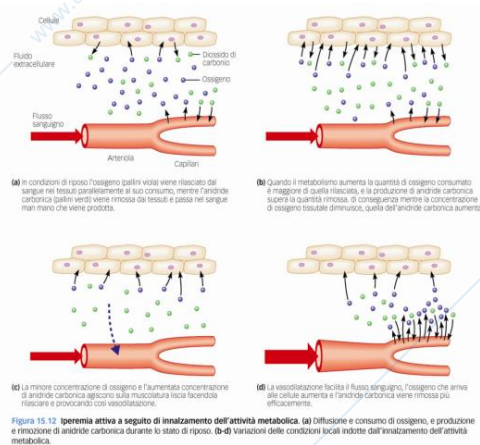


Figura 15.12 Iperemia attiva a seguito di innalzamento dell'attività metabolica. (a) Diffusione e consumo di ossigeno, e produzione e rimozione di anidride carbonica durante lo stato di riposo. (b-d) Variazioni delle condizioni locali indotte dall'innalzamento dell'attività metabolica.

locale delle ridotte concentrazioni di ossigeno nelle arteriole stesse e che non vengono coinvolti né nervi né ormoni. Così, l'iperemia attiva costituisce un esempio di *controllo intrinseco*. Lo stesso meccanismo fa anche diminuire il flusso ematico se la richiesta metabolica locale diminuisce.

L'aumento del flusso sanguigno in risposta ad una sua precedente diminuzione prende il nome di **iperemia reattiva**. Il meccanismo alla base dell'iperemia reattiva è lo stesso dell'iperemia attiva, la differenza sta nella *causa* della modificazione delle concentrazioni.

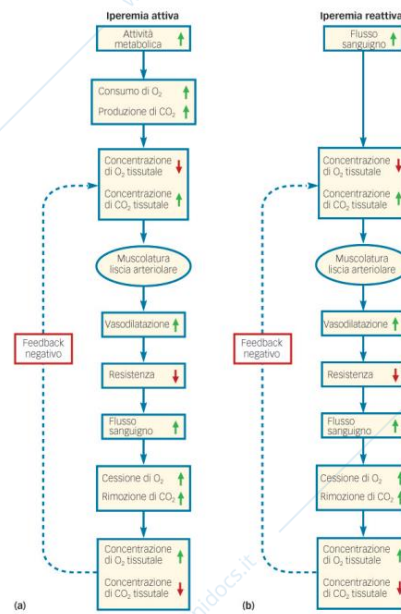


Figura 15.13 Confronto tra l'iperemia attiva e l'iperemia reattiva. La cascata degli eventi che si manifestano: (a) nell'iperemia attiva come risposta ad un aumentato consumo di ossigeno e ad una aumentata produzione di anidride carbonica; (b) nell'iperemia reattiva a seguito di una diminuzione del flusso ematico. Si noti che le variazioni conseguenti alla diminuzione del flusso sono le stesse che avvengono a seguito dell'aumento dell'attività metabolica.

Germann, Stanfield
Fisiologia, II Ed.
Edises

In alcuni tessuti la muscolatura liscia arteriolare è *sensibile allo stiramento* e risponde quindi alle variazioni della pressione sanguigna all'interno delle arteriole. Quando queste fibre vengono stirate, rispondono contraendosi. Una variazione della resistenza vascolare che insorge in risposta allo stiramento delle pareti dei vasi sanguigni e che non richiede l'azione dei nervi simpatici, del rilascio di ormoni o di altri agenti chimici è detta **risposta miogenica**. Il gradiente pressorio che guida il flusso sanguigno all'interno di un organo o tessuto è detto *pressione di perfusione*. Se la pressione di perfusione in un organo o in un tessuto aumenta, il flusso sanguigno cresce, innalzando la pressione arteriolare che, a sua volta, stira ulteriormente le pareti arteriolarie a causa dell'aumentata pressione di distensione esercitata su di esse. Nelle arteriole contenenti muscolatura liscia sensibile allo stiramento, le fibre muscolari rispondono contraendosi, aumentando la resistenza e riducendo così il flusso sanguigno. Una diminuzione della pressione di perfusione induce la risposta opposta: vasodilatazione ed aumento del flusso.

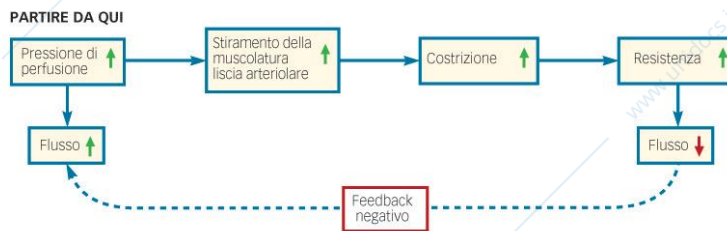


Figura 15.14 La risposta miogenica indotta dalle variazioni della pressione di perfusione. I cambiamenti si riferiscono a quanto avviene dopo un aumento della pressione di perfusione.

Tabella 15.1 | Sostanze vasoattive locali e loro azioni sulla muscolatura liscia vascolare

| Sostanza | Fonte | Effetto sulla muscolatura liscia vascolare |
|---------------------|--|--|
| Ossigeno | Distribuito ai tessuti dal sangue; consumato nel metabolismo aerobico | Vasocostrizione |
| Anidride carbonica | Prodotta dal metabolismo aerobico | Vasodilatazione |
| Ioni potassio | Liberati dalle cellule (soprattutto quelle muscolari) come risultato della ripetuta depolarizzazione durante l'attività | Vasodilatazione (vasocostrizione ad alta concentrazione) |
| Acidi (idrogenioni) | Prodotti dal metabolismo anaerobico (acido lattico) e dall'idratazione dell'anidride carbonica (acido carbonico) | Vasodilatazione |
| Adenosina | Liberata dalle cellule di alcuni tessuti in risposta all'ipossia | Vasodilatazione |
| Ossido nitrico | Liberato costantemente dalle cellule endoteliali in risposta a vari segnali chimici | Vasodilatazione |
| Bradichinina | Prodotta da un precursore di natura proteica (chininogeno) per mezzo di un enzima (callicreina) secreto dalle cellule di alcuni tessuti in risposta a vari segnali chimici | Vasodilatazione |
| Endotelina-1 | Liberata dalle cellule endoteliali in risposta a vari segnali chimici e a stimoli meccanici | Vasocostrizione |
| Prostaciclina | Liberata dalle cellule endoteliali in risposta a vari segnali chimici e a stimoli meccanici | Vasodilatazione |

L'attività contrattile della muscolatura liscia è anche influenzata da una **serie di sostanze chimiche**, una di queste sostanze è *l'ossido nitrico*, che promuove la vasodilatazione; abbiamo poi *l'adenosina* che esercita un importante effetto vasodilatatore a livello delle arterie coronarie. Fra le sostanze che inducono vasocostrizione, va ricordata *l'endotelina-1*.

La figura qui di seguito illustra il flusso sanguigno nei vari organi in rapporto alla gittata cardiaca in condizioni di riposo e di esercizio fisico. Durante l'esercizio fisico, la gittata cardiaca può aumentare di cinque volte, passando dal valore basale di 5 litri al minuto a 25 litri al minuto.

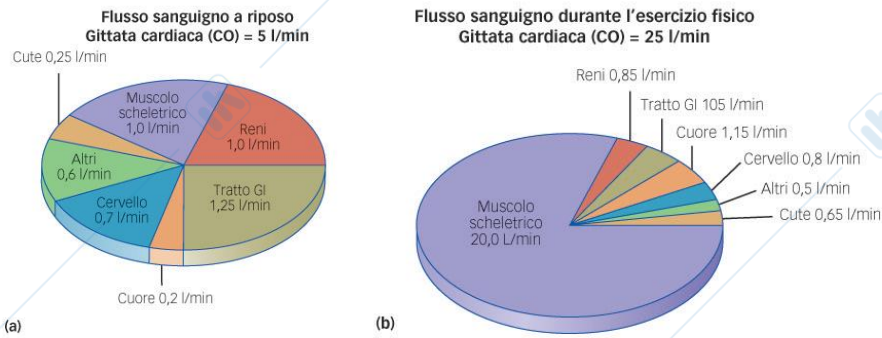


Figura 15.15 La distribuzione del flusso sanguigno nell'apparato a riposo e durante l'esercizio fisico. (a) in condizioni di riposo; (b) durante un esercizio fisico massimale. La gittata cardiaca aumenta di 5 volte, il flusso ai muscoli di 2 volte, al cuore di 6 volte e alla cute di 2,5 volte.

