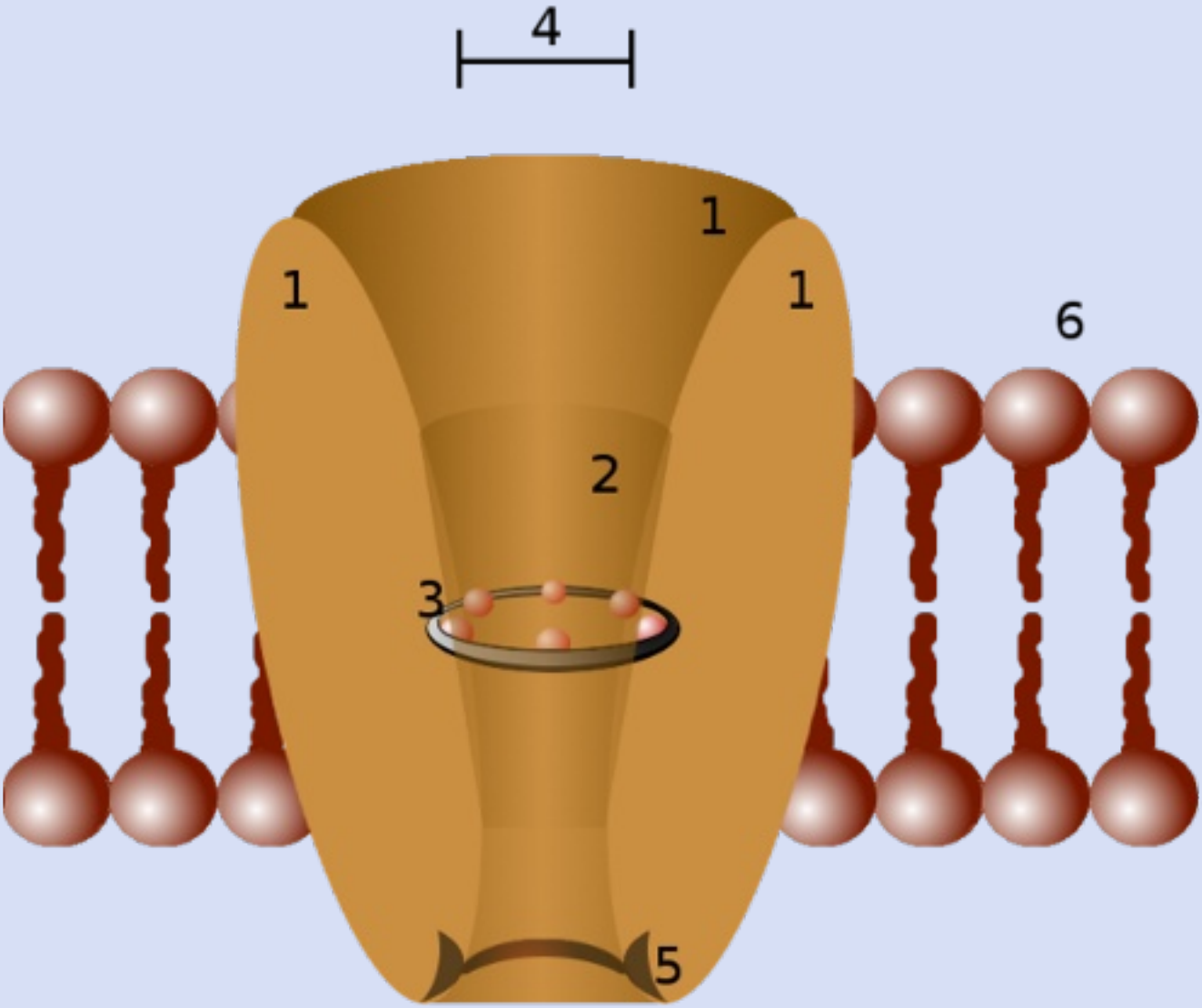
APPUNTI DI BIOFISICA

Giordano Perin

aa 2008/2009



POTENIALE A RIPOSO

TRANSITO DI SOSTANZE ATTRAVERSO LA MEMBRANA: il transito si sostanze attraverso la membrana cellulare è un meccanismo fondamentale per quanto riguarda la funzionalità cellulare: possiamo dire che nel suo complesso la membrana altro non è se non una aggregazione di fosfolipidi la cui disposizione (componente idrofilica verso l'esterno e idrofobica verso l'interno) è dovuta alle relazioni che essa intesse con l'ambiente circostante. La componente apolare della membrana rappresenta di fatto UNA BARRIERA molto significativa e isolante al punto che l'unica forma di passaggio per molecole ioniche risulta essere il CANALE IONICO.
Nel momento in cui due due soluzioni acquose siano separate una dall'altra dalla presenza di una membrana permeabile gli IONI STESSI passano da una parte all'altra della membrana secondo una forza e direzione dipendenti da:

1. Ki = caratteristica della sostanza.
2. Xi = DRIVING FORCE cioè la forza che determina lo spostamento della molecola stessa e che può presentare natura molto diversa.

Concettualmente è molto simile alla legge di Ohm dove la driving force altro non è se non la differenza di potenziale.
La DRIVING FORCE può presentare delle caratteristiche molto diverse da caso a caso; questa può essere:

1. DIFFERENZA DI PRESSIONE dove ovviamente lo spostamento tende a ad annullare la differenza di pressione.

$$Fm = Km\ (P1-P2)$$

2. DIFFERENZA DI CONCENTRAZIONE dove due soluzioni separate da una membrana presentano una concentrazione diversa, una volta rimossa la membrana o nel caso in cui la membrana stessa sia permeabile ai soluti, il sistema si sposterà verso l'equilibrio parificando i livelli di concentrazione.

$$Fd = Kd\ (C1-C2)$$

3. DIFFERENZA DI POTENZIALE dove la driving force è una differenza di potenziale per l'appunto che spinge cariche positive e negative a muoversi verso il polo del campo da cui sono attratte:

$$Fe = Zke\ (V1-V2)$$

Tre leggi concettualmente identiche ma espresse in forma diversa.
Nel caso in cui si abbia a che fare con uno ione, il flusso può dipendere dalla presenza di due forze distinte il cui effetto si integra in una unica risultante: queste due driving forces possono essere quindi UNA DIFFERENZA DI CONCENTRAZIONE e una DIFFERENZA DI POTENZIALE, diverse e simultanee (naturalmente questo non vale per le componenti idrofobiche che non sono soggette a fenomeni di polarizzazione). Nel caso in cui queste due forze siano presenti contemporaneamente possiamo dire che:

IL FLUSSO DI UNO IONE SOGGETTO AD ENTRAMBE QUESTE DRIVING FORCES RISULTA IDENTICO ALLA SOMMA DELLE SINGOLE FORZE CHE GENERANO IL FLUSSO STESSO secondo l'equazione:

$$Fed = kd(C1-C2) + zke(V1-V2)$$

La permeabilità di una membrana risulta quindi differente a seconda che la sostanza sia polare o apolare:

- SOSTANZE APOLARI:

- Il flusso non dipende mai dal gradiente ionico (che per queste sostanze non esiste).
- Il flusso non dipende dalla dimensione della molecola in quanto la natura della membrana ne consente comunque il passaggio.
- Il flusso dipende UNICAMENTE DALLA DIVERSA CONCENTRAZIONE DELLA SOSTANZA FRA LE DUE AREE IN CUI LA MEMBRANA DIVIDE LO SPAZIO.

- SOSTANZE POLARI:
  - Il flusso dipende strettamente dalla presenza di un gradiente che può essere:
    - ionico.
    - Di concentrazione.
  - Il flusso dipende dalla presenza di canali ionici che RISULTA CONDIZIONE ESSENZIALE per permettere tale flusso.
  - Il flusso è molto sensibile alla dimensione della molecola.

Possiamo dire che per una sostanza la permeabilità praticamente è LA POSSIBILITÀ PRATICA DI ATTRAVERSARE LA MEMBRANA PLASMATICA e tale parametro è datto dalla combinazione delle peculiarità della membrana plasmatica stessa e della sostanza presa in considerazione.
IL TRASPORTO TRANSMEMBRANA può avvenire per diverse sostanze in modi molto diversi:

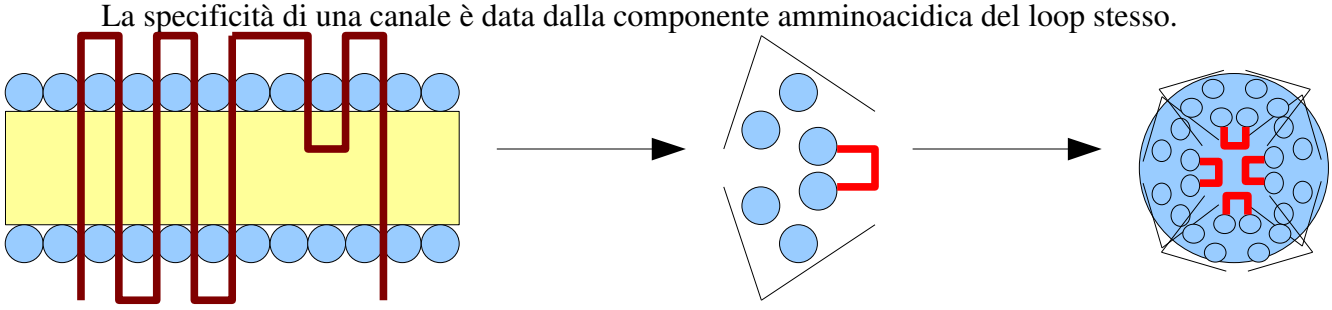
- TRASPORTO IN FORMA LIBERA → diffusione, avviene in particolare:
  - per piccole molecole.
  - Per molecole apolari di varie dimensioni.
- TRASPORTO TRAMITE PROTEINE TRANSMEMBRANA:
  - canali ionici → in particolare per ioni disciolti in soluzione.
  - Trasporto mediato per:
    - diffusione facilitata.
    - Trasporto attivo secondario.
    - Trasporto attivo primario.

Il trasporto MEDIATO DA CANALE IONICO è, come già sottolineato, un tipo di trasporto particolarmente diffuso, in particolare ricordiamo:

1. STRUTTURA del canale ionico:
   1. una singola subunità si presenta come una proteina a sei segmenti transmembrana, in particolare:
      1. 4 di questi segmenti si pongono verso l'esterno.
      2. 2 si pongono medialmente.

      Formando in questo modo una struttura a quarto di circonferenza se vista superioremente.
   2. Il complesso di quattro subunità si unisce formando una unica struttura transmembrana nella quale:
      1. le componenti interne sono POLARI in quanto entrano in contatto con le strutture ioniche cui danno passaggio.
      2. Le componenti esterne sono invece APOLARI in quanto entrano in contatto con la struttura della mambrana plasmatica.
   3. Un piccolo LOOP peptidico si pone alla apertura del canale ionico sul versante extracellulare andando a costituire un FILTRO SELETTIVO al passaggio di molecole attraverso il canale stesso.

   La specificità di una canale è data dalla componente amminoacidica del loop stesso.



2. NATURA DEL CANALE IONICO questo può essere:
    1. PASSIVO sempre aperto.
    2. ATTIVO rispondente cioè a dati stimoli extra od intra cellulari; in particolare può rispondere a parametri quali:
        1. POTENZIALE DI MEMBRANA: normalmente NEGATIVO e viene detto canale potenziale dipendente.
        2. LIGANDO: si tratta di canali ionici che possono essere aperti o chiusi a seconda che entrino o meno in contatto con un ligando; in particolare si distinguono due casi:
            1. LIGANDO PROVENIENTE DALL'ESTERNO come un neurotrasmettitore.
            2. LIGANDO PROVENIENTE DALL'INTERNO DELLA CELLULA, generalmente un secondo messaggero sovente attivato per INDUZIONE DA PARTE DI UN ORMONE.

        La azione quindi di questi composti è in definitiva quella di alterare la permeabilità della membrana.

LE ACQUAPORINE: si tratta di canali ionici particolari in quanto risultano permeabili all'ACQUA; una membrana è in ogni caso permeabile all'acqua, tuttavia la presenza di un canale di questo tipo incrementa notevolmente tale parametro; la loro azione è fondamentale per la regolazione della omeostasi dei LIQUIDI.

1. LOCALIZZAZIONE:
    1. A LIVELLO CELLULARE si possono trovare:
        1. sulla MEMBRANA nella stragrande maggioranza dei casi.
        2. A livello di vescicole interne alla cellula stessa, anche se la funzione non è tuttora molto chiara.
    2. A LIVELLO DEL NOSTRO ORGANISMO:
        1. EPITELIO RENALE dove si possono trovare sia a livello BASALE (sulla membrana basale) che a livello APICALE; la loro esposizione è alla dipendenza della stimolazione per esempio dell'ormone VASOPRESSINA o ADH che agisce sul dotto collettore renale onde stimolare l'assorbimento di ACQUA. Questo tipo di acquaporine possono essere soggetto di diversi tipi di disfunzioni genetiche che, attaccando questa particolare isoforma, si manifestano sempre nel medesimo modo:
            1. MUTAZIONE AQP2 traffiking effect: blocca l'esposizione della molecola.
            2. MUTAZIONE AQP2 misfolding monomer: blocca l'assemblaggio della struttura.
            3. EPITELIO NASALE.
            4. EPITELIO OCULARE.

            Dove si presentano numerose diverse isoforme.
            5. SNC dove sono espresse dagli ASTROCITI, cellule che compongono la BBB (blood brain barrier) mediando tramite esse scambi in entrata e uscita dall'encefalo.
2. ISOFORME: esistono numerose isoforme, possiamo dire che circa la metà di queste risultano PERMEABILI SOLAMENTE ALL'ACQUA, il restante 50% circa consente il passaggio di altre molecole come per esempio il GLICEROLO. Alcune di queste isoforme si trovano unicamene a livello BATTERICO.
3. STRUTTURA: si tratta di nuovo di una struttura polimerica costituita di monomeri a sei segmenti transmembrana, possiamo dire che tali monomeri si associano in numero di 4 e formano una struttura decisamente più complessa rispetto a quella del canale ionico tanto

che presenta ben 4 orifizi di passaggio. I segmenti extracellulari presentano la funzione essenziale di fare da FILTRO all'ingresso altrimenti indiscriminato di molecole attraverso l'acquaporina stessa.

IL POTENZIALE A RIPOSO:

misurando idealmente tramite un tester la differenza di tensione fra l'interno e l'esterno di una cellula possiamo immediatamente rilevare la presenza del cosiddetto POTENZIALE DI MEMBRANA A RIPOSO che generalmente si pone intorno ad un valore di -70mV.

Tale valore è variabile da cellula a cellula ma risulta in ogni caso negativo, registriamo due variazioni significative per questo parametro:

- CELLULE ECCITABILI presentano generalmente un potenziale a riposo minore rispetto alle cellule non eccitabili (cioè più negativo).
- CELLULE con POTENZIALI VICINI ALLO 0 sono generalmente VICINE ALLA MORTE.

Tale potenziale e il suo mantenimento sono garantiti alla cellula dalla presenza di diversi dispositivi di trasporto, dalle pompe ATP dipendenti ai canali ionici; complessivamente possiamo dire che il potenziale di membrana è dato dalla presenza ALL'ESTERNO di molte cariche positive e ALL'INTERNO di un numero minore delle stesse, questo genera inevitabilmente una carica netta negativa all'interno, per questo diciamo che IL POTENZIALE DI MEMBRANA è NEGATIVO.

Gli ioni principalmente coinvolti nella formazione di tale equilibrio sono tre:

- K+ → molto più concentrato nel CITOSOL.
- Na+ → molto più concentrato nell'AMBIENTE ESTERNO.
- Cl- → molto più concentrato nell'AMBIENTE ESTERNO.

IL POTENZIALE DI EQUILIBRIO:

Come già sottolineato la diversa concentrazione di uno ione fra le due parti della membrana è dovuta sia alla PERMEABILITA' DELLA MEMBRANA stessa che alle DRIVING FORCES che sostengono il flusso ionico, in particolare possiamo quantificare per ciascuno ione un:

POTENZIALE DI EQUILIBRIO = $E_i = RT/z_iF \ln [i\ int]/[i\ est]$

si tratta di un potenziale che viene a crearsi nel momento in cui le due FORZE IONICA E CHIMICA per UNO IONE sono in EQUILIBRIO, cioè nel momento in cui il FLUSSO NETTO DEGLI IONI della specie chimica presa in considerazione è PARI A 0. E' importante tenere in considerazione il fatto che tale potenziale risulta DIPENDENTE UNICAMENTE DALLE CONCENTRAZIONI DELLO IONE ALL'INTERNO E ALL'ESTERNO DELLA MEMBRANA e da nessun altro fattore (se non zi che è la valenza dello ione, in questo caso +1 o -1).

POTENZIALE DI MEMBRANA:

naturalmente ogni ione presente dai due lati della membrana, se capace di passare da una parte all'altra della membrana stessa, presenta un proprio POTENZIALE DI EQUILIBRIO calcolabile ovviamente nel momento in cui vi sia massima permeabilità a livello della membrana per quello ione soltanto, naturalmente questo non accade mai in natura e tutti gli ioni che che abbiano possibilità di attraversare la membrana contribuiranno alla formazione del POTENZIALE DI MEMBRANA, risultato appunto di tutte le interazioni ioniche che vengono a crearsi a livello della membrana plasmatica.

In una cellula esistono degli anioni PROTEICI che per motivi di natura sterica (dimensioni) e di natura funzionale (servono dentro la cellula e non fuori) non possono uscire dalla cellula stessa al contrario di altri ioni di dimensioni minori; la presenza di questo fattore porta all'instaurarsi di una condizione di questo tipo:

- INIZIALMENTE → le concentrazioni ioniche all'esterno della membrana e all'interno sono

complessivamente uguali.

- GLI ANIONI presenti all'esterno, che inizialmente controbilanciano le cariche proteiche anioniche interne, sono spinti verso l'interno per gradiente di concentrazione, e in parte fluiscono.
- I CATIONI che erano in perfetto equilibrio fra interno ed esterno, si trovano ora a fluire verso l'interno della cellula in virtù di un gradiente ionico che li attira.

Con il tempo la situazione RAGGIUNGE UN EQUILIBRIO che coincide, naturalmente, con il punto in cui il passaggio NETTO DI CARICHE FRA LE DUE PARTI DELLA MEMBRANA è UGUALE A ZERO.

Assistiamo alla formazione di quello che viene definito EQUILIBRIO DI DONNAN o ELETTRONEUTRALITA', situazione nella quale:

1. LA CONCENTRAZIONE DEGLI IONI DIFFUSIBILI è DIVERSA AI DUE LATI DELLA MEMBRANA: questo è dovuto alla presenza delle cariche anioniche proteiche non diffusibili.
2. LA CONCENTRAZIONE DEGLI IONI DIFFUSIBILI è MAGGIORE NEL VERSANTE DELLA MEMBRANA OVE SI COLLOCANO LE COMPONENTI NON DIFFUSIBILI.

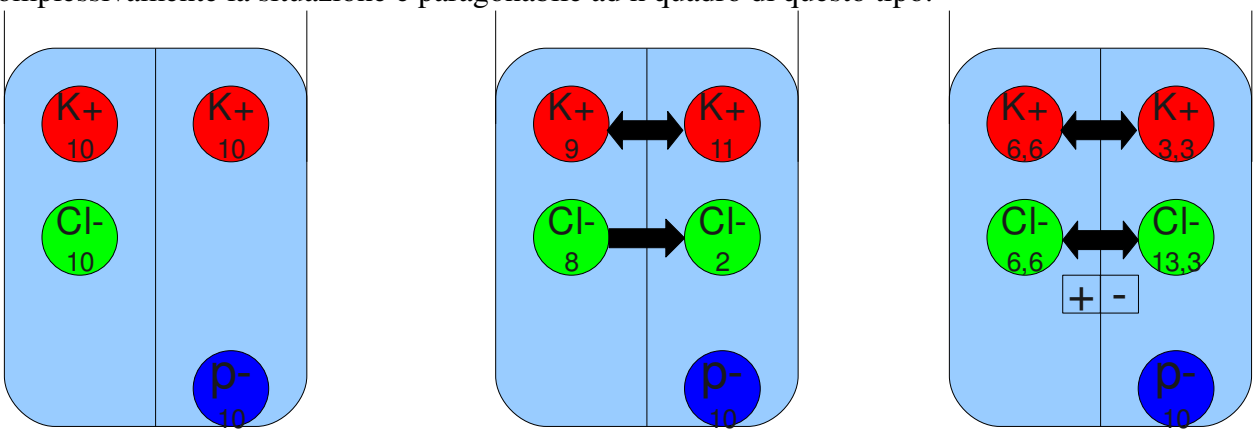
Il tutto riassumibile nella equazione:

$$[K+]1 / [K+]2 = [Cl-]2 / [Cl-]1$$

dove naturalmente 1 indica l'esterno della membrana e 2 l'interno della membrana. La medesima equazione è esprimibile come:

$$[K+]1[Cl-]1= [K+]2[Cl-]2$$

complessivamente la situazione è paragonabile ad n quadro di questo tipo:



Il perché di tali equazioni è comprensibile considerando il fatto che:

- K+ deve essere:
  - più concentrato nella cellula in quanto deve bilanciare la presenza di cariche anioniche proteiche e cariche anioniche Cl- dovute al gradiente di concentrazione.
  - Meno concentrato all'esteno in quanto le cariche anioniche Cl- migrano per gradiente nella cellula. Infatti:

$$[K+]1 = [Cl-]1$$
$$[K+]2 = [Cl-]2 + [Pr-]2$$

  da cui consegue che $[Cl-]2 < [K+]2$.
- Cl- deve essere:
  - più concentrato all'esterno in quanto il gradiente ionico lo sospinge verso l'esterno o meglio ne blocca il flusso di migrazione pro gradiente verso l'interno.

TALE DIFFERENZA DI CONCENTRAZIONE RAGGIUNTO L'EQUILIBRIO è ALLA BASE

DEI MECCANISMI DI FORMAZIONE DELLA PRESSIONE COLLOIDO OSMOTICA che dipende direttamente dalla diversa concentrazione degli ioni tra i due lati della membrana.
Ogni ione presente in una certa concentrazione all'interno e all'esterno della membrana tenderebbe con il suo flusso, se questo fosse incontrollato (massima permeabilità della membrana) a portare il POTENZIALE DI MEMBRANA verso il proprio livello di POTENZIALE DI EQUILIBRIO, quindi:

- Cl- presenta -89mV come potenziale di equilibrio, a livello di una cellula di mammifero il potenziale di membrana è di circa -80mV → LO IONE TENDERA' AD ENTRARE COSI' DA INCREMENTARE IL NUMERO DI CARICHE NEGATIVE ALL'INTERNO ABBASSANDO IL POTENZIALE.
- Na+ presenta +91mV come potenziale di equilibrio, a livello di una cellula di mammifero il potenziale di membrana è di circa -80mV → LO IONE TENDERA' AD ENTRARE COSÌ DA INNALZARE IL POTENZIALE DI MEMBRANA INCREMENTANDO IL NUMERO DI CARICHE POSITIVE ALL'INTERNO.
- K+ presenta -90 come potenziale di equilibrio, a livello di una cellula di mammifero il potenziale di membrana è di circa -80mV → LO IONE TENDERA' AD USCIRE così da abbassare il numero di cariche positive all'interno diminuendo il potenziale di membrana.

CELLULE ECCITABILI: la equazione di nernst vale per ogni ione presente e che presenti carattere di diffusibilità.
POMPE DI MEMBRANA: presentano funzione uguale ed opposta rispetto ai canali ionici, possiamo dire che complessivamente si occupano del trasporto di ioni contro gradiente con consumo di ATP; la più comune è sicuramente la SODIO POTASSIO ATP ASI: si tratta di una pompa che genera un flusso ionico netto che porta cariche positive verso l'esterno della cellula:

- porta FUORI tre ioni SODIO.
- porta DENTRO due ioni POTASSIO.

grazie alla presenza di questo e di numerosi altri sistemi attivi e passivi possiamo dire che nelle diverse cellule di organismi diversi la distribuzione delle cariche resta la medesima pur essendo diversi i valori assoluti associati.
EQUAZIONE DI GOLDMAN HODKING KATZ: si tratta di una equazione che consente di stabilire quale sia il potenziale di membrana a livello di una cellula una volta note le concentrazioni dei tre ioni coinvolti nella formazione di tale potenziale: CLORO, POTASSIO E SODIO.

$$Vm = \frac{RT}{F} \ln \frac{[K+]ePk + [Na]ePNa + [Cl-]iPCl}{[K+]iPk + [Na]iPNa + [Cl-]ePCl}$$

dove:
RT è il prodotto di due costanti.
F è la valenza ionica, quindi +1 o -1.
P è il coefficiente di permeabilità della membrana allo ione specifico; tale parametro è stato quantificato praticamene grazie all'utilizzo di ioni marcati.
Con le lettere “e” ed “i” si indicano rispettivamente la parte esterna e la parte interna della membrana.
si tratta di una EQUAZIONE TORICA i cui risultati si discostano tuttavia dalla realtà in modo minimo, le condizioni ideali previste infatti da tale equazione sarebbero:

- presenza di una membrana perfettamente omogenea.
- presenza di un campo elettrico stabile.

è in ogni caso utile tenere presente il fatto che più è elevata la permeabilità della membrana per uno ione, più il potenziale di membrana risulterà ad esso vicino.
NEI NEURONI la permeabilità della membrana presenta un rapporto di questo tipo:

$$P_{K^+} : P_{Na^+} : P_{Cl^-} = 1 : 0{,}04 : 0{,}45$$

quindi possiamo dire che in una situazione normale:

- IL SODIO:
  - tende ad entrare nella cellula per il gradiente chimico.
  - tende ad uscire dalla cellula per il gradiente ionico.

  complessivamente tende ad entrare in quanto il gradiente chimico prevale, tuttavia la permeabilità della membrana a questo ione è minima.
- IL POTASSIO:
  - tende ad uscire per gradiente chimico.
  - tende ad entrare per gradiente ionico.

  tra le due forze a prevalere è il gradiente chimico che spinge lo ione verso l'esterno.
- IL CLORO:
  - tende ad uscire in virtù del gradiente ionico.
  - tende ad entrare per gradiente chimico.

  in questo caso le due forze finiscono per essere equivalenti, lo ione non presenta quindi uno spostamento netto in caso di incremento della permeabilità.

possiamo dire che complessivamente si riconoscono alcuni casi fondamentali:

- IPERPOLARIZZAZIONE: incremento del numero di cariche negative all'interno della cellula con conseguente abbassamento del potenziale di membrana.
- DEPOLARIZZAZIONE: ingresso di cariche positive nella membrana cellulare con conseguente incremento del potenziale di membrana verso e oltre lo 0.

possiamo applicare la prima legge di Ohm anche ad sistema elettrico cellulare:

$$I = g_i (V_m - E_i)$$

dove gi è la CONDUTTANZA ovvero l'inverso della resistenza (1/R), la conduttanza è quindi una misura della permeabilità della membrana allo ione in questione, possiamo calcolare la corrente generata dal flusso di un singolo ione che risulta quindi uguale al prodotto della permeabilità della membrana stessa e della differenza fra il potenziale di membrana e il potenziale di equilibrio dello ione stesso. quindi PIÙ DIVERSI SONO IL POTENZIALE DI MEMBRANA E IL POTENZIALE DI EQUILIBRIO, PIÙ È ELEVATA LA CORRENTE CHE SI GENERA e MINORE È LA PERMEABILITÀ PER LO IONE.
quindi per i due ioni sodio e potassio ricordiamo che:

$$I_K = (V_m - E_K)\, g_K = [-90-(-102)]\, g_K = 12 g_K$$

$$I_{Na} = (V_m - E_{Na})\, g_{Na} = [-90-(+45)]\, g_{Na} = -135\, g_{Na}$$

ricordiamo inoltre che se la membrana è a riposo il flusso ionico netto è nullo, quindi:

$I_k = I_{na}$ (in quanto la situazione complessiva è di equilibrio) quindi:

$$12 g_K = 135 g_{Na}$$

quindi la conduttanza del potassio risulta essere 11 volte quella del sodio a dimostrazione del fatto che la membrana è molto più permeabile allo ione potassio che allo ione sodio.
per quanto riguarda la struttura di una membrana vera e propria possiamo dire ad influire sulla distribuzione delle cariche e sulla intensità del voltaggio generato dalla corrente elettica ionica sono due fattori:

- I CANALI DI MEMBRANA che sono paragonabili ad una resistenza in quanto consentono il passaggio di cariche.

- LA MEMBRANA STESSA che è paragonabile funzionalmente ad un accumulatore in quanto blocca definitivamente il passaggio di cariche ai due lati della membrana.

quindi in seguito alla creazione di una corrente elettrica dovuta ad una variazione della permeabilità della membrana per uno o più ioni dobbiamo tener presenti entrambi i fattori: se inietto una corrente elettrica in una cellula e la mantengo stabile, vista la presenza di strutture che non consentono la conduzione ma solo l'accumulo delle cariche, la variazione del potenziale di membrana non sarà immediata e completa, ma presenterà un andamento diverso.
IL CURRENT CLAMP è un metodo utile per realizzare l'importanza di tale fenomeno, in particolare:

- inietto una corrente elettrica nella cellula.
- osservo l'andamento dell'incremento del potenziale di membrana.

si scopre che la variazione di potenziale aumenta lentamente per ragginugere il suo apice in un tempo variabile e infine cala gradualmente in seguito al distacco della corrente stessa; tali aumento e decremento graduali sono dovuti alla presenza della componente accumulatrice: se la membrana fosse completamente conducente non si instaurerebbero tali fenomeni.
Possiamo quantificare tale ritardo sia nell'incremento che nel decremento del potenziale tramite due equazioni:

$$\text{Step On: } Vm=V0+(Vf - V0)(1-e^{-t/RmCm})$$
$$\text{Step Off: } Vm=V0+(Vf - V0)(e^{-t/RmCm})$$

dove la componente della membrana gioca un ruolo fondamentale:

- t o tau è la COSTANTE DI TEMPO, si tratta di un indice del livello della composizione della membrana, infatti:

  $$tau = (Rm*Cm)$$

  dove:
  - Rm è la componente resistente della membrana.
  - Cm è la componente accumulatrice.

  numericamente coincide con il TEMPO CHE LA DIFFERENZA DI POTENZIALE IMPIEGA PER RAGGIUNGERE IL 63% DEL LIVELLO MASSIMO in seguito, ovviamente, alla inserzione della corrente elettrica.

R e C sono, come già detto, caratteri di membrana, questo implica un conseguenza fondamentale: SOMMINISTRANDO IL MEDESIMO STIMOLO A CELLULE DIVERSE SI OTTENGONO RISPOSTE DIVERSE.
Altro esempio di come la natura della cellula influenzi in modo molto forte le modalità di propagazione degli stimoli elettrici è sicuramente la TEORIA DEL CAVO: se inserisco una corrente elettrica in un punto della cellula, man mano che mi allontano dallo stesso tale corrente e il suo effetto si sentiranno in misura minore, tale fenomeno è dovuto essenzialmente alla RESISTENZA INTRACELLULARE CHE GLI IONI INCONTRANO NEL LORO PROCESSO DI DIFFUSIONE. Anche in questo caso è possibile valutare tramite l'uso di una equazione il livello di dispersione del fenomeno innescato:

$$\Delta vm=\Delta V0e^{-x/\lambda}$$

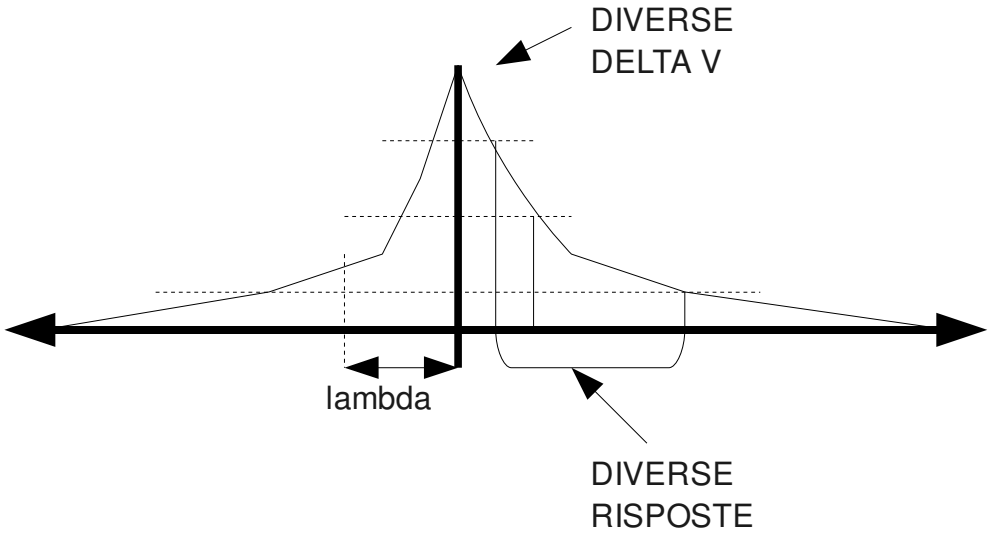
anche in questo caso l'equazione dipende da un paramentro strettamente legato alla natura della cellula in questione: lambda, questa grandezza, detta COSTANTE DI SPAZIO risulta dipendente da due fattori:

$$\lambda=\sqrt{r_m/r_i}$$

dove:

- rm è la resistenza della membrana.
- ri la resistenza intracellulare.

il livello di resistenza intracellulare è molto significativo per quanto riguarda la dispersione ionica intracellulare e quindi per l'intero meccanismo di propagazione degli stimoli elettrici.
numericamente come per TAU anche LAMBDA COINCIDE NUMERICAMENTE CON IL TEMPO IMPIEGATO DALLO STIMOLO ELETTRICO A RAGGIUNGERE IL 63% DELLA SUA MASSIMA DISTANZA DAL PUNTO DI ORIGINE:



IL POTENZIALE D'AZIONE

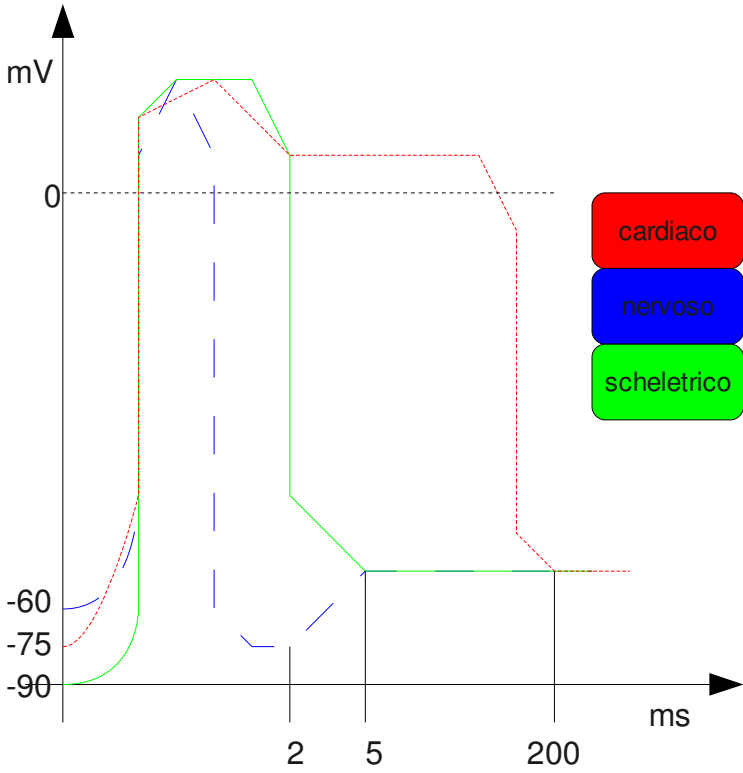
POTENZIALE D'AZIONE: variazione del potenziale di membrana che genera un fenomeno attivo di propagazione; nell'arco di un tempo brevissimo il potenziale di membrana da -70mV si porta a +40 per poi ridiscendere fino anche a -80 -90mV.
DEPOLARIZZAZIONE DELLA MEMBRANA: si tratta, come già sottolineto di una risalita del potenziale di membrana verso valori vicini allo zero e ad esso superiori, l'unico ione capace di creare una variazione del genere è il SODIO il cui potenziale a riposo si aggira intorno ai +50mV.
IL NEURONE è, come noto, una cellula stimolabile, quindi capace di generare un potenziale d'azione, tuttavia le cellule stimolabili a livello del nostro organismo sono numerose, si ricordano sicuramente:

- CELLULE DEL SISTEMA NERVOSO.
- CELLULE DEL MUSCOLO SCHELETRICO.
- CELLULE DEL MUSCOLO CARDIACO.

La cui risposta allo stimolo è decisamente diversa: il concetto è il medesimo, tuttavia la reazione decisamente differente.
Per una qualsiasi cellula stimolabile possiamo riconoscere quelli che vengono definiti VALORI SOGLIA: si tratta di valori voltaici di stimolazione minimi al di sotto dei quali non si ha risposta da parte della cellula stessa; in particolare distinguiamo:

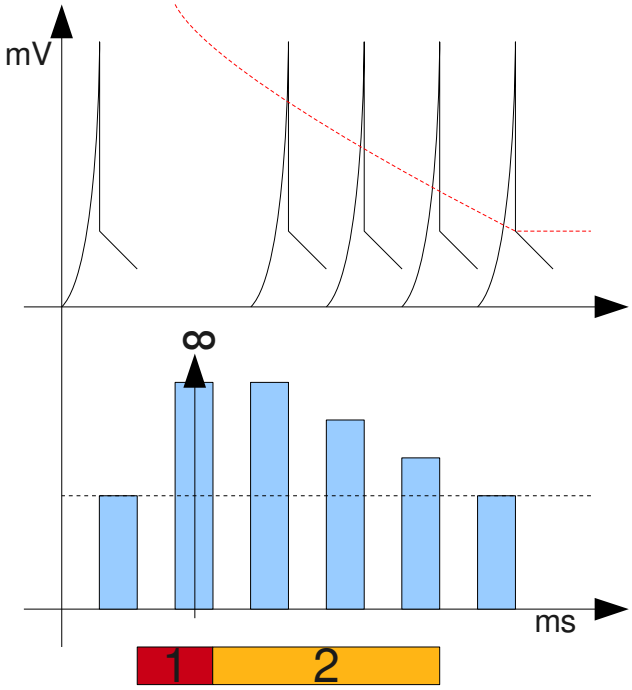
- STIMOLI SOTTOLIMINARI: al di sotto della soglia di risposta.
- STIMOLI LIMINARI: al limite della soglia di risposta.
- STIMOLI SOVRALIMINARI: più elevati della soglia di risposta.

In ogni caso QUALSIASI STIMOLO LIMINARE O SOVRALIMINARE provoca una risposta sempre identica nella cellula stimolabile.



LA REFRATTARIETÀ: in seguito all'invio di uno stimolo elettrico a cui il neurone ha dato risposta si colloca un periodo di tempo, più o meno limitato, nel quale il neurone non risponde in nessun modo, per ottenere una risposta è necessario attendere il termine di questo periodo definito di REFRATTARIETÀ. Andando a stimolare il neurone in modo diverso tramite stimolazioni elettriche più elevate, è possibile OTTENERE UNA RISPOSTA prima del termine del periodo di refrattarietà, in particolare:

- in un primo momento è IMPOSSIBILE anche con uno stimolo infinito, ottenere una risposta dal neurone.
- In un secondo momento risulta invece POSSIBILE, ma è necessario dare al neurone una stimolazione decisamente più elevata secondo un grafico di questo tipo:



definiamo quindi:

- REFRATTARIETÀ ASSOLUTA corrispondente al periodo 1 e data da una impossiblità di risposta.
- REFRATTARIETÀ RELATIVA corrispondente al periodo 2 e caratterizzata da una possibilità di risposta. È importante sottolinare il fatto che comunque la curva in rosso sul grafico superiore raffigura il livello di potenziale fornito dall'esterno e necessario ad ottenere risposta.

Il primo stimolo viene definito generalmente CONDIZIONANTE.

La durata del periodo di refrattarietà, essendo legata alla permeabilità della membrana stessa, è variabile da cellula a cellula ovviamente.

IL VOLTAGE CLAMP: come il current clamp è una pratica sperimentale, funziona però in modo opposto possiamo dire: in questo caso viene generata la differenza di potenziale per visualizzare la diversa risposta a livello di flusso di corrente; tale tecnica consente di osservare il meccanismo del potenziale di azione, in particolare:

1. depolarizzo la membrana oltre il valore soglia inserendo i due elettrodi necessari allo scopo.
2. Registro la variazione di corrente.

La depolarizzazione non può che essere dovuta all'ingresso di ioni SODIO nella cellula, sono gli unici ioni capaci, nelle condizioni di una cellula di mammifero, di generare un tale effetto, la ripolarizzazione non può che essere dovuta alla uscita di cariche positive dalla cellula, quindi alla uscita degli ioni potassio. Complessivamente possiamo dire il ciclo del potenziale di azione si svolge in questo modo:

1. DEPOLARIZZAZIONE da stimolazione esterna → attivazione dei canali sodio → ingresso del sodio → DEPOLARIZZAZIONE DELLA MEMBRANA.
2. ATTIVAZIONE DEI CANALI POTASSIO VOLTAGGIO DIPENDENTI che è più lenta rispetto alla attivazione di quella dei canali sodio → POLARIZZAZIONE DELLA MEMBRANA → chiusura di canali sodio.
3. CHIUSURA DEI CANALI POTASSIO che avviene con tempistiche più lente → RISTABILIZZAZIONE DELLA CONDIZIONE NORMALE.

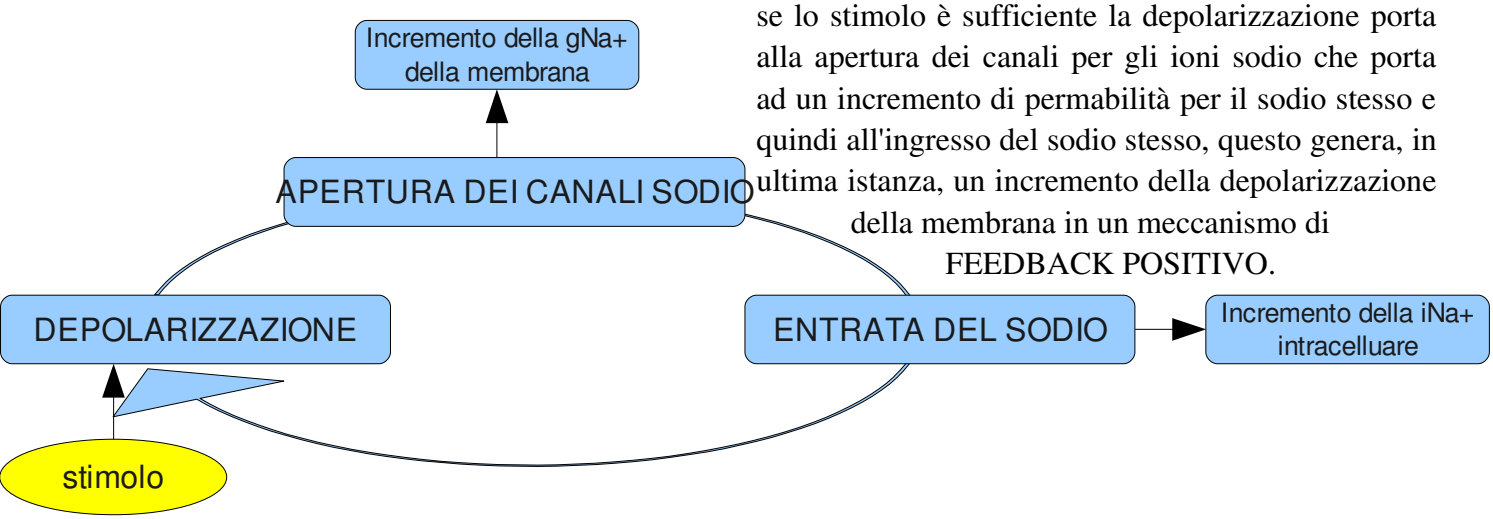
Naturalmente tutti i canali coinvolti nella formazione di tale ciclo sono canali voltaggio dipendenti.

Lo stimolo elettrico di fatto VA A VARIARE LA CONDUTTANZA (permeabilità) DELLA MEMBRANA RISPETTO AD UN DATO IONE, in particolare:

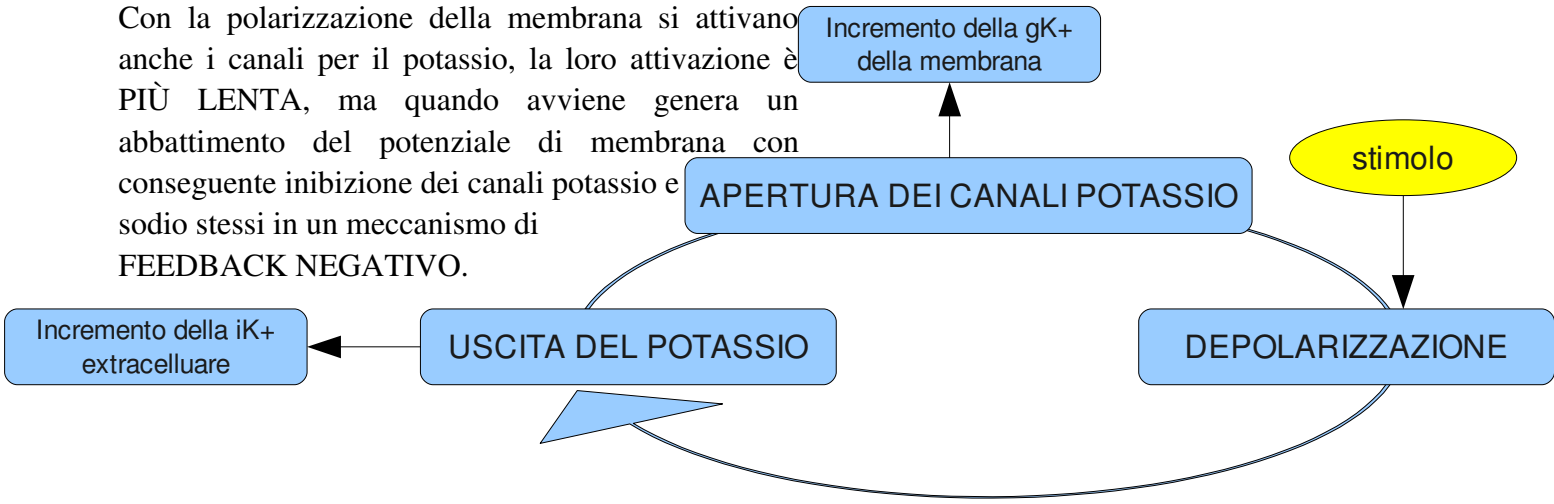
- DEPOLARIZZAZIONE → aumenta la conduttanza per il sodio.
- POLARIZZAZIONE → aumenta la conduttanza per il potassio.

Di fatto i due fenomeni avvicinano il potenziale di membrana al potenziale di equilibrio dei due ioni.
IPERPOLARIZZAZIONE successiva ALLA PROPAGAZIONE DELLO STIMOLO: la membrana resta permeabile agli ioni potassio portando il potenziale di membrana a livelli più bassi rispetto a quelli normali.
La pompa sodio potassio atp asi non è in ogni caso sufficientemente rapida da contribuire al mantenimento dell'equilibrio.
Possiamo riassumere l'intero processo in questo modo:

se lo stimolo è sufficiente la depolarizzazione porta alla apertura dei canali per gli ioni sodio che porta ad un incremento di permabilità per il sodio stesso e quindi all'ingresso del sodio stesso, questo genera, in ultima istanza, un incremento della depolarizzazione della membrana in un meccanismo di FEEDBACK POSITIVO.



Con la polarizzazione della membrana si attivano anche i canali per il potassio, la loro attivazione è PIÙ LENTA, ma quando avviene genera un abbattimento del potenziale di membrana con conseguente inibizione dei canali potassio e sodio stessi in un meccanismo di FEEDBACK NEGATIVO.



Il meccanismo nel suo complesso si autoregola.
La ciclicità di tale fenomeno è garantita dalla struttura dei canali stessi: questi canali presentano una ciclicità così riassumibile:

- I CANALI SODIO:
  - INZIALMENTE risultano chiusi.
  - ARRIVA LO STIMOLO, si assiste a:
    - spostamento del sensore voltaggio da una posizione di obliterazione del canale ad una che ne consente invece l'apertura.
    - Ingresso degli ioni sodio.

    - INATTIVAZIONE: il canale viene chiuso da un meccanismo tale per cui risulta NON ATTIVABILE, tale stato coincide con il periodo della REFRATTARIETÀ ASSOLUTA.
    - CHIUSURA: il canale ritorna alla sua posizione normale inattiva ed è pronto a ricevere un nuovo stimolo.
- I CANALI POTASSIO:
    - INIZIALMENTE: canale chiuso.
    - ARRIVA LO STIMOLO, il sistema dei canali sodio attivato incrementa la depolarizzazione.
    - ATTIVAZIONE DEI CANALI POTASSIO cui consegue:
        - ingresso di ioni potassio.
        - Abbassamento del potenziale di membrana.
        - Chiusura dei canali sodio.
    - INATTIVAZIONE del canale che risulta inattivabile in ogni caso.
    - CHIUSURA DEL CANALE con riprestino delle funzioni originarie.

Capiamo quindi come la REFRATTARIETÀ ASSOLUTA coincida con il momento di inattivazione del canale e come la REFRATTARIETÀ RELATIVA coincida con il periodo che si colloca fra la inattivazione e il riprestino delle condizioni di riposo.
LA REFRATTARIETÀ è il fenomeno responsabile della unidirezionalità dell'impulso nervoso: nel momento in cui lo stimolo viene trasmesso ai canali ionici successivi, quelli che inviano tale stimolo risultano inattivi e incapaci, quindi, di ricevere lo stimolo di ritorno.
IL SOMA di un neurone presenta, al contrario della struttura dell'assone, natura normale, non presenta cioè meccanismi di eccitabilità. Il meccanismo di ECCITABILITÀ genera a partire da un'area della cellula detta ENCODER che si colloca alla base dell'assone neuronale: se lo stimolo che arriva all'encoder è abbastanza forte SI ATTIVA LA PROPAGAZIONE DEL SEGNALE. La cellula nervosa viene attivata da segnali diversi che a lei convergono, una volta attivata lo stimolo viene trasmesso.
LA PROPAGAZIONE DEL SEGNALE E LA MIELINA: possiamo dire che la propagazione del segnale elettrico lungo la membrana dell'assone è un fenomento essenziale a garantire la comunicazione intercellulare, la velocità di trasmissione dipende, come intuibile dai meccanismi stessi si trasmissione, da parametri come:

- DIAMETRO CELLULARE: maggiore è il diametro generalmente maggiore è la diffusione del segnale elettrico.
- ISOLAMENTO: cioè la capacità della membrana di accumulare cariche senza disperderle, a questo proposito è fondamentale il ruolo della MIELINA: si tratta di un sistema di isolamento elettrochimico dato dal superavvolgimento citoplasmatico di cellule della glia intorno all'assone neuronale che BLOCCA IL NORMALE MECCANISMO DI PROPAGAZIONE grazie alla natura apolare che lo caratterizza CONSENTENDO LA CREAZIONE DI UN FLUSSO DI CARICHE RAPIDO AL DI SOTTO DELLA MEMBRANA CELLULARE. Lo stimolo nervoso risulta quindi complessivamente saltatorio in quanto si individuano a livello di un neurone mielinico due aree:
    - MIELINA: apolare e isolante.
    - NODI DI RANVIER: zone non isolanti dove la propagazione dello stimolo avviene

tramite la canonica via dei canali ionici.

Nel nostro sistema nervoso tutte le cellule presentano un rivestimento mielinico più o meno spesso; per capire come questo influisca sulla propagazione dello stimolo ricordiamo che:

- FIBRE MIELINICHE di GROSSO DIAMETRO (12-20 micorn) sono sovente di natura motrice somatica e presentano una velocità di conduzione intorno ai 70-100m/s.
- FIBRE MIELINICHE sensitive somatiche di DIAMETRO MINORE (1-12 micron) sono tipicamente sensitive.
- FIBRE AMIELINICHE cioè caratterizzate dalla presenza di un solo strato mielinico, presentano solitamente diametro ristretto (0,2-1 micron) e natura tipicamente afferente per il dolore prolungato.

SOMA NEURONALE: si tratta, come già sottolineato, di un'area normale, l'effetto del segnale sulla membrana risulta proporzionale all'entità del segnale in entrata in quanto non sono presenti canali voltaggio dipendenti; la variazione di corrente a livello del soma viene distribuita normalmente in base alle capacità intrinseche della membrana:

- capacità della membrana, cioè il livello di isolamento.
- resistenza della membrana cioè il livello di permeabilità (canali ionici presenti).

SOMMAZIONE TEMPORALE: si tratta di un fenomeno che viene ad instaurarsi per casi in cui la frequenza del segnale sia inferiore rispetto alla perdita del segnale stesso a livello del soma neuronale, cioè se tau (costante di tempo) è abbastanza grande, il segnale successivo viene percepito prima che il precedente sia smaltito generando dei FENOMENI DI ACCUMULO DEL SEGNALE che se abbastanza forte può dare vita ad un impulso nervoso vero e proprio. Al termine di una serie di stimolazioni in successione a cellule diverse corrisponderanno reazioni diverse:

- tau piccolo = perdita del segnale che si disperde senza accumularsi.
- tau gande = accumulo del segnale che può quindi essere trasmesso.

la costante di spazio presenta la medesima fenomenologia ma in temini spaziali: se il flusso elettrico dentro la cellula si distribuisce troppo poco (lambda piccolo) il segnale può non giungnere all'encoder, nel caso in cui invece il il flusso elettrico si distribuisca abbastanza (lambda grande) lo stimolo potrebbe raggiungere l'encoder e innescare il segnale.

CARATTERI GENERALI DEI POTENZIALI LOCALI cioè dei potenziali espressi a livello del soma e di altre cellule NON STIMOLABILI:

- si trasmettono con decadimento che segue le regole viste per tau e lambda (costanti di tempo e spazio).
- sono graduali: la ampiezza del segnale è proporzionale allo stimolo ricevuto dal neurone, se un neurone riceve uno stimolo da 10 sinapsi avrà una risposta elevata, se riceve stimolo da un neurone solo tale risposta sarà decisamente minore.
- presentano durata simile allo stimolo.
- sono sommabili a livello di:
  - tempo (tau).
  - Spazio (lambda).
- non presentano refrattarietà, possono essere ricevuti senza alcun limite.

IL POTENZIALE DI AZIONE presenta caratteri decisamente diversi, tau e lambda non sono valide vista la presenza di canali ionici inducibili: stimolando il soma di un neurone posso portare il

potenziale di membrana a livelli di depolarizzazione liminali o superori scatenando un potenziale d'azione significativo proprio per la presenza di questi canali.
ATTIVAZIONE DELLO STIMOLO:

- INIZIALMENTE = depolarizzazione data dalla attivazione dei canali sodio.
- QUINDI = ripolarizzazione data da:
  - inattivazione dei canali sodio.
  - attivazione dei canali potassio.

il meccanismo della inattivazione del canale sodio è estremamente importante in quanto di fatto da vita a due fenomeni distinti:

1. refratarietà assoluta.
2. unidirezionalità del segnale.

Carattere generale del POTENZIALE D'AZIONE:

- ampiezza invariabile, una volta innescato non varia mai.
- le fasi sono due:
  - polarizzazione.
  - Depolarizzazione.

  Che per uno stimolo normale non si presentano.
- segue la legge del tutto o nulla.
- presenta fenomeni di REFRATTARIETÀ legati, appunto, alla ciclicità della azione del canale sodio:
  - assoluta.
  - relativa.

possiamo dire che il neurone riceve moltissimi segnali molto diversi che vengono integrati e semplificati nel potenziale di azione; la variabilità del segnale in entrata viene persa nella nascita del segnale di azione stesso che risulta in ogni caso IDENTICO.
IL POTENZIALE DI AZIONE È INVARIABILE e presuppone unicamente l'esistenza di un segnale che lo abbia generato, la frequenza, per la presenza della refrattarietà relativa, del segnale è l'unica cosa che può variare. alcuni neuroni non presentano quest'ultima peculiarità in quanto possono dare fenomeni di ADATTAMENTO che innalzano ulteriormente la soglia di risposta rendendo tale fenomeno impossibile.

CANALI IONICI E CANALOPATIE:

CANALI PASSIVI: sono canali coinvolti nel normale metabolismo cellulare.
CANALI ATTIVI: si aprono in risposta a diversi stimoli; gli stimoli possono essere molto diversi: elettrici, chimici e anche meccanici (sensibili in particolare allo stiramento, importanti nella migrazione cellulare che consente di dare una risposta a stimoli di natura fisica). questi canali si possono distinguere sulla base di tre parametri diversi:

- MECCANISMO DI ATTIVAZIONE:
  - CANALI VOLTAGGIO DIPENDENTI: presentano:
    - sensore voltaggio.
    - elevatissima specificità.
  - CANALI LIGANDO DIPENDENTI:
    - la attività dipende unicamente dalla presenza del ligando, in particolare per quanto concerne i neurotrasmettitori.
    - la selettività non è specifica come per i precedenti in ogni caso si riconoscono:
      - SELETTIVITÀ CATIONICA: canali dotati di tale selettività fanno passare solo cationi; il flusso ionico è sempre legato alle forze precedentemente citate, cioè il gradiente elettrochimico, IN OGNI CASO ESSENDO PIÙ MASSICCIO IL FLUSSO ENTRANTE DI IONI SODIO (in quanto le concentrazioni sono lontane dal potenziale di equilibrio per tale ione) SI ASSISTE A DEPOLARIZZAZIONE DELLA MEMBRANA, quindi ad una ATTIVAZIONE DEL POTENZIALE DI AZIONE. Un tipico attivatore di questo processo è il GLUTAMMATO.
      - SELETTIVITÀ ANIONICA: fanno passare solo anioni; il flusso ionico in questo caso porta all'ingresso di ioni cloro che generano una IPERPOLARIZZAZIONE DELLA MEMBRANA con conseguente inibizione dello stimolo al potenziale di azione. Un tipico attivatore di questo processo è il GABA acido gamma idrossi butirrico.
- SELETTIVITÀ IONICA: le porzioni che delimitano la membrana consentono il passaggio unicamente di dati ioni.
- MECCANISMI DI INATTIVAZIONE:
  - PER CANALI VOLTAGGIO DIPENDENTI: si tratta di un fenomeno per cui IL CANALE RISULTA NON ATTIVO ANCHE SE LO STIMOLO È ANCORA PRESENTE: la membrana è depolarizzata, ma il canale non può essere attivato, deve infatti tornare allo stato di RIPOSO per poter rispondere nuovamente allo stimolo.
  - PER CANALI LIGANDO DIPENDENTI: l'interazione canale ligando se perdura troppo a lungo porta ad una DEATTIVAZIONE DEL MECCANISMO DI TRASMISSIONE, il ligando permane fisicamente legato, ma non da luogo a risposta; per generare una nuova attivazione è necessario che il ligando si separi dal canale.

  la inattivazione indiretta di un canale può essere legata a due distinti fenomeni:
    - voltaggio dipendente, come succede per i canali sodio.
    - ligando dipendente: alcune stimolazioni possono attivare delle vie di trasmissione

intracellulari che portano alla formazione di una relazione ligando-canale intracellulare che BLOCCA IL CANALE (per esempio il calcio). Questo tipo di risposta viene innescato generalmente in presenza di trasmissioni di tipo ormonale.

LO STUDIO DEI CANALI IONICI è una disciplina molto importante soprattutto per quanto concerne determinati tipi di patologie associate per esempio a:

- CANALI VOLTAGGIO DIPENDENTI soprattutto ovviamente per ioni sodio, potassio, cloro e calcio (quest'ultimo soprattutto nelle patologie di natura muscolare).
- CANALI LIGANDO DIPENDENTI: in particolare per GABA, acetilcolina, glutammato e glicina, neurotrasmettitori importantissimi.
- CANALI INTRACELLULARI come la RIANODINA, canale ionico essenziale nel muscolo scheletrico.

Tali malattie presentano dei caratteri pecualiari: spesso si presentano attraverso sintomatologie saltuarie e la loro ereditabilità e spesso di tipo autosomico dominante, ma un fattore essenziale è che IL LORO EFFETTO SI ESTRINSECA NELLO SPECIFICO DISTRETTO CELLULARE NEL QUALE VIENE ESPRESSA LA ISOFORMA MUTATA DI QUELLA TIPOLOGIA DI CANALE IONICO. Le canalopatie sono molto numerose, in particolare ricordiamo sicuramente:

- CANALOPATIE DEL MUSCOLO SCHELETRICO: possono colpire diversi passaggi dalla neurotrasmissione del segnale alla sua propagazione cellulare sul muscolo, in particolare:
  - ALTERAZIONI DELLA TRASMISSIONE NERVOSA come la MIASTENIA, generalmente questo tipo di patologia va a colpire il sistema di RICEZIONE MUSCOLARE DELLA ACETILCOLINA che non viene recepita o viene mal recepita.
  - ALTERAZIONI DELLA ECCITABILITÀ DEL SARCOLEMMA:
    - MIOTONIE, sono diverse sulla base della tipologia di canale che viene colpito; si ricorda in particolare:
      - MIOTONIA del canale SODIO → si esprime in una SOVRASTIMOLAZIONE CELLULARE, il canale sodio, una volta aperto, non si chiude più, e questo genera una serie di scompensi tali da RENDERE DIFFICOLTOSA LA MESSA IN RIPOSO DEL MUSCOLO. Possiamo dire che i canali sodio non percepiscono la RIPOLARIZZAZIONE.
    - PARALISI PERIODICHE si presentano come paralisi muscolari estremamente pericolose che fermano temporaneamente l'azione muscolare.

Una tecnica di studio estremamente importante a riguardo è sicuramente il PATCH CLAMP, inventato negli anni '70 del secolo scorso, questa tecnica prevede l'utilizzo di strumentazioni particolarmente poco invasive per l'integrità cellulare e sono molto utilizzate per lo studio dei canali ionici. Il procedimento prevede l'utilizzo di:

- una PIPETTA dal vertice estremamente fine, nell'ordine dei nanometri, che entra in contatto con la membrana cellulare e presenta natura conducente.
- Un AMPLIFICATORE che consente di misurare le correnti minime che la cellula e tutte le apparecchiature producono.
- Un generatore di pressione negativa estremamente sensibile.

Possiamo dire che sostanzialmente si possono fare due usi di questa tecnologia:

1. INSIDE OUT: si crea un gadiente di pressione negativa sulla pipetta che porta all'assorbimento di un'area minima della membrana che presenti un canale ionico, questo:

   1. risulta perfettamente isolato dall'ambiente esterno.
   2. Risulta perfettamente funzionante in quanto la membrana non è stata alterata in alcun modo.
   3. Risulta facilmente studiabile a livello elettrico in quanto isolato.

   In questo modo viene misurato complessivamente il tracciato della corrente elettrica di un canale ionico specifico e dei suoi livelli e tempi di apertura o chiusura.
2. OUTSIDE OUT: in questo caso la parte della membrana a contatto con la pipetta viene rotta creando di fatto un contatto fra la pipetta e l'intera cellula, in questo modo è possible misurare la intera conformazione ionica della cellula; si registrerà quindi complessivamente un incremento dei flussi relativo allo stimolo ricevuto dal canale, sia che questo sia di natura voltaggio dipendente che di natura ligando dipendente.

Un altro sisitema sperimentale estremamente significativo è quello che sfrutta gli OOCITI DI XENOPHUS LEAVIS per far esprimere a cellule viventi (che in questo caso sono discretamente grandi e facilmente reperibili) proteine e canali ionici tipicamente umani così da poterli studiare, questo è possibile in modi diversi:

- iniettando un CDNA.
- Iniettando un RNA maturo.
- Iniettando la proteina con una sequenza segnale di localizzazione riconoscibile.

Inoltre l'oocita in questione presenta un numero minimo di canali ionici endogeni, aspetto che rende ancora più facile la selezione delle strutture artificialmente inserite nella cellula.

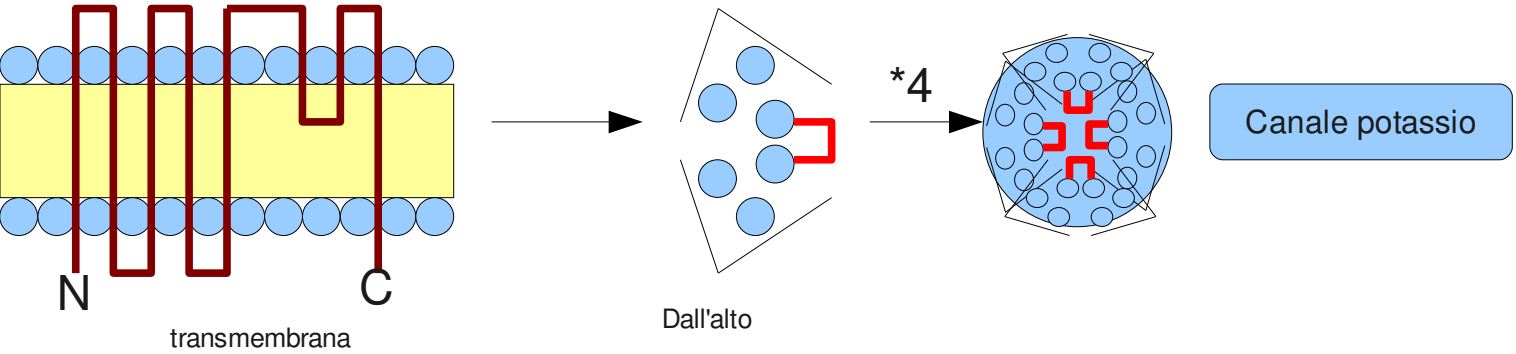
CANALI IONICI VOLTAGGIO DIPENDENTI:

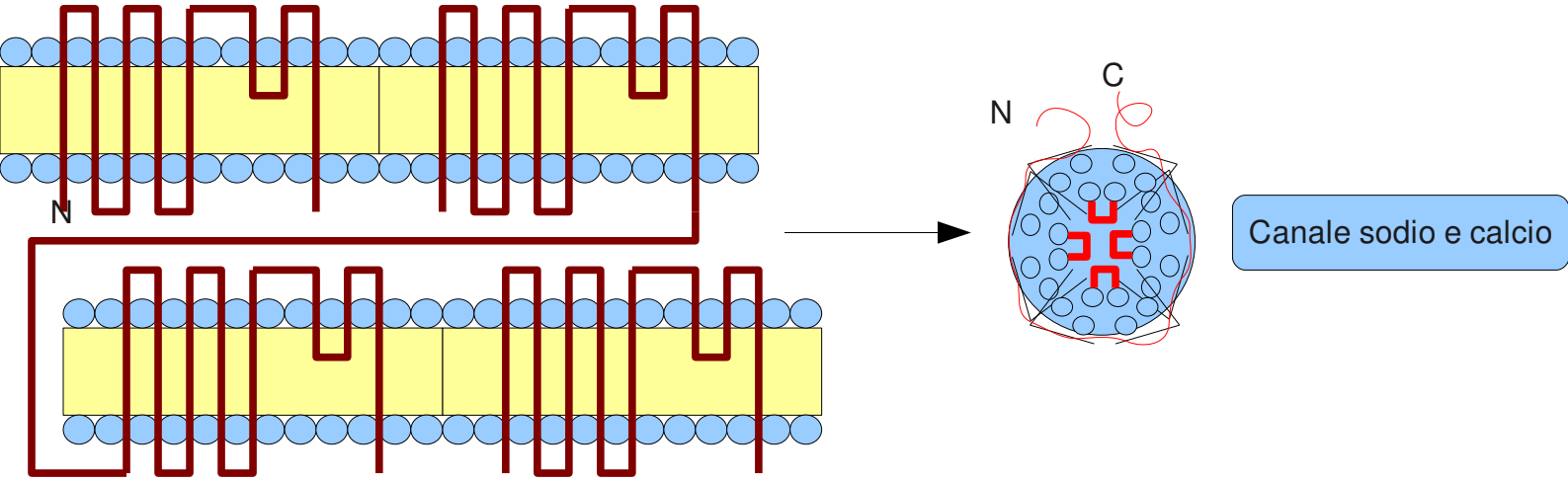
sono canali caratterizzati da:

- apertura in risposta a variazioni del potenziale di membrana.
- Selettività ad una sola specie ionica.
- In seguito alla apertura segue un periodo di inattività (refrattarietà) cui segue una chiusura vera e propria.

STRUTTURA DEI CANALI IONICI VOLTAGGIO DIPENDENTI: possiamo dire che complessivamentela struttura di questi canali è molto poco variabile, presentano più o meno sempre la medesima struttura caratterizzata dalla presenza di quattro parti distinguibili. Complessivamente possiamo riconoscere due grandi tipologie:

1. I CANALI POTASSIO: si tratta di strutture tetrameriche vere e proprie, ciascuno dei quattro monomeri presenta:
   1. 6 segmenti transmembrana.
   2. Un LOOP che si affaccia a livello della apertura extracellulare e rappresenta il filtro di selettività del canale.
   3. Un SENSORE VOLTAGGIO a detto ansa S4 che consente al canale stesso di riconoscere e reagire alle variazioni ioniche di membrana.
2. I CANALI SODIO E CALCIO sono invece caratterizzati dalla presenza di un solo peptide che presenta 4 distinti dominii che coincidono, strutturalmente parlando, con un monomero del canale potassio (presentano cioè 6 segmenti transmembrana, un loop selettivo, un sensore voltaggio S4). La struttura di questi canali si presenta come evolutivamente più recente rispetto a quella dei canali potassio.





I singoli canali presenti a livello del nostro organismo differiscono anche per altri motivi estremamente importanti.

CANALI SODIO VOLTAGGIO DIPENDENTI: i canali sodio voltaggio dipendenti sono caratterizzati dalla presenza, oltre che della struttura di base sopra descritta, di due subunità accessorie, dette beta, la cui funzione è di REGOLARE LA CINETICA DEL CANALE STESSO: il canale, lo dimostra un esperimento eseguito su oociti di Xenophus, funziona anche senza di esse, ma il suo tempo di risposta allo stimolo voltaico è decisamente inferiore. Tali canali sono espressi in diverse isoforme in tutto l'organismo, sono inoltre obiettivo di farmaci di natura molto diversa, ricordiamo:

- FARMACI ANTIEPILETTICI: l'epilessia è una forma di iperstimolazione di dati neuroni, farmaci bloccanti questi canali possono ridurre tale stimolazione e impedire l'insorgenza di attacchi troppo pericolosi.
- FARMACI ANESTETICI: che bloccano le vie di trasmissione del dolore.
- FARMACI ANTIARITMICI: sono farmaci che vanno ad agire a livello del NODO SENOATRIALE cardiaco, il segnatempo del cuore, limitando e regolando l'insorgenza dello stimolo che potrebbe in casi patologici divenire ARITMICO.

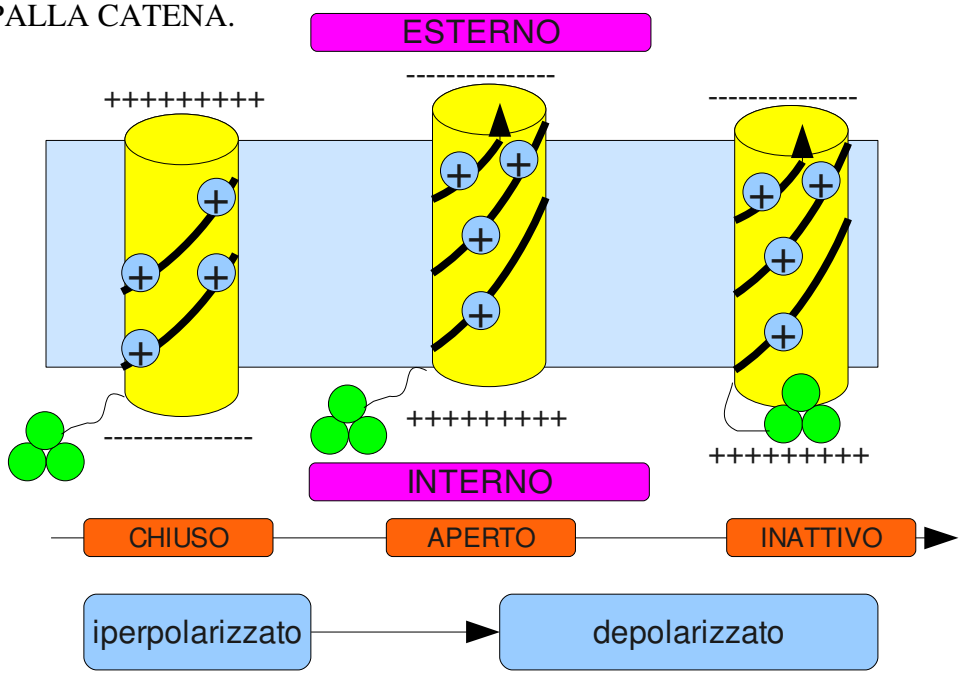
Questi canali presentano, come accennato in precedenza, dei mecanismi di ATTIVAZIONE e INATTIVAZIONE oltre che di chiusura, in particolare ricordiamo:

- ATTIVAZIONE: avviene grazie alla presenza di un SENSORE VOLTAGGIO, si tratta di una parte ad alfa elica della proteina canale che presenta delle cariche positive nette, questa:
  - A POTENZIALE DI RIPOSO si trova rivolta sul citosol, attratta dalle cariche negative nette presenti.

- CON LA DEPOLARIZZAZIONE DELLA MEMBRANA tale segmento si sposta verso l'esterno della cella cellula rendendo il canale ATTIVO.

Trattandosi di un segmento ad alfa elica questo possiamo dire che SLITTA lungo la struttura proteica con un movimento detto si SLIDING HELIX.

- INATTIVAZIONE: il meccanismo di inattivazione prevede l'intervento di una componente peptidica che si comporta in questo modo:
  - durante il periodo di attivazione tali peptidi si collocano a livello citosolico dove sono legati tramite una struttura a corda al canale stesso.
  - Una volta penetrati gli ioni nella cellula tali peptidi si spostano verso l'apertura del canale OBLITERANDOLO e bloccando il flusso di ioni secondo un meccanismo detto PALLA CATENA.



IL FILTRO DI SELETTIVITÀ sappiamo è dipendete dalla composizione ammionacidica del loop che lo costituisce.

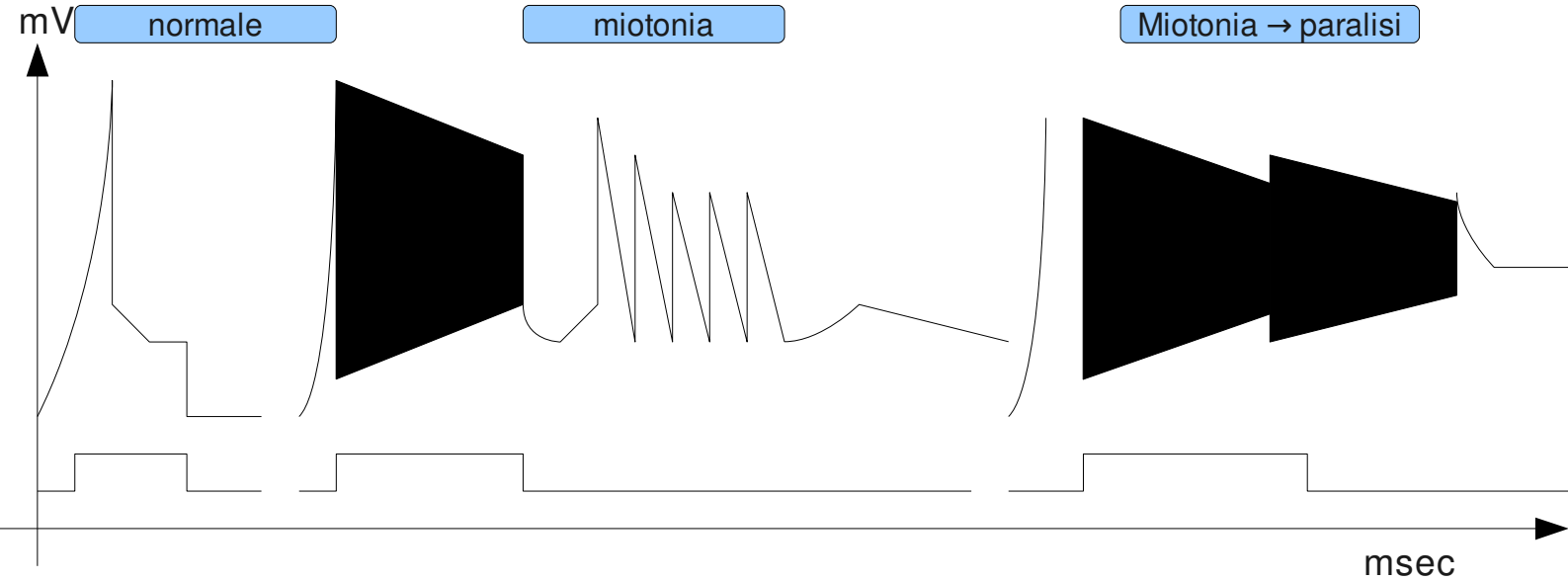
AGENTI BLOCCANTI I CANALI SODIO ne ricordiamo due:

- TETRODOTOSSINA O TTX: si tratta di un bloccante prodotto dalla femmina del pesce palla durante un dato periodo del ciclo riproduttivo, estremamente pericolosa va a BLOCCARE IL CANALE DEL SODIO a livello del LOOP che si colloca sul versante citosolico dello stesso. A livello sperimentale è stato essenziale studiare le relazioni che intesse con il canale stesso.
- ANESTETICI LOCALI: gli anestetici locali agiscono all'interno del canale stesso, perchè possano agire quindi, IL CANALE DEVE ESSERE APERTO e il neurone quindi stimolato; possiamo dire che lasciano attivare il canale e filtrare degli ioni per poi occluderlo completamente iinserendosi al suo interno. Naturalmente la funzionalità di questi composti è direttamente proporzionale alla loro concentrazione.

CANALOPATIE DEI CANALI SODIO VOLTAGGIO DIPENDENTI: sono canalopatie rare fortunatamente, si ricorda che in ogni caso sono estremamente numerose e possono colpire una enorme quantità di punti diversi della stuttura del canale stesso.

1. CANALOPATIE DEL MUSCOLO SCHELETRICO: si tratta di MIOTONIE e di PARALISI PERIODICHE della muscolatura scheletrica, si tratta di patologie strettamente legate tra loro a livello di fenomenologia elettrochimica, in particolare ricordiamo:
    1. MIOTONIA:
        1. miotonia congenita.
        2. Miotonia aggravata da ione potassio.
    2. PARALISI PERIODICHE:
        1. sindrome di andersen Tawil.
        2. Paralisi periodica ipocalemica da canali sodio e calcio.
    3. PATOLOGIE MISTE:
        1. paralisi periodica ipocalemica da canale sodio.
        2. Paramiotonia congenita.

    Tali patologie sono correlate in modo molto stretto tra loro, in particolare ricordiamo tre casi possibili per quanto concerne la stimolazione del muscolo scheletrico:
        1. NORMALITÀ: il muscolo risulta stimolato in modo normale e risponde in modo normale.
        2. MIOTONIA: il muscolo risulta incapace di portare a termine lo stimolo che viene protratto nel tempo e diviene incontrollabile: questo fenomeno è dovuto alla presenza di una insensibilità momentanea del canale sodio agli stimoli alla terminazione del segnale.
        3. MIOTONIA ASSOCIATA A PARALISI: si tratta di un fenomeno che viene invece ad instaurarsi nel momento in cui lo stimolo si protrae a tal punto da rendere impossibile la contrazione: i canali sodio si desensibilizzano allo stimolo troppo prolungato rendendo impossibile qualsiasi forma di risposta.



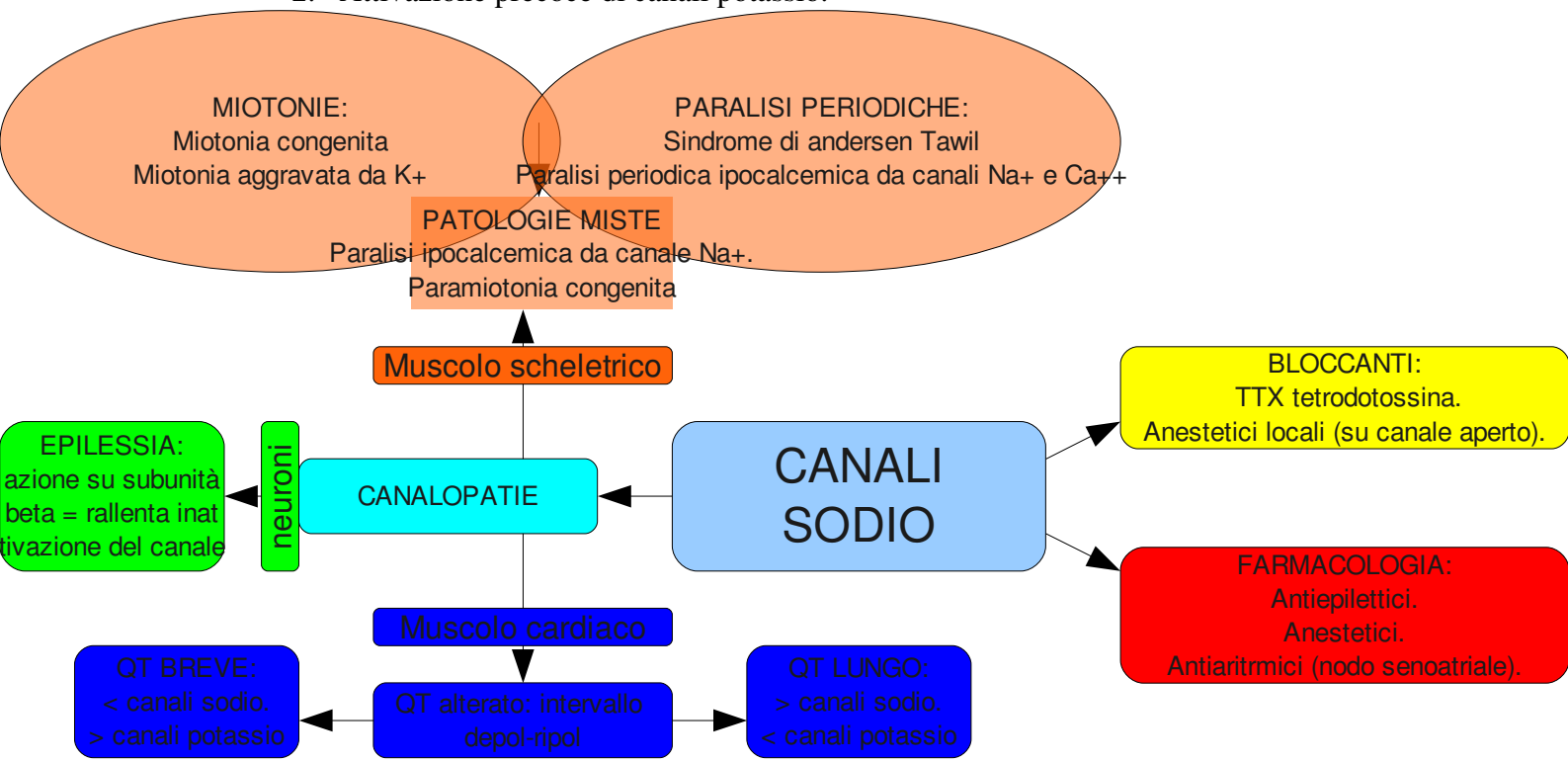
Dove l'area piena rappresenta uno stimolo molto concentrato.
Le due patologie risultano quindi estremamente correlate tra loro.

2. CANALOPATIE DEI NEURONI: in generale patologie neuronali dei canali sodio si esprimono come forme di EPILESSIA, possiamo dire che complessivamente la mutazione

VA A RALLENTARE IL TEMPO DI INATTIVAZIONE DEL CANALE generando uno STIMOLO CONTINUO E NON VARIABILE. In particolare possiamo dire che la mutazione va ad attaccare la SUBUNITÀ BETA REGOLATRICE portando il canale ad una risposta allo stimolo decisamente alterata.

3. CANALOPATIE DEL MUSCOLO CARDIACO: le canalopatie del muscolo cardiaco sono strettamente legate alla variazione anomala dell'intervallo, che per il muscolo cardiaco è piuttosto lungo (200msec), fra depolarizzazione e ripolarizzazione della membrana, momenti definiti Q e T rispettivamente; complessivamente riconosciamo:
   1. SINDROME DA QT LUNGO: un incremento di tale intervallo è LEGATO ALLA PRESENZA DI UN PROBLEMA DI NON INTERRUZIONE DELLO STIMOLO DI CONTRAZIONE che si prolunga oltre il limite della normalità. Possiamo dire che può essere causata da:
      1. eccessiva attività dei canali sodio.
      2. Mancata attivazione dei canali potassio.