Abbiamo poi i meccanismi di **controllo estrinseci** che mantengono un'adeguata pressione di perfusione, assicurando una giusta pressione arteriosa media. I fattori che regolano il controllo estrinseci sono:

Tabella 15.2 | Controllo estrinseci del raggio delle arteriole

| Fattore estrinseci | Variazione del raggio | Effetti sulla MAP |
|--------------------|---|--|
| Nervi simpatici | Vasocostrizione | Aumento |
| Adrenalina | Dipende dal tipo di recettore, α -adrenergico: vasocostrizione β_2 -adrenergico: vasodilatazione | Aumento (effetto predominante sui recettori α) |
| Vasopressina | Vasocostrizione | Aumento |
| Angiotensina II | Vasocostrizione | Aumento |

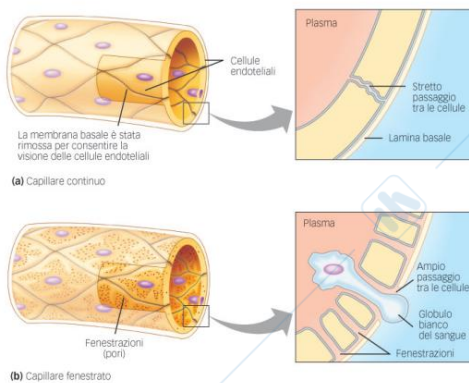


Figura 15.16 Due tipi di capillari. (a) Capillare continuo, caratterizzato da stretti passaggi ripieni di acqua (vie di comunicazione) tra le cellule endoteliali. (b) Capillare fenestrato che presenta dei pori (fenestrazioni) attraverso le cellule endoteliali oltre ai passaggi tra cellule endoteliali. In alcuni capillari fenestrati, i passaggi tra cellule endoteliali sono abbastanza larghi da consentire alle cellule del sangue di passare attraverso di esse.

I **capillari** sono le strutture principali dove avvengono gli scambi di nutrienti e di cataboliti tra il sangue ed i tessuti. I capillari, che sono i vasi sanguigni più piccoli e più numerosi. La parete sottile dei capillari è formata da uno strato di **cellule endoteliali** e da una membrana basale. La parete sottile consente a piccole sostanze di passare rapidamente attraverso la parete del vaso, rendendo efficace lo scambio tra il lume e l'interstizio. Inoltre, quasi tutte le cellule sono poste a meno di 1 mm di distanza da un capillare e i capillari stessi non si presentano

isolati, ma associati in fitte reti che formano i cosiddetti *letti capillari*. Troviamo diversi tipi di capillari: *capillari continui* (le cellule endoteliali sono fra loro ravvicinate, con conseguente riduzione degli spazi tra le cellule,

questi capillari sono altamente permeabili a sostanze di piccole dimensioni; la permeabilità dei capillari continui alle proteine e ad altre grosse molecole è molto bassa, perché queste sostanze non sono in grado di attraversare facilmente la membrana delle cellule endoteliali) e *capillari fenestrati* (le cellule endoteliali presentano pori relativamente larghi che sono particolarmente adatti al passaggio di proteine ed altre sostanze di grandi dimensioni, i capillari fenestrati sono i soli ad essere altamente permeabili non solo a piccole molecole, ma anche a grosse molecole).

Sono due gli scopi di questo fenomeno:

1. Gli scambi tra cellule e sangue
2. Il mantenimento di una normale distribuzione del liquido extracellulare.

I meccanismi di trasporto delle sostanze attraverso le pareti dei capillari differiscono in base alle dimensioni delle molecole. Alcune sostanze, tuttavia, possono passare attraverso le cellule endoteliali mediante sistemi di trasporto mediato.

Poiché le pareti dei capillari sono liberamente permeabili all'acqua ed ai piccoli soluti, il liquido può spostarsi dal sangue all'interstizio, con un **processo di filtrazione**, e, viceversa, dall'interstizio al sangue, secondo un **processo di assorbimento**, in funzione dei gradienti di pressione. La finalità di questo *flusso di massa* è quello di mantenere l'equilibrio tra i due compartimenti extracellulari: il liquido interstiziale ed il plasma. La direzione in cui si muove il liquido, dal plasma all'interstizio o viceversa, dipende dalle **forze di Starling**, che sono

1. Dalla **pressione idrostatica** capillare (P_{CAP}), dovuta alla pressione idrostatica del liquido all'interno del capillare
2. Dalla **pressione idrostatica del liquido interstiziale** (P_{IF})
3. Dalla **pressione osmotica** capillare (π_{CAP}), dovuta alla presenza di soluti non permeabili
4. Dalla **pressione osmotica del liquido interstiziale** (π_{IF}), dovuta anch'essa alla presenza di soluti non permeabili

Pressioni idrostatiche: quando si crea un gradiente di pressione idrostatica attraverso la barriera semipermeabile della parete del capillare, l'acqua tende a muoversi dalla sede dove la pressione idrostatica è maggiore verso quella dove la pressione idrostatica è minore. La pressione idrostatica all'interno del capillare diminuisce lungo il capillare passando dall'estremità arteriolare ($P_{CAP} = 38$ mmHg) a quella venulare ($P_{CAP} = 16$ mmHg). La pressione idrostatica del liquido interstiziale favorisce l'assorbimento. La pressione idrostatica all'esterno del capillare è piuttosto bassa ($P_{IF} = 1$ mmHg) e le sue variazioni sono scarse o nulle.

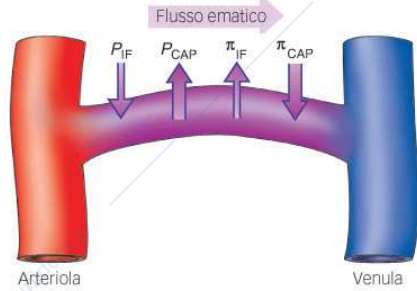
Pressioni osmotiche/oncotica: Quando esiste un gradiente di pressione osmotica attraverso la parete del capillare, l'acqua tende a muoversi dalla sede in cui la pressione osmotica è più bassa verso quella in cui la pressione osmotica è più alta. La pressione osmotica di una soluzione è una misura della concentrazione dei suoi soluti ed aumenta all'aumentare della concentrazione degli stessi. I soluti più piccoli, come il sodio, non contribuiscono al gradiente di pressione osmotica e quindi non influiscono sul movimento dell'acqua fuori o dentro i capillari. È invece la differenza di concentrazione delle proteine tra plasma ed interstizio che influenza notevolmente il movimento dell'acqua, perché crea una differenza di pressione osmotica tra l'interno e l'esterno dei capillari. La pressione osmotica esercitata dalle proteine viene definita **pressione colloidosmotica** o **oncologica**. Nei capillari il gradiente di pressione oncologica tende a far passare l'acqua verso l'interno. La pressione oncologica del plasma è di circa 25 mmHg, mentre quella dell'interstizio è trascurabile (circa 0 mmHg).