      E da altre e diverse eventualità naturalmente.
   2. SINDROME DA QT BREVE: si tratta un questo caso del problema opposto, risulta infatti legato ad una precoce interruzione dello stimolo di contrazione con conseguente accorciamento dell'intervallo QT. Può essere causata ovviamente da:
      1. decremento della attività dei canali sodio che si inattivano precocemente.
      2. Attivazione precoce di canali potassio.



I CANALI POTASSIO: in particolare ricordiamo:

- 6TMS: sono i canali potassio voltaggio dipendenti costituiti di monomeri a sei segmenti transmembrana; sono classificabili in numerose categorie funzionali, in particolare:
  - VOLTAGGIO DIPENDENTI.

    - CALCIO DIPENDENTI la cui attività è legata alla presenza di date concentrazioni di ione calcio.
- 4STM: costituiti di quattro monomeri a quattro segmenti transmembrana.
- 2STM: due soli segmenti transmembrana; si tratta di canali che non possedendo il segmento S4 non presentano sensibilità ionica; questi canali inoltre sono RESPONSABILI DI UN ANOMALO AFFLUSSO INTRACELLULARE DI POTASSIO che PROCEDE IN SENSO CONTRARIO RISPETTO a quello che si instaurerebbe con un potenziale di membrana normale.

Il potenziale di azione è sostenuto dalla attività di diversi canali in un dato ordine, anche i canali potassio, come i canali sodio, possiedono, nel corpo umano, un meccanismo di inattivazione e di successiva ripolarizzazione.
In generale alla apertura del canale potassio seguono uscita di ioni potassio e conseguente polarizzazione della membrana, a seconda poi di come sono assemblati tali canali possono presentare tempistiche di attivazione diverse.
CANALI POTASSIO CALCIO ATTIVATI: sono regolati anche dalla concentrazione del calcio intracellulare, quando la concentrazione di tale ione aumenta, si attivano portando ad un incremento della permeabilità per IL POTASSIO che INIBISCE LA TRASMISSIONE DEL SEGNALE. Come i canali sodio anche i canali potassio partecipano a processi diversi in distretti diversi del nostro corpo e come per i canali sodio molte tossine BLOCCANO TALI CANALI legandosi ad essi; la sensibilità di tali canali rispetto alle diverse tossine è molto variabile da tessuto a tessuto (vista la varietà di isoforme presenti).
CANALI POTASSIO INWARD RECTIFIER: sono caratterizzati dalla presenza di monomeri a due soli domini transmembrana, non possiedono il sensore voltaggio S4 e sono quindi INSENSIBILI ALLE VARIAZIONI DI VOLTAGGIO nel modo tradizionale quantomeno infatti in alcuni casi di IPERPOLARIZZAZIONE capita che il potenziale di membrana si porti al di sotto del potenziale di equilibrio per il potassio, tramite questi canali IL POTASSIO PUÒ RIENTRARE PORTANDO IL POTENZIALE A LIVELLI PIÙ VICINI A QUELLI DI RIPOSO; il meccanismo di attivazione di tali canali è molto particolare: questi canali si ATTIVANO IN CASO DI IPERPOLARIZZAZIONE DELLA MEMBRANA in quanto la voltaggio dipendenza è VINCOLATA ALLA PRESENZA DI IONI MAGNESIO che:

- in situazioni normali si collocano sul canale bloccandolo.
- IN CASO DI IPERPOLARIZZAZIONE TALI IONI MAGNESIO SI STACCANO dal versante citoplasmatico da cui sono attratti normalmente APRENDO IL CANALE e consentendo l'ingresso di ioni potassio.

Una particolare classe di questi canali è detta CANALI POTASSIO ATP DIPENDENTI: questi canali sono presenti soprattutto a livello delle cellule BETA del pancreas, sono responsabili della regolazione della SECREZIONE DELLA INSULINA, come per altri canali si riconoscono:

- subinità principali.
- subinità accessorie.

il funzionamento di questi canali è il seguente:
GLICEMIA BASSA: i canali al potassio sono APERTI, l'apertura di questi canali rende la membrana PERMEABILE AL POTASSIO portando il potenziale della stessa vicino a quello dello ione in questione.

GLICEMIA ALTA: viene prodotto ATP, la concentrazione intracellulare di ATP aumenta:

- l'ATP si lega a questi canali e LI BLOCCA portando ad una DEPOLARIZZAZIONE DEL POTENZIALE di membrana che si porta a livelli più elevati.
- Tale depolarizzazione determina l'apertura DEI CANALI CALCIO DIPENDENTI che fanno entrare il calcio.
- L'ingresso del calcio grenera uno stimolo alla SECREZIONE DELLA INSULINA.

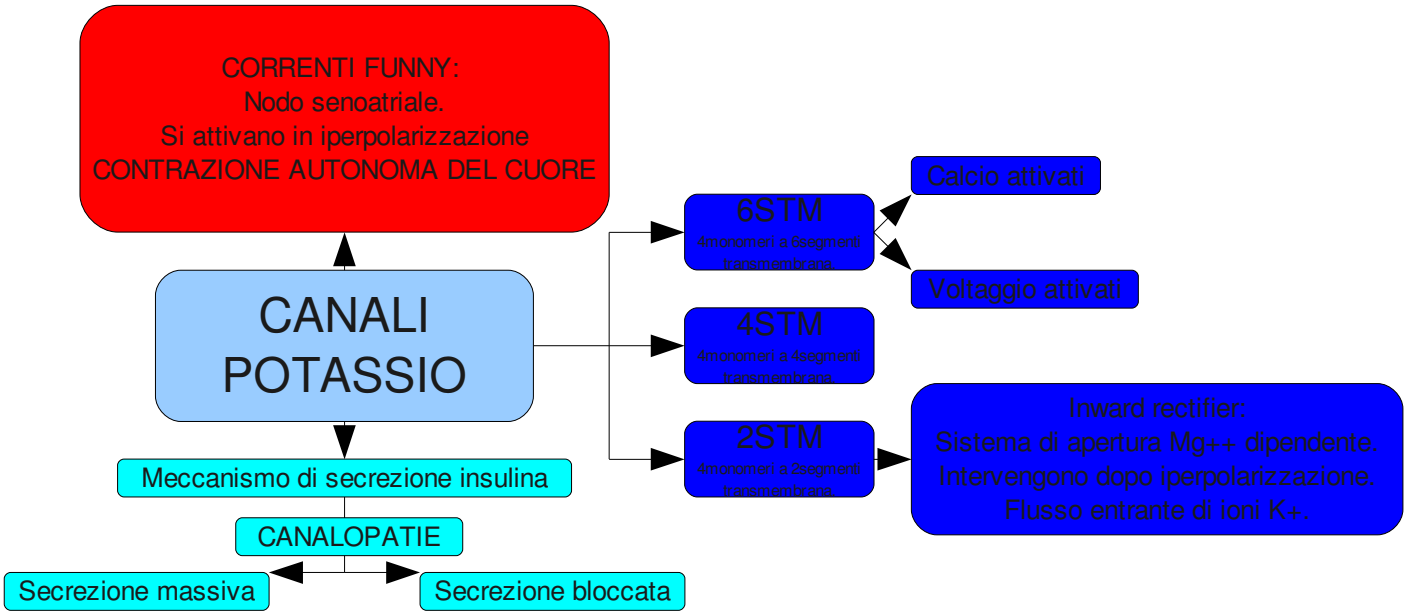
Una canalopatia tipica per questo canale porta ad una insensibilità del canale potassio rispetto all'ATP BLOCCANDO LA POSSIBILITÀ DI QUESTE CELLULE DI SECERNERE INSULINA. Altre canalopatie possono generare non funzionamento di tali canali con conseguente CONTINUA ATTIVAZIONE DEL CANALE CALCIO e CONTINUO RILASCIO DI INSULINA (si tratta di fenomeni detti IPERINSULINEMIE); diverse mutazioni possono dare luogo a questo tipo di problema, in particolare:

- problemi relativi alla sequenza segnale che bloccano completamente la ESPOSIZIONE DEL CANALE.
- problemi relativi al funzionamento del canale stesso.

disfunzioni di questo tipo di canale possono essere alla base di due patologie COMPLETAMENTE DIVERSE:

1. mancata secrezione di insulina che si estrinseca in una forma di DIABETE.
2. secrezione massiva di insulina: in particolare queste persone sono PROTETTE DAL DIABETE DI TIPO 2 (se malati in modo lieve ovviamente) in quanto per NATURA PRODUCONO PIÙ INSULINA e sono in grado di fronteggiare la malattia.

CORRENTI FUNNY: si tratta di canali ionici che generano CORRENTI CATIONICHE, sono espressi in particolare nei NODI SENOATRIALE e ATRIOVENTRICOLARE cardiaci, possiamo dire che DETERMINANO LA CAPACITÀ DI AUTOCONTRAZIONE DELLE CELLULE STESSE: vengono definite funny in quanto si attivano nel momento di ripolarizzazione della membrana portando ad una ULTERIORE DEPOLARIZZAZIONE, cioè la ripolarizzazione stessa è un segnale per la attivazione della depolarizzazione successiva; questo genera un FENOMENO DI AUTOREGOLAZIONE ESSENZIALE AL FUNZIONAMENTO DEL BATTITO CARDIACO.



CANALI AL CALCIO VOLTAGGIO DIPENDENTI: presentano anche in questo caso delle subunità beta accessorie. Gli ioni calcio non partecipano nei neuroni alla genesi del potenziale di azione, ma a LIVELLO DEL MUSCOLO SCHELETRICO sono FONDAMENTALI PER LA POLARIZZAZIONE DELLA MEMBRANA E LA TRASMISSIONE CELLULARE DELLO STIMOLO. Il calcio è uno ione fondamentale in quanto funge da:

- secondo messaggero a breve termine per numerosi ormoni.
- Partecipa alla trasmissione sinaptica (la calmodulina viene attivata dal calcio).
- contrazione muscolare.
- presenta inoltre una FUNZIONE APOPTOTICA: se permane a concentrazione troppo elevata troppo a lungo nella cellula porta all'innesco di meccanismi di apoptosi.

il calcio partecipa alla FASE DEPOLARIZZANTE DELLA MEMBRANA in quanto entra a favore di gradiente IONICO nella cellula in seguito alla apertura dell'apposito canale.
esistono numerose tipologie di canali, in particolare classificate sulla base di criteri farmacologici e tossicologici:

- CANALI L: sono canali presenti nel muscolo.
- CANALI P/Q, N e T sono distribuiti in diverse parti del corpo.

sono classificabili anche in base alla loro cinetica di attivazione in più rapidi e meno rapidi.
I CANALI L sono canali ionici del calcio che si collocano a livello muscolare: responsabile dell'accumulo di ioni calcio nel muscolo è il RETICOLO SARCOPLASMATICO (racchiude il calcio in modo da non esporre troppo la cellula allo stesso), la membrana plasmatica che riceve lo stimolo comunica con la struttura di tale reticolo tramite i TUBULI T, introflessioni della membrana cellulare nella cellula stessa in prossimità delle cisterne del reticolo sarcoplasmatico:

- insorge il potenziale sulla membrana della cellula muscolare.
- si propaga sui tubuli t dove si collocano i canali sodio voltaggio dipendenti.
- tali canali presentano una parte della CATENA ALFA legata a dei RECETTORI INTRACELLULARI PER LA RIANODRINA (sostanza artificiale utilizzata nello studio di tali canali, non esiste normalmente nel nostro organismo).
- la stimolazione di tale recettore PROVOCA LA APERTURA DEI CANALI CALCIO DEL RETICOLO SARCOPLASMATICO generando la CONTRAZIONE MUSCOLARE.

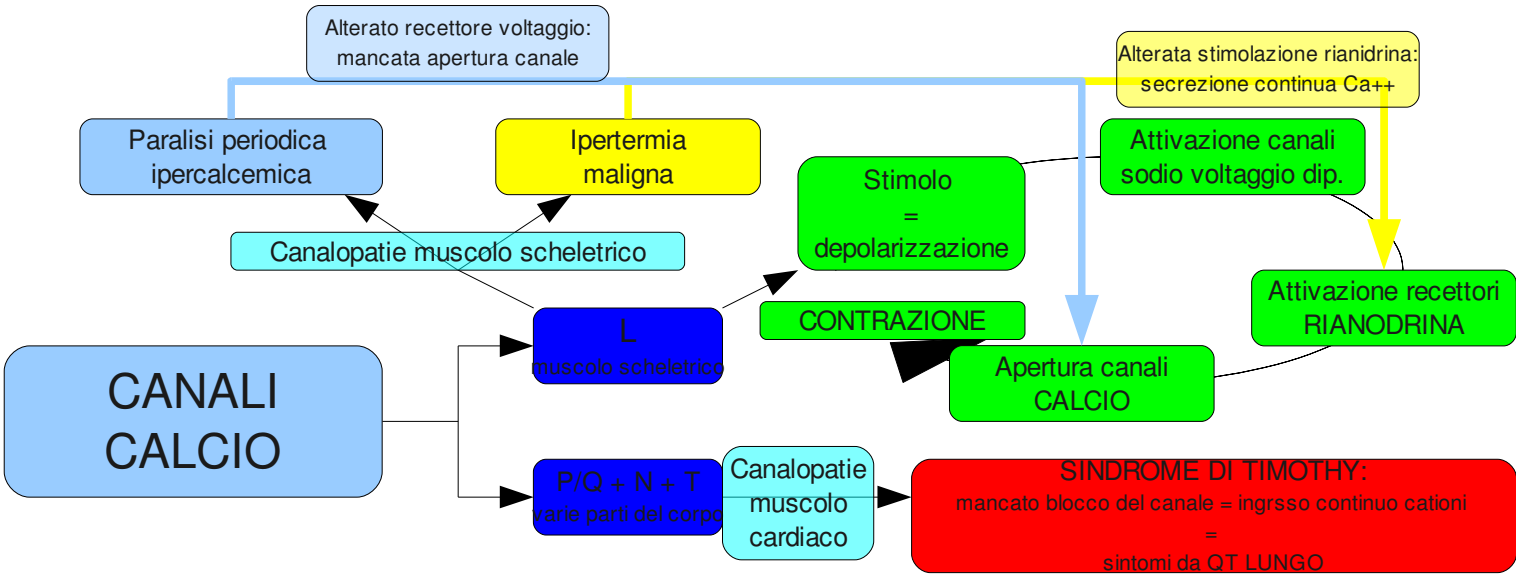
TALE FENOMENO VIENE DETTO STIMOLAZIONE ACCOPPIATA A CONTRAZIONE.
canalopatie di tali canali per il calcio possono coinvolgere sempre problemi di funzionalità o di trasferimento, si ricordano:

- PARALISI PERIODICA IPERCALCEMICA: si tratta di una disfunzione a livello del sensore voltaggio del canale: non si attivano i canali e si abbassa la corrente trasmessa.
- IPERTERMIA MALIGNA: mutazioni a livello della componente che media il rapporto tra il canale sodio e il recettore della rianidrina, il canale L è iperstimolato e si assiste a secrezione massiva di CALCIO.

CANALOPATIE DEI CANALI del muscolo CARDIACO: si ricorda in particolare la:

- SINDROME DI TIMOTHY: mutazione del sistema del blocco dello stimolo, la corrente entrante del calcio (carica positiva) permane portando ad una depolarizzazione prolungata con conseguenti sintomi RAVVICINABILI A SINTOMI DA QT LUNGO (prolungamento del tempo che intercorre tra depolarizzazione e ripolarizzazione).

Molto frequenti anche le canalopatie dei canali di tipo P/Q.


Alterato recettore voltaggio: mancata apertura canale
Alterata stimolazione rianidrina: secrezione continua Ca++
Paralisi periodica ipercalcemica
Ipertermia maligna
Stimolo = depolarizzazione
Attivazione canali sodio voltaggio dip.
Canalopatie muscolo scheletrico
Attivazione recettori RIANODRINA
CONTRAZIONE
L
muscolo scheletrico
CANALI CALCIO
Apertura canali CALCIO
P/Q + N + T
varie parti del corpo
Canalopatie muscolo cardiaco
SINDROME DI TIMOTHY:
mancato blocco del canale = ingrsso continuo cationi
=
sintomi da QT LUNGO

LA BIOSEGNALAZIONE

Con il termine comunicazione cellulare si intendono due distinte tipologie di comunicazione:

- tramite messaggeri elettrici, in particolare potenziali di azione.
- tramite messaggeri chimici.

Tuttavia è importante sottolineare il fatto che anche la comunicazione mediata da messaggero ELETTRICO è GENERATA DA UN MESSAGGERO DI NATURA CHIMICA (neurotrasmettitore).
generalmente più evoluto è un organismo, migliore, più veloce e integrato è il suo sistema nervoso, tuttavia cellule ad ogni livello sono capaci di trasmettere stimoli fra di loro tramite una trasmissione di tipo principalmente chimico; perchè ci sia una comunicazione sono necessari:

1. PRODUZIONE del messaggero che deve essere trasmesso.
2. TRASMISSIONE del messaggero stesso.
3. RICONOSCIMENTO da parte della cellula bersaglio del trasmettitore.
4. RISPOSTA della cellula effettrice.

IL RICONOSCIMENTO DEL SEGNALE: avviene tramite l'utilizzo di particolari recettori che vengono espressi da una cellula, si tratta di una proteina di MEMBRANA che presenta UN SITO DI LEGAME CON IL TRASMETTITORE, possono essere anche canali ligando dipendenti la cui azione si estrinseca direttamente in una variazione della permeabilità della membrana. L'INTERAZIONE recettore-messaggero è altamente specifica: un RECETTORE RICONOSCE UNO SPECIFICO LIGANDO al punto che la espressione di tale recettore è condizione necessaria per ottenere una risposta da parte della cellula.
MODALITÀ DI TRASMISSIONE: la via di trasmissione può essere molto variabile, in particolare ricordiamo:

- trasmissioni di tipo **paracrino**: TUTTE LE TIPOLOGIE CELLULARI la UTILIZZANO, si riconoscono:
  - un cellula secernente, che produce e secerne lo stimolo.
  - una cellula bersaglio che SI TROVA VICINO ALLA CELLULA PRODUTTRICE.

  LA TRASMISSIONE AVVIENE GENERALMENTE TRAMITE IL LIQUIDO EXTRACELLULARE, non c'è mai passaggio attraverso il circolo sanguifero; tale metodo di trasmissione è tipico dei FATTORI DI CRESCITA, peptidi che vengono liberati da cellule e presentano azione sulle cellule adiacenti.
- **autocrino**: si tratta di una forma di AUTOSTIMOLAZIONE, la medesima cellula produce il trasmettitore e lo riceve, in particolare questo tipo di trasmissione è TIPICA DELLE CELLULE SATELLITI durante la DIFFERENZIAZIONE: si tratta di cellule indifferenziate che in risposta a dati stimoli escono dallo stato quiescete e vanno a differenziarsi, in particolare sono presenti a livello del MUSCOLO SCHELETRICO e SI ATTIVANO IN RISPOSTA A STIMOLI FISICI per esempio (sono cellule di scorta che vengono utilizzate sia per INCREMENTARE LA MASSA MUSCOLARE sia per RIGENERARE TESSUTO DANNEGGIATO, tali cellule sono molto studiate per la somiglianza con cellule staminali embrionali). I MIOBLASTI sono cellule muscolari fetali, presentano la capacità di contrarsi prima ancora di ricevere innervazione dal SNC, tali cellule RIESCONO INFATTI A

PRODURRE ACETILCOLINA e in un sistema di stimolazione autocrina:
  - si contraggono indipendentemente.
  - si sviluppano meglio.

  all'arrivo del motoneurone, con la creazione quindi della giunzione neuromuscolare, tale capacità viene persa e la contrazione limitata alla stimolazione nervosa.
- **citochinico**: le citochine vengono liberate nel torrente circolatorio o semplicemente nel liquido interstiziale e vanno ad ATTIVARE CELLULE BERSAGLIO NELLE VICINANZE DELLA CELLULA PRODUTTRICE stessa.
- **neurotrasmissione**: il neurotrasmettitore secreto dalla cellula presinaptica diffonde nello spazio intersinaptico e stimola la cellula bersaglio, anche qui il trasmettitore deve compiere un percorso anche se di pochi nanometri.
- **ormonale**: la distanza è considerevole in questo caso, il torrente circolatorio garantisce lo spostamento nell'organismo del trasmettitore.
- **neurormonale**: i NEUROROMONI vengono liberati da alcune cellule nervose, o meglio dalle sue terminazioni, e il neurormone viene immesso nel torrente circolatorio: FUNZIONA COME UN ORMONE MA VIENE SECRETO DA UN NEURONE (neuroipofisi).

I MESSAGGERI CHIMICI: sono molecole piccole generalmente, possono essere classificate in:
1. IDROSOLUBILI = che presentano quindi recettori a livello di membrana cellulare.
2. LIPOSOLUBILI = che presentano invece recettori a livello del citosol o del nucleo addirittura, vista la loro insolubilità sono veicolati a proteine di trasporto.

L'interazione è ad alta affinità ed estremamente specifica, il carattere chimico del trasmettitore consente il riconoscimento da parte del recettore.

RECETTORI CHIMICI: possono essere quindi di diversi tipi:
- **intracellulari**:
  - citoplasmatici.
  - nucleari.

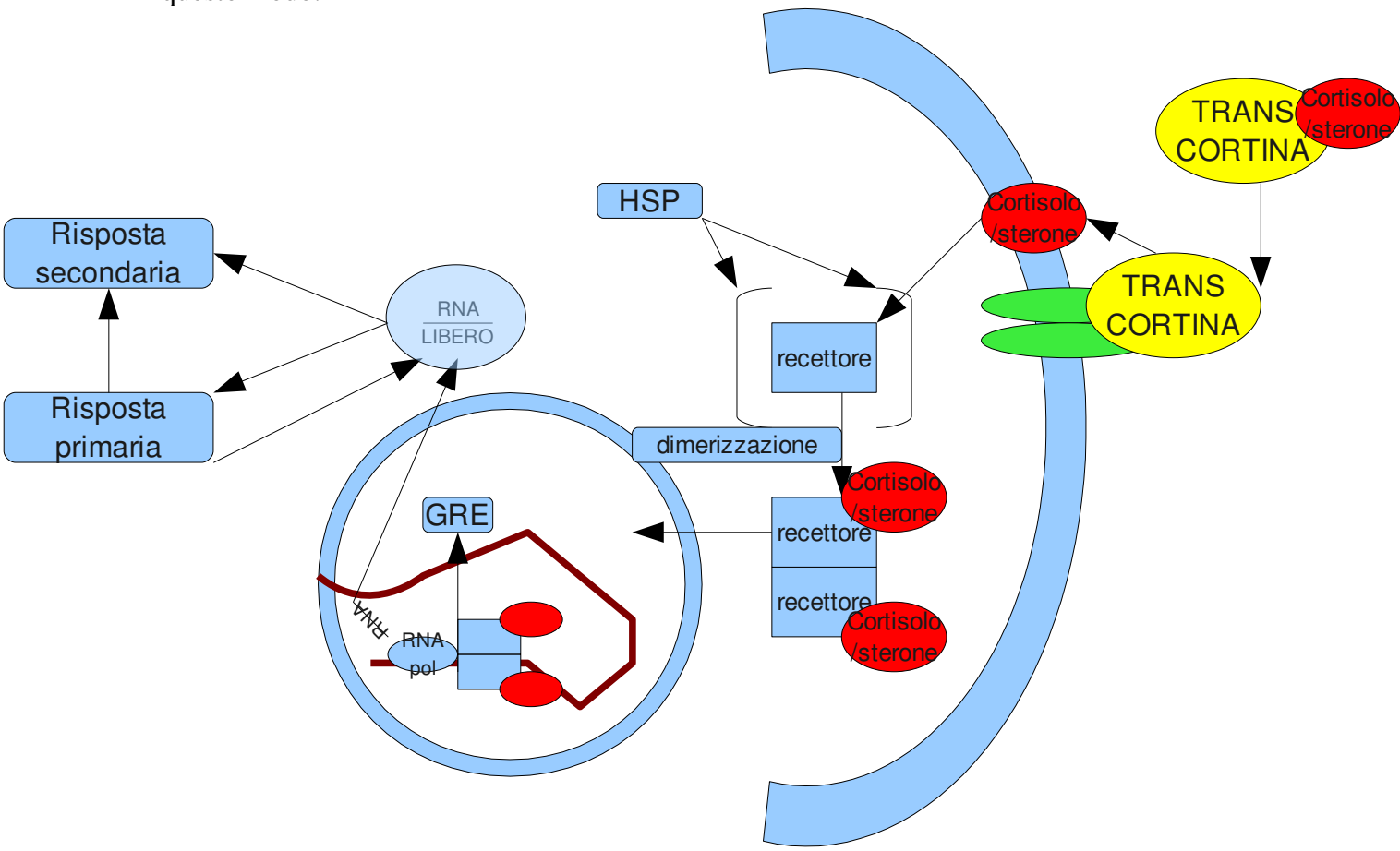
  in linea generale la RISPOSTA DI QUESTO TIPO DI RECETTORE stimola la TRASCRIZIONE E LA SINTESI PROTEICA; la sintesi avviene perchè il recettore attivato dal ligando si sposta nel nucleo (o vi si trova già) e attiva la trascrizione.

  A questa categoria appartengono recettori di ormoni di natura LIPOSOLUBILE che inducono risposte associate A SVILUPPO o RIPRODUZIONE, si tratta di meccanismi di riposta che richiedono una discreta trasformazione citotipica.
  - STRUTTURA DEL RECETTORE INTRACELLULARE risulta caratterizzata dalla presenza di dominii:
    - REGOLATIVO.
    - DI LEGAME CON IL DNA o DOMINIO EFFETTORE: si tratta di un dominio caratterizzato dalla presenza di zinc fingers: quattro residui di zolfo associati ad un atomo di zinco, questo consente di formare IL LEGAME CON IL DNA in modo specifico e stabile; l'interazione si instaura con generalmente con l'HRE o hormone response element, una sequenza specifica che consente il legame con il DNA e la sua trascrizione
    - DI LEGAME CON IL MESSAGGERO.

In situazioni normali tali proteine recettrici sono associate a PROTEINE INIBITRICI (HSP) che si legandosi ad esse ne mutano la conformazione OSCURANDO L'ESTREMITÀ EFFETTRICE: quando le due proteine sono associate, il segnale è bloccato. All'arrivo del trasmettitore IL LEGAME DELLO STESSO CON IL RECETTORE provoca IL DISTACCO DELLA HSP e ATTIVA LA TRASMISSIONE DEL SEGNALE (il tutto grazie a mutazioni conformazionali legate alla relazione ormone-recettore).

- LA RISPOSTA: si presenta in forma BIFASICA:
  - risposta primaria: si tratta di una risposta a breve termine, 20-30 min, che genera la trascrizione di una limitata quantità di geni.
  - risposta secondaria: si attiva in seguito, ore o giorni dopo la risposta primaria, ed è data spesso dalla azione dei prodotti della risposta primaria.

Un tipico esempio di questo tipo di trasmissione è sicuramente relativo ad un ormone lipofilo come IL CORTISOLO: questo viene prodotto dalla ghiandola surrenale a partire dal colesterolo e secreto nel sangue nel quale viene trasportato grazie alla presenza della TRANSCORTINA, una specifica proteina di trasporto; complessivamente il tutto avviene in questo modo:



- **Di membrana:**
  - <u>recettori canale</u>: il legame provoca la attivazione del canale che genera una VARIAZIONE DELLA PERMEABILITÀ DELLA MEMBRANA con conseguente VARIAZIONE DIRETTA DELLA POLARITÀ DELLA MEMBRANA.

- accoppiati a proteine G, proteine con attività ATPasica: la risposta è PIÙ LENTA, il recettore accoppiato alla G protein viene attivato con conseguente attivazione della proteina G stessa che di fatto attiva la via intracellulare di trasmissione. La risposta SICURAMENTE È PIÙ LENTA.
- operanti per via enzimatica: attivati dal legame con il messaggero chimico diventano degli ENZIMI ESSI STESSI che vanno spesso a generare fosforilazione.

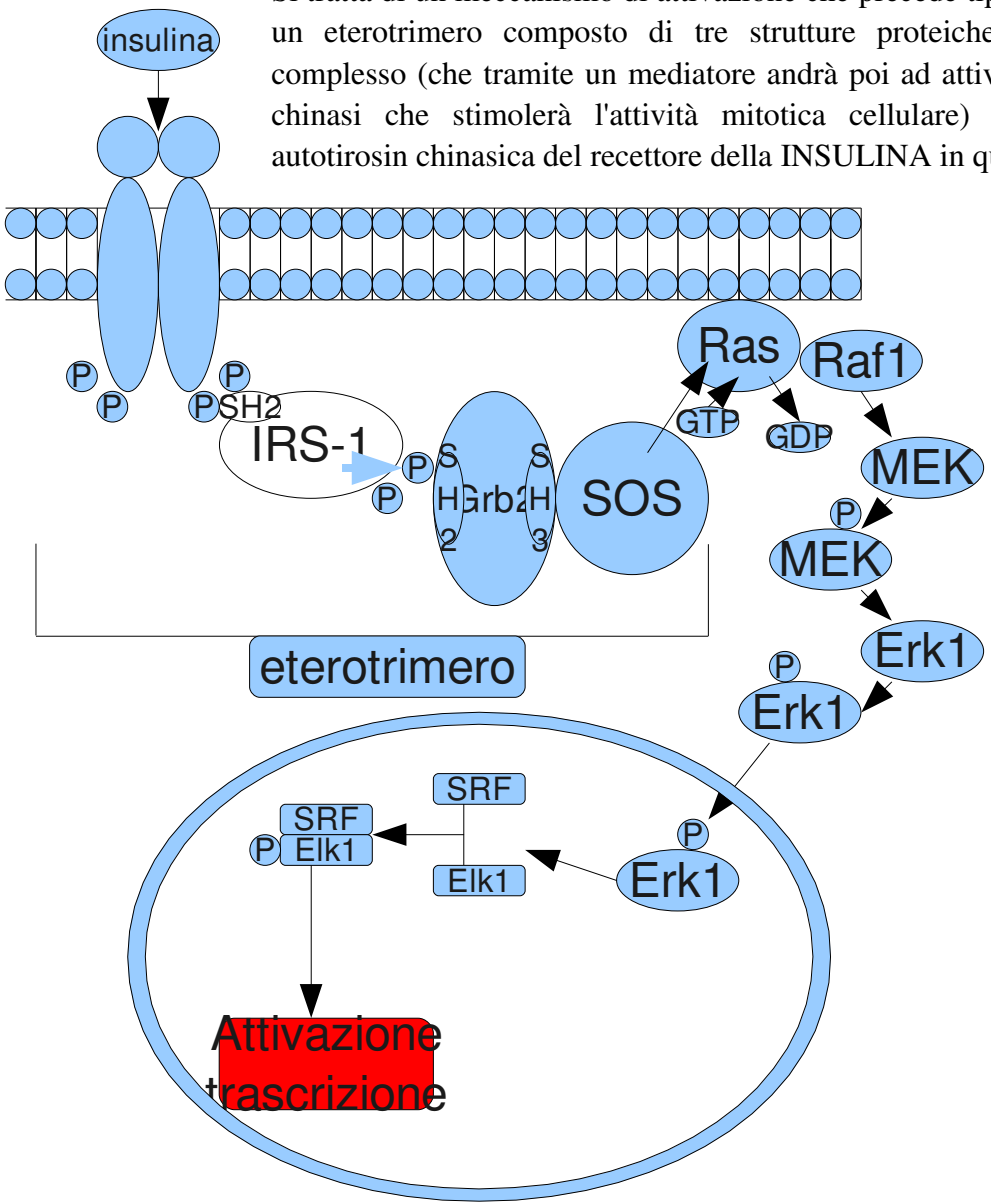
questi recettori presentano solitamente due dominii:

- LEGAME CON IL TRASMETTITORE che si pone a livello extracellulare.
- DOMINIO INTRACELLULARE che agisce rendendo il segnale affettivo.

RECETTORI AD ATTIVITÀ CATALITICA o ENZIMATICA: si presentano generalmente in forma di MONOMERO e presentano i due dominii classici, in particolare il dominio intracellulare presenta attività CHINASICA (enzimatica). La loro azione è LEGATA SPESSO ALLA STIMOLAZIONE DELLA PROLIFERAZIONE CELLULARE e vengono anche indicati come ONCOGENI; spesso la loro azione non è specifica, vanno ad agire su vari tipi cellulari. L'ATTIVAZIONE di questi recettori è legata ad una DIMERIZZAZIONE: legato al suo trasmettitore il recettore DIMERIZZA e si attivano dei MECCANISMI DI AUTOFOSFORILAZIONE (su tirosina, treonina o serina) che portano alla formazione della FORMA ATTIVA DEL RECETTORE.

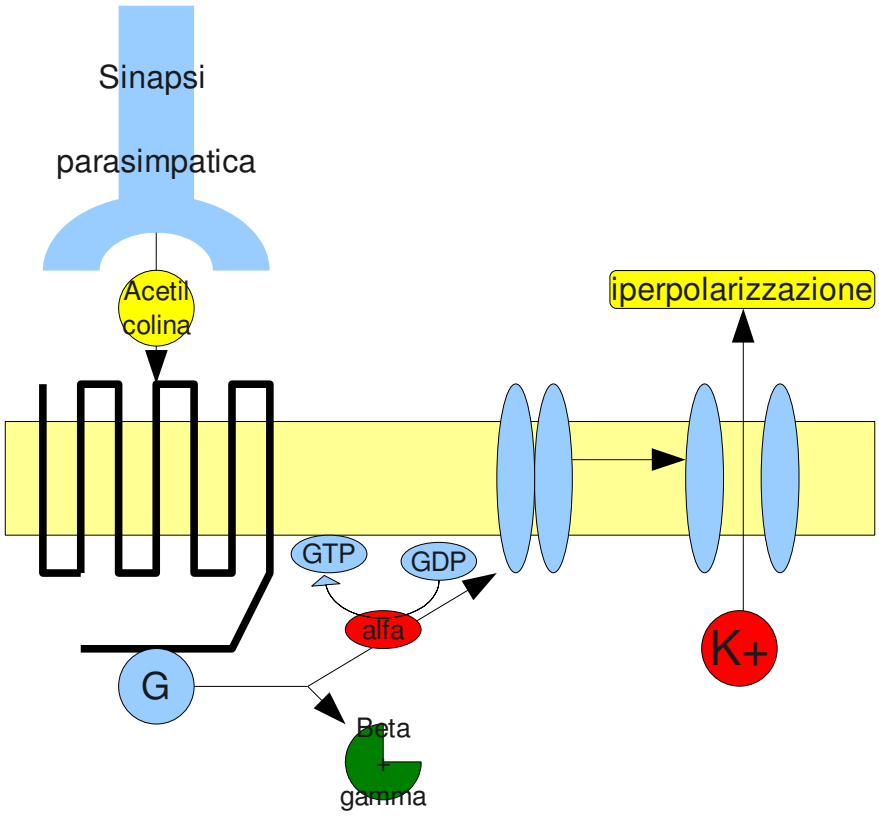
Un esempio tipico è quello della cascata della MAP chinasi stimolata dalla insulina per esempio.

Si tratta di un meccanismo di attivazione che precede tipicamente la attivazione di un eterotrimero composto di tre strutture proteiche: la formazione di tale complesso (che tramite un mediatore andrà poi ad attivare la cascata delle MAP chinasi che stimolerà l'attività mitotica cellulare) è vincolata alla attività autotirosin chinasica del recettore della INSULINA in questo modo:



RECETTORI ASSOCIATI A PROTEINE G: si tratta di recettori a 7 segmenti transmembrana, i siti attivi, eccetto naturalmente i siti di legame con il TRASMETTITORE, sono presenti a livello citoplasmatico: il rapporto recettore-ormone provoca la divisione del trimero della proteina G che da due subunità beta e gamma e una subunità alfa, attiva, legante il GDP che dissocia dallo stesso e va a legarsi al GTP attivando la pathway in questione. L'effettore, come nel caso del cuore, può essere un CANALE IONICO:

- il nervo vago secerne acetilcolina.
- il recettore di TIPO MUSCARINICO si associa alla acetilcolina.
- il recettore si attiva a invia una G PROTEIN.
- la G PROTEIN va ad attivare un canale POTASSIO che porta alla espulsione di potassio dalla cellula e all'decremento del potenziale di membrana e una diminuzione della stimolabilità cellulare.



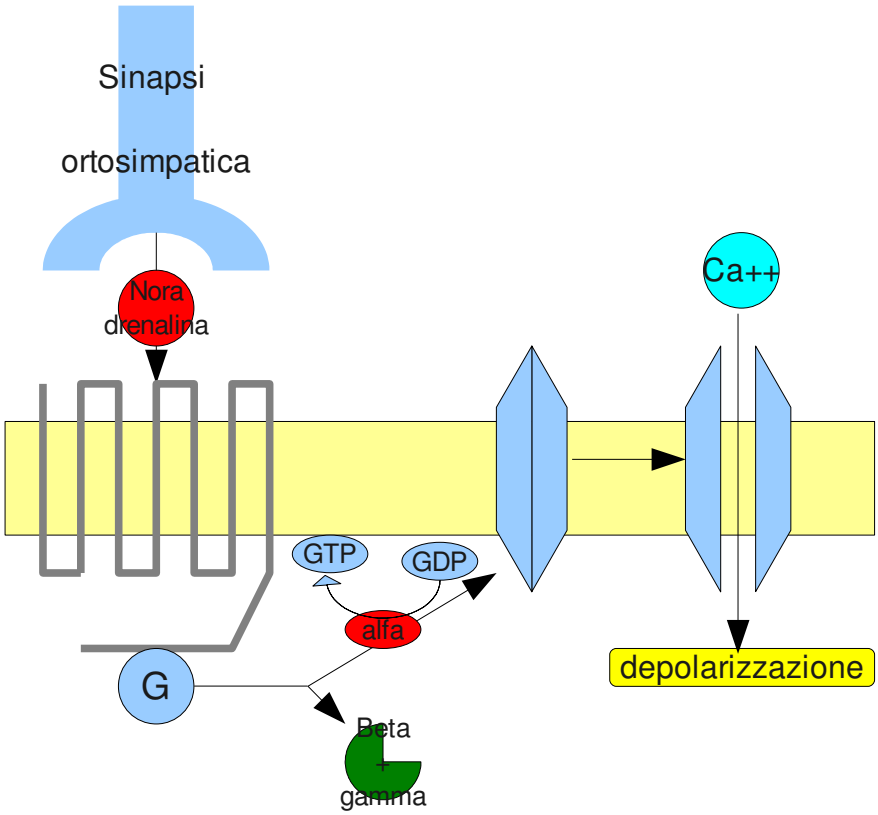
NEUROTRASMETTITORI ABBINATI A RECETTORI DIVERSI GENERANO RISPOSTE DIVERSE, per esempio la acetilcolina:

- a livello muscolare genera una risposta diretta su un canale ionico e di natura STIMOLATORIA associata ad un recettore detto NICOTINICO.
- a livello cardiaco genera uno stimolo di natura diversa in quanto si associa ad un recettore detto MUSCARINICO associato ad una G protein che va poi ad attivare una serie di canali ionici potassio; LA RISPOSTA RISULTA ESSERE DIVERSA:
  - A LIVELLO DI TEMPISTICA, risulta infatti più lenta.
  - A LIVELLO DI TIPOLOGIA risulta infatti di tipo inibitorio.

L'effettore del messaggio può essere un ENZIMA, attivato sempre da una proteina G, che con la sua attività chinasica va ad attivare altri trasmettitori intracelluari.

I SECONDI MESSAGGERI vengono spesso attivati a livello cellulare dalla azione ormonale, in particolare ricordiamo:

1. AMP ciclico, la cui sintesi è affidata alla ADENILATO CICLASI che viene attivata da una G protein; tale secondo messaggero attiva LA VIA DI RISPOSTA ALLO STIMOLO; al termine della risposta cellulare SI ATTIVANO, PER LA PRESENZA DI PRODOTTI, le vie di inibizione della via stessa in un meccanismo di FEEDBACK NEGATIVO
   Nella MUSCOLATURA CARDIACA le fibre di natura ORTOSIMPATICA generano una risposta di natura STIMOLATORIA tramite la secrezione di NORADRENALINA che SFRUTTA UN SISTEMA G PORTEIN con un recettore a 7 segmenti transmembrana, la azione definitiva di questo sistema è di ATTIVARE CANALI AL CALCIO la cui azione è quella di incrementare la ECCITABILITÀ CELLULARE; il sistema è identico rispetto a quello visto per la fibra di tipo parasimpatico, tuttavia risulta opposto a livello di risultato.



2. SISTEMA DAG-IP3 prevede la attivazione della FOSFOLIPASI C che va a idrolizzare un lipide di membrana, il PIP2, in due componenti:
   1. DAG.
   2. IP3.

   L'IP3 va a stimolare dei recettori canale che si collocano a livello del RE e che RILASCIANO CALCIO A LIVELLO CITOPLASMATICO che attiva delle proteine calcio leganti, responsabili di diverse tipologie di risposte cellulari.
   IL DAG si associa alla protein chinasi C che viene attivata in collaborazione con l'incremento di Ca++ intracellulare.
3. GMP ciclico: presenta azione a livelli molto diversi:
   1. L'azione del fattore natriuretico atriale, rilasciato dai cardiomiociti atriali, È MEDIATA

DAL cGMP: il fattore in questione presenta un recettore con attività catalitica diretta che va a trasformare il GTP in cGMP generando in questo modo una risposta cellulare.

2. sistema della VISIONE in particolare in relazione alla risposta della retina e dei bastoncelli alla luce (sistema della rodopsina): in questo caso la modalità di azione è opposta, la LUCE STIMOLA LA FOSFODIESTERASI che TRASFORMA IL cGMP in GMP generando la chiusura di canali cationici e la propagazione dello stimolo.

4. NO ossido nitrico: non si lega a nessun mediatore cellulare, semplicemente AGISCE ATTIVANDO LA GUANILATO CICLASI.
5. ACIDO ARACHIDONICO: secondo messaggero estremamente importante, messaggero chimico che viene prodotto a partire dalla FOSFATIDIL SERINA per la azione della fosfolipasi A2 e della COX (cicloossigenasi).
6. LO IONE CALCIO: un incremento della concentrazione intracellulare di calcio, oltre ad influire sul potenziale di membrana, agisce anche a livello di trasmissione del segnale; il ruolo del calcio dal punto di vista cellulare sicuramente:
   1. STIMOLA IL RILASCIO SINAPTICO DI NEUROTRASMETTITORI in qualsiasi sistema di trasmissione sinaptica, in particolare a livello della terminazione nervosa. Il potenziale di azione a livello della sinapsi nella CELLULA PRESINAPTICA stimola L'APERTURA DI CANALI CALCIO la cui azione è quella di STIMOLARE LA ESOCITOSI DI VESCICOLE piene di NEUROTRASMETTITORI.
   2. STIMOLA L'ESOCITOSI DI MOLECOLE anche ormonali come nel caso della INSULINA.
   3. TRASDUZIONE DEI RECETTORI ORMONALI e PLASTICITÀ NEURONALE: quest'ultima è un metodo essenziale per l'APPRENDIMENTO, sostanzialmente si tratta del processo per cui il nostro cervello crea interazioni diverse a livello neuronale di modo da perfezionare la trasmissione nervosa stessa. in particolare è coinvolto nella formazione delle nuove sinapsi.
   4. Sistema di ECCITAZIONE-CONTRAZIONE muscolare.
   5. SECONDO MESSAGGERO.

   svolge inoltre azioni di natura extracellulare.

   per quanto concerne la CONCENTRAZIONE è neccessario, come già sottolineato, che sia estremamente controllata di modo da impedire problemi apoptotici, a questo contriubiscono:
      1. pompa calcio ATPasica:
         1. sul RE dove assume il nome di SERCA.
         2. sulla MEMBRANA.
      2. SIMPORTO SODIO-CALCIO si tratta di un sistema di antiporto che sfrutta il gradiente del SODIO che porta all'interno uno ione sodio e all'esterno uno ione calcio.
      3. PROTEINE BUFFER che chelano il calcio intracellulare.
      4. SISTEMI MITOCONDRIALI DI IMMAGAZZINAMENTO DEL CALCIO anche se non è ancora chiaro come (pare per gradiente ionico).

   L'INGRESSO DEL CALCIO deve essere allo stesso modo regolata; i meccanismi di regolazione sono numerosi:
      5. CANALI VOLTAGGIO DIPENDENTI a livello della terminazione nervosa per

esempio si attivano in seguito all'arrivo dello stimolo generando ingresso di calcio nella cellula e conseguente rilascio dei neurotrasmettitori.

6. ATTIVAZIONE DI CANALI LIGANDO DIPENDENTI: il canale ligando dipendente della acetilcolina, oltre che agli ioni potassio e agli ioni sodio (dipende dalla tipologia) è permeabile anche agli ioni calcio.
7. CANALI DIPENDENTI DALLA ATTIVAZIONE ORMONALE in particolare rispetto alla azione di secondi messaggeri.
8. ATTIVAZIONE DI RISERVE INTRACELLULARI come il RE, tramite il sistema DAG-IP3.

esistono in natura molecole dette FLUOROCROMI: assoribiti dei fotoni ad una data lunghezza d'onda possono emettere radiazioni luminose a lunghezza d'onda maggiore; sono utilizzati per studiare le variazioni di concentrazione del calcio intracellulare. Il FURA è una di queste sostanze, è in grado di legare il calcio: viene normalmente esterificato e reso apolare, entra nella cellula, qui delle esterasi lo liberano nel CITOSOL e quindi si lega al calcio. Tale molecola, se legata al calcio, assorbe a frequenze diverse rispetto allo stato libero: VALUTANDO LE PERCENTUALI DI ASSORBIMENTO POSSO VALUTARE LA CONCENTRAZIONE DI CALCIO LIBERO INTRACELLULARE. In realtà tale molecola assorbe due tipologie diverse di onde, ma riflette luce ad UNA SOLA FREQUENZA, la intensità della luce emessa sarà diversa a seconda del grado di molecole eccitate (direttamente proporzionale); si utilizza quindi un metodo particolare: una lampada emette le due lunghezze d'onda utili in momenti diversi e viene REGISTRATA LA RISPOSTA:

9. in un CAPIONE A CONCENTRAZIONE DI CALCIO NOTA CON FURA FISSO valutando la risposta e costruendo così una CURVA DI TARATURA.
10. in un CAMPIONE A CONCENTRAZIONE IGNOTA.

i segnali luminosi vengono poi analizzati facendo un RAPPORTO fra la intensità della luce emessa nelle due diverse stimolazioni; a questo punto ho una stima di quanto calcio ci sia nella cellula e posso paragonare il valore a quelli noti dalle misurazioni precedenti.

Il SISTEMA DA UN VALORE IN SCALA DI GRIGI che viene convertito in PSEUDOCOLORI che vengono quindi ad associarsi a diverse concentrazioni di calcio (blu e verde per [Ca++] basse, giallo e arancione per [Ca++] più alte). Se stimolo la cellula e osservo le variazioni delle concentrazioni di calcio posso valutare la risposta in relazione alle concentrazioni del calcio stesso: come ci si aspetta il livello di variazione di concentrazione è POCO PROTRATTO NEL TEMPO onde impedire l'instaurarsi di fenomeni apoptotici.

Il vantaggio legato alla presenza di tali vie di trasmissione è CHE AD OGNI PASSAGGIO IL NUMERO DI TRASMETTITORI INCREMENTA in modo quasi esponenziale tanto da incrementare sensibilmente il livello della RISPOSTA CELLULARE.

LE SINAPSI

Le cellule secretrici sono deputate alla produzione dei messaggeri chimici che possono essere classificati in IDROFILI e LIPOFILI; la funzione delle cellule produttrici viene regolata da stimoli esterni o interni che agiscono:

- PER LE SOSTANZE LIPOFILE sulla VIA DI PRODUZIONE DEL SEGNALATORE CHIMICO STESSO.
- PER LE SOSTANZE IDROFILE sulla SECREZIONE delle vescicole contenenti il messaggero chimico. Questo è dovuto alla capacità della cellula di immagazzinare in forma vescicolare sostanze di natura idrofila. In generale il processo di secrezione è tipicamente sotto il controllo dello ione calcio.

SECREZIONE DEI NEUROTRASMETTITORI è un meccanismo simile a quello della secrezione endocrina, tutto quello che sappiamo a riguardo è dovuto alla presenza di studi relativi a modelli cellulari neuronali.

CAMILLO GOLGI e CAJAL hanno studiato la morfologia neuronale tramite meccanismi di colorazione come l'impregnazione argentea; i due studiosi sostenevano due tesi diverse:

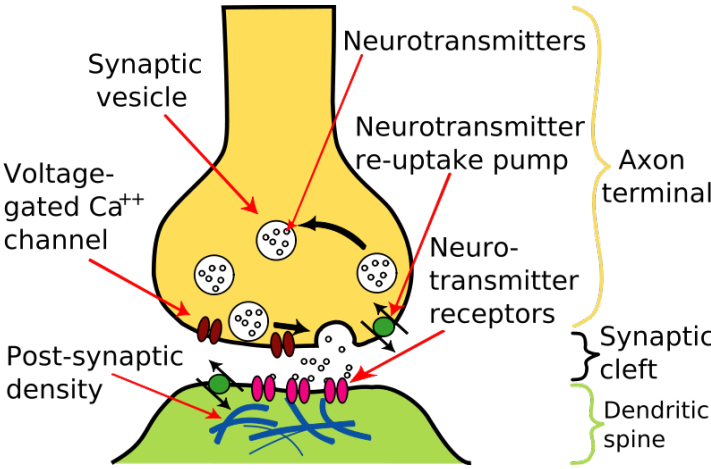
- GOLGI riteneva che il sistema nervoso fosse costituito da un'unica rete neuronale.
- CAJAL riteneva invece che il sistema nervoso fosse costituito di diversi e numerosi neuroni tra loro connessi a formare una rete funzionalmente unica, ma anatomicamente distinguibile nelle sue singole parti.

naturalmente Cajal aveva intuito la vera impostazione del nostro sistema nervoso.

SINAPSI: punto di contatto tra due neuroni o tra un neurone e una componente effettrice; le sinapsi possono essere classificate in:

1. CHIMICHE molto presenti a livello del nostro organismo, caratterizzate dalla presenza di due membrane, presinaptica e postsinaptica; queste sono classificabili in:
   1. SINAPSI RAPIDE con recettori IONOTROPICI che si attivano direttamente portando a depolarizzazione della membrana.
   2. SINAPSI LENTE con recettori METABOTROPICI che richedono cioè la mediazione di una G protein per attivare la depolarizzazione.

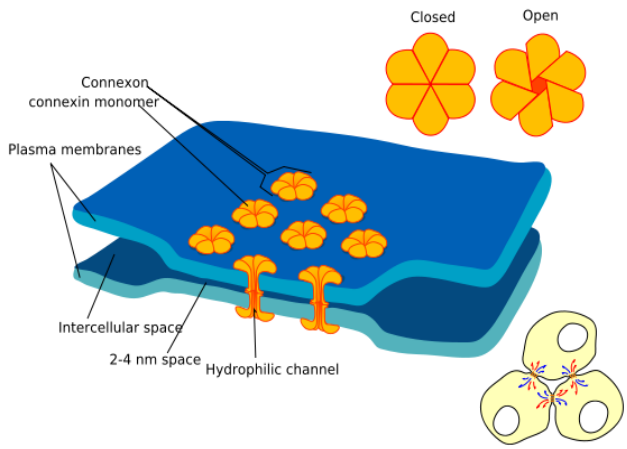
   in linea generale possiamo dire che:
   1. lo spazio intersinaptico c'è ed è consistente = 30-50nm.
   2. la comunicazione avviene tramite NEUROTRASMETTITORE.
   3. non c'è continuità tra le due membrane.
   4. il ritardo sinaptico è presente e più o meno consistente a seconda del metodo di trasmissione.
   5. il segnale viaggia in UNA UNICA DIREZIONE.



2. ELETTRICHE: estremamente veloci nella trasmissione nervosa, sono tipiche di invertebrati dove una fibra riceve un segnale dall'esterno che provoca immediatamente un meccanismo di stimolo motorio generalmente. Il motivo per cui tale sinapsi è così rapida è da ricercare nella sua struttura, in particolare:
    1. le due membrane sono estremamente vicine fra loro = 3,5nm.
    2. Comunicano tramite GAP JUNCTION e non tramite l'utilizzo di neurotrasmettitori.
    3. C'è continuità tra le due membrane.
    4. L'agente della trasmissione è una corrente ionica.
    5. Il ritardo sinaptico è PRATICAMENTE ASSENTE.
    6. La direzione della trasmissione è GENERALMENTE BIDIREZIONALE.

    Nello sviluppo postnatale dell'uomo si possono trovare a livello del TESSUTO CARDIACO a garantire la massima rapidità di trasmissione e la MASSIMA COORDINAZIONE nella contrazione cardiomiocitica.

LE SINAPSI ELETTRICHE trasmettono dei segnali molto rapidamente, possiamo dire che riconosciamo a livello della struttura della sinapsi elettrica:



- FIBRA AFFERENTE che però non raggiunge il SNC.
- UNA FIBRA MOTRICE generalmente scheletrica che:
    - RICEVE LO STIMOLO.
    - ATTUA UNA RISPOSTA.

il meccanismo è il medesimo di quello che si instaura per i meccanismi dei riflessi nell'uomo dove LO STIMOLO NON GIUNGE AL SNC ma si ferma a livello del MIDOLLO SPINALE di modo da garantire una risposta il più rapida il possibile (anche se le sinapsi nell'uomo sono di natura chimica). La velocità di trasmissione è tale che STIMOLANDO LA CELLULA PRESINAPTICA lo stimolo risulta visibile praticamente CONTEMPORANEAMENTE NELLA CELLULA POSTSINAPTICA.

Per QUASI TUTTE le sinapsi di tipo elettrico LO STIMOLO PUÒ VIAGGIARE IN SENSO BIDIREZIONALE FRA LE DUE CELLULE, solo in alcuni casi tale fenomeno non di riscontra.

LA TRASMISSIONE DEL SEGNALE avviene tramite la presenza di GAP JUNCTIONS: si tratta di strutture costituite da due emicanali, uno appartenente ad una membrana l'altro all'altra. IL GRADO DI CONDUTTIVITÀ DELLE SINAPSI ELETTRICHE DIPENDE DA:

1. resistenza della membrana che è inversamente proporzionale alla rapidità di conduzione.
2. grandezza delle superfici di contatto: più vasta è la superficie più rapido è il passaggio.

Le sinapsi elettriche sono naturalmente sotto il controllo di dati meccanismi chimici come:

- APERTURA E CHIUSURA sono sotto il controllo di ioni calcio o del pH o di secondi messaggeri come nucleotidi ciclici.
- PROPAGAZIONE DEL SEGNALE così rapida consente per esempio:
    - una contrazione più coordinata a livello cardiaco..
    - una reazione più rapida a segnali di ordine diverso come per esempio segnali di pericolo.

LE GAP JUNCTIONS sono canali di dimensioni discrete, maggiori a livello di apertura rispetto ai

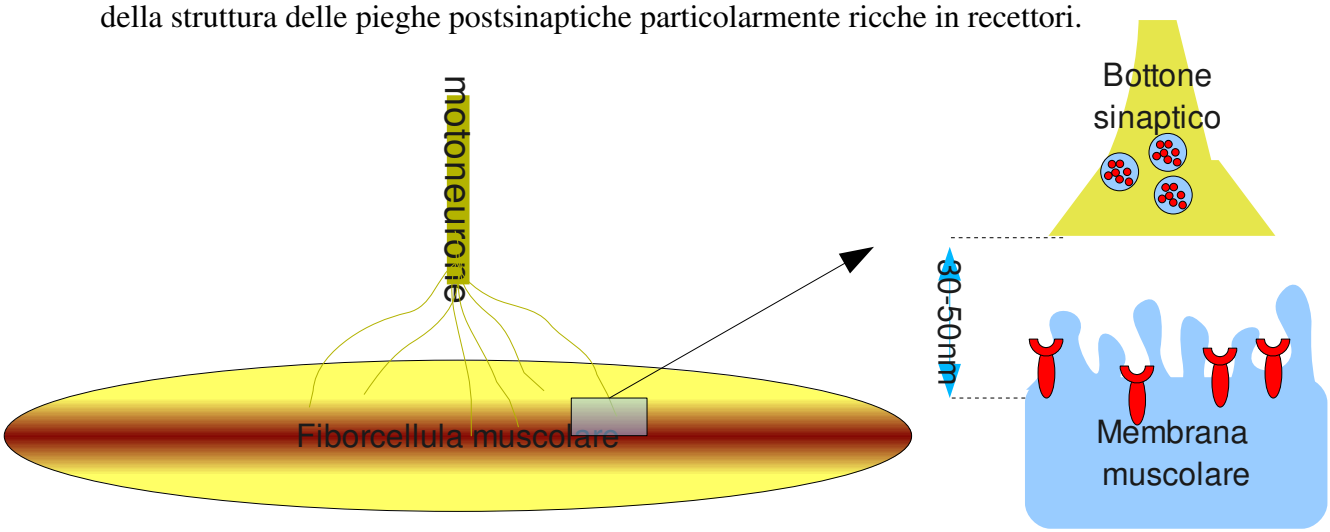
canali ionici, questo rende la TRASMISSIONE ANCORA PIÙ VELOCE in quanto il flusso di ioni risulta più rapido.
LE SINAPSI CHIMICHE: presentano un sistema di comunicazione decisamente più lento in quanto la trasmissione avviene tramite NEUROTRASMETTITORI, inoltre NON È POSSIBILE IN ALCUN MODO OTTENERE UN MESSAGGIO CHE VIAGGI IN DIREZIONE OPPOSTA a quella membrana presinaptica → membrana postsinaptica. La velocità di trasmissione è decisamente diversa: per attivare una sinapsi di tipo chimico sono necessari infatti una serie di processi che richiedono, per essere attuati, del tempo.
La secrezione dei neurotrasmettitori avviene preferenzialmente IN ALCUNE ZONE E AREE della membrana dette ZONE ATTIVE.
A questo livello è facile identificare quale sia la cellula pre e quale la post sinaptica, possiamo dire che un esempio tipico è la giunzione neuromuscolare:

- FIBRA MOTRICE che si divide in diverse
- TERMINAZIONI NERVOSE ciscuna delle quali presenta un
- BOTTONE SINAPTICO che partecipa alla formazione della SINAPSI VERA E PROPRIA.

LA SINAPSI si tratta di una struttura caratterizzata dalla presenza di:

- membrana presinaptica caratterizzata dalla presenza di strutture essenziali alla esocitosi del trasmettitore, come le vescicole, e al suo recupero.
- spazio intersinaptico di circa 30-50 nm.
- membrana postsinaptica: caratterizzata dalla presenza di RIPIEGAMENTI essenziali ad:
  - ampliare la superficie postsinaptica di ricezione.
  - ricevere la ACETILCOLINA tramite recettori che sono di natura IONOTROPICA che IMMEDIATAMENTE PROPAGANO LO STIMOLO ai canali sodio voltaggio dipendenti limitrofi.

  Tale struttura ci consente di comprendere come nella GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE la posizione delle ZONE ATTIVE non sia mai casuale ma si collochi in corrispondenza della struttura delle pieghe postsinaptiche particolarmente ricche in recettori.



quando il potenziale di azione attiva il MOTONEURONE AUTOMATICAMENTE SI ASSISTE AD UNA CONTRAZIONE MUSCOLARE, in quanto il rilascio di neurotrasmettitori è SEMPRE SUFFICIENTE A GARANTIRE CONTRAZIONE. sperimentalmente noi utilizziamo per

controllare i processi di contrazione una soluzione di TTX che va, come visto, a BLOCCARE I CANALI VOLTAGGIO DIPENDENTI SUL MUSCOLO garantendo la APERTURA UNICAMENTE DEI CANALI ACETILCOLINA DIPENDENTI al fine di valutare quale sia l'entità effettiva della stimolazione chimica (eliminate cioè le voltaggio dipendenze).
Possiamo quindi dire che in una situazione normale la giunzione neuromuscolare funziona in questo modo:

- stimolo il neurone.
- lo stimolo si propaga fino al bottone sinaptico.
- la membrana del muscolo si depolarizza.
- lo stimolo arriva al tubulo T e al RE.
- viene rilasciato il calcio dal reticolo.
- il muscolo si contrae.

Nella fibra muscolare non esiste l'encoder (o qualcosa di paragonabile ad esso), ma l'organizzazione della sinapsi è tale da GARANTIRE IN OGNI CASO LA CONTRAZIONE in quanto il numero di recettori e il livello di acetilcolina è sempre tale da far divenire EFFETTIVO LO STIMOLO CHIMICO; ma in tal caso non POSSO DISTINGUERE TRA UN POTENZIALE DI AZIONE E UN POTENZIALE LOCALE in quanto i due si sovrappongono, per distinguerli, al fine di valutare quale sia la reale potenza del secondo, posso:

- eliminare i meccanismi di contrazione quindi i flussi sodio utilizzando la TTX.
- bloccare la trasmissione del segnale inibendo i recettori acetilcolinici tramite l'uso del CURARO il cui effetto è quello di bloccarli (viene utilizzato come medicinale per la cura del tetano e come coadiuvante della anestesia).

Per valutare quale sia il livello di secrezione del neurone presinaptico posso stimolare la fibra muscolare inoculando sulla PLACCA MOTRICE una quantità di acetilcolina nota e, valutando la risposta in seguito alla eliminazione delle voltaggio dipendenze, rendermi conto di quale sia l'effettivo livello di secrezione acetilcolinica da parte del NEURONE PRESINAPTICO.
Quando viene stimolato un motoneurone il potenziale di membrana si depolariza perchè i recettori della acetilcolina SONO CATIONICO SELETTIVI e permeabili, quindi, a ioni sodio e potassio; il potenziale risulta in ogni caso:

1. INIZIALMENTE depolarizzante in quanto GLI IONI SODIO ENTRANO CON UNA DRIVING FORCE MAGGIORE in quanto il loro POTENZIALE DI EQUILIBRIO È PIÙ LONTANO rispetto a quello degli ioni potassio DAL PROPRIO DI EQUILIBRIO.
2. Con il tempo il potenziale di membrana SALE fino a valori anche più elevati dello zero, a questo punto il flusso risulterà invertito:
    1. IL POTASSIO uscirà con una driving force maggiore in quanto il potenziale di membrana risulta lontano dal suo potenziale di equilibrio.
    2. IL SODIO entrerà con una driving force minore in quanto il potenziale di membrana è molto più vicino di prima al suo potenziale di equilibrio.
3. INFINE il potenziale di membrana SI STABILIZZA a valori prossimi allo 0, a questo punto le due driving forces vanno VERSO UN EQUILIBRIO, in quanto IL POTENZIALE RAGGIUNGE VALORI INTERMEDI TRA I POTENZIALI DI EQUILBRIO DEI DUE IONI PER CUI LA MEMBRANA È PERMEABILE.

LE MIASTENIE: si tratta di patologie che generano la produzione di anticorpi che vanno ad

attaccare i recettori acetilcolinici della giunzione neuromuscolare. I recettori acetilcolinici normalmente presentano ovviamente un TURNOVER di circa 2-3 giorni, LE MIASTEINE MODIFICANO TALE TURNOVER in quanto la ENDOCITOSI DEI RECETTORI VIENE INCREMENTATA DALLA PRESENZA DI ANTICORPI generando un effetto complessivo che porta a:

- compromissione fisica della MEMBRANA in quanto il processo di endocitosi, assorbendo anche parte della superficie della membrana stessa, NE COMPROMETTE LA STRUTTURA caratterizzata dalla presenza, in situazione normale, delle sopradescritte intra ed estro flessioni.
- diminuzione decisa del NUMERO DEI RECETTORI ACETILCOLINICI IONOTROPICI DI MEMBRANA che:
  - CLASTERIZZANO andando a formare gruppi di recettori sulla membrana.
  - VENGONO FAGOCITATI ed eliminati.

la fibra muscolare PUÒ ARRIVARE A NON CONTRARSI PIÙ; i primi muscoli colpiti sono quelli delle palpebre come elevatore della palpebra, orbicolare dell'occhio e corrugatore del sopracciglio.

LA STIMOLAZIONE TONICA:

Come noto LA TRASMISSIONE NERVOSA avviene NEL MOMENTO IN CUI VI SIA UNA DEPOLARIZZAZIONE SUFFICIENTE DELLA MEMBRANA: se il neurone non fosse stimolato non ci sarebbe quindi contrazione. Per valutare la verdidicità di tale affermazion è possible registrare le variazioni di potenziale di membrana nel caso in cui il motoneurone non sia attivo: se non c'è stimolazione la membrana dovrebbe presentare POTENZIALE DI RIPOSO. In realtà non è così: anche in situazione di non stimolazione vengono registrate delle depolarizzazioni di membrana; classificando tali risposte in base alla variazione di potenziale che generano e alla loro frequenza in un istogramma (estrapolando con un sistema apposito l'equazione che rappresenti questo tipo di curva) RICAVO IL FATTO CHE GLI EVENTI DI DEPOLARIZZAZIONE SI PRESENTANO SEMPRE (anche se con frequeze diverse) COME MULTIPLI DI 0,4 mV (ampiezza definita come minima). Analizzando la struttura sinaptica scopro che 0,4mV È IL POTENZIALE GENERATO DAL RILASCIO DI UNA SINGOLA VESCICOLA DI ACETILCOLINA: il RILASCIO AVVIENE SEMPRE E COMUNQUE ANCHE SE IL NEURONE NON È STIMOLATO.

Posso a questo punto, valutando il potenziale generato dal rilascio di una vascicola, che è correlato al numero di canali attivati, CALCOLARE QUANTA ACETILCOLINA È PRESENTE IN UNA SINGOLA VESCICOLA o QUANTA ACETILCOLINA VIENE SECRETA A SECONDA DELLA STIMOLAZIONE INVIATA.

LA SECREZIONE: processo che consente la liberazione di prodotti (ormoni o neurotrasmettitori) attraverso la fusione di organelli intracelluari delimitati da membrana, si possono classificare due tipologie di secrezione:

- SECREZIONE COSTITUTIVA; che avviene per ogni cellula del nostro organismo.
- SECREZIONE REGOLATA in risposta ad eventi elettrici o chimici (che per la trasmissione nervosa è sempre l'afflusso nella sinapsi dello ione calcio).

L'IPOTESI VESCICOLARE è STATA COMPROVATA DA:

1. il fatto che le vescicole ricircolano attivamente durante una intensa attività sinaptica.
2. il fatto che il contenuto di una vescicola è coerente con l'ampiezza di un potenziale in

miniatura (potenziale basale senza stimolazione).

3. il fatto che il numero di vescicole perdute rispettp al numero di quanti liberati (potenziali in miniatura), congelata la sinapsi, è coerente.

In una terminazione nervosa si possono identificare vescicole sinaptiche di diverse dimensioni:

- PICCOLE che contengono neurotrasmettitori che VENGONO SINTETIZZATI IN LOCO, si tratta di neurotrasmettitori utilizzatissimi tanto che andrebbero incontro rapidamente ad esaurimento se non vi fosse una sintesi in loco, questo non succede perchè:
  - esistono sistemi di riciclo: il trasmettitore si lega al recettore; questo, trasmesso lo stimolo, lo rilascia e il trasmettitore viene recuperato dalla MEMBRANA PRESINAPTICA.
  - La sintesi di questi trasmettitori NON AVVIENE MAI A LIVELLO DEL SOMA, ma A LIVELLO DELLA TERMINAZIONE STESSA (sarebbe impossibile fare altrimenti vista la velocità della trasmissione assonica).
- GRANDI: contengono invece NEUROPEPTIDI, si tratta di peptidi che vengono liberati assieme ai neurotrasmettitori che sono coinvolti in meccanismi di REGOLAZIONE SINAPTICA (stimolazione o inibizione), questi VENGONO SINTETIZZATI NEL SOMA e TRASPORTATI ALLA TERMINAZIONE SINAPTICA solo in un secondo momento. Il rilascio del neuropeptide dipende quindi dalla frequenza e dalla potenza del segnale, non sempre è presente, non ad ogni stimolo quantomeno.

la risposta di una cellula postsinaptica è, ovviamente, direttamente proporzionale alla quantità di neurotrasmettitore rilasciato, se io immagino di stimolare il motoneurone in una situazione di assenza di calcio extracelllulare, la depolarizzazione NON SAREBBE SUFFICIENTE A GARANTIRE LA CONTRAZIONE in quanto NON CI SAREBBE INGRESSO di calcio. Lo stesso fenomeno si instaura nel momento in cui viene interrota la comunicazione tra i canali ionici e il calcio.

ZONE ATTIVE: sono zone nelle quali si colloca una grande quantità di canali calcio voltaggio dipendenti la cui vicinanza alle vescicole presinaptiche è essenziale a garantire la secrezione.

PROTEINE COINVOLTE NEL TRAFFICO DI VESCICOLE: il ciclo di secrezione prevede diverse fasi:

1. MOBILIZZAZIONE: le vescicole sono normalmente associate al citoscheletro della terminazione assonica, è quindi necessario eliminare tale legame per liberare le vescicole.
2. TRAFFICO: processo che porta le vescicole verso la membrana presinaptica coinvolgendo alcune GTP binding protein.
3. DOCKING E PRIMING: si tratta del processo che viene a crearsi grazie al primo contatto tra vescicola e membrana presinpatica, a questo livello agiscono per esempio tossine come:
   1. TOSSINA BOTULINICA che blocca il sistema di contatto membrana vescicola.
   2. TOSSINA TETANICA: va a bloccare il rilascio da parte degli interneuroni spinali della GLICINA inibendo proprio questo passaggio e quindi bloccando la INIBIZIONE DEL MUSCOLO SCHELETRICO che SI CONTRAE SENZA CONTROLLO.

   l'ANCORAGGIO AVVIENE PRORPRIO A LIVELLO DEL CANALE CALCIO posto sulla membrana presinaptica di MODO DA GARANTIRE LA MASSIMA VELOCITÀ DI PROPAGAZIONE DELLO STIMOLO.
4. FUSIONE DELLE MEMBRANE: si tratta di un fenomeno CALCIO DIPENDENTE: le

concentrazioni elevate di calcio consentono a due proteine di membrana di instarurare una relazione che porta alla formazione del contatto vero e proprio tra le due membrane.

Molto difficilmente la terminazione nervosa va incontro ad esaurimento del neurotrasmettitore: solo il 10% del pool disponibile viene rilasciato durante una stimolazione e lo 0,1 del pool totale (pool disponibile = vicino alla membrana, pool totale = tutte le vescole della terminazione nervosa).

RICICLO DEI NEUROTRASMETTITORI: come sappiamo i neurotrasmettitori sono riciclati o prodotti in loco, possiamo riconoscere a riguardo:

- TRASPORTATORI della membrana plasmatica, possono essere:
  - sodio dipendenti.
  - sodio cloro dipendenti.

  Che trasportano i trasmettitori nella membrana presinaptica dallo spazio intersinaptico.
- TRASPORTATORI VESCICOLARI che trasportano i neurotrasmettitori dal citosol alla vescicola sinaptica incrementandone notevolmente la concentrazione; sfruttano generalmente UNA POMPA PROTONICA.

L'azione dei TRASPORTATORI DI MEMBRANA è essenziale per impedire fenomeni di DESENSIBILIZZAZIONE DEL RECETTORE dovuto ad eccessiva permanenza del trasmettitore nello spazio intersinaptico.

ACETILCOLINA presenta un sistema particolare: una volta secreto questo neurotrasmettitore agisce a viene demolito dalla ACETILCOLINESTERASI in:

- ACETILE che viene eliminato.
- COLINA che viene riassorbita e riciclata tramite l'azione di un apposito enzima.

Naturalmente il neurorecettore riconosce UNICAMENTE LA ACETILCOLINA non la COLINA risultato della azione della esterasi.

LE CELLULE DELLA GLIA contribuiscono al riciclo dei trasmettitori limitando lateralmente lo spazio intersinaptico; tali cellule collaborano in particolare al riciclo del GLUTAMMATO.

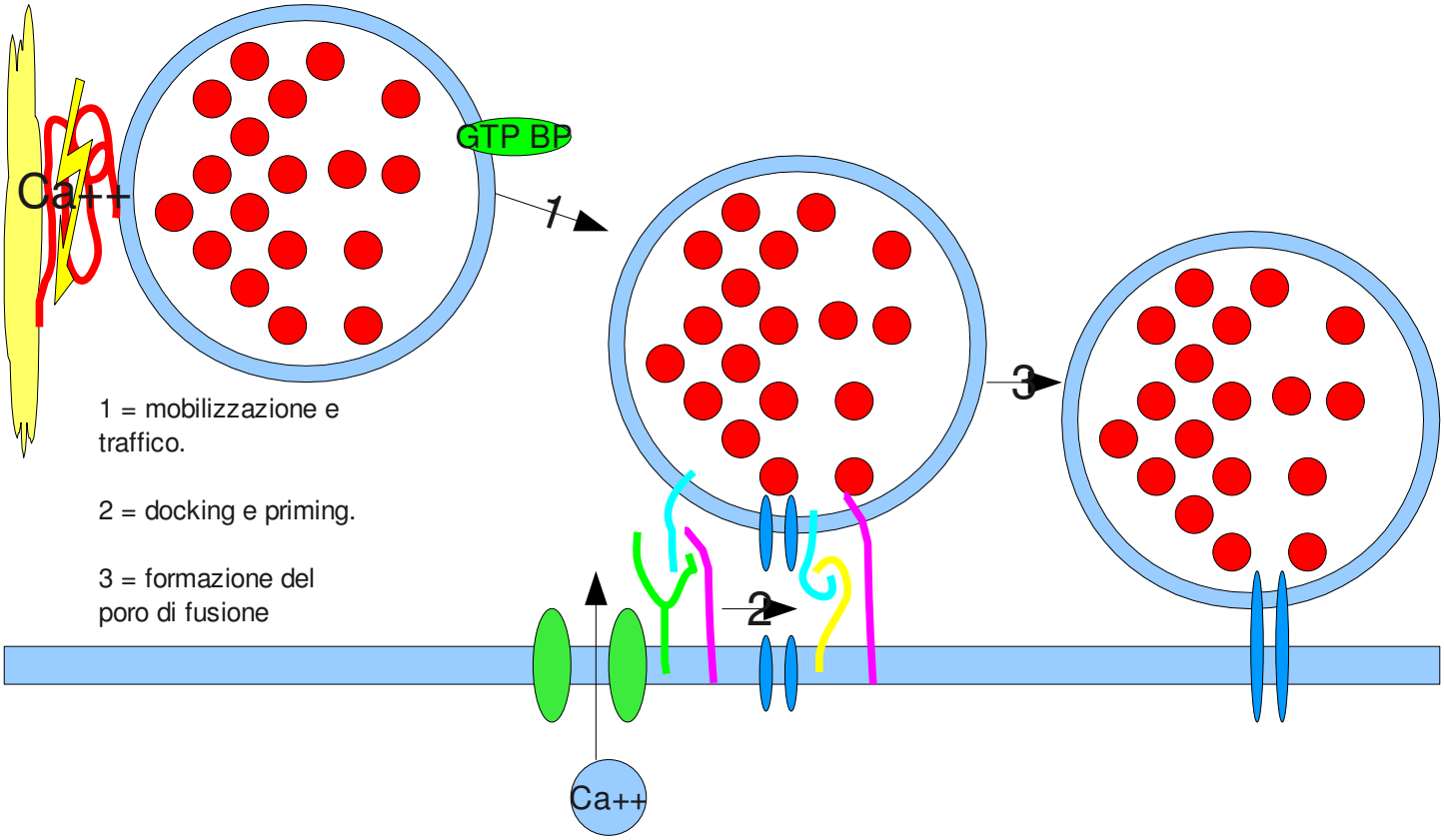
I POOL VESCICOLARI: si riconoscono due distinti pool di vescicole sinaptiche:

- POOL DI RISERVA: ancorato al citoschletro lontano dalla membrana preseinaptica.
- POOL DISPONIBILE: vicino alla membrana presinaptica, rappresenta CIRCA LO 0,5-15% del POOL COMPLESSIVO della sinapsi (variabile a seconda dei livelli di stimolazione e da sinapsi a sinapsi).

Naturalmente in una prima fase stimolatoria viene utilizzato il pool disponibile, se la stimolazione si protrae nel tempo viene mobilitato ed esocitato il POOL DI RISERVA. praticamente in nessun caso si giunge all'esaurimento del pool totale.

L'ESOCITOSI è un processo che procede per tappe distinte e distinguibili:

- liberazione delle vescicole di trasmettitore dal CITOSCHELETRO.
- Spostamento delle vescicole nel citosol, processo detto anche TRAFFICO.
- Riconoscimento detto anche docking, processo mediato dalla presenza di proteine fondamentali al funzionamento dei meccanismi di esocitosi.
- Contatto o priming: si tratta del processo di primo effettivo contatto tra le due membrane.
- Fusione con effettiva secrezione del trasmettitore nello spazio intersinaptico.



L'ANCORAGGIO delle vescicole al CITOSCHELETRO è garantito dalla presenza di proteine dette SINAPSINE che FANNO DA PONTE TRA LA VESCICOLA E IL CITOSCHELTRO, si di esse agisce l'ingresso dello ione calcio nella sinapsi:

3. esocitosi di parte del pool disponibile.
4. distacco delle vescicole del pool di riserva dai filamenti di actina.

In questo modo il pool di riserva diviene mobilitabile nel caso in cui le contrazioni si succedano rapidamente.

LA VESCICOLA NON VIENE PERSA: si fonde alla membrana ma unicamente parzialmente, la vescicola, svuotata, viene reintegata nella membrana per l'intervento di molecole proteiche apposite, le vescicole verrano naturalmente poi ririempite.

PROTEINE SNER: consenteno la fusione delle due membrane, possono essere situate sulle due membrane o libere nel citosol sinaptico, tossine botulinica e tetanica AGISCONO SU QUESTE PROTEINE.

LA SINAPTOTAGMINA sembra essere la proteina sensibile al calcio che consente in definitiva la fusione post contatto tra le due membrane.

IL PROCESSO DI ESOCITOSI E RECUPERO DELLA VESCICOLA PUÒ AVVENIRE IN DUE MODI:

- KISS AND RUN: contatto rapidissimo con fusione minima delle due membrane tramite un PORO DI DIFFUSIONE. La membrana, naturalmente, non collassa.
- si assite alla formazione di una FUSIONE consistente, in seguito a questa delle proteine citosoliche si aggregano all'area vescicolare dall'interno generandone il RIASSORBIMENTO essenziale al recupero della membrana; tali proteine vengono dette

ADATTINE.

la scelta tra l'uno o l'altro metodo sembra dipendere dal TIPO DI STIMOLAZIONE CHE VIENE RICEVUTO:

3. potenziali d'azione più lunghi ma meno potenti, che generano un incremento di calcio non troppo elevato PROVOCANO FUSIONE COMPLETA DELLA VESCICOLA.
4. stimoli più brevi ma che per potenza incrementano notevolmente la concentrazione di calcio sembrano STIMOLARE IL SISTEMA KISS & RUN.

La modalità di liberazione dipende anche dalle caratteristiche intrinseche del neurone: se un neurone è in condizione di riposo può subire delle variazioni del potenziale di membrana e reagire alle stesse in modo diverso rispetto ad altri neuroni.

Una sinapsi di tipo asso-somatico può essere di natura stimolatoria o inibitoria, le sinapsi inibitorie inibiscono la formazione della depolarizzazione somatica e quindi dell'impulso nervoso sull'encoder.

I neuroni possono presentare SINAPSI ASSO ASSONICHE: queste sinpasi possono essere:

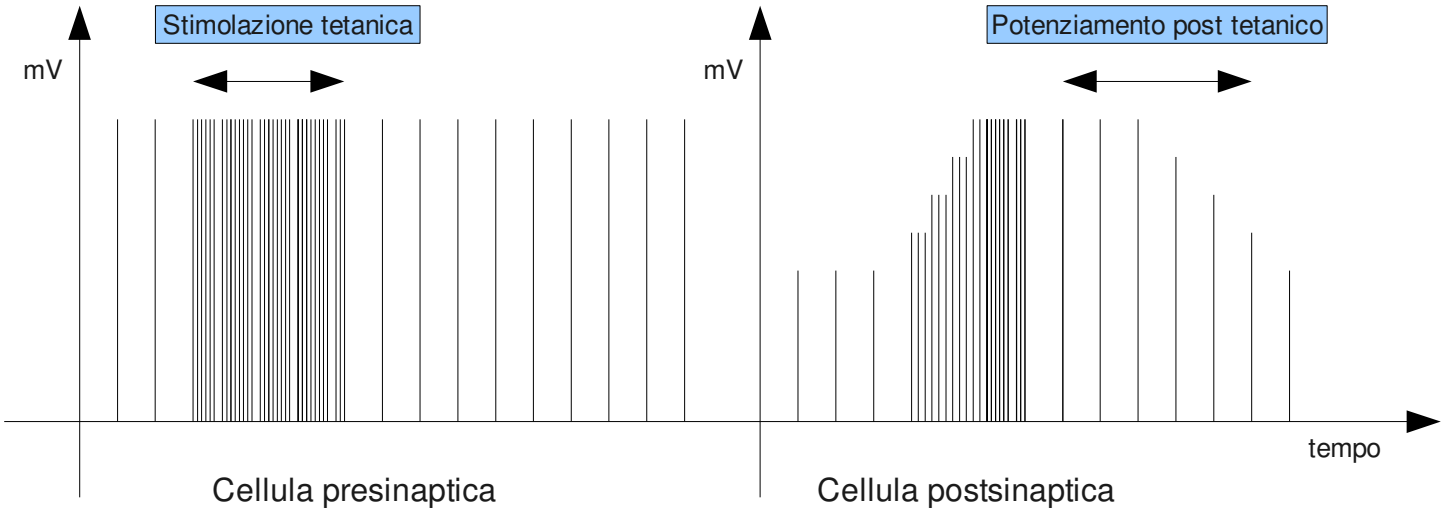
- spesso INIBITORIE in quanto generano una IPERPOLARIZZAZIONE DELL'ASSONE con cui FANNO SINAPSI provocando una STIMOLAZIONE DELLA CHIUSURA DEI CANALI CALCIO che BLOCCA LA PROPAGAZIONE SINAPTICA; possiamo dire che:
  - segnali in arrivo sull'assone possono essere integrati da tali TERMINAZIONI ASSO ASSONICHE che possono inibire il segnale.
  - Il segnale inibitorio può anche BLOCCARE LA PROPAGAZIONE DELLO STIMOLO nervoso alla cellula postsinaptica.
  - Il neurotrasmettitore tipico di queste sinapsi è il GABA che attiva canali cloro che fanno entrare anioni generando così una IPERPOLARIZZAZIONE DELLA MEMBRANA.
- Tali sinapsi possono anche ESSERE STIMOLATORIE e la loro azione facilita il rilascio del neurotrasmettitore.

POTENZIAMENTO POSTETANICO: nel momento in cui si stimola un neurone preseinaptico si avverte una variazione di potenziale LOCALE sulla membrana postsinaptica; è possibile ripetere la stimolazione numerose volte e velocemente generando una SERIE DI STIMOLI SUCCESSIVI ESTREMAMENTE RAPIDI UNO DOPO L'ALTRO, ad alta frequenza; tale tipologia di stimolazione viene definita STIMOLAZIONE TETANICA. Tornando successivamente ad una stimolazione di tipo normale ci si accorge che IL NEURONE POSTSINAPTICO REAGISCE A STIMOLI DI NATURA NORMALE IN MODO DECISAMENTE PIÙ CONSISTENTE; tale reazione si spiega in questo modo:

- stimolazione normale = la sinapsi ha il tempo di riprestinare le concentrazioni normali di calcio intracellulari.
- stimolazione tetanica = non è sufficiente il tempo per riprestinare le concentrazioni normali e AD OGNI CICLO DI STIMOLAZIONE IL CALCIO BASALE AUMENTA portando quindi il gap di risposta tra calcio basale e calcio presente al momento della stimolazione a livelli sempre più bassi.