Pressione netta di filtrazione: la direzione del movimento dell'acqua attraverso la parete del capillare è determinata dalla *pressione netta di filtrazione* in ogni suo punto. La pressione idrostatica capillare e la pressione osmotica del liquido interstiziale favoriscono il processo di filtrazione, mentre la pressione

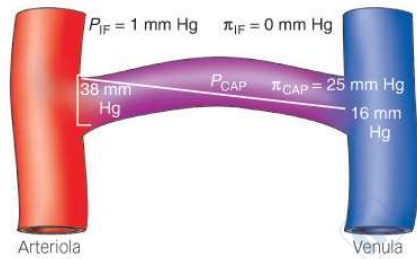
idrostatica del liquido interstiziale e la pressione osmotica capillare determinano assorbimento. La pressione netta di filtrazione (PNF), pertanto, può essere espressa come:

$$PNF = \text{pressione di filtrazione} - \text{pressione di assorbimento} = (P_{CAP} + \pi_{IF}) - (\pi_{CAP} + P_{IF})$$

Quando il **segno** della pressione netta di filtrazione è **positivo**, il gradiente idrostatico è maggiore di quello oncotico e il liquido si dirige verso l'esterno del capillare (**filtrazione**); quando è di **segno negativo**, il gradiente oncotico è maggiore di quello idrostatico e il liquido si dirige verso l'interno (**assorbimento**).



(a)



Estremità arteriolare

| Pressione di filtrazione | Pressione di assorbimento |
|--|--|
| $P_{CAP} = 38 \text{ mmHg}$ $\pi_{IF} = 0 \text{ mmHg}$ 38 mmHg | $\pi_{CAP} = 25 \text{ mmHg}$ $P_{IF} = 1 \text{ mmHg}$ 26 mmHg |
| PNF = Pressione di filtrazione - Pressione di assorbimento | |
| = 38 mmHg - 26 mmHg = 12 mmHg | |

Estremità venulare

| Pressione di filtrazione | Pressione di assorbimento |
|--|--|
| $P_{CAP} = 16 \text{ mmHg}$ $\pi_{IF} = 0 \text{ mmHg}$ 16 mmHg | $\pi_{CAP} = 25 \text{ mmHg}$ $P_{IF} = 1 \text{ mmHg}$ 26 mmHg |
| PNF = Pressione di filtrazione - Pressione di assorbimento | |
| = 16 mmHg - 26 mmHg = -10 mmHg | |

(b)

Nell'esempio riportato, la pressione idrostatica capillare è 38 mmHg al versante arteriolare e 16 mmHg al versante venulare, la pressione idrostatica del liquido interstiziale è 1 mmHg, la pressione osmotica capillare è 25 mmHg e la pressione osmotica del liquido interstiziale è 0 mmHg. Da questi valori possiamo calcolare quanto segue:

Estremità arteriolare: $PNF = (P_{CAP} + \pi_{IF}) - (\pi_{CAP} + P_{IF}) = (38 + 0) - (25 + 1) = 12 \text{ mmHg}$

Estremità venulare: $PNF = (P_{CAP} + \pi_{IF}) - (\pi_{CAP} + P_{IF}) = (16 + 0) - (25 + 1) = -10 \text{ mmHg}$

All'estremità arteriolare, dove la PNF è 12 mmHg, si verificherà pertanto filtrazione, mentre all'estremità venulare, dove la PNF è -10 mmHg, si avrà invece assorbimento.

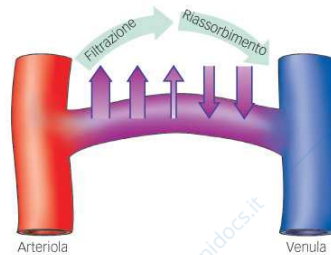


Tabella 15.3 Forze che determinano il movimento dei liquidi attraverso le pareti dei capillari

| Forza | Definizione | Direzione della forza | Valore approssimativo |
|---|---|---|-----------------------|
| Pressione idrostatica capillare, P_{CAP} | La pressione idrostatica esercitata dal liquido all'interno del capillare | Filtrazione | 16-38 mmHg |
| Pressione idrostatica del liquido interstiziale, P_{IF} | La pressione idrostatica esercitata dal liquido fuori dal capillare | Assorbimento | 1 mmHg |
| Pressione oncotica capillare, π_{CAP} | La forza osmotica esercitata dalle proteine plasmatiche | Assorbimento | 25 mmHg |
| Pressione oncotica del liquido interstiziale, π_{IF} | La forza osmotica esercitata dalle proteine del liquido interstiziale | Filtrazione | 0 mmHg |
| Pressione netta di filtrazione, PNF | Differenza tra forze filtranti e forze assorbenti | Se positiva: filtrazione; se negativa: assorbimento | 2 mmHg |

I capillari convergono a formare le **venule**, vasi leggermente più piccoli delle arteriole, la loro parete costituita da un solo strato endoteliale dotato di pori che consentono gli scambi tra sangue e interstizio. Quindi, non sono solo i capillari a svolgere questa funzione, ma anche le venule.

Le venule convergono a formare le **vene**. Le vene più grosse sono le vene cave e qui la pressione sanguigna è significativamente più bassa rispetto a quella nelle arterie. Le vene contengono muscolatura liscia e tessuto connettivo fibroso ed elastico. A differenza di tutti gli altri vasi sanguigni, le **vene sono dotate di valvole unidirezionali** che consentono al sangue di fluire verso il cuore, evitando il reflusso verso organi e tessuti. La funzione delle vene è quella di formare un *serbatoio di volume* (questo sangue può essere spostato nelle arterie quando si creano particolari condizioni di necessità, il sangue viene trasferito alle arterie aumentando il ritorno venoso); quindi, le vene possono adattarsi ad elevati incrementi del volume ematico in risposta a piccoli aumenti della pressione sanguigna.

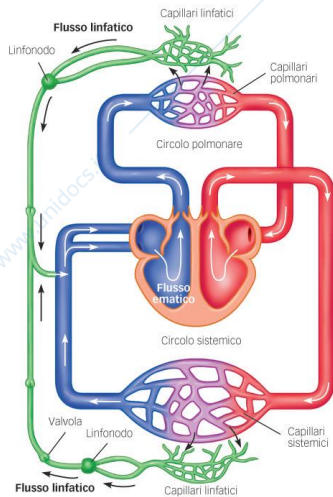


Figura 15.19 Il sistema linfatico. Ricostruzione schematica del percorso del liquido che lascia i capillari sistemici ed entra nei capillari linfatici dei polmoni e dei tessuti sistemici. Questo liquido, detto linfa, scorre lungo i dotti linfatici e i linfonodi fino alle vene del circolo sistemico.

Ogni giorno vengono filtrati circa 3 litri di liquido dai capillari, questo liquido entra nel **sistema linfatico**, una rete di vasi che decorrono in tutto il corpo. Il sistema linfatico è una sorta di "compagno silenzioso" del sistema cardiovascolare, perché anche se il liquido (detto **linfa**) si muove continuamente lungo di esso, spesso non si nota, essendo un liquido trasparente con una leggera colorazione giallastra. Il liquido entra nel sistema linfatico per mezzo di piccoli dotti ciechi detti **capillari linfatici**, le cui pareti hanno grossi pori che consentono il passaggio di acqua, di piccoli soluti e anche di proteine e di grosse particelle. Dai capillari linfatici, la linfa si muove attraverso una serie di dotti sempre più grossi, noti come **vene linfatiche**, fino a raggiungere uno dei due dotti che sboccano nel letto circolatorio vicino alle vene giugulari, il **dotto linfatico destro** e il **dotto toracico**. In questo modo, il liquido filtrato rientra nel sistema cardiocircolatorio. In alcuni punti del sistema linfatico, la linfa passa attraverso strutture dette linfonodi. In essi, tutte le particelle presenti nella linfa sono filtrate e rimosse ad opera di cellule fagocitarie dette macrofagi.

I linfociti ed altre cellule del sistema immunitario che si trovano nei linfonodi ne fanno un'importante sede per le interazioni che sono parte integrante della risposta immunitaria.

In questa sezione saranno esaminati i **quattro fattori che influenzano la pressione venosa centrale** e indirettamente il flusso ematico agli organi: la *pompa muscolare scheletrica*, la *pompa respiratoria*, il *volume ematico* e il *tono venomotorio*.