Al termine della stimolazione tetanica i sistemi tampone, che dovrebbero impedire eccessivi aumenti di calcio intracellulari, SONO SATURATI e il LIVELLO DI CALCIO BASALE rispetto a quello presente durante la stimolazione tetanica È DECISAMENTE SCESO: al momento della stimolazione L'INGRESSO DI CALCIO È ESTREMAMENTE ELEVATO e RAPIDO rispetto ai

precedenti e di fatto genera una RIPOSTA PIÙ ELEVATA cui consegue una SECREZIONE DECISAMENTE PIÙ ELEVATA DI NEUROTRASMETTITORE e di conseguenza UN'INCREMENTO DELLA RISPOSTA DA PARTE DELLA CELLULA POSTSINAPTICA:



I NEUROTRASMETTITORI

I trasmettitori tipicamente utilizzati dal nostro sistema nervoso centrale sono detti NEUROTRASMETTITORI e sono classificabili, sulla base sia della loro struttura molecolare che della dimensione delle vescicole nelle quale si collocano in due grandi categorie:
messaggeri a basso peso molecolare contenuti in vescicole più piccole.
Peptidi neuroattivi contenuti in vescicole più grandi.
Le vescicole a diametro maggiore, contenenti NEUROPEPTIDI costituiscono gran parte del POOL DI RISERVA; quelle di diametro minore, contenenti neurotrasmettitori, si collocano più vicino alla membrana; ne consegue che:

- STIMOLAZIONE A BASSA FREQUENZA: l'aumento del calcio intracellulare localizzato a livello della membrana che si affaccia sullo spazio intersinaptico (come abbiamo visto i canali calcio si collocano in prossimità delle vescicole del pool disponibile) stimola solo il pool disponibile.
- STIMOLAZIONE AD ALTA FREQUENZA: il calcio invade tutta la sinapsi provocando interessamento anche della COMPONENTE del POOL DI RISERVA quindi anche i neuropeptidi che POSSONO ESSERE RILASCIATI sia NELLO SPAZIO INTERSINAPTICO che AL DI FUORI DELLO STESSO generando quindi una AZIONE DUPLICE:
    - DI TIPO PARACRINO rispetto ai neuroni circostanti ma non solo.
    - DI TIPO NEURONALE come tutti i trasmettitori.

Tali peptidi ad azione neuronale presentano delle caratteristiche particolari:

- non esistono per queste molecole sistemi di degradazione paragonabili a quelli dei neurotrasmettitori.
- non vengono riciclati come i neurotrasmettitori.
- vengono sintetizzati nel SOMA e tramite flusso assonico trasportati alla sinapsi.
- presentano azione SINAPTICA che può essere di varia natura, sia stimolatoria che inibitoria.
- vengono spesso rilasciati con i neurotrasmettitori stessi.

un esempio è quello della CGRP rilasciata a livello muscolare con la acetilcolina che stimola la produzione AMP ciclico nella cellula muscolare bersaglio che INCREMENTA IL LIVELLO DI CONTRAZIONE MUSCOLARE.
esperimento di OTTO LOEWI: si tratta del primo scienziato che ha individuato l'esistenza di un neurotrasmettitore: ha sfruttato un sistema costituito da cuore e innervazione VAGALE dello stesso misurando la VARIAZIONE DEL BATTITO CARDIACO RISPETTO ALLA STIMOLAZIONE CONTINUA DA PARTE DEL NERVO VAGO (il nervo vago presenta azione PARASIMPATICA): stimolato il nervo in questione si assiste alla diminuzione della frequenza cardiaca. Per valutare quale fosse il fattore che determinava tale effetto Otto Loewi prese un cuore completamente isolato e lo immerse nella soluzione fisiologica che aveva prima orpitato il cuore precedentemente studiato: l'effetto fu il medesimo, di coseguenza, essendo la soluzione di natura fisiologica, L'EFFETTO NON POTEVA CHE ESSERE LEGATO A QUALCOSA SECRETO DAL NERVO VAGO, cioè il NEUROTRASMETTITORE.

Giordano Perin; biofisica 6_i neurotrasmettitori

UN NEUROTRASMETTITORE per essere considerato tale:

- deve essere sintetizzato nella sinapsi.
- deve essere secreto dalla membrana presinaptica.
- deve presentare recettori sulla membrana postsinaptica.
- deve presentare dei meccanismi di rimozione rapida.
- inoltre se la sinapsi viene esposta ad una stimolazione esogena del medesimo trasmettitore DEVE RISPONDERE ALLO STIMOLO.

I NEUROTRAMETTITORI TIPICI e più comuni e gli enzimi che si occupano della loro degradazione e riciclo sono:

- ACETILCOLINA: derivato ammonico quaternario, coinvolto nei meccanismi di trasmissione nervosa delle placche motrici ma anche a livello cardiaco, questa viene a livello dello SPAZIO INTERSINAPTICO degradata dalla ACETILCOLINESTERASI in acetile e colina, quest'ultima viene quindi riciclata.
- AMMINE BIOGENE:
  - DOPAMINA: precursore di adrenalina e noradrenalina, deriva quindi anch'essa dalla TIROSINA; è molto diffusa a livello dell'encefalo dove moltissime sono le sinapsi dopaminergiche. Variazioni patologiche in difetto (Parkinson) o in eccesso (malattie psichiatriche si pensa, tanto che psicofarmaci inibiscono proprio i recettori di questa sostanza) dei livelli di produzione di DOPAMINA possono essere molto pericolose.
  - ADRENALINA (epinefrina) prodotta dalla midollare del surrene.
  - NORADRENALINA (norepinefrina) prodotta dalla midollare del surrene: viene molto più utilizzata della adrenalina nel sistema nervoso, in particolare l'ORTOSIMPATICO (cuore).
  - SEROTONINA: derivato del triptofano.
  - ISTAMINA: secreta anche dai MASTOCITI dei tessuti connettivi responsabili delle reazioni allergiche, le sinapsi istaminergiche sono presenti in particolare a livello encefalico e presentano natura stimolatorio tanto che l'effetto collaterale tipico degli antistaminici è la sonnolenza.
- AMMINOACIDI:
  - GABA: acido gamma ammino butirrico, estremamente importante nelle sinapsi inibitorie.
  - ACIDO GLUTAMMICO: neuromediatore eccitatorio, coinvolto nei meccanismi di SENSIBILITÀ GENERALE.
  - GLICINA: presenta tipicamente azione inibitoria.

Il fatto che una terminazione liberi un neurotrasmettitore ripetto ad un altro da alla stessa una deniminazione specifica (sinapsi secernente GABA = sinapsi gabaergica); naturalmente per secernere un dato trasmettitore deve sintetizzarlo: spesso per individuare una sinapsi si utilizzano MARCATORI PER GLI ENZIMI CHE SINTETIZZANO LO SPECIFICO TRASMETTITORE.

Il neurotrasmettitore può andare ad attivare diversi recettori in particolare iono o metabo tropici; la struttura del canale che viene in definitiva attivato è la medesima, le differenze stanno nel fatto che:

1. la subunità di recezione del canale è rispettivamente nei due casi extra ed intra cellulare.
2. il tempo di risposta nel secondo caso è decisamente maggiore.

L'ACETILCOLINA: si tratta di un neurotrasmettitore molto comune, possiamo dire che:

- presenta azione generalmente eccitatoria.
- È secreto da MOTONEURONI in particolare ma anche da molti altri neuroni del sistema nervoso.
- molto importante per funzioni di APPRENDIMENTO, MEMORIA E COGNITIVE (oltre che ovviamente motrici).
- La degenerazione di queste sinapsi provoca MALATTIE COME L'ALZHIMER.
- l'acetil CoA utilizzato dalla sintasi che si occupa del recupero della conlina e della sua trasformazione in acetilcolina viene RICAVATO IN LOCO dal METABOLISMO DEGLI ZUCCHERI tramite i MITOCONDRI PRESENTI A LIVELLO SINAPTICO.
- i recettori acetilcolinici possono essere classificati in:
  - NICOTINICI di natura ionotropica, presentano elevata affinità per la nicotina. Si tratta di una struttura simile a quella dei canali voltaggio dipendenti caratterizzati da:
    - 5 subunità a quattro segmenti transmembrana.
    - Dominio di legame extracellulare per l'ACETILCOLINA.

    Le forme FETALE e ADULTA sono caratterizzate dalla presenza di strutture subunitarie diverse così come le subunità che si collocano in diversi luoghi del nostro corpo: tale diversità è funzionale infatti a diversa composizione subunitaria corrispondono diverse sensibilità ionica e cinetica.

    Anche queste strutture recettoriali possono essere SOGGETTE A MUTAZIONI PERICOLOSE, in particolare ricoridiamo la sindrome a CANALE LENTO che genera una PROLUNGATA APERTURA DEL CANALE con conseguente FLUSSO INCONTROLLATO e PROLUNGATO DI CALCIO all'inteno della cellula.
  - MUSCARINICI sono invece recettori metabotropici, presentano affinità per la muscarina prodotta dalla aminte muscaria; la loro azione è associata alla attivazione di una proteina G, a seconda poi della isoforme possiamo avere, anche in questo caso, REAZIONI CELLULARI MOLTO DIVERSE.

  L'acetilcolina è il ligando endogeno di questi recettori, ma i neurorecettori possono essere sensibili a diverse sostanze esogene come per esempio la nicotina e la muscarina appunto.
- GABA acido gamma ammino butirrico: sintetizzato dalla GAD (acido glutammico decarossilasi), IL GABA VIENE RILASCIATO DA VESCICOLE SINAPTICHE e anche in questo caso il neurotrasmettitore può attivare diversi tipi di recettori:
  - IONOTROPICI detti A e C.
  - METABOTROPICI detti B.

  PRESENTANO UNA FARMACOLOGIA PARTICOLARE: un alterato rilascio di questi trasmettitori è legato a STATI DI ANSIA E DEPRESSIONE e in casi più gravi ad EPILESSIA.
  - RECETTORE GABA a: simile al recettore della acetilcolina partecipa alla formazione di sinapsi inibitorie capaci di dare fenomeni di due tipi:
    - INBIZIONE FASICA: il neurotrasmettitore viene rilasciato nella sinapsi e agisce immediatamente.
    - INIBIZIONE TONICA: parte del neurotrasmettitore secreto può diffondere, anche se in minima percentuale, al di fuori della sinapsi dove INCONTRA DEI RECETTORI che di fatto, non essendo presenti sistemi di riciclo, SONO SEMPRE

ATTIVI, in questo modo il POTENZIALE DI MEMBRANA È SEMPRE PARZIALMENTE INIBITO.

il GABA ha la funzione essenziale di controllare la eccitabilità neuronale, questa attività regolatoria è garantita in buona parte proprio da questo secondo tipo recettoriale, di natura TONICA. Patologie legate a questo tipo di recettori possono essere:

- ALCUNE FORME DI EPILESSIA farmaco resistenti: in alcuni casi particolari tali recettori non riescono ad essere esposti sulla membrana in quanto VENGONO ENDOCITATI bloccando così la attività inibitoria del GABA; tali forme di epilessia sono FARMACO RESISTENTI in quanto non è possibile curare la malattia tramite l'uso di un farmaco che agisca sul recettore in quanto questo non viene esposto.
- L'abuso di alcool porta alla SINTESI E ALLA ESPOSIZIONE DI RECETTORI PER IL GABA MALFUNZIONANTI: sembra che l'etanolo agisca a livello della struttura del neurone stimolando formazione e secrezione di RECETTORI PRESENTANTI SUBUNITÀ ALTERATE.

- diverse regioni del nostro organismo espongno ed utilizzano DIVERSI TIPI DI RECETTORI PER IL GABA.
- IL GABA può andare ad agire anche su altre sinapsi INIBENDO LA LORO AZIONE, in particolare è il neurotrasmettitore tipico delle sinapsi assoassoniche

DURANTE LO SVILUPPO EMBRIONALE E NELLA VITA IMMEDIATAMENTE POSTNATALE il GABA può AVERE FUNZIONE ECCITATORIA: i neuroni a questo punto dello sviluppo, infatti, presentano una quantità elevata di CLORO al loro interno, al contrario di quelli adulti, di conseguenza l'apertura del CANALE CLORO GABA dipendente non provoca una IPERPOLARIZZAZIONE MA UNA DEPOLARIZZAZIONE della membrana, la sinapsi svolge quindi un ruolo ECCITATORIO non INIBITORIO (il medesimo effetto si presenta a livello di sinapsi olfattive).

- RECETTORE GABA b: si tratta del recettore metabotropico del GABA, possiamo dire che:
  - presenta una FARMACOLOGIA DIVERSA.
  - Sembra agisca non a livello di canali per il cloro, ma per il POTASSIO dando in ogni caso a livello di stimolazione nervosa il MEDESIMO EFFETTO.

  È POSSIBILE CHE LA MEDESIMA SINAPSI PRESENTI RECETTORI DI NATURA IONO E METABO TROPICA per il GABA (cioè sia di tipo a o c che di tipo b), di conseguenza risponde alla stimolazione con GABA in due FASI DIVERSE:
  - una PRIMA FASE caratterizzata dalla azione dei recettori IONOTROPICI.
  - Una SECONDA FASE caratterizzata dalla azione di recettori METABOTROPICI.

  le due componenti possono essere isolate tramite semplicemente il BLOCCO SPECIFICO DI UNO O DELL'ALTRO RECETTORE.
- RECETTORE GABA c: si localizza prevalentemente a livello della RETINA e presenta, come già sottolineato, azione ionotropica.

A livello della RETINA sono presenti entrambi i recettori ionotropici per il GABA, sia il c

che l'a.

- GLICINA: altro trasmettitore INIBITORIO attiva canali cloro in particolare a livello del midollo allungato e sul midollo spinale, spesso viene secreto con il GABA addirittura a volte nella MEDESIMA VESCICOLA (saranno quindi presenti a livello della sinapsi entrambi i recettori).
  - SINTETIZZATO a partire dalla SERINA nella sinapsi direttamente.
- GLUTAMMATO si trova a livello del SNC con funzione ECCITATORIA, si distinguono diversi tipi di recettori sia iono che metabotropici; molto diffusi sono i tre recettori IONOTROPICI:
  - AMPA.
  - NMDA.
  - KAINATO.

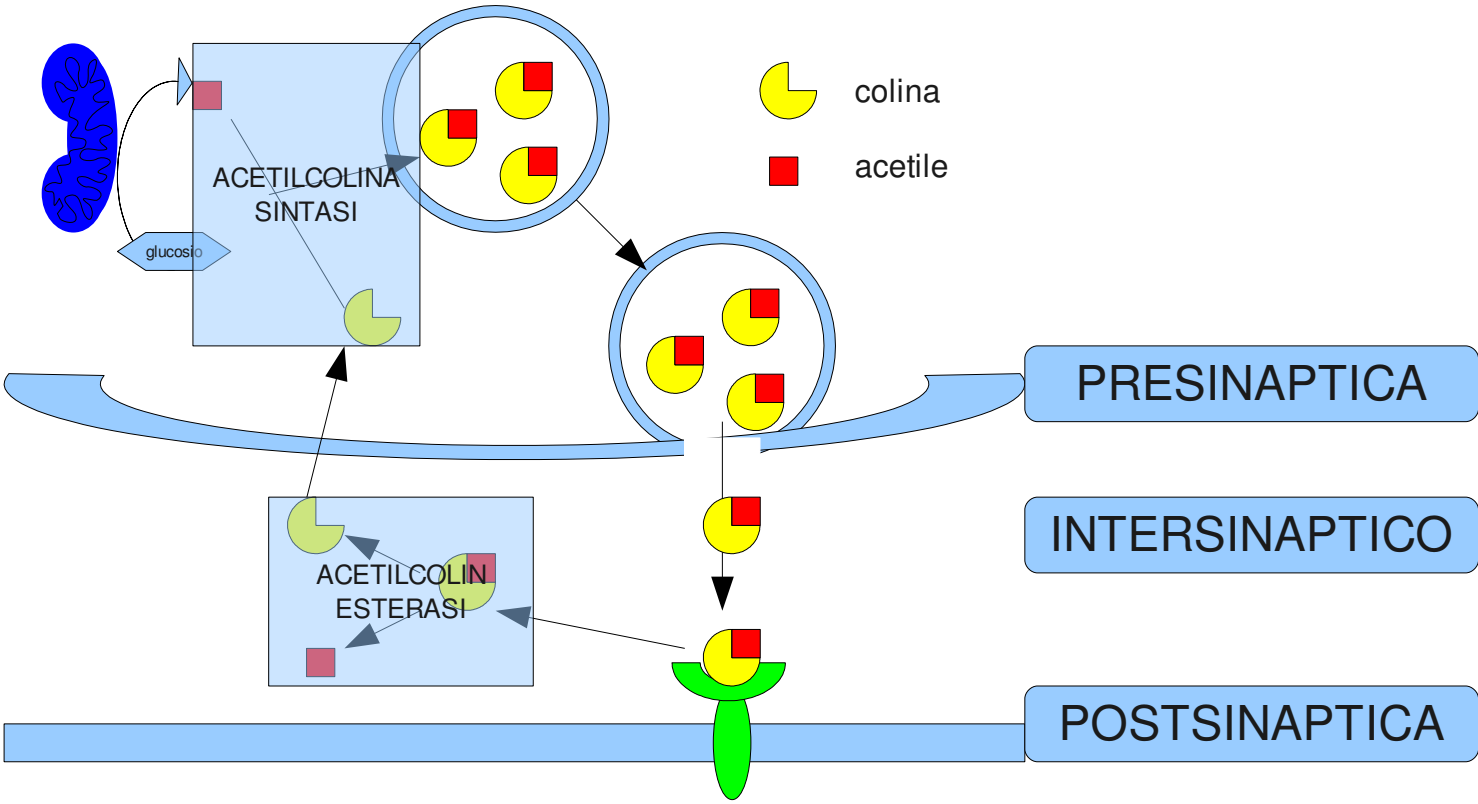
  Così classificati in base alla diversa risposta a trasmettitori esogeni, sostanze anche sintetiche, la differenza a livello di reattività si traduce in una diversa funzione endogena naturalmente; in una singola sinapsi possono essere copresenti.
  - RECETTORE PER L'AMPA: in una sinapsi glutammatergica è il primo che viene attivato, mediano cioè sistemi di ECCITAZIONE RAPIDA.
  - RECETTORI NMDA: vengono attivati con cinetica più lenta, in particolare si attivano per la copresenza di due stimoli distinti:
    - legame con il GLUTAMMATO.
    - in risposta alla DEPOLARIZZAZIONE GENERATA DAI RECETTORI AMPA o da qualsiasi altro canale ionico.

    questo è dovuto alla presenza di uno ione magnesio che in condizione di polarizzazione normale occlude il canale, depolarizzata la membrana il magnesio per attrazione elettrica si sposta dalla sede di occlusione e consente l'apertura del canale (come per i canali potassio inward rectifire).

  I CANALI DEL GLUTAMMATO sono PERMEABILI ALLO IONE CALCIO, di conseguenza una eccessiva apertura di tali canali può portare A PROBLEMI LEGATI ALL'INNESCO DI MECCANISMI APOPTOTICI.

In generale possiamo dire che tutti canali presenti a livello di sinapsi sono soggetto di farmaci di vario tipo, tuttavia è possibile anche andare ad AGIRE SUL NEUROTRASMETTITORE:

- incrementare la permanenza del neurotrasmettitore nello spazio intersinaptico bloccando il RE UPTAKE.
- inibire il suo trasporto dal soma nelle vescicole sinaptiche.
- inoculare precursori di neurotrasmettitori essenziali come nel caso del LEVODOPA nel PARKINSON incrementando l'azione di quelli presenti.
- utilizzo di ANTAGONISTI RECETTORIALI: i farmaci si legano al recettore BLOCCANDOLO, sono detti antagonisti in quanto competono con il trasmettitore per il sito di legame.
- utilizzo di AGONISI RECETTORIALI che vanno ad INCREMENTARE LA RISPOSTA AL TRASMETTITORE in quanto, di fatto, hanno il MEDESIMO EFFETTO.
- per la acetilcolina in particolare si ricorda l'esistenza di ANTICOLINESTERASICI, farmaci che bloccano LA ACETILCOLINESTERASI incrementando la attività neuronale.


colina
acetile
ACETILCOLINA
SINTASI
glucosio
PRESINAPTICA
INTERSINAPTICO
ACETILCOLIN
ESTERASI
POSTSINAPTICA

OLFATTO E GUSTO

La RISPOSTA CELLULARE IN SEGUITO AD UNO STIMOLO può essere molto varia e la sua qualità dipende sia dalla potenza del segnale emesso sia dalla natura della cellula che lo riceve, per quanto riguarda le stimolazioni OLFATTIVA e GUSTATIVA i segnali SONO PRODOTTI DALL'ESTERNO, NON DALL'INTERNO COME I NEUROTRASMETTITORI.
LA RISPOSTA della cellula è sempre di natura elettrica: possiamo dire che il segnale di natura prevalentemente chimica ricevuto dall'esterno viene tradotto in un segnale elettrico che sarà interpretato dal CERVELLO in due sensi:

- puramente PERCETTIVO.
- di natura EMOTIVA.

L'OLFATTO:

IL SEGNALE OLFATTIVO: la percezione degli odori avviene a livello della cavità nasale tramite la RESPIRAZIONE in particolare grazie al cosiddetto EPITELIO OLFATTIVO dove si collocano numerosi NEURONI; la presenza di neuroni a livello dell'epitelio nasale non è così ovvia: i recettori del gusto per esempio non coinvolgono direttamente neuroni ma un epitelio di natura sensoriale.
IL CONTATTO tra il neurone e la molecola stimolante avviene a livello della mucosa nasale appunto che si colloca sulla volta della cavità nasali e che è RICOPERTA DI STRUTTURE CIGLIATE, possiamo dire che il complesso recettoriale è organizzato in questo modo:

1. ciglia esterne: sono prolungamenti neuronali che si affacciano nel lume delle cavità nasali, naturalmente non si tratta delle strutture ciglate visibili ad occhio nudo anche se sporgono a livello della cavità in modo relativamente significativo.
2. corpi neuronali: si tratta di corpi dei neuroni che si collocano al di sotto dell'epitelio che si affaccia sulla cavità nasale; si collocano tra la struttura ossea dell'ETMOIDE e la struttura superficiale dell'epitelio.
3. Prolungamenti neuronali che attraversano la lamina CRIBROSA dell'etmoide e vanno a PRENDERE SINAPSI A LIVELLO DELLA STRUTUTRA DEL BULBO OLFATTIVO (struttura nervosa che si colloca al di sopra del corpo dello sfenoide).

Questi neuroni percepiscono numerosissimi stimoli che vengono trasportati a livello del BULBO OLFATTIVO appunto: si tratta del primo centro discriminatorio per tale senso; si riconoscono a livello del BULBO stesso due differenti categorie di neuroni:

- DI PRIMO ORDINE = che mediano la comunicazione mucosa - bulbo.
- DI SECONDO ORDINE =che mediano la comunicazione bulbi – corteccia.

Diversi neuroni di PRIMO ORDINE riconoscono diversi range di molecole che possono stimolare lo senso dell'olfatto (complessivamente possiamo arrivare a distinguere 10.000 diversi stimoli olfattivi); neuroni di una data specie si riuniscono a livello di UN GLOMERULO COMUNE e tramite questo IL SEGNALE PASSA AI NEURONI DI SECONDO ORDINE dove lo stimolo VIENE RACCOLTO e trasmesso ai neuroni secondari che sono presenti in numero decisamente minore.
LA RICEZIONE DELLO STIMOLO avviene tramite proteine sensibili a specifici ligandi che possono generare quindi uno stimolo a livello del neurone di primo ordine.

OGNI NEURONE È IN GRADO DI ESPRIMERE UNO SPECIFICO RECETTORE, ma COMPLESSIVAMENTE L'EPITELIO È CAPACE DI DISCRIMINARE 10.000 LIGANDI DIVERSI, questo è dovuto a:

1. numero di neuroni di primo ordine, molto elevato.
2. il fatto che i RECETTORI SONO MOLTO NUMEROSI E DIVERSI.
3. il fatto che I RECETTORI PRESENTANO SUBSTRATO SOVRAPPONIBILE, rispondono cioè a ligandi di natura diversa.
4. il fatto che UN NEURONE PUÒ PRESENTARE NUMEROSI RECETTORI.

le cellule coinvolte nella trasmissione del segnale sono numerosissime; riconosciamo complessivamente:

- 2 MILIONI di neuroni di primo ordine che fanno capo a
- 1800 strutture glomerulari che inviano lo stimolo in questione a
- numerosi neuroni di secondo ordine che possono a loro volta essere in comunicazione tra loro tramite:
  - CELLULE PERIGLOMERULARI che mettono in comunicazione le fibre di un glomerulo con quelle uscenti da un glomerulo limitrofo.
  - CELLULE GRANULARI che mettono in comunicazione diversi neuroni secondari prima che questi giungano alla corteccia olfattica.

  Questo sistema consente inoltre una PROPAGAZIONE IN PIÙ DIREZIONI del SEGNALE OLFATTIVO.

Il RECETTORE olfattivo tipico è un recettore METABOTROPICO associato cioè a G protein: la struttura di BASE è sempre la stessa, a variare è tra le diverse isoforme è la componente che consente il LEGAME SPECIFICO CON IL LIGANDO STIMOLATORE. Questi recettori presentano tipicamente SUBSTRATO SOVRAPPONIBILE: diciamo che un recettore può essere stimolato da diverse molecole, in questo modo è possibile amplificare il numero di molecole recepibili (anche perchè nonostante vi siano 1000 recettori, il numero di stimoli recepibili è circa 10.000).

LA TRASDUZIONE DEL SEGNALE avviene tramite la funzione delle proteine G caratteristiche dei neuroni olfattivi, dette Golf, la loro azione:

- provoca, tramite attivazione della ADENILATO CICLASI un aumento dell'AMP ciclico intracellulare.
- Questo incremento provoca l'attivazione di canali CATIONICI per SODIO E CALCIO che genera:
  - DEPOLARIZZAZIONE DELLA MEMBRANA.
  - attivazione CALCIO DIPENDENTE di un CANALE PER IL CLORO che presenta però azione STIMOLATORIA in quanto TALI CELLULE NERVOSE PRESENTANO UNA POMPA CLORO CHE MANTIENE I LIVELLI DI CLORO INTRACELLULARI ELEVATI (come nel caso dei recettori per il GLUTAMMATO nel feto e nel bambino).
- IL CANALE CALCIO resta aperto a lungo e si attivano dei sitemi tampone calcio dipendenti cioè le CALMODULINE che:
  - chelano il calcio.
  - bloccano i canali permeabili a CALCIO E SODIO.
  - attivano la fosfodiesterasi che DEGRADA IL cAMP.

ORGANIZZAZIONE SPAZIALE del sistema di neurotrasmissione:

1. IL GLOMERULO: i segnali di uno stesso tipo di neurone tendono a convergere in un unico tipo di neurone.
2. IL BULBO: i neuroni che nella mucosa nasale si collocano nella stessa area si portano in zone specifiche del BULBO in modo quasi speculare.

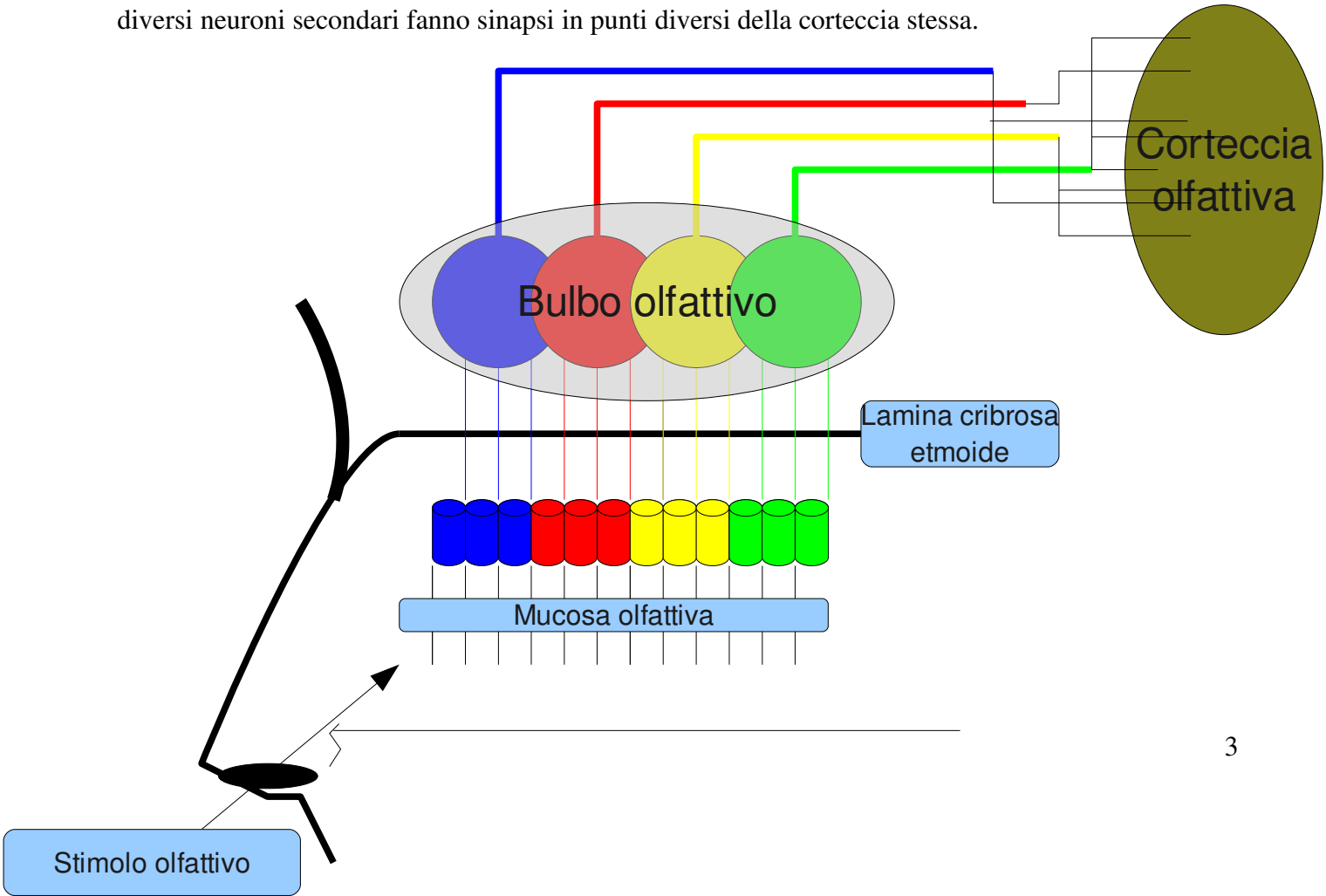
CELLULE MITRALI sono le cellule che ricevono lo stimolo dal glomerulo e lo portano alla corteccia; possiamo dire che RACCOLGONO LO STIMOLO DERIVATO DALLA ATTIVITÀ CELLULARE DEI NEURONI DI PRIMO ORDINE; è possibile studiare la loro reattività e scoprire che RISPONDONO UNICAMENTE AD UNA SPECIFICA CATEGORIA DI STIMOLI che COINCIDE CON LA CAPACITÀ RICETTIVA DEL RECETTORE: per esempio una cellula mitrale che origini da uno specifico glomerulo risponderà a stimoli dati da stimolatori chimici specifici capaci di attivare un dato recettore. Tali stimolatori chimici sono in realtà numerosi per uno stesso recettore ma presentano una struttura chimica affine (paraisomeri del benzene piuttosto che metaisomeri dello stesso o isomeri a catena corta del benzene piuttosto che isomeri a catena lunga dello stesso).

LA CORTECCIA CEREBRALE: più cellule mitrali fanno sinapsi, ovviamente, con cellule DELLA COTECCIA CEREBRALE che possono ricevere lo stimolo in modo diverso:

- Uno stimolo in arrivo in modo coordinato VIENE AMPLIFICATO e quindi PERCEPITO.
- Uno stimolo in arrivo in modo non coordinato PUÒ ESSERE PERSO o comunque viene percepito in modo minore.

Il sistema di recezione è quindi strettamente legato alla sincronizzazione della trasmissione dello stimolo elettrico.

È inotre importante sottolinare il fatto che la divisione spaziale degli stimoli presente a livello del bulbo viene persa nel momento in cui LO STIMOLO ARRIVA ALLA CORTECCIA in quanto diversi neuroni secondari fanno sinapsi in punti diversi della corteccia stessa.



IL GUSTO:
Si tratta di un senso essenziale per valutare il livello di nutritività dei cibi ed impedire problemi di assunzione di sostanze tossiche; riconosciamo sensibiltà diverse:

- per BILANCIO ELETTROLITICO: percepisce il livello di salinità dei cibi.
- PROTEZIONE DALLA ASSUNZIONE DI SOSTANZE TOSSICHE : percepisce acido e amaro.
- UMAMI: percepisce gli amminoacidi, in particolare la metionina.
- Per SOSTANZE ENERGETICHE percepisce il dolce.
- Per gli acidi grassi.

LA CELLULA responsabile di tale percezione è una cellula EPITELIALE SPECIALIZZATA organizzata con cellule omologhe e di natura connettivale a costituire le PAPILLE GISTATIVE, sono cellule:

- allungate.
- ricche in microvilli.
- capaci di neurotrasmissione: FANNO SINAPSI CON DEI NEURONI cui trasmettono lo stimolo.

Per quanto concerne le capacità percettiva delle cellule gustative si valutano tuttora diverse tesi:

- ciascuna cellula ESPRIME UN SOLO TIPO DI RECETTORE che RICONOSCE QUINDI DEI LIGANDI CON CARATTERISTICHE SIMILI in maniera analoga ai neuroni alfattivi di primo ordine.
- Ciascuna cellula esprime tutti i recettori e PUÒ QUINDI RICONOSCERE TUTTI I TIPI DI STIMOLI.
- alcuni infine ritengono che:
  - una CELLULA DELLA PAPILLA riceva un solo tipo di stimolo esprimendo un solo tipo di recettore.
  - una CELLULA NERVOSA associata ad una papilla può ricevere stimolazioni diverse da parte di diverse cellule della PAPILLA ciascuna delle quali riceve un dato stimolo.

Possiamo dire che complessivamente TUTTE LE CELLULE DELLE PAPILLE possono RISPONDERE A TUTTI I SAPORI FONDAMENTALI, tuttavia IN AREE DIVERSE DELLA LINGUA LA SENSIBILITÀ A TALI SAPORI È DECISAMENTE DIVERSA.
La funzione di tale sistema gustativo è essenziale per tre aspetti distinti:

- attività riflesse dell'apparato digerente che vengono stimolate anche dalla attivazione delle cellule gustative.
- percezione gustativa consapevole.
- Componente emozionale della percezione gustativa.

LE PAPILLE GUSTATIVE sono le componenti organizzative essenziali per la percezione del GUSTO, in particolare tali strutture:

1. presentano circa 50-100 cellule recettrici.
2. le cellule recettrici presentano un turnover di 10 giorni circa, tale turnover è dovuto al forte stress cui queste cellule possono essere sensibili.
3. una papilla può presentare cellule ricettrici che espongano recettori diversi.

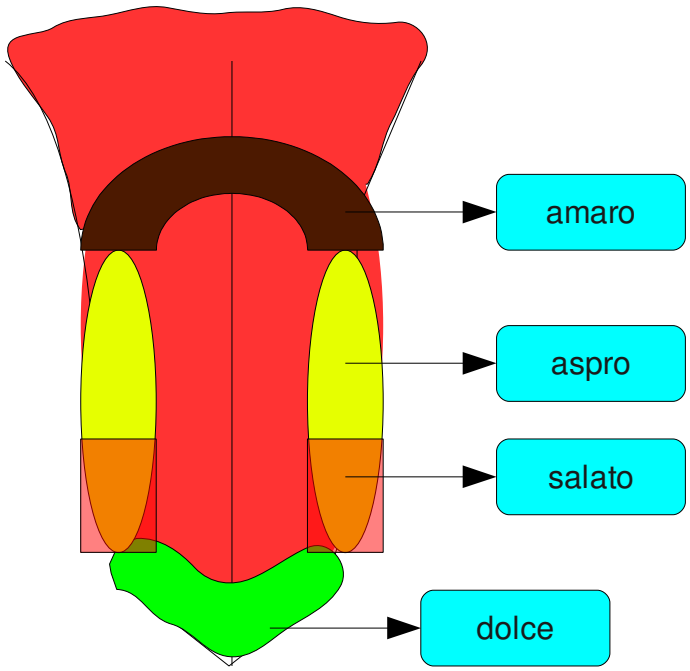
a diverse concentrazioni di sostanza assunta si possono avere risposte diverse, per esempio per VELENI e sostanze pericolose la PERCEZIONE È ESTREMAMENTE SENSIBILE di modo da

garantire una risposta rapida ed adeguata; per esempio:

- GLUCOSIO presenta una sensibilità bassa, lo stimolo viene trasmesso a concentrazioni di circa 0,1 moli litro; per altre molecole nutritizie lo stimolo presenta una sensibilità più o meno elevata dal glucosio appunto fino alla SACCARINA che viene percepita a concentrazioni anche di 1*10^-5.
- ACIDO: presenta una sensibiltà abbastanza elevata vista la sua pericolosità: 1*10^-3.
- AMARO essenziale per la percezione di dati stimoli preventivi alla tossicità di date sostanze, per veleni come la STRICNINA si arriva a sensibilità di 1*10^-6.

LA TRASMISSIONE DEL SEGNALE: si tratta di un sistema che non prevede la presenza di neuroni recettoriali come nel caso dello stimolo olfattivo: il sistema funziona tramite CIGLIA la cui stimolazione da parte di molecole cui i recettori che su di esse si collocano sono sensibili GENERA L'APERTURA DI CANALI CHE a sua volta PROVOCA L'ESOCITOSI DI UN RECETTORE che va a stimolare IL NEURONE CHE SI COLLOCA ALLE SPALLE DELLA CELLULA DELLA PAPILLA. In ogni caso sulla papilla non si genera mai un potenziale di azione ma un potenziale unicamente di NATURA LOCALE, si tratta infatti di:

- recettori associati a G protein.
- recettori di natura ionotropica che si aprono direttamente depolarizzando la membrana.



IL DOLCE: viene recepito tramite recettori associati a G PROTEIN che stimolano in particolare l'attività di messaggeri interni diversi come:

1. cAMP.
2. DAG – iP3.

E le vie ad essi correlate.

L'AMARO: le molecole che attivano tale segnale possono essere di natura:

- APOLARE che attraversano la membrana e stimolano direttamente la trasmissione del segnale.
- POLARE che utilizzano invece G proteins e vie di messaggeri intracellulari come:
  - DAG-iP3.
  - Nucleotidi CICLICI come cAMP e cGMP.

ACIDO E SALATO: si tratta di molecole ioniche di per sé stesse, sodio e protoni: queste pentetrano attraverso la membrana TRAMITE CANALI e VANNO A DEPOLARIZZARE LA MEMBRANA DIRETTAMENTE senza mediatori particolari e portano alla apertura di canali calcio che portano alla secrezione di trasmettitori.

UMAMI: si tratta di un gusto particolare la cui percezione è legata alla presenza di GLUTAMMATO nel CIBO INGERITO, è essenziale per la individuazione di cibi proteici ricchi in

amminoacidi essenziali. Possiamo dire che la trasmissione avviene tramite RECETTORI A 7 SEGMENTI che portano alla attivazione di vie intracellulari che provocano infine secrezione del neurotrasmettitore.
IL SESTO GUSTO, si tratta di un gusto non ancora codificato: sembra esistano dei recettori-trasportatori di ACIDI GRASSI la cui espressione a livello delle papille gustative sembra:

- associata a scelta di cibi ad elevato contenuto di lipidi.
- associata alla attivazione di conduttanze di potassio a livello della membrana.
- associata alla trasmissione di una serie di SEGNALI di attivazione DI SISTEMI DIGESTIVI PER I LIPIDI tramite conduttanze per il POTASSIO.

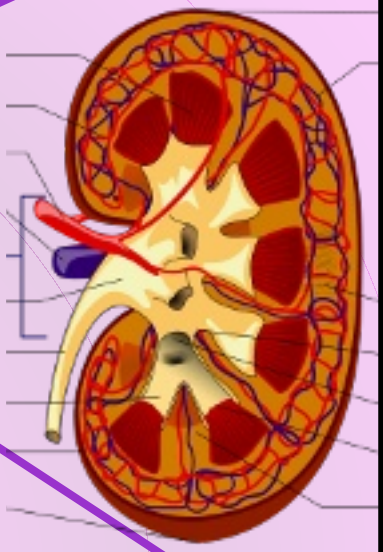
Giordano Perin

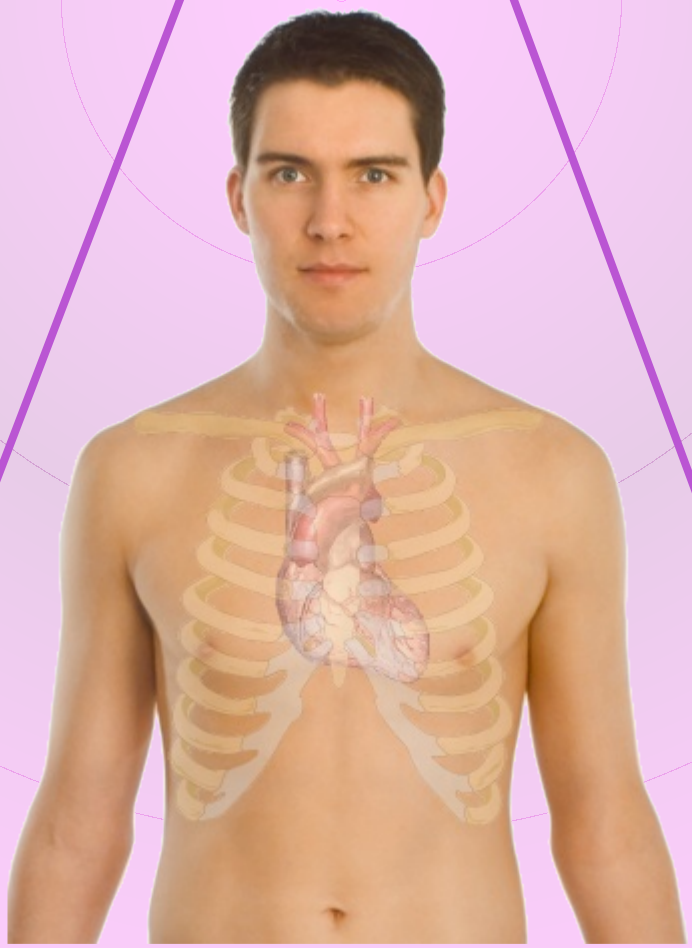
I miei appunti li trovi anche su:
www.sonofgreatmatrix.altervista.org
Per qualsiasi problema mandami una mail a:
pperin@alice.it
figliodibuonamatrix@gmail.com

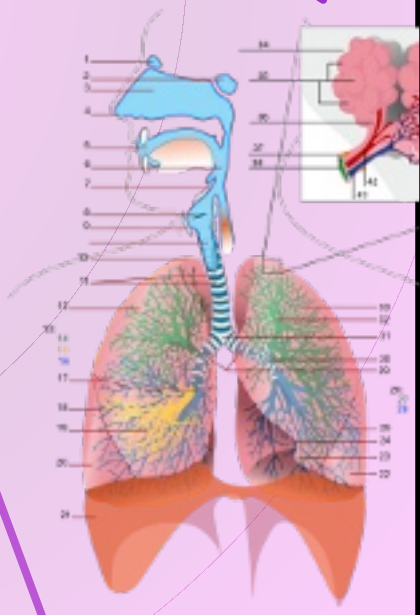
APPUNTI DI FISOLOGIA UMANA I

Giordano Perin

aa 2008/2009







INTRODUZIONE

FISIOLOGIA studia il funzionamento normale di organi e apparati; l'alterata fisiologia di una parte del nostro organismo è alla base di qualsiasi patologia.
La fisiologia è una disciplina complessa e composita, molti argomenti di studio possono essere riconducibli a meccanismi legati a diverse MATERIE tanto che in origine alla sfera della fisiologia apparteneveano anche la BIOCHIMICA E LA FARMACIA, distaccatesi dalla fisiologia stessa rispettivamente circa 50 anni fa e 100 anni fa; a prescindere da quanto detto, la fisiologia permane la base essenziale della CLINICA MEDICA.
Le materie di studio della FISIOLOGIA sono classificabili in quattro grandi categorie:

- **fisiologia generale**: studia aspetti presenti in moltissimi esseri viventi, aspetti GENERALI come possono essere il trasporto, l'ATP, la comunicazione intercellulare ecc...
- **fisiologia cellulare** che studia il funzionamento cellulare a partire dalla eccitabilità cellulare arrivando alla funzione della cellula nel suo insieme.
- **fisiologia comparata**, importantissima per comprendere a pieno la FISIOLOGIA DI UN ORGANO attraverso lo studio della evoluzione della sua FISIOLOGIA negli organismi viventi fino a noi.
- **fisiologia umana:** larghissima parte della fisiologia umana deriva proprio dallo studio di altri tipi di FISIOLOGIE ANIMALI.