Pompa muscolare scheletrica: le vene periferiche contengono delle valvole unidirezionali che consentono al sangue di ritornare al cuore evitando il reflusso verso la periferia. Quando i muscoli scheletrici si contraggono, comprimono le vene che decorrono nel tessuto, innalzando la pressione del sangue al loro interno. Questo incremento pressorio forza le valvole venose più distali a chiudersi, evitando che il sangue scorra all'indietro, e le valvole più prossimali ad aprirsi, permettendo così al sangue di progredire verso il cuore. Quando i muscoli si rilasciano e la pressione scende, la riduzione di pressione consente alle valvole distali di aprirsi, così che il sangue possa scorrere all'interno delle vene che precedentemente erano state compresse, e alle valvole prossimali di chiudersi, per evitare che il sangue si allontani dal cuore. Alternando la contrazione al rilassamento, i muscoli agiscono come "pompe" che aiutano la progressione del sangue verso le vene centrali, facendo aumentare la pressione venosa centrale.

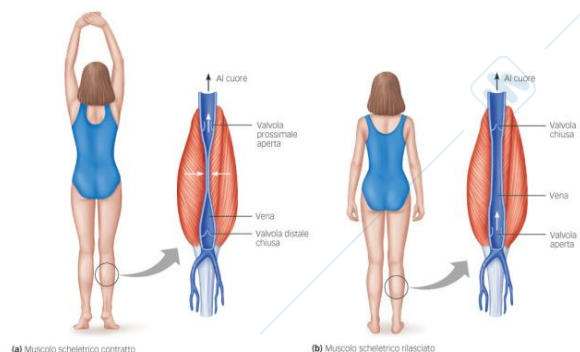


Figura 15.22 La pompa muscolare scheletrica. (a) Quando il muscolo si contrae, preme contro le vene spingendo il sangue verso il cuore (sinistra). (b) Quando il muscolo si rilassa, il reflusso di sangue all'indietro è impedito dalla chiusura delle valvole unidirezionali delle vene.

Pompa respiratoria: anche il movimento respiratorio che si accompagna all'esercizio fisico facilita il ritorno venoso. L'azione del movimento respiratorio sul ritorno venoso prende il nome di *pompa respiratoria*. Quando si inspira, il diaframma si porta verso il basso, la gabbia toracica si espande, si abbassa la pressione nella cavità toracica ed aumenta la pressione nella cavità addominale. Questa azione crea un gradiente di pressione che promuove il movimento del sangue dalle vene addominali alle vene centrali della cavità toracica aumentando quindi la pressione venosa centrale. Durante l'spirazione, al contrario, la pressione toracica aumenta e diminuisce quella addominale. Questo crea un gradiente di pressione che tenderebbe a favorire il movimento all'indietro del sangue, dalle vene centrali a quelle addominali, ma questo reflusso è impedito dalla chiusura delle valvole delle vene addominali. L'aumento della pressione toracica favorisce invece il movimento del sangue dalle vene centrali al cuore, consentendo così l'aumento del volume telediastolico e della gittata cardiaca.

Volume ematico: il volume ematico totale svolge un'importante azione sulla pressione arteriosa media attraverso l'effetto sulla pressione venosa centrale. La relazione tra volume ematico e pressione venosa centrale è semplice: un incremento del volume ematico produce un aumento della pressione venosa, mentre una diminuzione del volume ematico provoca una diminuzione della pressione venosa. Se il volume ematico diminuisce, come accade in caso di emorragia, disidratazione o altre situazioni anomale, la pressione venosa centrale diminuisce, come pure il ritorno venoso e il volume telediastolico. La conseguente caduta della gittata cardiaca induce poi anche una caduta della pressione arteriosa media. Analogamente, un aumento del volume ematico induce gli effetti opposti. In alcune circostanze, l'elevata compliance delle vene, lavora contro l'azione della pompa cardiaca portando a stasi venosa: invece di ritornare al cuore, molto del sangue che è entrato nelle vene vi resta (es. **ipotensione ortostatica**).

Tono venomotorio: La muscolatura liscia della parete delle vene si contrae o si rilassa in risposta agli stimoli provenienti dai nervi autonomi e da alcuni agenti chimici. In particolare, l'attività dei neuroni venocostrittori del sistema nervoso simpatico fa aumentare l'attività contrattile della muscolatura liscia venosa, con un conseguente innalzamento della tensione della parete, detta **tono venomotorio**. L'aumento del tono venomotorio ha due effetti:

1. La costrizione delle vene fa aumentare la pressione del sangue al loro interno; ciò forza il sangue a ritornare al cuore e, pertanto, il volume di eiezione ventricolare sale rapidamente
2. L'aumento della tensione della parete riduce la compliance venosa, producendo un innalzamento della pressione venosa centrale e un incremento del volume di eiezione ventricolare. Si può quindi affermare che un incremento del tono venomotorio promuove un incremento della gittata cardiaca e della pressione arteriosa media.

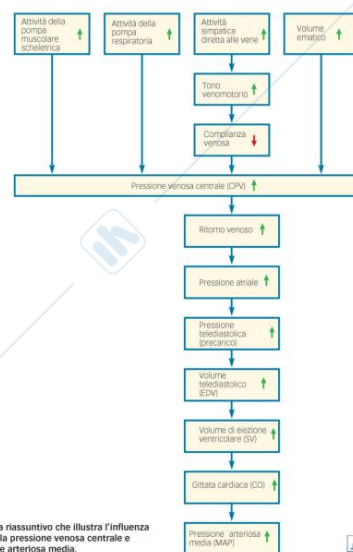
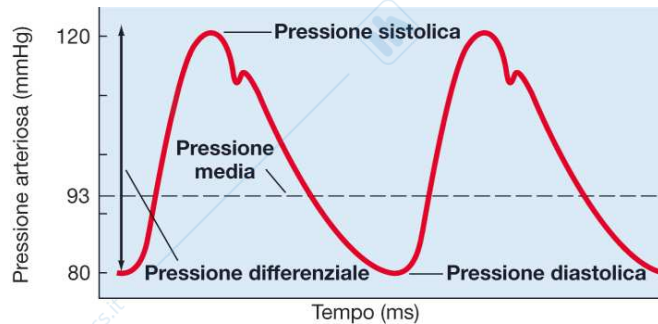


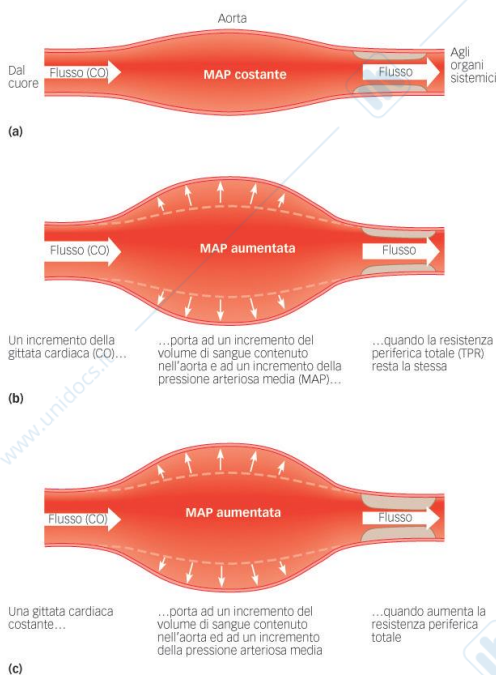
Figura 15.23 Schema riassuntivo che illustra l'influenza dei diversi fattori sulla pressione venosa centrale e quindi sulla pressione arteriosa media.

La **pressione del sangue** rappresenta la forza idrostatica che il sangue esercita sulle pareti dei vasi. La pressione arteriosa normale ha due valori "massima" e "minima", che corrispondono rispettivamente alle fasi di sistole e diastole cardiache. La **pressione arteriosa sistolica** normale è tra 100-140 mmHg e la diastolica tra 60-90 mmHg. La **pressione arteriosa media** è una pressione media che esprime l'andamento medio della pressione arteriosa nell'intervallo di tempo di un ciclo cardiaco. La **pressione di pulsazione** o **pressione arteriosa differenziale** è la differenza tra massima e minima.