Oggi lo studio della fisiologia è sempre meno invasivo ed è possibile quindi concentrarsi direttamente sul campione umano, spesso non sono più necessari i campioni animali. Un metodo particolarmente utilizzato in particolare prevede lo studio della fisiologia di un apparato o di un organo tramite LA MANCANZA PATOLOGICA DI FUNZIONE DELLO STESSO.
La FISIOLOGIA I, o fisologia delle grandi funzioni vitali, si occupa delle relazioni tra organi e apparati mentre la FISIOLOGIA II o fisiologia della vita di relazione, si occupa della relazione con l'ambiente esterno tramite lo studio in particolare delle funzioni cerebrali.
L'OMEOSTASI è il FULCRO dell'intera funzionalità del nostro organismo; tutto quello che organi e apparati effettuano lo effettuano per mantenere l'equilibrio OMEOSTATICO essenziale per la sopravvivenza di sé stessi; possiamo riconoscere sostanzialmente due processi cardine essenziali per la nostra sopravvivenza:

- ECCITABILITÀ: tutto il sistema nervoso è caratterizzato dalla eccitabilità e dai cicli di polarizzazione e depolarizzazione, tale sistema è il FULCRO DEL PROCESSO DI COMUNICAZIONE CON L'AMBIENTE ESTERNO che si estrinseca con la RICEZIONE DEGLI STIMOLI, la LORO TRASMISSIONE e la RISPOSTA AGLI STESSI.
- LA REGOLAZIONE DELL'AMBIENTE ESTERNO e quello INTERNO tramite meccanismi omeostatici è il FULCRO DELLA VITA VEGETATIVA, in particolare ricordiamo sistemi molto diversi come:
  - digerente.
  - respiratorio.
  - renale.
  - di senso.

  Che tramite meccanismi di regolazione reciproca e di interazione con il sistema nervoso ci

consentono da un lato di regolare le relazioni con l'ambiente esterno, dall'altro di regolare il funzionamento del nostro stesso organismo.

LE DUE COMPONENTI SONO OVVIAMENTE STRETTAMENTE LEGATE TRA LORO: l'attività sportiva, per esempio, è un meccanismo essenziale che prevede una stretta comunicazione tra le due componenti, a partire dalla intenzionalità dell'atto di esercizio fino alla espulsione del calore tramite la sudorazione e il recupero renale di acqua.

Il FEEDBACK: si tratta di meccanismi di controllo essenziali che si attuano tramite una relazione di UN OUTPUT CON IL SUO INPUT, nella maggior parte dei casi di tipo negativo; si tratta di un meccanismo utilizzatissimo dal nostro organismo nella regolazione della omesotasi.

IL CONCETTO DI PRESSIONE: la perfusione di organi e apparati è assicurata, come noto, dalla pompa cardiaca, si tratta di una pompa essenziale per la vita stessa: ad essa sono legate indissolubilmente tutte le funzioni del nostro corpo.

LA PRESSIONE in fisica è un concetto statico che viene espresso in newton su metro quadro:

$$\text{Pressione} = \frac{\text{Newton}}{\text{Metro quadro}} = \frac{N}{m^2} = \text{Pas}$$

il Pascal è nel sistema MKS è l'unità di misura della pressione; nel sistema CGS si utilizza invece il BARIA o BAR:

$$\text{Pressione} = \frac{\text{dine}}{\text{Centrimetro quadro}} = \frac{\text{dine}}{cm^2} = \text{BAR}$$

In fisiologia questa definizione non è sufficiente, la PRESSIONE NEL NOSTRO ORGANISMO DIVIENE, infatti, QUALCOSA DI DINAMICO: la contrazione cardiaca e la forza che essa imprime alla gittata cardiaca stessa sono qualcosa di DINAMICO.

Spesso si utilizza una rivisitazione della prima legge Ohm dove possiamo interpretare V come la differenza di pressione tra due punti diversi:

$$V = \text{corrente} * \text{resistenza} = i * R \longrightarrow P = \text{gittata cardiaca} * \text{resistenza} = Q° * R$$

Dove:

- **Q**° è la GITTATA CARDIACA o GC detto anche VOLUME MINUTO ed equivalente alla quantità di sangue che ciascun ventricolo espelle nella arteria di competenza; tale valore è valutabile in questi termini:

  $$Q° = \text{gittata sistolica} * \text{frequenza cardiaca}$$

  cioè il livello di sangue espulso di una singola gittata per il numero di battiti al minuto:
  70 * 70 = circa 5000ml
  in un minuto ciascun ventricolo ha una gittata pari a 5 litri.
  naturalmente distinguiamo alcuni casi fondamentali; se:
  - UN PAZIENTE HA UNA GITTATA INFERIORE avrà una PRESSIONE INFERIORE si assiste a TACHICARDIA in quanto aumentano i battiti al minuto nel tentativo di innalzare la GITTATA CARDIACA.
  - UN PAZIENTE PUÒ PRESENTARE, al contrario:
    - frequenza bassa.

    - gittata sistolica alta.

  mantenendo quindi il VALORI DI PRESSIONE NORMALI.

  Il cuore si adatta alle diverse situazioni e compensa incrementando eventualmente le sue prestazioni o diminuendo la sua resa, infatti:
    - AUMENTO DI GITTATA SISTOLICA significa INCREMENTO DELLA RESA a parità do consumo muscolare contrattile.
    - AUMENTO DELLA FREQUENZA significa DECREMENTO DELLA RESA in quanto L'ENERGIA SPESA a parità di volume escreto, È MAGGIORE.
- **R** è una misura di resistenza: IL CUORE È una pompa PREMENTE perché lavora su questi due parametri:
  - GITTATA.
  - FREQUENZA.

  e invia il sangue che riceve dal distretto venoso di nuovo a livello del sistema CARDIOVASCOLARE, ma il sangue che SCORRE DISPERDE ENERGIA diminuendo il livello di pressione: la pressione viene cioè trasformata in CALORE, tale valore di dispersione è RAPPRESENTATO DA R: la RESISTENZA che il sangue incontra nella sua corsa e CHE È strettamente LEGATA ALLA SUA VISCOSITÀ. la resistenza che un liquido incontra nel suo percorso fu studiata da POISSEUILLE ricavando tale formula:

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

  - r^4, quindi la dipendenza è estremamente forte e ha un impatto fortissimo a livello farmacologico:
    - VASODILATAZIONE = ipotensivo.
    - VASCOSTRIZIONE = ipertensivo.

  più incrementa il raggio, più diminuisce la pressione.

POSSIAMO DIRE QUINDI CHE complessivamente:
- Q dipende dal CUORE e dalla qualità e quantità delle sue contrazioni.
- R dipende invece dai VASI e in particolare dalla loro SUPERFICIE.

In realtà, quindi, la pressione fisiologica altro non è se non una applicazione pratica della formula fisica dove la pressione viene esercitata dal cuore e la SUPERFICIE È RAPPRESENTATA DAL RAGGIO DEI VASI che RICEVONO LO STESS DI TAGLIO DA PARTE DELLE LAMINE GENERATE DAL FLUSSO SANGUIFERO del sistema circolatorio.

LA TURBOLENZA:

la turbolenza è un fenomeno per cui in una data zona dell'apparato cardiovascolare la PRESSIONE DIVIENE DIPENDENTE DAL QUADRATO DEL FLUSSO e non DAL FLUSSO; possiamo dire che il verificarsi di tale ipotesi può essere associato a due casi fondamentalmente:
- INCREMENTO DELLA VELOCITÀ DEL FLUSSO legato principalmente alla legge di bernoulli.
- DECREMENTO DELLA VISCOSITÀ DEL SANGUE legato alla percentuale dell'ematocrito.

In alcuni casi, come per esempio per la turbolenza del circolo intramurale coronarico, si tratta di un fenomeno fisiologico, ma quasi sempre si tratta di un fenomeno pericoloso soprattutto per

l'endotelio dei vasi stessi.
È possibile valutare quantitativamente le probabilità che in un vaso si formi un fenomeno di TURBOLENZA tramite il NUMERO DI RAINOLDS o NR:

$$NR = \frac{\sigma VD}{\eta}$$

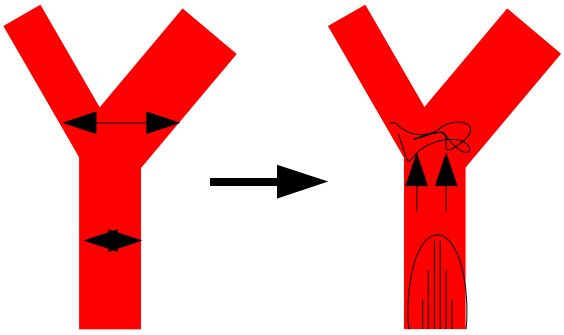
dove:

- σ è la densità del fluido.
- η è la viscosità del liquido.
- V la velocità del fluido.
- D il diametro del vaso.

Nel momento in cui tale numero superi:

- 200 per i piccoli vasi.
- 2000 per i grandi vasi.

Si verifica un fenomeno di turbolenza.
LE BIFORCAZIONI e LA TURBOLENZA:
I vasi presentano in ogni caso delle BIFORCAZIONI: tali biforcazioni presentano UN DIAMETRO DECISAMENTE PIÙ ESTESO DEL VASO VERO E PROPRIO. Il moto del sangue, come quello di tutti i liquidi (newtoniani o non newtoiniani) è di natura LAMINARE di conseguenza LA VELOCITÀ DEL LIQUIDO CHE SCORRE AL CENTRO DEL VASO è MAGGIORE RISPETTO A QUELLA CHE SI COLLOCA LATERALMENTE tanto CHE IL PROFILO DELLA VELOCITÀ È PARABOLICO dalla periferia al centro del vaso. Per valutare l'influenza di tale dilatazione del diametro vasale Reynolds dice che IN TALE AREA SI GENERANO DELLE TURBOLENZE dove LA PRESSIONE NON DIPENDE PIÙ DAL FLUSSO, MA DAL QUADRATO DEL FLUSSO (cioè non più da Q° ma dal quadrato di Q°) di conseguenza si assiste ad un INCREMENTO CONSIDEREVOLE DELLA PRESSIONE.



Tuttavia questa equazione non VALUTA LE COMPONENTI CINETICHE DEL LIQUIDO IN MOVIMENTO cioè delle particelle che lo compongono, ovvero la LEGGE DEL FLUSSO:

$$Q° = \text{sezione} * \text{velocità} = A * v = \text{Konst}$$

dove A è la sezione, AL DIMINUIRE DELLA SEZIONE INCREMENTA QUINDI LA

VELOCITÀ: in un vaso quando vengono a crearsi delle variazioni di SPESSORE si assiste a delle VARIAZIONI DI VELOCITÀ essenziali al mantenimento dell'equilibrio; questo avviene anche nel caso di una placca aterosclerotica che, ostruendo il vaso, genera un incremento della velocità del flusso, ma l'incremento della velocità PORTA AL MOTO TURBOLENTO caso per cui la pressione diviene dipendente dal QUADRATO DEL FLUSSO con conseguenti ovvi DANNI ALLA STRUTTURA DEL VASO.
BERNOUILLI: un principio di conservazione e di trasformazione della energia: ciascun liquido presenta:

- una forza pressoria.
- una forza cinetica.

LA CUI RELAZIONE GENERA LA FORZA TOTALE:

$$\boxed{E_{tot} = P + 1/2\rho v^2 + \rho g h = Konst}$$

dove ρ è la densità del liquido e ρgh è un fattore di ALTEZZA, quest'ultimo viene generalmente TRASCURATO PER I VASI in quanto tutti originano e tutti confluiscono al CUORE.
P naturalmente in questo caso è un valore riferibile al concetto di ENERGIA CINETICA relativa al liquido stesso, è quindi una forma di energia.
OGNI VOLTA CHE SI MODIFICA IL VALORE DI UNA DELLE DUE FORME DI ENERGIA, cinetica o pressoria, si MODIFICA ANCHE L'ALTRA: questo naturalmente vale per tutta la circolazione, dove incrementa una grandezza, cinetica o pressoria, l'altra di adatta e diminuisce.

CIRCOLAZIONE E SCOMPARTIMENTI VASCOLARI

Il funzionamento del rene è strettamente legato alla presenza di scompartimenti vascolari e in generale contenitori di fluidi presenti nel nostro corpo, risulta quindi essenziale per comprendere la funzionalità renale stessa avere una visione generale del funzionamento complessivo di tali scompartimenti e delle modalità secondo cui i liquidi in essi contenuti si muovono.
L'albero arterioso che dalla aorta si genera provoca un aumento della superficie vasale totale (la somma delle superfici di tutti i vasi), il valore significativo dal punto di vista pressorio è LA SEZIONE TOTALE: la sezione totale di tutti i capillari dei microcircoli del corpo è 1000 volte quella della aorta, da 2,5 cm^2 si arriva a 2500cm^2, ma se la sezione risulta incrementata di 1000 volte, la VELOCITÀ DOVRÀ DIVENIRE UN MILLESIMO (principio di conservazione della energia), infatti:

- Nella aorta il sangue viaggia a circa 50-40cm/s.
- Nei capillari il sangue si muove a 0,4-0,5mm al secondo.
- Nelle due VENE CAVE, che danno complessivamente una SEZIONE DOPPIA RISPETTO A QUELLA DELLA AORTA, il SANGUE PRESENTA UNA VELOCITÀ DIMEZZATA: 0,25cm al secondo.

Un DANNO ad un VASO ARTERIOSO O VENOSO che sia si estrinseca generalmente a livello ENDOTELIALE e può portare a conseguenze significative: l'endotelio non produce più anticoagulanti e si forma un TROMBO, un accumulo di piastrine, che si crea sulla componente endoteliale generando, alla lunga, una erosione sempre maggiore del vaso stesso in quanto genera un flusso di componenti corpuscolate verso la periferia del VASO (moto turbolento). La presenza di un moto turbolento favorisce quindi questo processo e per questo tali placche si formano generalmente a livello delle DIRAMAZIONI DEI VASI ARTERIOSI.
La legge di Rainolds razionalizza tale aspetto: in caso di diminuzione della VISCOSITÀ SI ASSISTE AD UN INCREMENTO DEL LIVELLO DI TURBOLENZA in quanto diminuisce la resistenza offerta dal vaso.
La velocità di scorrimento, come sottolineato in precedenza, è un valore essenziale per il mantenimento del valore pressorio dei vasi, il pericolo dello SHOCK IPOVOLEMICO è proprio la riduzione del flusso sanguifero con tutto quello che ne consegue: il sangue si trasforma da un liquido decisamente poco viscoso in un liquido decisamente VISCOSO e scorre PIÙ LENTAMENTE; per questo motivo si fa uso della soluzione fisiologia (= 0,9% NaCl), si tratta della soluzione isoosmotica con il sangue, la cui iniezione è funzionale spesso proprio a mantenere il volume circolante a livello ottimale.
LA LEGGE DI BERNOULLI:
quando si parla di pressione di un fluido che scorre in un vaso è necessario considerare forze diverse:

- energia laterale.
- energia centrale.

dove l'energia LATERALE è UNICAMENTE DI NATURA PRESSORIA, non CINETICA in quanto questa risulta dal moto molecolare centrale nel flusso, in ogni caso il livello energetico complessivo nella CIRCOLAZIONE ARTERIOSA AORTICA è dato per:

- 90% DALLA PRESSIONE della componente liquida.
- 10% DALLA ENERGIA CINETICA delle particelle.

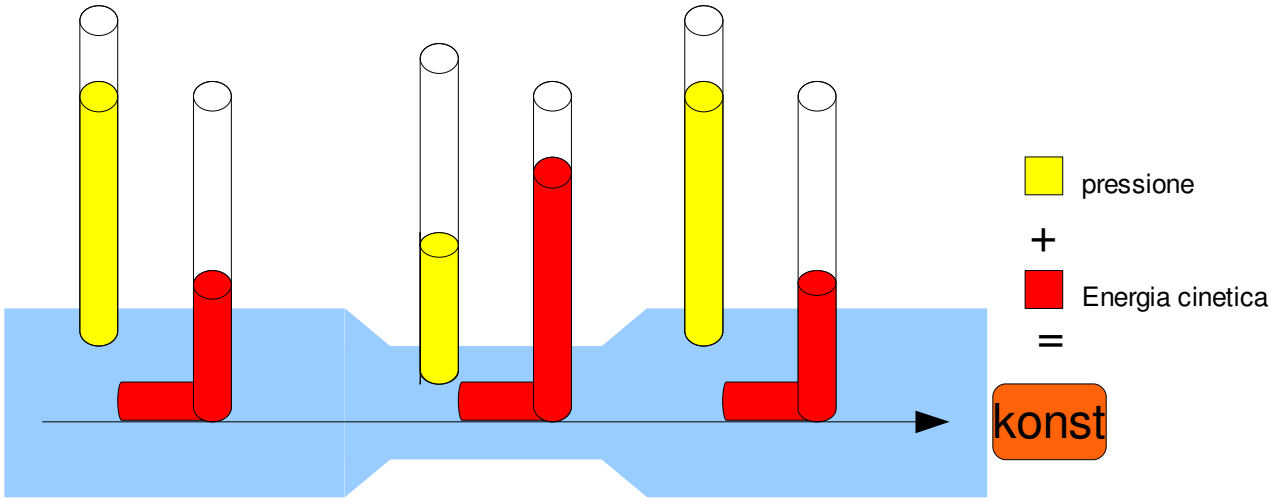
misurando l'energia AI LATI e AL CENTRO di un vaso i valori sono quindi DIVERSI, questo influisce:

- a livello dell'AORTA pochissimo come visto.
- a livello della ARTERIA POLMONARE IN MODO MOLTO PIÙ CONSISTENTE infatti nella arteria polmonare:
  - la pressione arteriosa è MINIMA = 60% della energia totale.
  - la energia cinetica RISULTA UGUALE A QUELLA DELLA AORTA andando a contribuire fino ad un valore di 45-40%.

La differenza di tali valori tra i due vasi, apparentemente identici, è data dalla DIVERSA NATURA DEL VASO STESSO.

VARIAZIONI DI SEZIONE, alla diminuzione della sezione assistiamo:

- ad una DIMINUZIONE DELLA PRESSIONE SUI LATI in quanto il livello pressorio è diminuito visto l'incremento di velocità.
- una NON VARIAZIONE DELLA COMPONENTE COMPLESSIVA: a compensare il calo pressorio della sezione, si assiste, infatti, ad un incremento della ENERGIA CINETICA.



L'ATTRITO È DISPERSIONE DI ENERGIA, in caso si considerasse anche l'attrito i valori sarebbero diversi: energia pressoria e cinetica vengono trasformate in calore, se il liquido fosse REALE ci sarebbe un forte gradiente di VISCOSITÀ E L'ENERGIA DEL MOTO LAMINARE PORTEREBBE IN OGNI CASO AD UNA DIMINUZIONE DEL LIVELLO DI ENERGIA fino ad un suo esaurimento; il fluido sangue scorre quindi soprattutto per il medesimo motivo per cui un fiume scende a valle: la discesa genera DISPERSIONE DI ENERGIA che da vita a due componenti energeticamente diverse possiamo dire:

- a monte, energetica.
- a valle, meno energetica.

la componente a valle viene quindi spinta per forza definita VIS A TERGO che agisce sulla componente a valle.

IL SISTEMA CUORE HA LA FUNZIONE DI RIDARE AL SANGUE LA ENERGIA TOTALE

CHE HA DISSIPATO NEL SUO SCORRIMENTO PER LA AZIONE DELL'ATTRITO.
I DIVERSI VASI DEL NOSTRO CORPO presentano CARATTERISTICHE DIVERSE: in particolare a livello della parete arteriosa una componente essenziale è quella ELASTICA che viene intaccata proprio dalla ATEROSCLEROSI: il tessuto elastico delle arterie viene forzatamente sostituito nel tempo, vista la erosione del vaso, con:

1. collagene.
2. connettvo fibroso in generale.
3. nei casi gravi anche calcificazioni.

dove la elasticità va decadendo da 100 a 10 a 1 per muscoli, fibre elastiche, collagene.
I GROSSI VASI non presentano tessuto muscolare in quanto non necessitano di variare il volume del proprio lume, presentano però tessuto elastico essenziale per sopportare gradienti di pressione elevati.
ESPANDIBILITÀ DELLA AORTA: l'aorta presenta una capacità di compilanza decisamente elevata date dalle sue caratteritiche:

- 19,6% di collagene
- 41,1% di elastina.
- con un rapporto complessivo di circa 0,5.

IL PROBLEMA DELL'INVECCHIAMENTO dei vasi e non solo è sostanzialmente legato alla CARENZA DI ELASTICITÀ, di COMPLIANZA: a partire da problemi vascolari fino a problemi muscolari e polmonari che portano a tutti i sintomi tipici della vecchiaia.

$$\text{Complianza} = \frac{\text{Differenza di volume}}{\text{Differenza di pressione}} = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

la COMPLIANZA è un rapporto di per se semplicissimo, L'AORTA PRESENTA, SE SANA, UN VALORE DI COMPLIANZA ELEVATO, a tale valore si contrappone la RESISTENZA che una AORTA NON SANA presenta rispetto alla circolazione del sangue. L'aorta fino a 20 anni resta estremamente elastica, a 40 anni si cominciano a vedere segni di resistenza accentuata.
ARTERIA RENALE E ARTERIA CAROTIDE: sono grossi vasi di distribuzione, sono per questo arterie estremamente diverse dalla aorta, presentano valori di collagene simili intorno ai 40-45 %.
NORMALIZZAZIONE DEI PESI DI ORGANI E APPARATI in un uomo di 70kg:

- MUSCOLI = 35kg la componente più significativa, la metà circa della componente complessiva.
- SCHELETRO = 25kg; muscoli e scheletro compongono già 60/70 del peso corporeo, praticamente tutto.
- TUTTO IL RESTO = 10kg:
  - I RENI = 300g, ciascun rene pesa 150g.
  - IL CUORE = 300g.
  - CERVELLO = 1500g, pesa cinque volte il cuore.
  - IL FEGATO = 1500g.
  - LA MATASSA INTESTINALE = 1500g circa comprensivi di tutte le componenti intestinali e gastriche.
  - I POLMONI = 1800g, 900 grammi a polmone, tre cuori.

- LA CUTE = 2100g, circa come sette cuori, si tratta dell'organo più pesante del nostro organismo
- alla COMPONENTE ADIPOSA compete TUTTO IL RESTO, generalmente la componente lipidica è circa di 3000g, il 5% del peso complessivo.

L'APPARATO OSTEROARTICOLARE È ESSENZIALE PER IL MOVIMENTO, PER QUESTO È COSÌ SVILUPPATO, il movimento è la componente essenziale della vita in quanto solo tramite esso è possibile interagire con il mondo.
Per valutare il flusso di sangue a riposo di un organo è necessario riportare tutti valori a 100g, di modo da avere un valore paragonabile, in particolare:

- IL CERVELLO riceve circa 55ml per 100 grammi.
- IL CUORE E IL FEGATO ricevono tanto sangue quanto pesano.
- I MUSCOLI presentano un valore a riposo relativamente basso, ma in moto tale valore si ALZA in modo considerevole.
- LA CUTE riceve relativamente poco sangue, un decimo del suo peso, tuttavia PRESENTA UNA FUNZIONE ESSENZIALE PER LA DISPERSIONE DEL CALORE, anche questo valore risulta infatti alterabile con il livello di vascolarizzazione legata all'attività muscolare: CON L'ATTIVITÀ ARRIVA A QUINTUPLICARE IL SUO FLUSSO SANGUIFERO.

I DUE DISTRETTI MUSCOLARE E CUTANEO presentano un andamento del flusso sanguifero definibile A FISARMONICA: il FLUSSO SANGUIFERO CHE QUI SI PORTA, infatti, È ESTREMAMENTE VARIABILE.
IL VOLUME CIRCOLANTE PLASMATICO subisce, come noto, significative variazioni a seconda dello stato di attività dell'organismo:

- A RIPOSO = 5,5l/min.
- LAVORO MUSCOLARE = 25l/min.

Naturalmente il volume complessivo contenuto a livello delle strutture vascolari del nostro organismo è sempre 5 litri, ma la velocità di circolazione in caso di attività fisica è decisamente maggiore tanto da portare il volume minuto cardiaco da 5 l/min a 25 l/min: questo significa che in uno stesso punto della circolazione arteriosa in un minuto passano ben 25 litri di sangue, la velocità risulta cioè quintuplicata.
TIPOLOGIE DI CIRCOLAZIONE: si distinguono per il circolo arterioso come per un qualsiasi circuito dei sistemi posti in PARALLELO e dei sistemi posti in SERIE:

- Nel nostro corpo esiste UNICAMENTE UN SISTEMA DI CIRCOLAZIONE IN SERIE: SI TRATTA DELLA CIRCOLAZIONE POLMONARE o PICCOLA CIRCOLAZIONE; tutto il sangue che si porta al cuore, infatti, finisce inevitabilmente per portarsi nella circolazione polmonare, questo avviene in tutti gli organismi umani (eccetto ovviamente quadri patologici); Il sangue che si porta a livello POLMONARE deve infatti subire processi di ossigenazione prima di tornare alla grande circolazione e, quindi, agli organi.
- Nel nostro organismo, sl contrario, ESISTONO NUMEROSI CIRCOLI DISTRETTUALI in PARALLELO: tali circoli risultano originare da diramazioni che consentono al globulo rosso di portarsi in una delle due strade che giungeranno, in ogni caso, al cuore.

Ciascun circolo presenta poi delle peculiarità proprie relative sia alla percentuale di sangue

assorbito che alla variazione del flusso a seconda dello stato fisico:
LA CIRCOLAZIONE CORONARICA presenta delle caratteristiche particolari:

- si tratta di un circolo in serie, come molti altri.
- assorbe il 5% della gittata cardiaca a prescindere dal valore di VOLUME MINUTO cardiaco.

IL FLUSSO CORONARICO È SEMPRE IL 5% DELLA GITTATA CARDIACA IN QUALSIASI MOMENTO: tale circolazione incrementa il volume di sangue assorbito dal circolo in modo lineare alla quantità di sangue pompato dal cuore stesso per unità di tempo; questo significa:

- a riposo = 5% di 5,5L = 0,275 L
- in attività = 5% di 25L = 1,25 L

una quantità quindi decisamente maggiore.
LA CIRCOLAZIONE CEREBRALE assorbe nel suo complesso:

- a riposo il 13-15% del volume complessivo che è, a riposo appunto, di 5,5L, cioè circa 750cc.
- in attività la circolazione cerebrale assorbe il 3-4% del volume minuto, ma di 25L, cioè sempre 750cc.

il circolo CEREBRALE RICEVE A PRESCINDERE DA TUTTO 750cc AL MINUTO, il flusso all'encefalo si presenta infatti FISSO: questo è dovuto alla presenza di strutture di contenimento encefalico, come le meningi e le ossa del cranio, che sono INESPANDIBILI e non potrebbero in alcun modo ospitare un incremento del volume circolante o di pressione[1].
IL CIRCOLO RENALE presenta delle caratteristiche particolari:

4. a riposo riceve circa il 20% del sangue circolante.
5. in movimento riceve il 2-4% del sangue circolante.

di nuovo la QUANTITÀ DI SANGUE CHE VI FLUISCE È IDENTICA: il circolo renale, come quello cerebrale, si comporta da circolo in parallelo A FLUSSO COSTANTE.
DUE SONO, quindi, I CIRCOLI A FLUSSO COSTANTE:

- il circolo RENALE = 1200cc.
- il circolo ENCEFALICO = 750cc.

QUESTO AVVIENE PERCHÈ LA GLOMERULAR FILTRATION RATE DEVE ESSERE SEMPRE COSTANTE: in ogni condizione corporea il rene deve garantire il processo di clearance del sangue.
IL CIRCOLO EPATICO si comporta in modo simile ai due circoli a flusso costante: il fegato di per sé stesso presenta infatti un minima espandibilità, è L'APPARATO GASTROINTESTINALE che presenta invece un flusso molto più variabile essenzialmente funzionale a garantire il sostegno necessario ai processi di digestione (e quindi di SECREZIONE e RIASSORBIMENTO ad essi correlato); in caso di attività questo distretto circolare incrementa il suo contenuto in volume di sangue di ben mezzo litro.
IL CIRCOLO MUSCOLOCUTANEO è il circolo che in assoluto presenta il GAP MAGGIORE tra una situazione di risposo e una di attività:

- A RIPOSO riceve per i due distretti:

1 Per questo motivo un proiettile che penetri nel cranio, con l'incremento di pressione che genera, provoca quasi sempre la morte; allo stesso modo un incremento consistente della pressione esterna sull'encefalo può risultare in lesioni letali.

  - muscolare circa il 15-20% cioè un litro di sangue al minuto.
  - cutaneo il 3-6%. cioè 300ml al minuto.
- IN CASO DI ATTIVITÀ complessivamente i due circoli arrivano ad assorbire anche l'80-85% cioè circa 21L al minuto.

Da 1,750 circa a riposo si arriva anche a 20-21L di sangue al minuto, tutto questo funzionale ad:

- incrementare l'attività muscolare tramite l'afflusso di metaboliti e di sostanze utili.
- incrementare il livello di dispersione di calore a livello CUTANEO.

Per questo motivo diciamo che tali distretti presentano una vascolarizzazione a fisarmonica.
Per un qualsiasi vaso valgono ovviamente le seguenti equazioni:

- P= F*R = pressione = flusso * resistenza.
- F= ΔP/R = flusso = differenza di pressione fra inizio e fine tubo / resistenza.
- R= ΔP/F = resistenza = differenza di pressione fra inizio e fine tubo / flusso.

la LEGGE DI POISILLE, come noto, vale e venne elaborata partendo da studi condotti su liquidi:

1. in ambiente ideale a 4°C, in tubi rigidi.
2. newtoniani che sono liquidi la cui velocità è viscosità INDIPENDENTE.

il SANGUE è un liquido chiaramente non newtoniano, possiamo dire che risulta rispettare condizioni newtoniane unicamente in rarissimi casi: se scorre più lentamente del normale, infatti, la componente CORPUSCOLATA acquisisce una INFLUENZA CONSISTENTE a livello energetico, allontanando il sangue dalla condizione di liquido ideale.
Una variazione di VCE (volume circolante effettivo) può portare a problemi legati proprio a questo aspetto: una diminuzione del flusso sanguifero legata ad una diminuzione della velocità con conseguente decremento della energia cinetica delle molecole che cominciano a portarsi dal centro verso la periferia incrementando la VISCOSITÀ può divenire in alcuni casi LETALE.
POSIZIONE CLINOSTATICA: posizione sdraiata, il sangue venoso, che subisce una spinta gravitazionale molto più bassa, ritorna in grande quantità e velocemente al cuore, al punto che in esso se ne colloca circa mezzo litro in più, durante la notte il CUORE MANTIENE SEMPRE QUESTO MEZZO LITRO IN PIÙ CHE NON VIENE SPINTO NELLA CIRCOLAZIONE.
POSIZIONE ORTOSTATICA in piedi: intervengono ad accogliere la nostra componente sanguigna altri serbatoi essenziali come la MILZA FEGATO E POLMONI dove il sangue scorre più lento; nel caso di passaggio repentino da una posizione ORTOSTATICA ad una CLINOSTATICA il sistema circolatorio trova delle difficoltà a venire incontro al repentino incremento della forza gravitazionale tanto che per qualche attimo il sangue può arrivare al cervello in modo non continuo generando una VERTIGINE o GIRAMENTO DI TESTA[2].

LA DISTRIBUZIONE DEI LIQUIDI E DELLE COMPONENTI IONICHE:

Possiamo dire che complessivamente i compartimenti idrici del nostro corpo sono fondamentalmente due:

- INTRACELLULARE.
- EXTRACELLULARE che risulta divisibile a sua volta in:
  - componente plasmatica.

2 Un CALO DI PRESSIONE può a volte generare una LIPOTIMIA si tratta della caduta repentina e provvisoria in uno stato di incoscienza o vertigine con svenimento, tale fenomeno è spesso (ma non sempre ovviamente) legato al passaggio rapido dalllo STATO CLINOSTATICO a quello ORTOSTATICO che genera una diminuzione del flusso sanguigno alle strutture cerebrali; la pressione viene RISTABILITA grazie alla barocezione aortica e polmonare.

- componente interstiziale.

Gli scambi di fluidi tra i due grandi compartimenti EXTRACELLULARI sono REGOLATI DALLE NORMALI LEGGI DI PERMEABILITÀ che non prevedono differenze di concentrazione tra i diversi ioni; al contrario A LIVELLO CELLULARE riconosciamo la presenza di TRASPORTATORI DI MEMBRANA LA CUI AZIONE È SIGNIFICATIVA A QUESTO PROPOSITO tanto che in definitiva possiamo dire che:

- SODIO è presente in concentrazioni di un decimo nella cellula rispetto a quanto presente a livello extracellulare.
- CALCIO risulta presente ma chelato in strutture diverse all'interno della cellula.
- POTASSIO estremamente importante risulta maggiormente presente a livello intracellulare piuttosto che a livello extracellulare.

Inoltre, per quanto concerne l'equilibrio ionico, è importante ricordare la presenza di anioni intracellulari: si tratta di PEPTIDI generalmente, ma anche NUCLEOTIDI DISSOCIATI, inoltre troviamo CLORO E BICARBONATO a contribuire alla costituzione della componente negativa intracellulare.

In ogni caso possiamo dire che complessivamente LA ALTA CONCENTRAZIONE DEL POTASSIO INTRACELLULARE È SOSTANZIALMENTE LEGATA ALLA DIFFERENZA IONICA GENERATA DAI GRANDI ANIONI PROTEICI.

Gli IONI DI GROSSE DIMENSIONI sono presenti a livello plasmatico in quanto prodotti dal FEGATO e sono vincolati al compartimento circolante sia per le dimensioni notevoli sia per la velocità del flusso stesso, e sono responsabili DELL'EFFETTO GIBBS DONNAN ATTIRANDO CATIONI SODICI e generando una situazione di questo tipo:

- NELL'INTERSTIZIO C'È MENO SODIO di quanto dovrebbe esserci in condizione di parità di carica in quanto questo viene attirato dagli anioni proteici.
- NELLA COMPONENTE PLASMATICA c'è più SODIO in quanto questo è viene attratto dalla componente proteica presente nei vasi plasmatici.

Questo effetto genera una componente pressoria OSMOTICA di entità considerevole e considerabile in due modi diversi:

- L'effetto delle sole PROTEINE viene considerato **pressione colloido osmotica** e arriva a generare una pressione in entrata (rispetto al vaso sanguifero) di ben 25mmHg.
- L'effetto del PROTEINATO DI SODIO viene definito **pressione oncotica** e arriva a generare una pressione in entrata (rispetto al vaso sanguifero) di ben 28mmHg.

Per questo motivo normalmente L'INTERSTIZIO È ASCIUTTO in quanto la componente ionica si concentra nella parte PLASMATICA impedendo la formazione di edemi.

Come noto GLI ANIONI DIFFUSIBILI nel nostro organismo sono:

- 2 anioni, cioè cloro e bicarbonato.
- 5 cationi, cioè sodio, protone, magnesio, calcio e potassio.

La diversa distribuzione di questi ioni ha, naturalmente, un effetto molto significativo sui COMPARTIMENTI IDRICI che in particolare, in un uomo di 70kg, possono essere così descritti: complessivamente possiamo riconoscere circa 45kg di acqua (circa il 60% di tutto il peso corporeo); considerando tale quantità ricordiamo che questa risulta distribuita:

- 40% del peso corporeo nel compartimento intracellulare, il 55% dell'acqua corporea.
- 20% del peso corporeo nel compartimento extracellulare, il 45% dell'acqua corporea;

complessivamente risulta così organizzato:

- 15% del peso corporeo nel compartimento interstiziale.
- 5% del peso corporeo nel compartimento plasmatico cioè circa 3,5L.

Per quanto concerne il compartimento circolante risulta tuttavia importante considerare il fatto che il peso del sangue è circa il 10% del peso corporeo complessivo in quanto alla componente plasmatica va sommata la parte corpuscolata del sangue che ammonta, come noto dall'ematocrito, per il 60% normalmente.

Naturalmente LA DISTRIBUZIONE DEL LIQUIDO CORPOREO è diversa DA ORGANO A ORGANO e varia a seconda delle necessità dello stesso: SI TRATTA DELLA BASE DI SOLVENTE CHE GARANTISCE LA CAPACITÀ REATTIVA DI TUTTI I NOSTRI ORGANI tanto che nessun tessuto ne è privo.

I dati relativi alla disposizione della massa liquida nei diversi compartimenti del nostro organismo sono stati ricavati con IL METODO DELLA DILUIZIONE: nota la concentazione iniziale di soluto e il volume iniziale di una soluzione, posso valutare, nota la concentrazione finale nel medesimo volume, il volume effettivo nel quale il soluto è stato diluito; in pratica si agisce in questo modo:

1. prendo una soluzione radioattiva di acqua pesante.
2. la inietto.
3. aspetto alcune ore perchè questa abbia modo di distribuirsi a tutto il corpo.
4. prelevo una quantità di plasma identica al volume iniettato..
5. valuto la radioattività della soluzione e scopro in quanto si è diluita.

In questo modo è possibile ricavare il volume complessivo di liquido presente in un organismo.

Per quanto riguarda la valutazione del volume di un singolo scompartimento:

- EXTRACELLULARE: esistono sostanze che si diluiscono in tutto il fluido extracellulare passando attraverso la barriera capillare.
- VASCOLARE: esistono inoltre sostanze che si distribuiscono unicamente a livello della componente VASCOLARE consentendo di misurare la componente plasmatica sola.

Le restati componenti vengono misurate per sottrazione da quelle misurate:

INTRACELLULARE = TOTALE – EXTRACELLULARE.

INTERSTIZIALE = EXTRACELLULARE - PLASMATICA.

IL GAP ANIONICO:

il gap anionico, ovvero la differenza presente a livello delle concentrazioni dei due grandi gruppi di ioni presenti a livello del nostro organismo, può essere una spia utile per l'identificazione di diverse condizioni patologiche; possiamo dire che normalmente un esame del sangue riporta i seguenti valori di concentrazione:

- **sodio** = 140 meq/L.
- **bicarbonato =** 25 meq/L.
- **cloro** = 105 meq/L.

Il GAP fisiologico tra cationi e ioni è quindi di **10**, ma questo non significa che il complessivamente la ionicità del nostro organismo non sia in pari: altri ioni, presenti nel nostro organismo in concentrazioni molto più basse, parificano le cariche; tuttavia la normalità, per quanto riguarda questi tre ioni, è di 10 in favore delle cariche positive.

La valutazione della concentrazione degli anioni Cl- e HCO3- può essere estremamente significativa per quanto concerne la valutazione della ACIDOSI METABOLICA; un paziente può essere in acidosi metabolica per due motivi:

- perdita di bicarbonati causata da DIARREA per esempio.

- incremento della acidità per PRODUZIONE DI PROTONI legata per esempio a:
  - mancata espulsione di protoni con le urine.
  - chetosi diabetica.

Distinguiamo quindi:

ACIDOSI CON AUMENTO DEL GAP ANIONICO CLORO NORMALE:

Se c'è una chetoacidosi diabetica o una qualsiasi condizione per cui si abbia un incremento della acidosi metabolica, i bicarbonati tentano di tamponare tale acidosi DIMINUENDO QUINDI LA LORO CONCENTRAZIONE EFFETTIVA da 25 meq anche fino a 15 meq: qunidi IL GAP ANIONICO AUMENTA portandosi da 10 a 20 (per esempio).

ACIDOSI CON GAP ANIONICO NORMALE E IPERCLOREMIA:

Se un paziente presenta una PERDITA DI BICARBONATI a livello intestinale, le cellule intestinali cercano di tamponare la perdita di bicarbonati attivando due sistemi distinti:

- uscita di BICARBONATO con INGRESSO DI CLORO per espellere bicarbonati necessari al lume intestinale.
- uscita di PROTONI con ingresso di SODIO, questo per due motivi:
  - incrementare l'effetto di ingresso del cloro per la sua attrazione per il sodio.
  - Incrementare la secrezione di bicarbonato per la sua attrazione rispetto al protone e, naturalmente, per tentare di tamponare la acidosi.

QUINDI IL GAP ANIONICO RESTA complessivamente UGUALE, ma si verifica una IPERCLOREMIA.

Distinguere tra queste due distinte condizioni ioniche può utile come INDICATORE PER DISCERNERE tra i due diversi TIPI DI ACIDOSI METABOLICA.

IL GAP ANIONICO

Il gap anionico, come precedentemente sottolineato, è un indicatore utlile per distinguere la ACIDOSI METABOLICA con GAP ANIONICO ALTERATO e NORMOCLOREMIA dalla ACIDOSI METABOLICA con GAP ANIONICO NORMALE e IPERCLORMIA; complessivamente, tuttavia, si tratta di un indicatore che può essere molto utile anche in altri casi. Ricordiamo che il valore NORMALE per il GAP anionico è 12±4; tale gap, come noto, è dovuto alla presenza di anioni e cationi non misurati, in particolare:

- I principali cationi non misurati sono:
  - CALCIO = 5 meq/L.
  - MAGNESIO = 2 meq/L.
  - POTASSIO = 4 meq/L.
  - GAMMA GLOBULINE.
- I principali anioni non misurati sono:
  - ALBUMINE = 2 meq/L per ogni g/dl.
  - SOLFATO = 1 meq/L.
  - FOSTATO = 2 meq/L.
  - LATTATO = 1-2 meq/L
  - IONI ORGANICI = 3-4 meq/L.

A livello eziologico ovviamente possiamo dire che squilibri ionici di questo tipo possono essere di natura diversa e legati a cause molto diverse:

UN **DECREMENTO DEL GAP ANIONICO** può avvenire eventualmente per:

- Incremento dei cationi non misurati che si ripercuote in una diminuzione di sodio e quindi in una diminuzione del GAP:
  - Incremento di caliemia, calcemina e magensioemia.
  - Incremento della litiemia, cioè intossicazione da litio.
  - Incremento delle IgG.
- Riduzione degli anioni non misurati che si ripercuote in un aumento degli anioni misurati con diminuzione del GAP:
  - Decremento della albuminemia,
  - Acidosi: il protone libero nel sangue SI ASSOCIA ALLA CARICA NEGATIVA DELLE ALBUMINE neutralizzandole E VANIFICANDO IL LORO CONTRIBUTO ANIONICO.

Un **INCREMENTO DEL GAP ANIONICO** può essere causato da:

- Diminuzione dei cationi non misurati la cui carenza provoca incremento del livello di sodio e quindi in uncremento del gap:
  - Ipocaliemia.
  - Ipocalcemia.
  - Ipomagnesiemia.
  - Incremento degli anioni non misurati va a diminuire la concentrazione degli ioni negativi misurati, generalmente il cloro, incrementando il GAP anionico.
  - Incremento della albuminemia.
  - Alcalosi, un incremento del pH stimola la rezione inversa a quella citata per la acidosi responsabile del decremento del gap anionico: stimola la dissociazione del protone dall'albumina incrementando il numero di cariche negative nette non misurate nel plasma (le cariche positive dei protoni vengono perse come tampone).
- Incremento degli anioni presenti nel plasma, sovente causato dell'incremento della concentrazione di ACIDI sia ORGANICI che NON ORGANICI nel plasma stesso; un incremento della acidità metabolica infatti:
  - stimola la associazione del bicarbonato (ione misurato) al protone prodotto dalla acidosi.
  - Incrementa la concentrazione dell'anione coinugato che, ovviamente, non viene misurato portando ad un incremento della concentrazione degli ioni non misurati e quindi del gap anionico.

Un caso particolare è causato dalla aggiunta nel sangue di ACIDO CLORIDRICO: in questo caso l'anione coniugato è il CLORO STESSO quindi il GAP ANIONICO resta identico mentre varia la concentrazione di cloro nel sangue. Il meccanismo è a livello matematico il medesimo di quello visto per casi di diarrea prolungata: si tratta infatti di un caso in cui al BICARBONATO si sostituisce, nel conteggio del GAP ANIONICO, il CLORO.

Possiamo individuare a causa di questi diversi disturbi fisiologici cause di natura esogena, in particolare:

INCREMENTO DEL GAP ANIONICO può essere legato per esempio a:

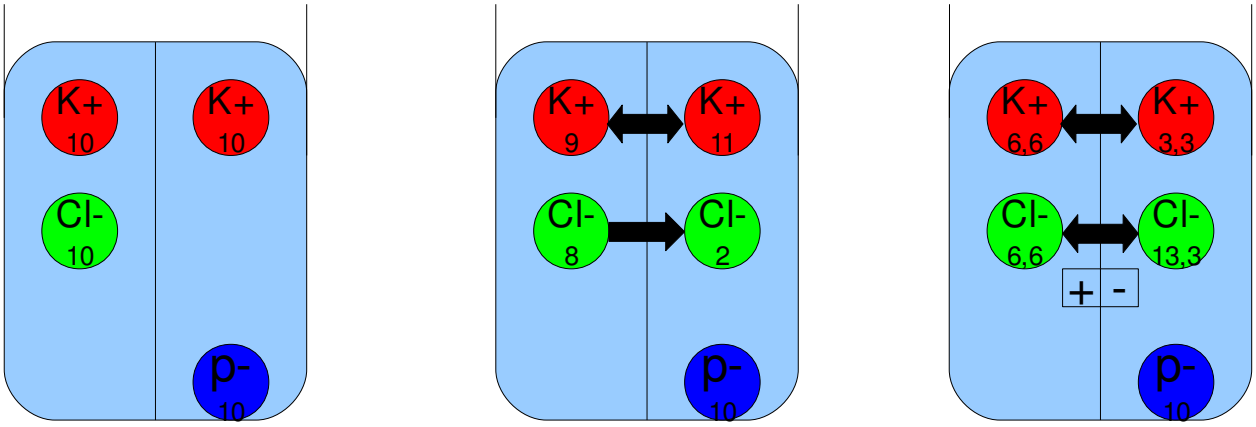
- Acidosi da acido lattico.
- Chetoacidosi, soprattutto di natura diabetica ma data anche da abuso di alchool.
- Ingestione di tossine o medicinali, in particolare glicoletilenico, acido lattico, metanolo, glicolepropilenico, isoniazide, aspirina.

DECREMENTO DEL GAP ANIONICO molto più raro è spesso legato a problemi di albuminemina (che costituisce l'80% degli anioni non misurati); si riscontra anche in alcuni casi di incremento anomalo (anche neoplastico) delle immunoglobuline a carica negativa.

EQUILIBRIO DI GIBBS DONNAN:
la diversa concentrazione degli ioni nei diversi compartimenti, fattore che come noto è essenziale al mantenimento del volume liquido degli stessi, è regolata dalla legge dell'EQUILIBRIO DI GIBBS DONNAN: sappiamo che nel momento in cui vi siano degli anioni indiffusibili da uno dei due lati della membrana, si assiste ad una variazione della concentrazione delle cariche come segue:

- La parte della membrana che presenta gli anioni proteici presenta una maggior quantità di cariche positive rispetto alla componente esterna, mantenendo comunque sempre la neutralità del compartimento dal punto di vista elettrico.
- Nella parte della membrana che non presenta anioni proteici, le concentrazioni di cariche positive sono normalmente inferiori mantenendo comunque sempre la neutralità complessiva del compartimento.

Ricordiamo il processo avviene, complessivamente, come raffigurato in questo schema:



dove naturalmente la parte destra rappresenta il compartimento in cui siano presenti anioni indiffisibili[3].
Questa è in definitiva la ragione della DIFFERENZA TRA PRESSIONE ONCOTICA (data dal proteinato di sodio) E COLLOIDO OSMOTICA (che considera unicamente la presenza di ioni proteici proteica).

IL POTENZIALE DI EQULIBRIO:
Per quanto concerne I MECCANISMI DI REGOLAZIONE del flusso di particelle DIFFUSIBILI da un lato all'altro della membrana ricordiamo due casi distinti:

- UNA MOLECOLA DI GLUCOSIO È ELETTRONEUTRA, il LAVORO CHE si deve compiere PER PORTARE UNA MOLECOLA DI GLUCOSIO da un lato all'altro di una membrana, CORRISPONDE AL LAVORO NECESSARIO A VINCERE LE FORZE DI CONCENTRAZIONE.
- UNA MOLECOLA IONICA, invece, È SOGGETTA A DUE FORZE DIVERSE: IONICA E DI CONCENTRAZIONE (o chimica): essendo soggetto a questa regola, il POTASSIO STAZIONA NELLA CELLULA, se uscisse dalla cellula, la forza ionica lo ritirerebbe dentro, si tratta di GRADIENTE ELETTROCHIMICO.

È quindi ovvio che se LE DUE FORZE ELETTRICA e CHIMICA SONO EQUIVALENTI, lo ione sta fermo: utilizzando quindi l'equazione di NERNST è possibile ricavare IL POTENZIALE DI

3 Vedi biofisica (biofisica 1_potenziale a riposo)

EQUILIBRIO DI UNO IONE che altro non è se non il potenziale per quello ione nel momento in cui le due forze elettrica e chimica si equivalgono:

- possiamo valutare la forza ionica cui uno ione è sottoposto tramite la seguente equazione:

$$\text{Lavoro} = W = Z*E*F = \text{valenza ionica} * \text{k di faraday} * \text{voltaggio transmembrana}$$

- possiamo valutare la forza chimica cui uno ione è soggetto tramite l'equazione:

$$W = R*T \ln \frac{[i]\ \text{esterno}}{[i]\ \text{interno}}$$

POSSIAMO QUINDI DIRE CHE IN UNA SITUAZIONE DI EQUILIBRIO per uno ione le due forze debbano essere equivalenti quindi:

$$Z*E*F = R*T \ln \frac{[i]\ \text{esterno}}{[i]\ \text{interno}}$$

Ma da questa uguaglianza possiamo ricavare, noti i valori di concentrazione e la valenza dello ione (nonché tutte le costanti implicate), il POTENZIALE DI EQUILIBRIO per lo ione i:

$$E\ i = \frac{R*T}{Z*F} * \ln \frac{[i]\ \text{esterno}}{[i]\ \text{interno}}$$

LA STRUTTURA DELLE MEMBRANE BIOLOGICHE:

Le membrane biologiche giocano un ruolo importantissimo nella divisione in particolare, ovviamente, dei compartimenti intracellulare ed extracellulare; sappiamo che le membrane bioloche presentano struttura TRILAMINARE e complessivamente presentano:

- uno strato esterno idrofilo.
- uno strato intermedio idrofobo.
- uno strato interno idrofilo.

Nel complesso le strutture protieiche si inseriscono nella mambrana con funzioni molto diverse ma rendendo comunque divise in modo netto due superfici:

PARTE ESTERNA: caratterizzata dalla presenza del glicocalice.

STRATO INTERNO: caratterizzata dalla presenza del citoscheletro.

a mediare il rapporto tra la parte interna e quella esterna provvedono:

3. ACQUAPORINE sempre aperte.
4. I CANALI IONICI che consentono il passaggio SELETTIVO di vari ioni diversi, tale canale può presentarsi:
    1. aperto.
    2. chiuso.

   3. inattivato.
5. RECETTORI PER LIGANDI ESTERNI a seconda ovviamente delle componenti cui la cellula è sensibile.

Possiamo quindi intuire come la struttura stessa della membrana sia fondamentale per la regolazione dei rapporti ionici tra i due ambienti intra ed extra cellulari.

IL POTENZIALE DI MEMBRANA:

Normalmente una cellula presenta un potenziale di membrana, dato di fatto dalle interazioni che vengono a crearsi tra i diversi ioni presenti nella cellula e fuori dalla cellule, NEGATIVO, tale potenziale è essenziale sia per la vita della cellula sia per numerose attività che deve compiere.

PER MANTENERE un potenziale di questo tipo, vista la estrema variabilità dell'ambiente esterno, LE CELLULE HANNO EVOLUTO LE POMPE AD ATP: si tratta di meccanismi di trasporto attivo estremamente importanti per la cellula stessa in quanto le consentono di AGIRE ATTIVAMENTE RISPETTO AI VALORI DI CONCENTRAZIONE DEGLI IONI RESPONSABILI DEL POTENZIALE DI MEMBRANA. Tali pompe, e in particolare la sodio potassio ATPasi sono quindi essenziali per il MANTENIMENTO DEL POTENZIALE DI MEMBRANA: normalmente la membrana cellulare presenta delle strutture di passaggio di natura idrofila (ricordiamo acquaporine, canali ionici e recettori) glicoproteica che rendono la membrana permeabile all'acqua come ad altre molecole, risulta quindi indispensabile la presenza di dispositivi che garantiscano alla cellula un controllo diretto sul potenziale di membrana.

Quindi possiamo riassumere dicendo che:

- LA GENESI DEL POTENZIALE DI MEMBRANA è data dalla filtrazione ionica attraverso la membrana stessa e dal raggiungimento di equilibri dinamici tra i due lati della stessa.
- IL MANTENIMENTO del potenziale di membrana è dato dalla azione dei TRASPORTATORI ATTIVI.

Ma LE POMPE ad ATP SONO ESSENZIALI per il mantenimento delle concentrazioni ioniche essenziali per molteplici motivi:

- MANTENERE IL POTENZIALE DI MEMBRANA.
- CONSENTIRE MECCANISMI DI SIMPORTO PER IL RIASSORBIMENTO DI:
  - GLUCOSIO.
  - AMMINOACIDI.
- MANTIENE LA QUANTITÀ DI LIQUIDO INTRACELLULARE a livelli controllati: sappiamo che la presenza di sodio intracellulare porta una grande quantità di liquidi, tale aspetto è tanto significativo che se smettesse di funzionare la pompa sodio potassio anche per un solo attimo LA CELLULA LISEREBBE per l'enorme quantità di acqua in entrata.
- GARANTISCE LA ECCITABILITÀ DELLE CELLULE e quindi LA CONTRATTILITÀ MUSCOLARE.

IL FUNZIONAMENTO DELLA POMPA SODIO POTASSIO ATPASI:

questa pompa agisce circa 10.000 volte al secondo, di conseguenza se la sua attività fosse lasciata fuori controllo potrebbero crearsi degli squilibri ionici notevoli, per questo motivo la attività della pompa sodio potassio ATPasi è legata a diversi fattori che possono agire DIRETTAMENTE su di essa (come molti ormoni) o INDIRETTAMENTE, andando cioè ad alterare le concentrazioni ioniche necessarie al funzionamento della pompa stessa.

REGOLAZIONE DIRETTA della pompa sodio potassio ATPasi è data dalla azione di diverse componenti ormonali e chimiche, in particolare possiamo distinguere diverse modalità di attivazione o inattivazione:

- REGOLAZIONE A BREVE TERMINE:
  - attivatoria:
    - noradrenalina.
    - adrenalina.
    - agonisti del beta2.
    - Insulina: sappiamo che si tratta di un ormone di natura ipoglimeizzante, la POMPA SODIO POTASSIO è indispensabile a questo proposito in quanto genera l'energia necessaria al simporto del glucosio nella cellula.
    - IGF.
    - Amilina.
  - inibitoria:
    - La tireocalcitonina: come vedremo la concentrazione di calcio è strettamente legata alla attività della POMPA SODIO POTASSIO ATPasi ed essendo la TIREOCALCITONINA un ormone di natura IPOCALCEMIZZANTE inibisce l'azione della pompa sodio potassio ATP asi.
    - I glicosidi cardiaci sono dei potenziali veleni la CUI AZIONE SI ESTRINSECA IN UNA AZIONE DI BLOCCO rispetto alla ATTIVITÀ DELLA POMPA SODIO POTASSIO ATPasi in particolare RISPETTO ALL'INGRESSO DI POTASSIO NELLA CELLULA.

L'utilizzo di tali glicosidi cardiaci in forma terapeutica prevede l'occlusione parziale delle pompe sodio potassio ATPasi che provoca NEI CARDIOMIOCITI:
incrementa la concentrazione extracellulare di sodio.
Decrementa la concentrazione intracellulare di potassio.
TUTTAVIA tale variazione di concentrazione va ad agire su un sistema di ANTIPORTO che in situazione normale ESPORTA CALCIO e IMPORTA SODIO, ma se la concentrazione di sodio risulta alterata, l'antiporto inverte la sua azione e:
IMPORTA CALCIO.
ESPORTA SODIO.
Incrementando la concentrazione intracellulare di CALCIO e quindi la CONTRATTILITÀ CARDIACA.

- REGOLAZIONE A LUNGO TERMINE:
  - attivatoria:
    - ormoni tiroidei: sappiamo che la attività della pompa sodio potassio ATP asi è strettamente legata per quanto concerne lo sviluppo della cortecce encefaliche, alla presenza di ormoni tiroidei in circolo, la loro mancanza porta a mancato sviluppo delle cortecce:
      - telencefalica.
      - Cerebellare.

      Con ovvie conseguenze legate a quello che viene definito CRETINISMO ENDEMICO.
    - ormoni steroidei della surrenale.

        - l'allenamento.
        - Accrescimento.
    - <u>inibitoria</u>:
        - inattività fisica.
        - digiuno.
        - ipossia: l'ipossia genera a livello cellulare una situazione di acidosi, generando acidosi rallenta la pompa sodio potassio ATP asi in questo modo:
            - incrementa la concentrazione di protoni extracellulari.
            - Varia l'equilibrio cationico extracellulare.
            - Stimola l'importazione di protoni e non di potassio.

            Rallentando in questo modo la azione della pompa sodio potassio stessa.
        - ipocaliemia la pompa risulta rallentata, se non c'è materiale di scambio non c'è funzionalità.

REGOLAZIONE INDIRETTA della attività della pompa, è data dalle variazioni di concentrazione di ioni dovute a diverse cause:

- CONCENTRAZIONI DI CALCIO: il calcio come sappiamo è attivatorio rispetto ai canali potassio, quindi:
    - IPERCALCEMIA che si riperquote sulla cellula, provoca normalmente un INCREMENTO DELLA CONCENTRAZIONE DI POTASSIO EXTRACELLULARE, dovuta alla attivazione dei canali, incrementando la attività della pompa sodio potassio ATP asi.
    - IPOCALCEMIA che si ripercuote sulla cellula, provoca un DECREMENTO DELLA CONCENTRAZIONE DI POTASSIO, dovuto alla non attivazione dei canali potassio, decrementando la attività della pompa sodio potassio ATP asi.
- CONCENTRAZIONI DI POTASSIO: variazioni della caliemia sono estremamente importatanti per quanto concerne la ATTIVITÀ DELLA POMPA SODIO POTASSIO ATP asi:
    - IPERCALIEMIA: la presenza di potassio extracellulare stimola potremmo dire la attività della pompa nel tentativo di riprestinare le concentrazioni a livelli ideali.
    - IPOCALIEMIA: rallenta la azione della pompa sodio potassio ATP asi in quanto NON È PRESENTE MATERIALE DI SCAMBIO da portare nella cellula.

STRUTTURA DELLA POMPA SODIO POTASSIO:

possiamo dire che complessivamente la pompa sodio potassio ATP asi è:

- composta di 1021 amminoacidi.
- Costituita di 11 segmenti transmembrana.
- A livello dell'amminoacido 501 presenta azione litica chimotripsinica, qui avviene LA ATTIVITÀ ATP asica.
- risulta essere il risultato della fusione di due pompe un tempo distinte:
    - calcio ATPasi.
    - potassio ATPasi.

    I segmenti genetici di queste due componenti sono stati riutilizzati per creare questa pompa; solo alcuni punti e piuttosto ridotti risultano diversi.
- la subunità alfa presenta 10 dominii, la subunità beta soltanto uno.

- il meccanismo di trasporto è FOSFORILAZIONE DIPENDENTE, il sito di colloca sulla subunità alfa (amminoacido 501); il processo avviene 10000 volte al secondo. La subunità alfa presenta due canali, aperti in modo diverso a seconda dello stato di fosforilazione della molecola proteica:
  - DEFOSFORILATA = affine al potassio[4].
  - FOSFORILATA = affine al sodio.

  Inoltre è importante sottolineare due fattori fondamentali alla comprensione della funzionalità della pompa:
  - il potassio per entrare deve andare contro gradiente di concentrazione ma a favore di gradiente elettrico, quindi il canale POTASSIO stimola il passaggio, molto probabilmente, grazie alla conformazione amminoacidica della sua struttura che espone cariche negative.
  - IL SODIO, al contrario, è spinto verso l'interno da gradiente sia ionico che chimico, quindi la conformazione del canale sarà diversa.
- Fa passare ben 50.000 ioni al secondo fra interno ed esterno della cellula.

I MECCANISMI DI TRASPORTO:

i meccanismi di trasporto attraverso la membrana cellulare sono, come noto, molto diversi tra loro, in partiolare ricordiamo:

- **TRASPORTO PRIMARIO**: prevede consumo diretto di ATP; le glicoproteine responsabili di questo tipo di trasporto 7, non molte quindi, e sfruttano sempre un meccanismo di FOSFORILAZIONE-DEFOSFORILAZIONE[5] utlizzando, quindi. l'energia primaria delle cellule:
  - sodio potassio ATP asi.
  - Calcio ATP asi.
  - Protone potassio ATP asi.
  - Protone ATP asi:
    - mitocondriale.
    - Vacuolare.
  - Bicarconato ATP asi.
  - Calcio magnesio ATP asi.
- **TRASPORTO SECONDARIO**: si tratta di trasporti che necessitano di apposite proteine di membrana carrier che presentano peso molecola medio di 350kD-450kD; si tratta in ogni caso di GLICOPROTEINE OSCILLANTI, MA L'ENERGIA NECESSARIA ALLA ROTAZIONE può essere fornita da due fattori garantiti in ogni caso dalla presenza delle pompe di trasporto primario, in particolare la SODIO POTASSIO ATP asi:
  - <u>DA GRADIENTI DI CONCENTRAZIONE</u> CHE, come quello del SODIO, SONO

4 La DIGITALE e altri FARMACI bloccano solo il canale POTASSIO, si tratta di un meccanismo di AFFINITÀ molto importante dal punto di vista farmacologico

5 LA DISTRIBUZIONE DELLE POMPE ad ATP nel rene è ovviamente non casuale, anzi risulta strettamente legata alla funzionalità delle diverse aree:
- la protone ATP asi è articolarmente presente nel tubulo prossimale e risulta essenziale, per esempio, per il riassorbimento del bicarbonato
- la protone potassio ATP asi è particolarmente presente a livello del tubulo distale e risulta essenziale, come sappiamo, per il riassorbimento del potassio e la escrezione del protone.

GARANTITI DALLA POMPA SODIO POTASSIO ATPasi; a tale categoria di appartengono sistemi di cotrasporto per:
- glucosio.
- Ammioacidi in particolare quelli NEGATIVI che devono spostarsi contro gradiente ionico.

- DA GRADIENTI IONICI: l'antiporto della POMPA sodio potassio ATP asi è ELETTROGENICO, la differenza ionica che contribuisce a mantenere risulta essenziale anche per l'attrazione delle componenti in entrata, questo tipo di gradiente ionico favorisce l'ingresso di:
  - MOLECOLE ORGANICHE come glucosio e amminoacidi.
  - MOLECOLE INORGANICHE come PROTONI; in particolare ricordiamo un antiporto secondario[6] attivano dalla angiotenisina II che:
    - importa sodio.
    - esporta protoni.

- **TRASPORTO TERZIARIO**: si tratta di trasporti utilizzati per esempio nell'apparato digerente nella escrezione del BICARBONATO in particolare tramite pancreas fegato e intestino:
  - elimino HCO3-.
  - integro Cl-.

  La presenza di uno scambio ionico di questo tipo è essenziale infatti non devono esserci variazioni elettriche nel lume intestinale; tale fenomeno viene detto SCAMBIO DEI CLORURI ed è il medesimo utilizzato dai globuli rossi nella escrezione dei bicarbonati prodotti dalla anidrasi carbonica di tipo I.

  Tale processo di scambio è spesso abbinato ad un trasporto secondario tramite il quale:
  - si eliminano protoni.
  - Si integra sodio.

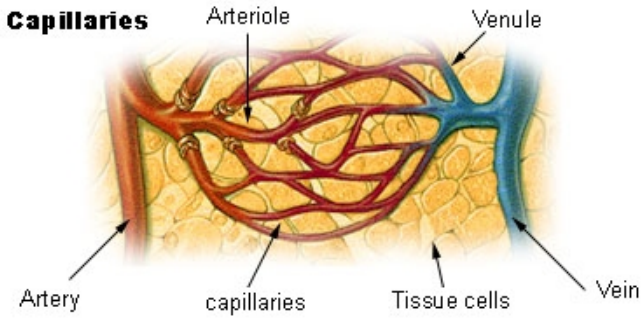
  in questo modo il SODIO ATTRAE IL CLORO consentendo l'antiporto del bicarbonato e il PROTONE ATTRAE IL BICARBONATO che viene tamponato.

Capiamo quindi come queste diverse tipologie di trasporto siano strettamente associate tra loro e dipendenti tutte, di fatto, dalla azione attiva delle pompe ad ATP.

IL MICROCIRCOLO:

Il microcircolo è di fatto la ragion d'essere della pompa cardiaca in quanto in esso si verificano tutti quei fenomeni di scambio e trasudazione essenziali a garantire il corretto funzionamento dei tessuti; complessivamente risulta costituito di:

- vasi sanguiferi:
  - arteriola.
  - capillari sanguiferi.
  - Venula.
- interstizio.
- Cellule.



6 Si tratta del sodium proton axchanger la cui azior
sia come difesa da acidosi metabolica in quanto con la sua azione crea una alcalosi spesso funzionale.

- Vasi linfatici.

Tutte queste strutture sono tra loro in rapporto proprio in quanto costituiscono il microcircolo.

LA PRESSIONE:

nella struttura del microcircolo giocano un ruolo fondamentale le diverse pressioni idrauliche e oncotiche: il loro equilibrio è fondamentale al mantenimento del sistema di filtrazione capillare.

la pressione RESIDUA:

- nelle arteriole la pressione idraulica è di 34mmHg[7].
- nella venula è di 15mmHg.

tale perdita di pressione è dovuta al fatto che i capillari sistemici PRESENTANO UN DIAMETRO INFERIORE A QUELLO DEI GLOBULI ROSSI e questi necessitano di deformarsi reologicamente spendendo energia per ripeigarsi e passare attraverso i vasi: tale spesa di ENERGIA si traduce ovviamente in una PERDITA DI PRESSIONE per dissipazione di energia:

- La riduzione del globulo rosso deve essere di circa 2 micron.
- TALE COMPRESSIONE PROVOCA UNA PERIDITA DI 15mmHg PER millimetro DI PERCORSO.

Considerando che ci sono circa 1000 globuli rossi per mm cubo, la perdita complessiva di energia è notevole.

Normalmente un globulo rosso impiega circa 1 secondo per percorrere I 535±25 micrometri del capillare; tale tempistica è necessaria al distacco dell'ossigeno dal globulo rosso: per scaricare l'anidride carbonica e ricaricarsi di ossigeno nei capillari del circolo polmonare il globulo rosso necessira di circa 200ms, cioè 0,2s; se tale velocità di percorrenza fosse superata, verrebbero a crearsi dei problemi rispetto alla ossigenazione tissutale; tuttavia anche incrementando il livello di sforzo fisico e la necessità di ossigenazione, la REAZIONE AVVIENE LO STESSO in quanto la massima velocità di scorrimento del sangue lungo il capillare è di 0,3s (cioè mai sotto il limite di 0,2)[8].

FATTORE RESIDUO DEL RITORNO VENOSO è la pressione che permane a livello della venula che si colloca dopo il microcircolo, ammonta a circa 15mmHg; tale gradiente pressorio risulta essenziale per garantire il ritorno venoso al cuore: tale valore risulta essere piuttosto basso e di fatto non sarebbe in alcun modo sufficiente, infatti, oltre al gradiente pressorio, agiscono altre forze:

- l'azione di compressione delle strutture muscolari circostanti.
- azione aspiratoria della pompa cardiaca in diastole.
- Il supporto fornito dalla azione delle valvole a nido di rondine.

Naturalmente nell'atrio sinistro la pressione sanguifera è 0.

capiamo quindi come complessivamente a livello del MICROCIRCOLO PERIFERICO agiscano numerosi gradienti di pressione diversi:

- pressione IDROSTATICA che spinge verso l'esterno e CHE VARIA MOLTO in SEGUITO ALLA DISPERSIONE REOLOGICA.
- pressione ONCOTICA che porta verso l'interno del vaso E RESTA COSTANTE durante tutto il decorso del CAPILLARE.

NATURALMENTE RISPETTO AL VASO SANGUIFERO[9].

7 Ricordiamo che nella RETE MIRABILE la pressione è circa il doppio.

8 Questo vale a meno che l'individuo non si trovi in atmosfera rarefatta

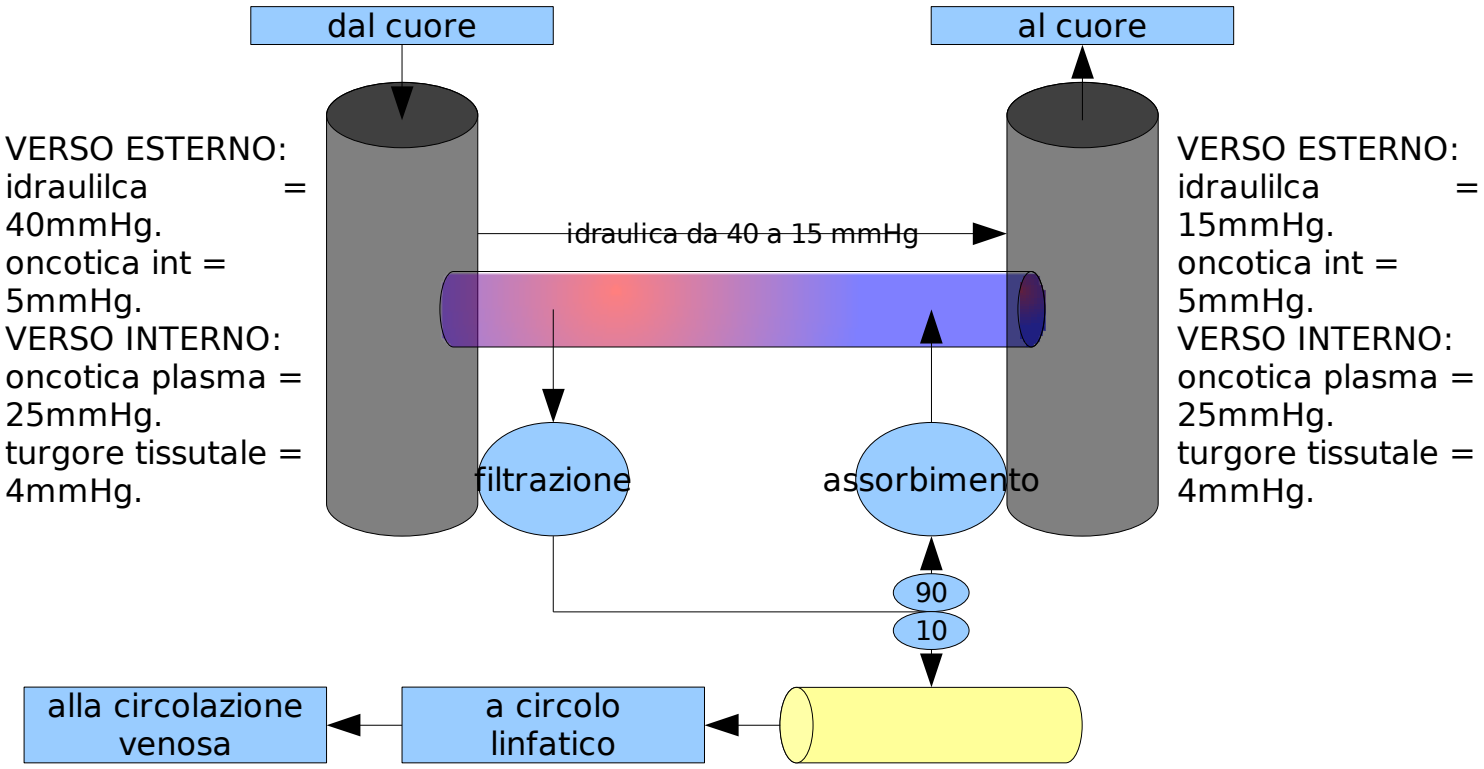
9 Ricordiamo che a livello della struttura della rete mirabile del glomerulo renale la pressione idrostatica permane

Complessivamente possiamo quindi descrivere la situazione in questo modo:

6. PARTE INIZIALE la pressione idrostatica prevale su quella oncotica dando come effetto netto la dispersione di materiale.
7. PARTE TERMINALE la pressione oncotica prevale su quella idrostatica, dando un effetto netto di entrata di materiale nel vaso.

Tanto che COMPLESSIVAMENTE di quanto disperso nella prima parte:

- il 90% torna nel vaso sanguifero stesso nella seconda parte.
- il 10% fa capo ai VASI LINFATICI garantendo di fatto un ulteriore meccanismo di regolazione della omeostasi, infatti:
  - La linfa fa capo in definitiva alla CIRCOLAZIONE VENOSA.
  - a garantire IL RIASSORBIMENTO DELLA LINFA e LA SUA RISALITA È L'EFFETTO DI TURGORE DELLE STRUTTURE MUSCOLARI E TISSUTALI nonché il sostengno garantito dalla presenza di VALVOLE apposite[10].



IL CICLO DELLA MORTE, IPERVOLEMIA ED IPOVOLEMIA: si tratta di una situazione patologica legata ad uno squilibrio delle componenti liquide presenti nel nostro corpo, è potenzialmente molto pericolosa, ma può essere curata con successo:

- INCREMENTO DEL VOLUME DEL COMPARTIMENTO EXTRACELLULARE dato da:
  - aumento di volemia.

costante mentre la pressione oncotica varia considerevolmente, non c'infatti deformazione reologica.

10 L'effetto di gonfiore dato dalla posizione seduta è dovuto alla non attività muscolare, una contrazione muscolare anche parziale è molto utile per incrementare il drenaggio linfatico e quindi il riassorbimento del gonfiore

    - EDEMA con accumulo di liquido nell'interstizio.
- INCREMENTO DELLA PRESSIONE NEGLI ATRI DEL CUORE; ricordiamo in particolare che se si tratta di un FENOMENO CRONICO assistiamo a:
    - DILATAZIONE DELLA CAMERE CARDIACHE.
    - riduzione della AZIONE NATRIURETICA DELL'ANP che NON VIENE SECRETO.
- se c'è un incremento del ritorno venoso nella parte destra del cuore, tale incremento ARRIVA AL CIRCOLO POLMONARE e quindi al CIRCOLO SISTEMICO.
- Si assiste alla FORMAZIONE DI EDEMA, si tratta di una reazione che avviene normalmente nel tentativo di DECREMENTARE IL VCE: il liquido in eccesso si riversa dal volume circolante a quello interstiziale.
- DECREMENTO DEL RITORNO VENOSO con DIMINUZIONE DELLA GITTATA CARDIACA E DELLA PRESSIONE ARTERIOSA.
- PERCEZIONE del CALO della pressione e del VCE da parte dei diversi sistemi:
    - macula densa.
    - recettori aortici.
- SEGNALE DI RITENZIONE SODICA con ATTIVAZIONE DEL SISTEMA RAAAS e conseguente INCREMENTO DEL VCE.

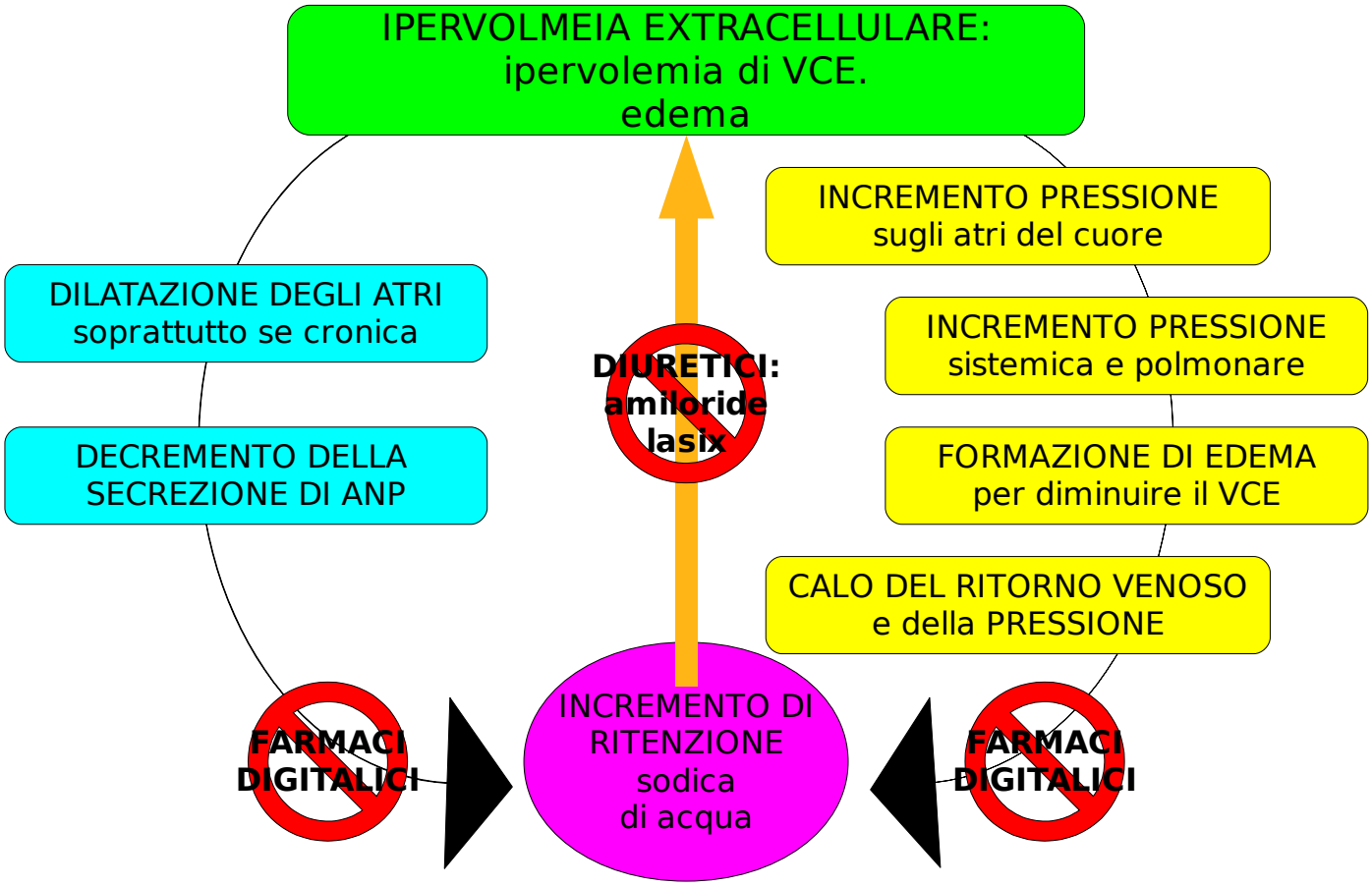
Possiamo dire che IL PROBLEMA SI INCREMENTA DA SOLO portando ad un accumulo sempre maggiore di liquido extracellulare che diviene potenzialmente molto pericoloso sia per il CUORE sia per il CIRCOLO POLMONARE dove può portare alla formazione di edemi molto pericolosi.

per bloccare tale peggioramento si possono utilizzare:

- diuretici quali:
    - amiloride.
    - Lasix, uno dei più utilizzati.
- Antialdosteronici per bloccare l'azione sodio ritentiva del sistema RAAAS.

È INOLTRE NECESSARIO INCREMENTARE LA CAPACITÀ CONTRATTILE DEL CUORE tramite l'inoculazione di farmaci DIGITALICI.

La situazione è di fatto paradossale: C'È TANTA ACQUA NEL CORPO, ma POCA ACQUA NEL SISTEMA CIRCOLATORIO, il VCE viene riversato NELL'INTERSTIZIO e il volume che qui viene a depositarsi rende inutile l'azione della pompa LINFATICA è inefficace.

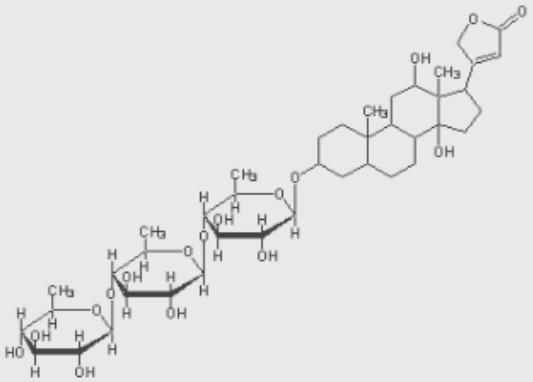

IPERVOLMEIA EXTRACELLULARE:
ipervolemia di VCE.
edema
INCREMENTO PRESSIONE
sugli atri del cuore
DILATAZIONE DEGLI ATRI
soprattutto se cronica
DIURETICI:
amiloride
lasix
INCREMENTO PRESSIONE
sistemica e polmonare
DECREMENTO DELLA
SECREZIONE DI ANP
FORMAZIONE DI EDEMA
per diminuire il VCE
CALO DEL RITORNO VENOSO
e della PRESSIONE
FARMACI
DIGITALICI
INCREMENTO DI
RITENZIONE
sodica
di acqua
FARMACI
DIGITALICI

I FARMACI DIGITALICI:

i farmaci digitalici o glicosidi cardiaci sono farmaci ad azione tipicamente eccitatoria rispetto alla contrazione cardiaca, si tratta di composti cardiocinetici derivati dalle PIANTE del genere DIGITALIS, i farmaci attivi principalmente utilizzati sono:

- DIGOSSINA.
- DIGITOSSINA.
- DIGITONINA: che non agisce sul cuore ma presenta potere tensioattivo.

Complessivamente si tratta di molecole costituite di un ciclopentanoperidrofenantrene al quale sono associtati una sequenza di zuccheri ed un anello lattonico; la forma messa in commercio differisce da quelle naturali per alterazioni principalmente finalizzate ad implementare l'emivita del farmaco.



Struttura chimica della digossina

L'AZIONE di questi composti è stata chiarita, e in modo non del tutto completo, solo a partire dagli anni '90:

- Blocca la pompa sodio potassio ATP asi in particolare rispetto alla parte che consente la fuoriuscita di sodio, questo genera un incremento del sodio intracellulare, tale incremento stimola l'attivazione di un antiporto (che normalmente funziona al contrario) che trasporta calcio nella cellula esportando sodio e INCREMENTANDO IN QUESTO MODO LA CONTRATTILITÀ DELLA CELLULA.
- Attiva dei canali detti L che incrementano l'ingresso di calcio nella cellula.

Complessivamente l'effetto è quindi inotropo positivo, possiamo dire che incrementa considerevolmente la contrattilità cardiaca anche se allunga, ovviamente, il tempo di depolarizzazione delle cellule cardiache. Per poter ottenere un effetto positivo risulta necessaria la somministrazione molto attenta di un vasodilatatore coronarico onde garantire la perfusione cardiaca.