La **pressione arteriosa media** dipende da tre fattori:

1. La frequenza cardiaca
2. Il volume di eiezione ventricolare
3. La resistenza periferica totale

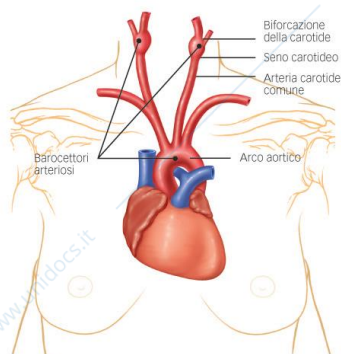


La pressione arteriosa media dovrebbe aumentare in seguito ad un innalzamento della frequenza cardiaca o del volume di eiezione ventricolare (che cuore tendono ad aumentare la gittata cardiaca) o della resistenza periferica totale. È possibile dare una spiegazione intuitiva del perché un aumento della gittata cardiaca o della resistenza periferica totale sia in grado di indurre aumento della MAP. Quando la pressione arteriosa media è stazionaria il sangue entra nell' aorta alla stessa velocità con la quale ne esce e il volume di sangue contenuto non cambia. La pressione arteriosa media dovrebbe cambiare in seguito ad un aumento improvviso della gittata cardiaca. In queste condizioni, il sangue entra nell'aorta più velocemente di quanto non ne esca, e in tal modo il volume di sangue nell'aorta aumenta e il vaso si espande. Questa espansione dilata la parete dell'aorta che, di conseguenza, finisce con l'esercitare sul sangue una forza elastica di segno opposto, e la pressione del sangue aumenta. Quindi, un aumento della frequenza cardiaca o del volume di eiezione

ventricolare induce un aumento della pressione arteriosa media. Se aumenta improvvisamente la resistenza periferica totale, mentre la gittata cardiaca rimane costante, l'aumento della resistenza periferica totale riduce il flusso di sangue in uscita dall'aorta, per cui il sangue entra nell'aorta più in fretta di quanto non ne esca e la pressione arteriosa media aumenta.

Il **controllo della pressione arteriosa media avviene mediante meccanismi di regolazione estrinseci**, vale a dire meccanismi che controllano organi e tessuti sia mediante il sistema nervoso autonomo sia mediante ormoni circolanti. Ritroviamo due tipi di regolazione della MAP, la regolazione a *breve termine* (si attivano in pochi secondi o minuti) e regolazione a *lungo termine* (si attivano in minuti o giorni), ma entrambi questi meccanismi lavorano insieme. Per vedere come la regolazione a breve termine e quella a lungo termine lavorino insieme, consideriamo un esempio. Quando si perde sangue, la diminuzione del volume ematico che ne risulta provoca la caduta della pressione arteriosa, questa caduta della pressione arteriosa generalmente avvia una serie di risposte nervose ed ormonali che, agendo in pochi secondi, riportano il valore della pressione arteriosa alla normalità. La caduta della pressione arteriosa produce una riduzione dell'eliminazione urinaria da parte dei reni, che serve ad aiutare l'organismo a mantenere il volume del sangue mediante la conservazione dell'acqua. Al contrario, quando una persona introduce grosse quantità di liquidi, la pressione arteriosa ed il volume ematico si innalzano oltre il normale. Questo innalzamento della pressione arteriosa avvia alcune risposte nervose ed ormonali che agiscono rapidamente, abbassando i valori della pressione arteriosa per riportarli alla normalità. Contemporaneamente, l'aumento della pressione induce un aumento dell'eliminazione urinaria e i reni possono così liberare l'organismo dall'eccesso di acqua, riportando il volume del sangue alla normalità.

Quando l'organismo è a riposo, i **meccanismi di regolazione estrinseci** lavorano per mantenere la pressione arteriosa media ad un valore costante. Se, per una qualsiasi ragione, la pressione arteriosa scende, le risposte regolatrici si attivano per riportarla ad un livello normale, la pressione arteriosa media è una *variabile regolata* mediante un controllo a *feedback negativo*. In qualsiasi meccanismo in cui è coinvolto un feedback negativo, appositi *sensori* controllano la variabile regolata; i sensori che rilevano la pressione arteriosa media sono detti *barocettori arteriosi*. Il **barocettore** indica i recettori neurosensoriali posti nei vasi sanguigni e nel cuore che rispondono a variazioni di pressione nel sistema cardiovascolare. I barocettori arteriosi sono localizzati in due sedi: nell'*arco aortico*, e nei *seni carotidei* delle *arterie carotidi*, che si trovano nel collo. I barocettori arteriosi rispondono specificamente allo stiramento della parete delle arterie provocato dalle variazioni di pressione. Quando la pressione arteriosa aumenta, le arterie si espandono e la loro parete e le terminazioni sensoriali dei barocettori vengono stirate, inducendo una depolarizzazione dei terminali barocettivi. La depolarizzazione genera dei potenziali d'azione, che vengono condotti al sistema nervoso centrale mediante le fibre afferenti. I barocettori



inviano le informazioni relative alla pressione al sistema nervoso centrale, il quale esercita un controllo sulla funzione cardiovascolare attraverso neuroni vegetativi che proiettano al cuore e ai vasi sanguigni.

Quando la pressione arteriosa aumenta, le arterie si espandono e la loro parete e le terminazioni sensoriali dei barocettori vengono stirate, inducendo una depolarizzazione dei terminali barocettivi. La depolarizzazione genera dei potenziali d'azione, che vengono condotti al sistema nervoso centrale mediante le fibre afferenti. I barocettori

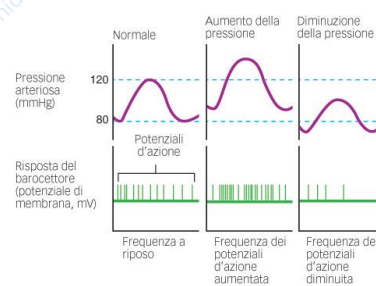


Figura 15.25 Risposta dei barocettori arteriosi alle variazioni della pressione arteriosa. Il tracciato in alto in ciascun riquadro mostra la pressione arteriosa; le linee verticali nei tracciati in basso rappresentano i potenziali d'azione registrati in un barocettore del seno carotideo.

Il **controllo nervoso della pressione arteriosa media si estrinseca principalmente nel bulbo**, nel quale si trovano diverse reti neuronali che includono vari nuclei, i quali nel loro insieme formano il *centro di regolazione cardiovascolare*, che governa diversi aspetti della funzione cardiovascolare. Questo centro è in grado di analizzare vari parametri funzionali del sistema cardiovascolare (come la pressione arteriosa) e decidere se il sistema sta funzionando in maniera corretta. Se non è così, il bulbo istruisce il sistema cardiovascolare a compiere appropriati aggiustamenti. Questo controllo viene attuato tramite segnali che

giungono agli effettori attraverso i nervi del sistema nervoso autonomo. Il centro di regolazione viene raggiunto da informazioni che provengono da diversi tipi di recettori.

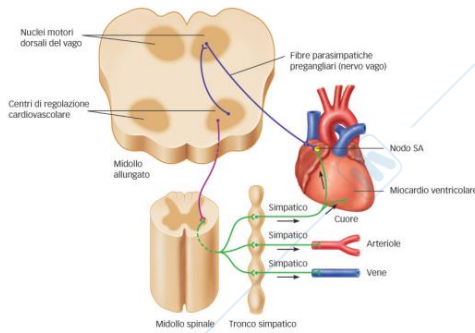


Figura 15.27 Le principali vie nervose coinvolte nel controllo della funzione cardiovascolare. La funzione cardiovascolare è regolata principalmente dal centro di regolazione cardiovascolare del midollo allungato, che agisce sul cuore e sui vasi sanguigni mediante i neuroni simpatici e parasimpatici.

Quasi tutti probabilmente hanno avvertito qualche volta gli effetti delle variazioni di scarica dei barocettori. Quando una persona passa in fretta dalla posizione sdraiata a quella eretta, l'accumulo di sangue nella parte bassa del distretto venoso provoca una caduta della pressione venosa, che a sua volta induce una caduta della pressione arteriosa media. Poiché questa diminuzione della pressione riduce il flusso sanguigno all'encefalo, di frequente molte persone accusano dei capogiri alzandosi in piedi. Nel giro di pochi secondi, tuttavia, il capogiro scompare, perché la pressione ritorna normale. Questo succede perché la caduta della pressione arteriosa viene rilevata dai barocettori arteriosi, i quali, una volta stimolati, sollecitano l'attività simpatica e deprimono quella parasimpatica, causando un aumento della frequenza cardiaca, della contrattilità del miocardio e della resistenza vascolare. Questa successione di eventi costituisce il **riflesso barocettivo**. La variazione di scarica dei barocettori viene trasmessa al centro di regolazione cardiovascolare, il quale, come risposta compensatoria, induce una diminuzione dell'attività del parasimpatico e, contemporaneamente, un aumento dell'attività del simpatico. La maggiore attività delle fibre simpatiche dirette al nodo SA stimola l'insorgenza dei potenziali d'azione in questa struttura e, pertanto, la frequenza cardiaca sale. Dato che le fibre simpatiche sono distribuite anche al miocardio ventricolare, aumenta la contrattilità cardiaca e, di conseguenza, il volume di eiezione ventricolare. Aumenta anche il tono venomotorio, che aumenta ulteriormente il volume di eiezione facendo aumentare il ritorno venoso, e nello stesso tempo aumenta anche il livello di costrizione arteriolare, con conseguente innalzamento della resistenza periferica totale. Tutti questi effetti, cioè gli incrementi della frequenza cardiaca, del volume di eiezione e della resistenza periferica, nel loro insieme tendono ad innalzare la pressione arteriosa media.

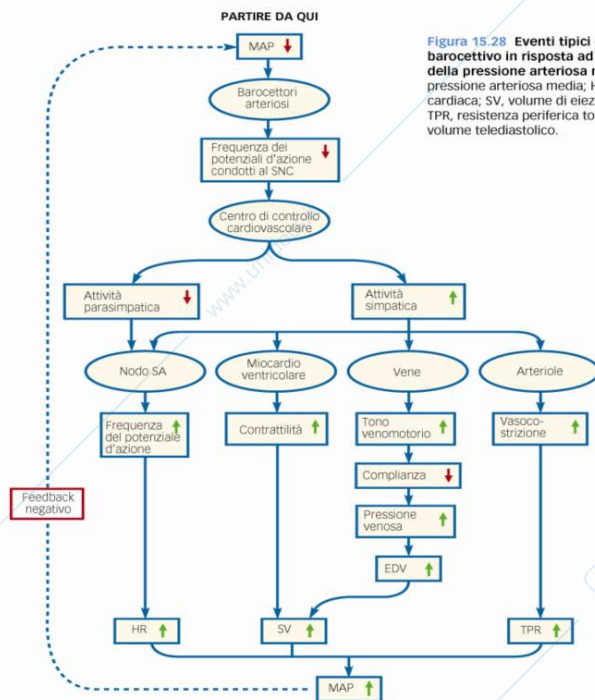
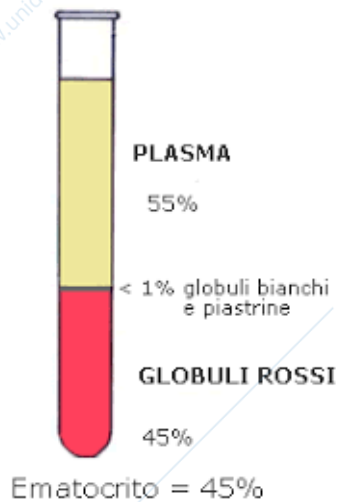


Figura 15.28 Eventi tipici del riflesso barocettivo in risposta ad una caduta della pressione arteriosa media. MAP, pressione arteriosa media; HR, frequenza cardiaca; SV, volume di eiezione ventricolare; TPR, resistenza periferica totale; EDV, volume telediastolico.



Il volume totale di **sangue** in un soggetto adulto sano è di 5,5 litri, costituito dalla **parte corpuscolata** (circa 2,5 litri) e dal **plasma** (circa 3 litri). Nella parte corpuscolata, i costituenti principali sono gli **eritrociti**. La frazione percentuale degli elementi corpuscolati sul volume totale del sangue costituisce l'**ematocrito** (htc).

Descriveremo adesso in dettaglio i componenti del sangue, iniziando dal plasma, per poi analizzare gli eritrociti, i leucociti e infine le piastrine.

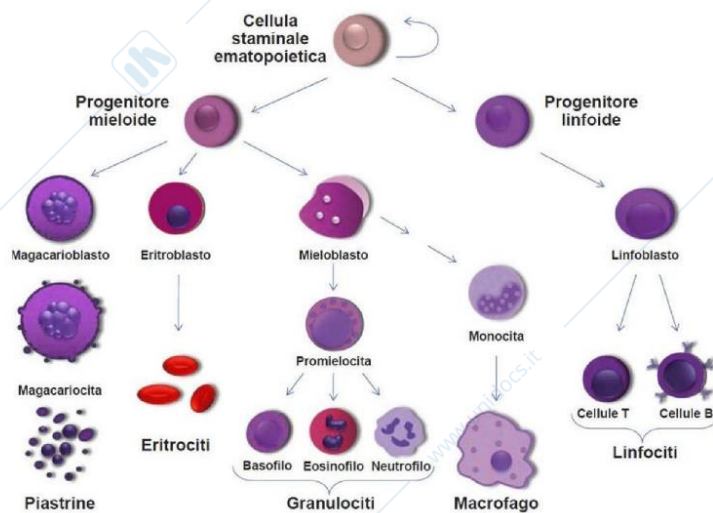
Il **plasma** è una soluzione acquosa nella quale si trova disciolta una grande quantità di soluti. Questi soluti comprendono proteine, piccoli nutrienti. Le proteine plasmatiche sono suddivise in tre gruppi principali: *albumine*, *globuline* e *fibrinogeno*. Le albumine, che sono sintetizzate dal fegato, sono le proteine più abbondanti nel plasma e contribuiscono quindi a generarne la pressione oncotica. Le globuline formano un vasto gruppo di proteine di

vario tipo che trasportano lipidi, ormoni steroidei ed altre sostanze nel sangue; svolgono un ruolo critico per la coagulazione e sono importanti per difendere l'organismo da sostanze estranee e da microrganismi. Il fibrinogeno, sintetizzato anch'esso dal fegato, è la sostanza chiave per il processo coagulativo.

| Componente | Quantità per microlitro (mm ³) | Diametro (µm) | Caratteristiche anatomiche | Funzione primaria |
|-------------------|--|---------------|---|--|
| Eritrociti | 5.000.000 | 7-8 | Senza nucleo e organelli; dischi biconcavi | Trasporto di O ₂ e CO ₂ |
| Leucociti | 4000-10.000 | | | Funzione di difesa contro i patogeni |
| Neutrofilii | 3000-7000 | 10-14 | Nucleo multilobato; granuli con affinità ai coloranti blu e rossi | Fagocitosi di materiale estraneo |
| Eosinofili | 100-400 | 10-14 | Nucleo bilobato; granuli con affinità ai coloranti rossi | Distruzione di parassiti |
| Basofili | 20-50 | 10-12 | Nucleo multilobato; granuli con affinità ai coloranti blu | Secernono mediatori chimici durante l'infiammazione e le reazioni allergiche |
| Monociti | 100-700 | 14-24 | Grosso nucleo reniforme; assenza di granuli | Fagocitosi; maturano in macrofagi nei tessuti |
| Linfociti | 1500-3000 | 5-17 | Grosso nucleo sferico; poco citoplasma; assenza di granuli | Cellule B - secernono anticorpi Cellule T - secernono citochine che supportano la risposta immunitaria di altre cellule; secernono fattori che distruggono cellule infettate o cellule tumorali |
| Piastrine | 250.000 | 2-4 | Frammenti citoplasmatici; presenza di granuli | Emostasi |

Gli **eritrociti** (o **globuli rossi**) sono gli elementi più abbondanti del sangue, sono **privi di nucleo**, mitocondri ed altri organuli citoplasmatici, come i ribosomi. Gli eritrociti hanno la forma di un disco, con un diametro di circa 7 µm ed uno spessore di 2 µm. Sono spesso descritti come dischi **biconcavi**. Questa forma è dovuta ad una proteina la *spettrina*, la cui natura fibrosa consente la formazione di una trama che si lega alla membrana plasmatica. Questa rete di spettina conferisce agli eritrociti la flessibilità necessaria a viaggiare, deformandosi, attraverso capillari che hanno spesso un diametro più piccolo di quello degli eritrociti stessi. Grazie alla flessibilità e alla forma biconcava, gli eritrociti sono dotati di un'ampia superficie, particolarmente vantaggiosa per gli scambi gassosi. Inoltre, trasportano ossigeno dai polmoni alle cellule e, in senso opposto, anidride carbonica dalle cellule ai polmoni. La loro capacità di veicolare questi gas respiratori è notevole, perché contengono nel loro citoplasma un'elevata quantità di due proteine: l'emoglobina e l'anidrasi carbonica. Mentre l'**emoglobina** (proteina più abbondante negli eritrociti) è coinvolta nel trasporto sia dell'ossigeno che dell'anidride carbonica, l'**anidrasi carbonica** è essenziale solo per il trasporto dell'anidride carbonica. Una volta che gli eritrociti sono stati liberati nel torrente circolatorio, vi rimangono per circa 120 giorni. Quotidianamente si ha una regolare produzione di eritrociti, il midollo osseo è la sede di questa

straordinaria produzione, che avviene attraverso il **processo di eritropoiesi**; è poi essenzialmente la milza a rimuovere dalla circolazione gli eritrociti più vecchi, mediante il **processo dell'emocateresi**. Lo sviluppo di ciascun tipo di cellula del sangue dipende da citochine note come *fattori di crescita emopoietici*. Il fattore che stimola la produzione degli eritrociti è l'**eritropoietina**, mentre quelli che stimolano la produzione dei leucociti includono **fattori stimolanti le colonie e interleuchine**.



La milza contiene una riserva di cellule ematiche e rimuove dalla circolazione gli eritrociti invecchiati. L'emoglobina viene anch'essa catabolizzata e, dopo la rimozione dell'atomo di ferro, l'eme viene trasformato in **bilirubina**. Raggiunto il fegato, la bilirubina viene ulteriormente modificata e i prodotti della sua degradazione vengono secreti attraverso la bile nel duodeno e quindi escreti con le feci, alle quali danno un colore brunoastro. Altri metaboliti della bilirubina raggiungono il rene, dove vengono eliminati con le urine. Il ferro che si libera dall'emoglobina viene riciclato. Esso viene dapprima trasportato nel sangue legato alla *transferrina*, una proteina plasmatica. Questa proteina lega il ferro proveniente dal tratto gastrointestinale oppure dalla milza e lo trasporta nel midollo osseo perché venga utilizzato per la produzione degli eritrociti. Esistono poi dei depositi di ferro, uno a livello epatico, dove il ferro viene immagazzinato legato alla *proteina ferritina*, e l'altro, anch'esso mediato dalla ferritina, a livello sia della milza sia delle cellule che tappezzano l'intestino tenue.

I **leucociti** (o globuli bianchi) sono molto meno numerosi, sono nucleati e posseggono tutti gli organuli citoplasmatici, rappresentando così le sole cellule completamente funzionali del sangue. La presenza di leucociti fuori dai vasi sanguigni dipende dalla loro mobilità, che consente loro di passare attraverso i capillari e di migrare nei tessuti. La loro capacità migratoria è importante, perché possono così raggiungere aree infette ed assolvere alla loro funzione di difesa. Esistono cinque tipi di leucociti, ognuno dei quali ha compiti specifici nei processi di difesa. Tre di questi tipi - *i neutrofili, gli eosinofili ed i basofili* - sono detti **granulociti**, perché contengono nel loro citoplasma vescicole contenenti proteine che formano dei granuli citoplasmatici ben evidenti. Gli altri - *monociti e linfociti* - non presentano questi granuli e sono perciò indicati come **agranulociti**.

- I **neutrofili** rappresentano circa il 50-80% di tutti i leucociti e sono capaci di fagocitosi, una delle funzioni di difesa più importanti. Durante questo processo, il neutrofilo ingloba e digerisce microrganismi, cellule anomale e particelle estranee presenti nel sangue e nei tessuti. Durante un episodio infettivo, il loro numero cresce enormemente e questo stato, detto *neutrofilia*.
- All'incirca l'1-4% dei leucociti è rappresentato da **eosinofili**. Sono capaci di fagocitosi, ed il loro compito nelle reazioni di difesa è quello di attaccare parassiti che per le loro dimensioni non possono essere inglobati. La loro strategia di attacco consiste nell'aderire al corpo dell'invasore e scaricargli contro molecole tossiche contenute nei loro granuli citoplasmatici. Le risposte degli eosinofili possono

talvolta essere pericolose, in quanto le molecole tossiche che essi rilasciano possono danneggiare anche i tessuti normali e innescare reazioni allergiche.

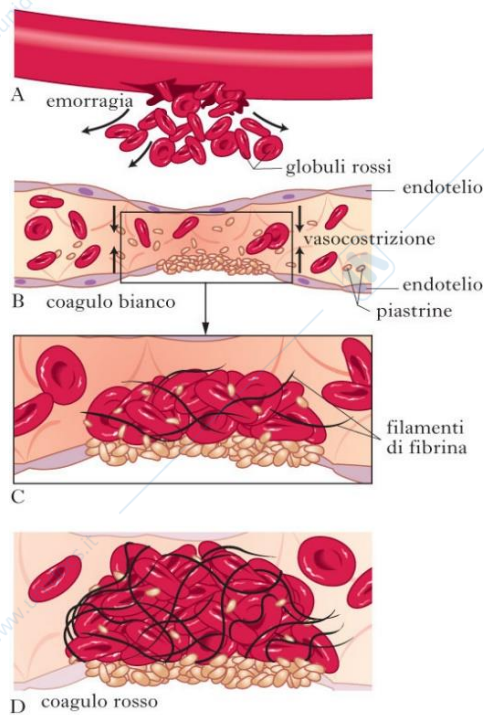
- I **basofili** sono cellule non dotate di attività fagocitaria che operano contro i parassiti di maggiori dimensioni, liberando molecole tossiche contro gli agenti invasori e comportandosi quindi come gli eosinofili. I basofili, liberano anche istamina, eparina ed altri composti che partecipano in maniera significativa alle reazioni allergiche.
- I **monociti** costituiscono circa il 2-8% dei leucociti e svolgono compiti importanti come fagociti. I monociti neoformati restano solo poche ore nel sangue, passando poi nei tessuti, dove si accrescono di 5-10 volte e si trasformano in macrofagi.
- I **linfociti** ammontano a circa il 20-40% di tutti i leucociti. Si conoscono tre tipi di leucociti: i *linfociti B* (cellule B), i *linfociti T* (cellule T) e *cellule natural killer* (NK).

Le **piastrine** sono frammenti di cellule che si originano quando porzioni di grosse cellule del midollo osseo, dette megacariociti, vengono degradate. Sono più piccole degli eritrociti e contengono mitocondri, reticolo endoplasmatico liscio granuli citoplasmatici, ma sono prive di nucleo. Esse sono importanti nell'attivare la sequenza degli eventi che porta alla coagulazione del sangue. I vasi sanguigni vengono frequentemente danneggiati e ciò provoca emorragie interne o esterne. Sebbene il sanguinamento sia generalmente modesto, senza l'insieme dei meccanismi della coagulazione, che costituisce l'**emostasi**, anche un taglio superficiale potrebbe far sanguinare fino alla morte per dissanguamento. Il processo dell'emostasi avviene in tre fasi: spasmo vascolare, formazione di un tappo di piastrine e formazione di un coagulo o **trombo**.

Quando un vaso sanguigno viene danneggiato, meccanismi intrinseci generano una costrizione della muscolatura liscia detta **spasmo vascolare**, che ha lo scopo di far aumentare la resistenza al flusso ematico. Il danno tende anche ad attivare il sistema nervoso simpatico, che provoca un'ulteriore vasocostrizione. Con una minore quantità di sangue che fluisce nell'area danneggiata, ovviamente la perdita viene ridotta al minimo. Tuttavia, la diminuzione della perdita di per sé non è sufficiente e la perdita di sangue deve essere fermata anche attraverso altri meccanismi.

Le piastrine possiedono dei granuli che contengono varie sostanze che partecipano alla formazione del coagulo e che possono essere secrete nel plasma. Sia la formazione del tappo piastrinico sia quella del successivo coagulo richiedono la presenza di piastrine e di una vasta serie di proteine specifiche del plasma. Nella formazione del tappo piastrinico, la proteina chiave è rappresentata dal **fattore di von Willebrand**. La prima fase della formazione del tappo piastrinico è l'*adesione delle piastrine*, che avviene quando il vaso sanguigno leso espone il tessuto sottostante l'endotelio, detto *tessuto subendoteliale*. Quando il sangue arriva a contatto con il tessuto subendoteliale, il fattore di von Willebrand si lega alle fibre di collagene nel subendotelio, promuovendo il legame delle piastrine al fattore, che così blocca le piastrine in loco. Il contatto con il fattore attiva le piastrine, modificandone il metabolismo e le proprietà di superficie (diventano più "appiccicose") e stimolando la secrezione di alcuni prodotti. Due dei prodotti secreti dalle piastrine attivate - la *serotonina* e l'*adrenalina* - provocano vasocostrizione, che aumenta la resistenza al flusso sanguigno e minimizza la perdita di sangue. Un terzo prodotto che viene secreto dalle piastrine attivate, l'ADP, provoca il fenomeno dell'*aggregazione piastrinica*, che costituisce la seconda fase della formazione del tappo piastrinico. L'ADP stimola delle variazioni morfologiche nelle piastrine che le fanno aderire le une alle altre, formando un corpo unico, favorendo cioè la loro aggregazione. Le piastrine aggregate secernono più ADP che, a sua volta, stimola ancora di più l'aggregazione piastrinica, realizzando quindi un circuito a feedback positivo che aumenta la velocità di formazione del tappo piastrinico. Il tappo piastrinico non si forma sull'endotelio normale, perché le cellule endoteliali sane rilasciano continuamente **prostaciclina** e ossido nitrico, che sono in grado di inibire l'aggregazione delle piastrine.

Un ruolo fondamentale nella formazione del coagulo è svolto da una proteina plasmatica, la **fibrina**, che contribuisce alla coagulazione del sangue formando una maglia gelatinosa che intrappola gli eritrociti e



occlude la lacuna del vaso sanguigno, prevenendo un'ulteriore perdita di sangue. Per questa ragione, i coaguli sono anche detti *coaguli di fibrina*.

La formazione del coagulo di fibrina richiede, infatti, una sequenza di reazioni detta **cascata della coagulazione**. Durante questa cascata, proteine plasmatiche dette **fattori della coagulazione** subiscono una serie di attivazioni proteolitiche che derivano dall'idrolisi di legami peptidici. I fattori della coagulazione funzionano per la maggior parte come enzimi proteolitici che attivano la fase successiva della cascata, benché alcuni servano da cofattori. La fase finale della formazione del coagulo consiste nella conversione di una proteina plasmatica filamentosa, il *fibrinogeno*, nella sua forma attiva, la fibrina. La conversione del fibrinogeno in fibrina è una reazione proteolitica catalizzata dalla **trombina**, la forma attiva di un altro fattore della coagulazione, la protrombina. Una volta formate, le molecole di fibrina aderiscono le une alle altre, formando una rete filamentosa. La rete viene stabilizzata dalla formazione di legami covalenti tra i filamenti, una reazione

catalizzata da un altro fattore della coagulazione, il *fattore XIII*, esso deve essere attivato a XIIIa prima di partecipare alla formazione del coagulo. Fondamentale per la formazione della rete stabile di fibrina è l'attivazione della trombina.

Due vie portano all'attivazione della trombina: una *via intrinseca*, che coinvolge i fattori della coagulazione ed altri prodotti essenziali che sono presenti nel plasma, ed una *via estrinseca*, che coinvolge alcuni fattori della coagulazione presenti nel tessuto danneggiato. La via intrinseca viene innescata quando il fattore XII circolante viene attivato dal contatto con sostanze presenti nel subendotelio, che comprendono collagene e fosfolipidi. L'attivazione del fattore XII avvia una cascata di reazioni che porta all'attivazione del fattore X, all'attivazione della trombina e, infine, alla formazione di fibrina. La via estrinseca si attiva quando il danno tissutale consente al **fattore tissutale** (fattore III) di entrare in contatto con il plasma e di reagire con il fattore VII inattivo per formare un complesso che attiva il fattore VII. Il complesso formato dal fattore VIIa e dal fattore tissutale attiva poi il fattore X, che porta all'attivazione della trombina.

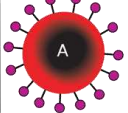
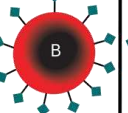
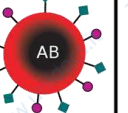
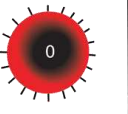






La formazione del coagulo di fibrina è limitata alle immediate vicinanze dell'area danneggiata, perché alcune proteine, che si trovano nel plasma e sulla superficie delle cellule endoteliali, agiscono come **anticoagulanti**, sostanze chimiche che inibiscono la formazione del coagulo o la coagulazione. Durante la fase iniziale della coagulazione, le cellule endoteliali integre **secernono l'inibitore della via del fattore tissutale**, che inibisce la via estrinseca. Inoltre, le cellule endoteliali integre secernono una molecola detta *trombomodulina*, che si lega alla trombina, formando un complesso. I coaguli di fibrina vengono alla fine dissolti dalla **plasmina**, una proteina derivante da una proteina plasmatica, il *plasminogeno*. La plasmina scioglie i coaguli mediante degradazione enzimatica della fibrina. Il plasminogeno è convertito in plasmina dagli attivatori del plasminogeno secreti da diversi tipi cellulari. Un esempio è *l'attivatore tissutale del plasminogeno* (TPA), che viene secreto dalle cellule endoteliali durante la formazione del coagulo. La fibrina attiva il TPA, che successivamente converte il plasminogeno in plasmina.

Il **gruppo sanguigno** è una componente ereditaria e si identifica grazie agli antigeni presenti sulla superficie dei globuli rossi. Nel sangue sono inoltre presenti gli anticorpi contro gli antigeni assenti sui globuli rossi di un individuo.

Secondo il sistema AB0 (ABzero), i gruppi sanguigni sono quattro: **A**, **B**, **AB** oppure **0**:

- Il gruppo A presenta l'antigene A sulla superficie dei globuli rossi e gli anticorpi anti-B nel sangue.
- Il gruppo B presenta l'antigene B sui globuli rossi e gli anticorpi anti-A nel sangue.
- Il gruppo 0 non presenta antigeni ma si caratterizza per la presenza degli anticorpi anti-A e anti-B nel sangue.
- Il gruppo AB infine presenta antigeni A e B sui globuli rossi, ma non ha anticorpi nel sangue.

Ogni gruppo può essere **Rh positivo (Rh+)** o **Rh negativo (Rh-)**, a seconda della presenza o meno dell'antigene Rh D, una proteina.

| | Gruppo A | Gruppo B | Gruppo AB | Gruppo 0 |
|-----------------------|---|---|---|---|
| Tipi di GLOBULI ROSSI |  |  |  |  |
| Anticorpi presenti |  Anti-B |  Anti-A | Nessuno |  Anti-A e Anti-B |
| Antigeni presenti |  A |  B |  A e B | Nessuno |