Gli EFFETTI GENERALI di questo tipo di molecole sul cuore genera un effetto di questo tipo:

- Incrementa la contrattilità quindi la gittata cardiaca, EFFETTO INOTROPO POSITIVO.
- Incrementa il tempo di ripolarizzazione: dosi eccessive di questi farmaci possono portare alla formazione di problemi legati a BRADICARDIA e generando un effetto di tipo P-Q lungo. EFFETTO CRONOTROPO NEGATIVO.
- Stimola sia il sistema SIMPATICO che il sistema PARASIMPATICO in particolare attiva la secrezione di catecolamine e la attività vagale generando degli effetti particolari:
  - Da un lato decrementa la eccitabilità, andando contro l'effetto stesso primario del farmaco.
  - Dall'altro va ad incrementare:
    - Vasodilatazione coronarica.
    - Frequenza della contrazione.
    - Forza della contrazione.

Portando quindi anche ad incremento del consumo cardiaco di nutrienti e conseguentemente all'incremento della necessità perfusoria dell'organo.

La digossina presenta una emivita particolarmante lunga, di 40 ore, mentre la digitossina addirittura di 6giorni; la forma farmaceutica più utilizzata sono le GOCCE DI LANOXIN in quanto, essendo facilmente dosabili, rendono meno pericolosa la gestione della terapia.

Gli effetti tossici di questo tipo di farmaci sono numerosi, tuttavia il principale e più pericoloso è sicuramente relativo alla sua azione sulla POMPA SODIO POTASSO ad ATP: nel caso in cui il blocco delle pompe superi il 30% si assiste ad un incremento notevole del sodio intracellulare cui segue un decremento della concentrazione intracellulare di potassio CHE SI TRADUCE INEVITABILMENTE IN UN DECREMENTO DEL POTENZIALE DI MEMBRANA che STIMOLA LA ATTIVITÀ CELLULARE SPONTANEA, estremamente pericolosa soprattutto in caso di scompensi cardiaci.

Tra le varia cause ricordiamo che la CHF può avere origine RENALE DATA DA calo della PERFUSIONE RENALE che può essere provocata da:

1. occlusione parziale delle arterie renali.
2. Calo del flusso di sangue al rene legato a ipotensione arteriosa.

La mancanza di perfusione genera OVVIAMENTE ISCHEMIA RENALE con conseguente:

3. ATTIVAZIONE DEL SISTEMA RAAAS.
4. INCREMENTO DEL RIASSORBIMENTO E DEL VCE.
5. EDEMA.

qundi una CHF può presentare una causa esclusivamente RENALE.

L'EDEMA:

- si tratta di un eccessivo accumulo di fluidi nel compartimento interstiziale.
- Tale fenomeno è riconducibile a diverse cause:
  - riduzione delle proteine circolanti in particolare le albumine con conseguente riduzione della pressione oncotica.
  - aumento generale o locale della pressione capillare, in particolare:
    - effetto retrogrado: se il cuore non ha sufficiente contrattilità da far fronte alle necessità del corpo si assiste a:
      - rigonfiamento venoso.
        - rigonfiamento capillare.
          - incremento pressione capillare.
            - Incremento della trasudazione.
  - veleni che generano in particolare IPOSSIA.
  - aumento della superficie filtrante data da INCREMENTO DEL VOLUME DEL CAPILLARE, generalmente avviene per calore.
  - ostruzione dei VASI LINFATICI e mancato riassorbimento delle componenti liquide.
- Esistono diversi tipi di edema:
  - EDEMA CENTRALE: si tratta di un edema CARDIACO, risulta in particolare associato alla insufficienza cardiaca dilatatoria, in questo caso infatti assistiamo a:
    - **incremento del liquido interstiziale** legato alla scarsa azione di pompa del cuore, si assiste quindi alla dilatazione di:
      - vene che accumulano sangue che viene in ultima istanza ad accumularsi a livello dei capillari a monte che INCREMENTANO IL LIVELLO DI TRASUDAZIONE.

      Inoltre rispetto gli altri compartimenti assistiamo a:
      - rigonfiamento del fegato che accumula liquidi e sangue di modo da diminuire il VCE.
      - Incremento del deposito di sangue nei diversi compartimenti polmonare e splenico.
    - **ritenzione di sale**: il cuore diminuisce la sua gittata e la pressione si riduce, questa caduta viene a STIMOLARE IL SISTEMA RAAAS in particolare tramite la MACULA DENSA che naturalmente, percependo unicamente il livello di pressione vascolare e di load del sodio a livello tubulare; stimola il sistema RAAAS che incrementa la quantità di LIQUIDO PRESENTE IN CORPO.

Si tratta sostanzialmente della situazione descritta in precedenza come circolo della morte.[11]

- EDEMI PERIFERICI che, al contrario dell'edema centrale, presenta una lunga serie di diverse manifestazioni e cause:
  - ostruzione meccanica delle vene: il sangue ristagna nel microcircolo e va nell'interstizio provocando un **EDEMA DA STASI**.
  - **EDEMA DA MALATTIA RENALE**: un problema a livello di filtrazione, in particolare relativo alla ALBUMINURIA; sappiamo che le albumine sono la componente più rilevante nella formazione della pressione oncotica, tale quadro patologico risulta facilmente individuabile.
  - **EDEMA INFIAMMATORIO[12]**: si tratta di una patologia legata al TUMOR infiammatorio, un rigonfiamento della parte lesa dalla infiammazione generato dalla secrezione PARACRINA per esempio di:
    - PROSTAGLANDINE.
    - SEROTONINA.
    - ISTAMINE date dalla distruzione cellulare dei batteri.
    - altri composti infiammatori secreti dai globuli bianchi.
  - **EDEMA CAUSATO DA MALNUTRIZIONE;** si tratta di un quadro patologico definito scite o edema da malnutrizione: se il fegato non ha materiale ammionacidico per produrre proteine come le albumine, si genera un EDEMA ADDOMINALE.
  - **EDEMA DA MALATTIA EPATICA** con mancata formazione di albumine, per esempio una cirrosi generata da abuso di alcool, ma non solo, genera:
    - problemi di assorbimento di proteine.
    - mancata funzionalità del fegato stesso che non produce.
  - **EDEMA DA SOSTANZE TOSSICHE** come:
    - istamina in particolare provoca edema locale.
    - veleni di serpenti.
  - **MALATTIE INFETTIVE**.
  - **LINFOADENITI E ANGITI**: si tratta di problemi legati alla OSTRUZIONE DEI VASI LIFATICI[13].

Un ulteriore problema legato all'edema è sicuramente l'incremento del RAGGIO DI KROGH: si tratta del raggio di diffusione del vaso sanguifero, sappiamo che se tale raggio incrementa oltre i 50 micron, cominciano ad generare dei problemi legati a diffusione delle componenti portate dal sangue verso le cellule; l'edema, incrementando la distanza tra cellule e vasi, porta all'incremento di tale raggio.

---

11 EVENTUALMENTE per pazienti soggetti in particolare a fenomeni di CHF si utilizzano generalmente:
1. dieta asodica, in particolare ridurre i cibi conservati sotto sale.
2. diuretici, in particolare il LASIX molto potente.
3. Farmaci digitalici essenziali ad incrementare l'azione della pompa cardiaca.

Risulta spesso difficile stabilire la causa di questo problema, può essere molto vario e causato da fattori molto diversi.

12 Lo stesso meccanismo viene innescato dalla puntura di zanzara: immette istamina per impedire la coagulazione del sangue che preleva; il pungiglione presenta in diametro di 100micron e penetra in una arteriola che presenta 200 micron di diametro

13 In particolare colpisce donne operate al seno con elminazione di linfonodi

I FATTORI ENDOTELIALI:

l'endotelio è la fodera dei vasi sanguiferi: si tratta del tessuto in contatto diretto con il fluidi del sangue e di conseguenza il più soggetto ad effetti di SFREGAMENTO delle pareti stesse. la struttura complessiva della arteriola, di cui l'endotelio fa parte, è descrivibile in questo modo:

- **endotelio**, che costituisce la componenti più limitrofa al sangue del vaso stesso.
- **Tonaca media:**
  - muscolo liscio MULTIUNITARIO: si tratta di un sistema tipico per quanto riguarda le tonache muscolari dei vasi; le arteriole, come noto, sono dotate di VASOMOTILITÀ e vengono per questo definite VASI A CARICO VARIABILE: si tratta di sistemi che potremmo definire come dei rubinetti la cui azione di contrazione o dilatazione si estrinseca a livello:
    - DEL MICROCIRCOLO che si colloca a VALLE.
    - DELLE ARTERIE che si collocano a MONTE.
  - Cellule di tipo connettivale ELASTICO: la presenza non di sole cellule muscolari È ESSENZIALE A PREVENIRE LA TOTALE OCCLUSIONE DELLE ARTERIOLE DATA DA STIMOLAZIONE DELLA COMPONENTE MUSCOLARE. La componente elastica essendo sensibile rispetto alle forze di espansione del sangue che si colloca all'interno, permettono il non collasso della componente arteriolare detta chiusura critica dei vasi[14]. La situazione di omeostasi complessiva È QUNIDI DATA DALL'EQUILIBRIO FRA LE DUE COMPONENTI elastica e muscolare.
- **tonaca avventizia**: qui si collocano i vasa vasorum essenziali alla vascolarizzazione della componente vaso, IN CASO DI INCREMENTO DI PRESSIONE ALTA SI HA SCHIACCIAMENTO DEI VASI E MANCATO NUTRIMENTO DEI VASI, si tratta di NECROSI DELLA PARETE VASALE CON ATEROSCLEROSI CONSEGUENTE.

LA FUNZIONE ESTREMAMENTE IMPORTANTE DELL'ENDOTELIO COME VASODILATATORE È STATA SCOPERTA DA POCO, oggi sappiamo che questo produce sostanze come:

- ossido nitrico.
- Endoteline.

E che stimola, anche se indirettamente, la secrezione di sostanze come MONOSSIDO DI CARBONIO, anch'esso vasoattivo.

L'ENDOTELIO può essere alterato in senso fisico da problemi di natura vascolare che possono presentare natura molto diversa; come noto normalmente L'ENDOTELIO SECERNE ANTICOAGULANTI e altri fattori VASOATTIVI: nel momento in cui questo sia LESO si assiste ad un problema di coagulazione molto consistente che si può tradurre in:

- trombo: coagulo che resta fermo in loco, non si sposta, da problemi DI ISCHEMIA iniziale e con il tempo può occludere completamente il vaso portando ad INFARTO.
- embolo: coagulo che si stacca dal luogo di origine e viaggia nel sangue fino ad OCCLUDERE EVENTUALMENTE UN VASO provocando un INFARTO.

14 Tale situazione si realizza in caso di shock emorraggico estremo legato all'incremento massivo della angiotensina II e avviene a 40mmHg come massima, il volume di sangue è così poco che non è più capace di trasmettere alla componente elastica uno stimolo di espansione; ma se si CHIUDONO LE ARTERIOLE, moltissimi MICROCIRCOLI SONO CHIUSI, l'unica soluzione è bloccare la componente costrittiva con vasodilatatori.

Le sostanze secrete dall'endotelio non sono composti di natura ormonale in quanto presentano una azione di tipo tipicamente PARACRINO: la azione dell'ossido nitrico è diretta dall'endotelio al sottostante strato muscolare liscio, le endoteline non vengono lanciate in circolo, agiscono localmente direttamente sullo strato muscolare sottostante l'endotelio.
Fin dagli anni 90 è noto il fatto che l'endotelio presenta la capacità di secrezione paracrina di fattori di contrazione e di rilassamento muscolare:

- se viene stimolato in modo normale da uno shear stress tollerabile agisce come dilatatore secernendo.
- se viene stimolato invece da uno shear stress eccessivo, agisce come vasocostrittore; due fattori in particolare sono significativi da questo punto di vista e vengono definiti:
  - **stretch** presenta azione vasocostrittoria rispetto al CIRCOLO CEREBRALE che dovrebbe presentare UN FLUSSO DI SANGUE COSTANTE sia per necessità nutritizie che pressorie: la regolazione del volume di plasma al circolo cerebrale deve quindi AVVENIRE PRIMA DI ENTRARE NELLA COMPONENTE CRANICA, in caso contario sarebbe impossibile correggere difetti o eccessi pressori; per questo motivo barocettori estremamente importanti per questo circolo si collocano a livello della regione del collo.
  - hypoxia: PER IL CIRCOLO POLMONARE la cui regolazione è fondamentale per prevenire formazione di edemi.

L'ENDOTELIO oggi è noto SECERNE DUE DISTINTI FATTORI VASOATTIVI:

- <u>FATTORE DI VASODILATAZIONE</u> che è L'**OSSIDO NITRICO:** questo sappiamo deriva dalla L'-ARGININA. L'azione secretiva rispetto a tale composto può essere inibita dalla presenza di EMOGLOBINA: la presenza di emoglobina comporta il venir meno della necessità dilatatoria stessa in quanto c'è sufficiente ossigeazione, quindi la presenza di EMOGLOBINA INIBISCE IL RILASCIO DI NO°. Si tratta di un sistema di FEEDBACK:
  - OSSIDO NITRICO dilata incremendo la presenza di emoglobina nell'area in questione.
  - EMOGLOBINA arriva nell'area vasodilatata e BLOCCA LA COMPONENTE DILATATORIA.
  - La degradazione dell'EME e il SUO METABOLISMO sono in grado di liberare CO che È UN VASODILATATORE essenziale al mantenimento del regime di dilatazione.

  Si tratta del UN VASODILTATORE MOLTO POTENTE: **L'NO° FORZA IL CALCIO A RIENTRARE NEL RETICOLO ENDOPLASMATICO** BLOCCANDO L'AZIONE DI COSTRIZIONE.

  PATHWAY DI SECREZIONE:

  Tale composto viene prodotto e secreto tramite una stimolazione che prevede l'attivazione di una pathway di questo tipo:
  - attivazione della fosfolipasi C.
  - attivazione del sistema DAG-IP3.
  - Incremento della concentrazione intracellulare di CALCIO.
  - Attivazione delle calmoduline.
  - Attivazione di:
    - ossido nitrico sintasi.
    - L arginina.

Il CALCIO funge quindi anche in questo caso da terzo messaggero nella sua azione di attivazione della calmodulina.

LO STIMOLO ALLA SECREZIONE DI OSSIDO NITRICO si realizza tramite:

- una stimolazione fisica definita SHEAR STRESS, si tratta della azione di taglio del sangue tramite scorrimento sulla superficie interna dei vasi.
- Tramite molecole del sistema NANC, cioè non adrenergic non colinergic factors, come l'ADP per esempio.
- glicosidi cardiaci anche presentno effetto di questo tipo.
- Anche l'acetil colina presenta effetto stimolatorio rispetto alla secrezione di NO°: si tratta del sistema simpatico colinergico associtao al RECETTORE MUSCARINICO DELLA ACETILCOLINA. Tale fattore di stimolazione risulta legato per esempio alla attività fisica e alla percezione del calore corporeo; tale azione si estrinseca tramite fibre di tipo periferico simpatico IN COLLABORAZIONE CON LA STIMOLAZIONE DEI RECETTORI BETA 2 ADRENERGICI che PROVOCANO VASODILATAZIONE ma anche stimolazione delle ghiandole sudoripare.

- <u>FATTORE PEPTIDICO DI VASOCOSTRIZIONE</u> DETTO **ENDOTELINA** che presenta effetto vasocostrittore operando sui CANALI CALCIO, in particolare:
  - incrementa la stimolabilità dei canali calcio voltaggio dipendenti.
  - presenta anche una azione diretta rispetto alla apertura di un canale calcio ligando dipendente.
  - stimola la secrezione di calcio a livello del reticolo endoplasmico tramite il sistema DAG-IP3.

L'endotelina è IL PIÙ POTENTE VASOCOSTRITTORE presente nel nostro organismo, si tratta di un fattore estremamente importante.

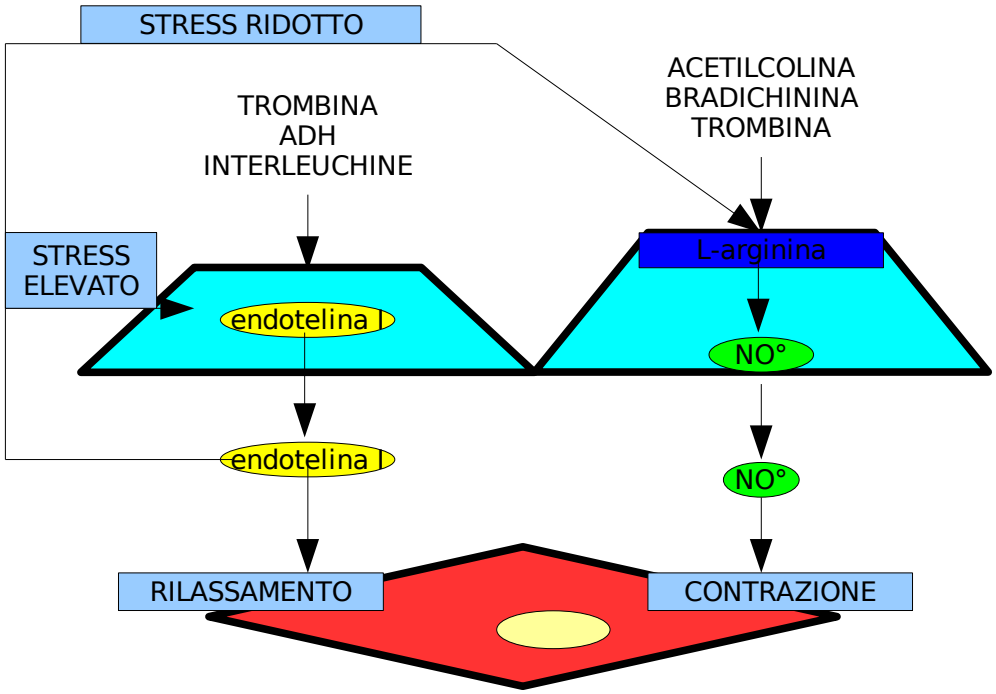
FATTORI DI STIMOLAZIONE ALLA SECREZIONE e AZIONE:

L'IPERTENSIONE provoca ovviamente un aumento dello shear stress che assume due distinti andamenti:

- longitudinale, come avviene sempre anche in caso di normotensione.
- Perpendicolare rispetto alla parete del vaso, molto pericoloso.

L'AZIONE DELLA ENDOTELINA È DUPLICE l'endotelina 1 viene prodotta e secreta, questa:

- costringe il VASO con azione PARACRINA DIRETTA.
- stimola le cellule che producono OSSIDO NITRICO alla PRODUZIONE E SECREZIONE DELLO STESSO.



Per questo motivo lo SHEAR STRESS presenta effetti così diversi a seconda della sua entità.

I VASI LINFATICI E LA LORO AZIONE SUL MICROCIRCOLO:

sappiamo che i vasi linfatici regolano il livello di volume interstiziale del microcircolo e che LA CONCENTRAZIONE PROTEICA DELLE ALBUMINE NELLA COMPONENTE INTERSTIZIALE è molto elevata, si parla circa dell'1-2%: il fenomento della reptazione, che a livello della rete mirabile renale porta ad albuminuria, è molto diffuso; tale fenomeno non può avvenire in senso contrario né sono presenti fenomeni di riassorsbimento come nel rene, QUESTE PROTEINE VENGONO QUINDI RIASSORBITE DALLA LINFA E DAI VASI LINFATICI e tramite essi nel circolo venoso[15].

I VASI LINFATICI SONO A FONDO CIECO, la pressione idraulica necessaria al liquido linfa per tornare alla giunzione giugulosucclavia di destra e di sinistra è dato da:

- un incremento graduale della pressione DATO DALLA COMPRESSIONE MUSCOLARE E TISSUTALE intestinale soprattutto.
- un mantenimento garantito dalla presenza di VALVOLE A NIDO DI RONDINE.

Questi due fattori generano il livello di pressione sufficiene a garantire il ritorno del fluido a livello venoso.

15 IL LIQUIDO PLEURICO: si tratta di un sistema di LUBRIFICAZIONE MA CHE PORTA ANCHE AD UN FENOMENO DI ATTRAZIONE TRA LE COMPONENTI DELLA CASSA TORACICA E IL POLMONE che viene portato ad espandersi nonostante non sia direttamente legato alla superficie in espansione, tale fenomento viene detto TENSIONE SUPERFICIALE ed è dato dalla attrazione reciproca tra le componenti liquide. questo liquido pleurico non è altro che UN LIQUIDO INTERSTIZIALE ED È QUINDI IN CONTINUO MOVIMENTO.

1

fisiologia renale

NOTA INTRODUTTIVA

Giusto per evitare che chiunque utilizzi questi miei appunti abbia problemi di comprensione rispetto la metodo che ho utilizzato:

- IL TESTO NORMALE è di fatto il contenuto della lezione vera e propria (o almeno spero).
- I RIQUADRI CON SFONDO AZZURRO contengono divagazioni del professore che, ritenendo interessanti, ho scritto e sistemato in questo modo, non sono fondamentali per la comprensione dell'argomento, ma possono essere utili credo.
- I RIQUADRI DI COLORI DIVERSI DALL'AZZURRO sono aggiunte mie personali che o per interesse o per curiosità ho tratto da fonti attendibili (generalmente wikipedia in inglese...il che abbassa un po'l'attendibilità viste le mie capacità di comprensione dell'inglese...).

Per quanto riguarda i contenuti ho diviso il contenuto delle lezioni in CAPITOLI in modo molto arbitrario, quindi non seguono linearmente le spiegazioni del professore.

Se avete consigli / idee / qualsiasi altra cosa su come migliorare il lavoro o renderlo più comprensibile scrivetemi senza problemi a
pperin@alice.it

resta sempre valido l'invito:
SE HO SCRITTO CAZZATE MANDATEMI UNA MAIL CHE CORREGGO :)
buono studio

Giordano

INTRODUZIONE ALLA FISIOLOGIA RENALE

I QUATTRO PILASTRI DELLA FISIOLOGIA RENALE: si tratta dei quattro scienziati la cui opera di ricerca è stata storicamente fondamentale per la comprensione del funzionamento renale, ricordiamo quindi:

CLAUDE BERNARD circa 100 anni fa riuscì ad intuire il concetto di ambiente interno come distinto dall'ambiente esterno costituito di un sistema di LIQUIDI ricchi di GAS DISCIOLTI e collocati in COMPARTIMENTI finemente organizzati cioè i compartimenti idrici:

- intracellulare.
- extracellulare.
- plasmatico.

Tali compartimenti sono essenziali, nessuna reazione biochimica avverrebbe senza la presenza di questi liquidi.

IL RENE occupa quindi un ruolo fondamentale nel controllo della quantità di liquidi corporei, sudorazione, evaporazione e altri fenomeni non sono paragonabili al livello di funzionalità renale; le reni sono manipolatori essenziali di questo equilibrio omeostatico, il rene FORMA L'URINA, ma tale processo è INCIDENTALE: è infatti solo il prodotto del controllo di parametri quali:

1. quantità di liquidi corporei.
2. pressione sanguigna.
3. salinità.
4. equilibrio acido base corporeo.

Problemi come l'ISCHEMIA, riduzione del flusso sanguifero ad un organo, vengono generalmente considerati come la fase precedente all'infarto vero e proprio: tale patologia è ancora curabile, un rene ischemico tuttavia può scatenare numerosi fattori angioattivi che generalmente provocano IPERTENSIONE. Il rene inoltre produce al ERITROPOIETINA che incrementa e stimola la produzione di globuli rossi; il rene tramite questo ormone (EPO) regola il numero dei globuli rossi o ERITROCITOSI dove:

- incremento = policitemia o eritrocitosi.
- decremento = anemia.

circa 5milioni per mm cubo è il valore medio. Una variazione della funzionalità renale si traduce quindi in risposte che possono interessare i diversi compartimenti idrici sopracitiati.

A Claude Bernard dobbiamo sicuramente la intuizione dell'esistenza dell'AMBIENTE INTERNO; quest'uomo era un MEDICO SPERIMENTALE e nella sua opera egli introduce il PRINCIPIO DELL'ESPERIMENTO: si tratta di una verifica di un'ipotesi, epistemiologicamente parlando tale verifica va inevitabilmente a:

- VERIFICARE UNA DELLE IPOTESI FATTE.
- CONFUTARE TUTTE LE ALTRE IPOTESI eventualmente prese in considerazione.

CARL WILHELM FRIEDRICH LUDWIG: disputava con Bowman relativamente alla natura del rene e dell'URINA, fu il fondatore della STRUMENTAZIONE

BIOMEDICA e il primo ad istituire il CHIMOGRAFO: lo strumento essenziale di misura dei fenomeni in laboratorio, si tratta di un sistema di incisione su carta chimicamente trattata. Il suo testo fondamentale è "VIRIBUS PHYSICIS SECRETIONEM URINAE": si tratta di uno studio sulle FORZE che stanno alla base della FORMAZIONE DELLA PREURINA, in particolare egli intuì che la preurina è il risultato della azione delle due forze:

1. pressione sanguigna.
2. pressione oncotica.

Intuì che il processo di FILTRAZIONE INSOMMA ALTRO NON È SE NON UN GIOCO FRA DUE PRESSIONI: IDRAULICA E OSMOTICA.

WALTER BRADFORD CANNON: fu colui che intuì il concetto di OMEOSTASI come insieme di forze biologiche di organi ed apparati essenziali al mantenimento della SALUTE: la stretta collaborazione tra gli organi che compongono il nostro corpo GENERA QUESTA FORZA OMEOSTATICA.

OMEOSTASI è, per la fisiologia moderna e per Cannon stesso, SALUTE il mantenimento di quello stato di salute garantito dalla collaborazione di tutto il corpo umano: un sistema di strutture che lavorano in modo estremamente coordinato, non si tratta di un qualcosa di STATICO ma di qualcosa di ESTREMAMENTE DINAMICO da cui dipendente ogni azione che il nostro corpo compie. Possiamo arrivare a sostenere che se dal corpo dipende tutta la funzionalità e la libertà della nostra coscienza, un malato è schiavo della sua malattia; un sistema tanto preciso e controllato è il risultato di milioni di anni di evoluzione e ha consentito all'uomo di acquisire e mantenere il predominio sulle altre specie viventi.

HOMER SMITH: chiarì il concetto di CLEARANCE, di DEPURAZIONE: la capacità del rene di PURIFICARE, DEPURARE il corpo da tutti quei cataboliti solubili nocivi (anche il polmone presenta una funzione di CLEARANCE ma per quanto concerne la componente gassosa), possiamo dire che il RENE ELIMINA I PRODOTTI DEL CATABOLISMO che presentino natura SOLUBILE.

Tale processo di depurazione avviene tramite TRE OPERAZIONI:

1. ULTRAFILTRAZIONE: il sangue è costituito di 2 componenti:
   1. 45% corpuscolare.
   2. 55% sierosa.

   Da queste due componenti vengono filtrate unicamente MOLECOLE DI PESO INFERIORE A 68kD; il glomerulo possiede dei PORI estremamente importanti da questo punto di vista.
2. IL RIASSORBIMENTO: ogni molecola che presenti un peso molecolare al di sotto dei 68kD passa attraverso i pori del glomerulo, È ESSENZIALE IL RIASSORBIMENTO PER MOLECOLE UTILI CHE ALTRIMENTI VERREBBERO PERSE. A questo livello esiste una COMPONENTE DI RIASSORBIMENTO FACOLTATIVA, IL 20%: il 20% di 150 litri significa 30 litri, le possibilità regolative del RENE sono quindi IMMENSE, per questo è OGGETTO DI UNA QUANTITÀ ENORME DI ORMONI, molto diversi, molto importanti che lo tengono sotto controllo di modo che il RENE POSSA RISPONDERE A QUALSIASI FORMA DI SQUILIBRIO.

1. DIURESI incremento del volume della urina, significa incremento del solvente acqua e decremento del soluto.
2. ANTIDIURESI decremento del volume di urina, significa ovviamente decremento del solvente e incremento del soluto.

il tutto si estrinseca in una diversa COLORAZIONE DELLE URINE, il rene infatti controlla il BILANCIO IDRICO DEL SOGGETTO.

3. SECREZIONE: si tratta di una FASE INDISPENSABILE; le cellule RENALI ED EPATICHE si OCCUPANO DELLA PURIFICAZIONE del CORPO DI QUESTI COMPOSTI: il fegato tramite la bile e il rene tramite le urine eliminano le componenti tossiche dal nostro organismo. La funzionalità renale è quindi un valore da prendere in considerazione per il dosaggio del farmaco e risulta essenziale per il suo corretto funzionamento:
   1. SOTTODOSAGGIO dovuto ad eccessivo smaltimento rende inefficace il farmaco.
   2. SOVRADOSAGGIO legato invece ad un rallentato smaltimento rende tossico il farmaco stesso.

<u>LE URINE</u> sono il prodotto finale, anche se incidentale, dell'operato renale, possiamo dire che tale fluido corporeo è caratterizzato da:

- VOLUME che si aggira intorno a 1-1,5 litri nelle 24 ore; valore estremamente variabile in base a:
  - livelli di assunzione di acqua e di fonti alimentari nonché di altre direttamente acquose o liquide.
  - livelli di acqua ENDOGENA la cui produzione è dovuta cioè ALLE REAZIONI CHIMICHE CHE IL NOSTRO CORPO SVOLGE, normalmente l'ammontare di tale riserva è circa mezzo litro al giorno. Molti animali come:
    - Il cammello sopravvive nel deserto grazie alla presenza delle GOBBE altamente lipidiche dalle quali ricava acqua.
    - IL SAMMOMIS OBEUSUS o RETTO DEL DESERTO si nutre di acidi grassi da frutta secca come i DATTERI e dal consumo degli stessi RICAVA ACQUA.

    L'uomo arriva ad un massimo di circa 7 giorni senza acqua (3 giorni senza sonno).
  - LE PERDITE ALTERNATIVE sono di natura molto diversa:
    - **ventilazione**: fino ad un massimo di 500ml senza attività fisica.
    - **Sudorazione**: fino ad un massimo di due litri.
    - **Feci**: ma fino ad un massimo 250 ml di acqua.

  La POLIURIA è un fenomeno che può essere legato a diverse condizioni patologiche e non:
    - DIABETE MELLITO non INSULINO DIPENDENTE legato alla necessità dell'organismo di eliminare il glucosio in eccesso.
    - IPERTROFIA PROSTATICA: aumento di volume non necessariamente maligno, anche benigno, che si estrinseca in:
      - stimolazione continua alla minzione.
      - Mitto in quantità molto limitata.
- DENSITÀ RELATIVA: 1,010-1,035, variabile in base alla componente acquosa.
- QUANTITÀ MINIMA: 500ml, è indispensabile per la eliminazione dei prodotti di scarto, dalla urea all'acido urico alla creatinina, in caso contrario si va incontro a IPERURICEMIA.

Tale valore presenta una MINIMA variabilità relativa a:
- SMALTIMENTO PER ALTRE VIE delle sostanze tossiche come sopra sottolineato.
- ESERCIZIO MUSCOLARE E DIETA PROTEICA: la densità aumenta, ovviamente, con il livello del metabolismo proteico.

- REAZIONE:
  - di norma ACIDA.
  - in caso di dieta vegana le urine possono divenire ALCALINE.

  Il valore può variare da 4,5 a 8:
    - ad un valore di pH 8 possono essere associati due fattori: o dieta vegetariana o alcalosi metabolica (a livelli tali da indurre un coma).
    - normalmente è di 6,3-6,4.
    - il valore di pH 4,5 non viene mai superato anche in condizioni di estrama acidosi, in caso contrario L'EPITELIO DI TRANSIZIONE NON TOLLEREREBBE UNA TALE OFFESA ACIDA.

  IL MANTENIMENTO dei VALORI DI ACIDITÀ È GARANTITO DALLA PRESENZA DI SISTEMI TAMPONE che vengono generati a livello del TUBULO RENALE STESSO.
- COLORE: giallo dovuto ad UROCROMO, un pigmento probabilmente derivato dalla catabolizzazione di proteine tissutali, risulta di colore più scuro generalmente nelle prime ore del giorno in quanto durante la notte viene escreta una minore quantità di acqua mentre il livello di produzione di solidi minerali è il medesimo.
- ODORE caratteristico:
  - aromatico appena emessa.
  - ammoniacale con il tempo: questo è dovuto alla presenza di BATTERI che producono ammoniaca a partire dall'urea che si trova nell'urina.
- COMPOSIZIONE: estremamente variabile, ricordiamo la presenza di:

  sostanze inorganiche come:
  - SODIO il cui valore viene definito natriemia.
  - CLORURO.
  - CALCIO il cui valore viene definito calcemia.
  - POTASSIO il cui valore viene definito caliemia.
  - FOSFATI.
  - SOLFATI.

  sostanze organiche:
  - UREA: derivato del catabolismo proteico.
  - ACIDO URICO: derivato del catabolsimo delle purine.
  - CREATININA: derivato del metabolismo dei tessuti corporei e muscolari in particolare; la clearance della creatinina È UN VALORE ESSENZIALE PER LA FUNZIONALITÀ RENALE. Tale valore è estremamente variabile anche a seconda del sesso:
    - TESTOSTERONE da generalmente un incremento della dimensione muscolare che provoca un incremento dei livelli di CREATININA.
    - ETÀ, PESO, MASSA sono valori essenziali per la valutazione della creatinina normale.

    Valori di creatinina elevata nel sangue sono generalmente interpretati come sintomo di

problemi renali, tuttavia tale valore è estremamente variabile in relazione alla attività fisica e muscolare dell'individuo.
    - AMMONIACA o NH3: si tratta di un composto basico che deriva da numerosi diversi organi, a partire dai muscoli ma anche da molti altri, tramite la GLUTAMINA che viene demolita dalla GLUTAMINASI formando AMMONIACA; tale ENZIMA È PRESENTE UNICAMENTE NEL RENE. Tale composto È ESSENZIALE A GARANTIRE IL LIVELLO DI PROTEZIONE ANTIACIDA: l'ammoniaca si forma nel RENE andando a costituire un sistema protettivo che blocca il livello di pH di modo che questo non SCENDA MAI SOTTO IL VALORE DI 4,5.
- NEI NEONATI I VALORI DI DENSITÀ SONO MINORI E LA COMPOSIZIONE PIÙ VARIABILE.

L'EVOLUZIONE DEL RENE è un processo che risulta evolutivamente legato all'ambiente di vita dell'organismo, possiamo dire che complessivamente:

- nasce negli organismi MARINI come AGLOMERULARE essenziale alla eliminazione del sale: la vita nasce nell'acqua, il NEFRONE PRIMITIVO è AGLOMERULARE in quanto è funzionale ad eliminare gli ECCESSI IONICI tramite un meccanismo TUBULARE, meccanismo che tuttora è alla base di tutti i meccanismi di FILTRAGGIO, per l'organismo marino, infatti, non è pericolosa la presenza di acqua, ma la presenza di SALE NELLA STESSA. La funzione del TUBULO è quindi:
    - RIASSORBENTE.
    - SECRETORIA in particolare rispetto a molecole di natura ESOGENA a partire dai sali per arrivare, nell'uomo, ai farmaci.
- si sviluppa negli organismi che vivono nell'ACQUA DOLCE come GLOMERULARE per l'eliminazione dell'acqua in eccesso dovuta alla osmolarità interna: si pensa che LA CONQUISTA DELLA TERRA FERMA avvenne tramite i FIUMI e successivamente con la effettiva forma di respirazione non acqua dipendente. Il salmone è sicuramente a proposito della evoluzione fisiologica del rene, un esempio particolare: il salmone nasce a livello fluviale, ma vive nel mare per riportarsi per riprodursi e per morire A LIVELLO FLUVIALE; per un organismo del genere il problema da risolvere è la variazione di ambiente: passando dalla elevata salinità del mare alla scarsa salinità dell'acqua dolce si instaurerebbero FENOMENI DI OSMOSI CHE RICHIAMEREBBERO ACQUA FINO A PORTARE ALLA MORTE L'ORGANISMO se NON VI FOSSE UNA UNITÀ FILTRANTE ESSENZIALE ALLA ELIMINAZIONE DELL'ECCESSO DI SOLVENTE, IL GLOMERULO. Il medesimo meccanismo si riconsce negli organismi anfibi che vivono in parte in acqua e in parte sulla terraferma.
- infine si sviluppa NEGLI ORGANISMI NON ACQUATICI; dove il problema si presenta in modo OPPOSTO: l'acqua non è disponibile sempre, è necessario quindi CONSERVARLA, per farlo i sistemi evolutivi sono sostanzialmente due:
    - **non mammifero**, di rettili e uccelli che LIMITA LA FILTRAZIONE DELL'ACQUA tramite la riduzione del GLOMERULO e la CONCENTRAZIONE DELL'ESCRETO.
    - **mammifero** che affianca la FILTRAZIONE GLOMERULARE AD UN RIASSORBIMENTO ESTREMAMENTE ELEVATO: la composizione dei liquidi extracellulari è infatti ricca in sodio e cloro. Non a caso (almeno probabilmente) il

potassio È LO IONE INTRACELLULARE: le proteine sono, infatti, anioni, è necessario, quindi, per la cellula mantenere una omeostasi ionica, ma gli ioni disponibili sono pochi, moltissimi ioni naturali sono infatti OLIGOELEMENTI, la scelta ricade sul potassio in particolare perché:

1. H+ troppo acido.
2. Na+ è accoppiato al Cl- nella composizione dell'ambiente extracellulare.

IL POTASSIO non può che essere il CATIONE MONOVALENTE INTRACELLULARE, ad avvalorare tale ipotesi ricordiamo il fatto che il CANALE POTASSIO È IL PIÙ ANTICO EVOLUTIVAMENTE PARLANDO. Per quanto riguarda i bicationi questi sono classificati in particolare come Mg++ intracellulare e Ca++ extracellulare: il calcio in natura è infatti partiolarmente presente nelle acque dolci.

Tali fattori sono tanto rilevanti che si può pensare che il RENE sia componente molto importante del nostro successo evolutivo.

Probabilmente l'operato del rene mammifero è esagerato, ma, come già sottolineato, una produzione di FILTRATO di 150 litri che VIENE RIDOTTO A 1,5 litri DA AL RENE UNA IMPORTANZA REGOLATIVA ESSENZIALE tanto che:

3. 80% viene riassorbito obbligatoriamente.
4. 20% viene riassorbito in maniera FACOLTATIVA, questo è tanto importante che il RENE DIVIENE SOGGETTO DI ORMONI ESSENZIALI PER LA REGOLAZIONE DI TUTTO IL CORPO.

La produzione di URINE è infatti funzionale alla REGOLAZIONE DELLA OMEOSTASI in particolare della tipologia della componente liquida che accoglie le nostre cellule (liquido intracellulare).

IL TESSUTO ADIPOSO CONTIENE UNICAMENTE IL 10% DI ACQUA, VALORE MOLTO BASSO, anche per questo il tessuto adiposo è estremamente pericoloso, IL CERVELLO, al contrario, contiene grandi quantità di acqua, L'OSSO è per il 22% composto di acqua, per questo la regolazione della OMEOSTASI DEI LIQUIDI È COSÌ IMPORTANTE.

ANATOMIA DEL RENE:

- visione posteriore: si tratta tra le altre cose della via di accesso chirurgica:
  - Ogni rene pesa 150g circa.
  - Si tratta di un organo retroperitoneale.
  - Le dimensioni sono 12 * 8 * 4 (altezza-larghezza-spessore). Per quanto riguarda le componenti vascolari ad essi correlate ricordiamo che:
    - AORTA = 2,5cm.
    - VENA CAVA = 3cm.

    le due reni sono, infatti, estremamente vicine ai grandi VASI; l'aorta da due rami detti ARTERIE RENALI che in particolare risultano:
    - VENA RENALE DI DESTRA: 3,5cm.
    - VENA RENALE DI SINISTRA: 2.5cm.

    La vicinanza rispetto al grosso vaso distributivo è essenziale ad avere un ELEVATO GRADO PRESSORIO E DI PERFUSIONE SANGUIGNA NEL RENE che risulta in particolare di 1200ml/min; per comprendere quale sia l'entità effettiva del flusso

sanguifero, questo va ponderato:
    - cervello riceve 50cc si sangue ogni 100g di peso.
    - cuore riceve 100cc di sangue ogni 100g di peso
    - IL RENE RICEVE ben 400cc DI SANGUE OGNI 100 GRAMMI di peso.

  Il parenchima renale vivrebbe tranquillamente con un ottavo del sangue che riceve, una tale quantità di sangue È INFATTI ESSENZIALE PER LA CLEREANCE DEL PLASMA, la DEPURAZIONE DEL PLASMA.
  Come sottolineato tale fattore è legato proprio alla estrema vicinanza del rene rispetto all'AORTA, Infatti:
    - lunghezza del vaso = breve.
    - pressione = alta (vicinanza al vaso aortico).

  FLUSSO ESTREMAMENTE ELEVATO dato da un lato dalla elevata pressione aortica stessa, dall'altro dalla scarsa dispersione che tale gradiente pressorio subisce.
  - Si riconosce la presenta di una struttura che media il rapporto tra IL RENE e L'URETERE: la GIUNZIONE PIELO URETERALE essenziale per il trasporto della urina dalla PELVI ALL'URETERE. Si tratta di UN SEGNAPASSO: una struttura di natura CONTRATTILE essenziale al trasferimento della urina nell'uretere che si contrae ad una frequenza di 7 contrazioni al minuto.
- STRUTTURA INTERNA caratterizzata dalla presenza di componenti:
  - CORTICALE: che presenta un aspetto CHIARO
  - MIDOLLARE che presenta, al contrario, un aspetto SCURO.

  TALE DIFFERENZA È DOVUTA ALLA DIVERSA DIFFUSIONE DEL SANGUE NELLE DUE COMPONENTI: il flusso si dirige IN MANIERA DECISAMENTE MOLTO PIÙ CONSISTENTE NELLE CORTICALE, in particolare nella sua parte più interna, A FORMARE E VASCOLARIZZARE I GLOMERULI, si tratta di strutture caratterizzate da:
  - DIMENSIONI: 0,2mm, visibili quindi ad occhio nudo (sensibilità oculare di 0,1mm).
  - SI COLLOCANO UNICAMENTE NELLA CORTICALE.

  NELLA PARTE MIDOLLARE il flusso di sangue non è organizzato in questo modo ma va a costituire i RAGGI MIDOLLARI, Quindi è la CORTICALE ad essere IL LUOGO DI FORMAZIONE DELLA CLEARANCE, mentre la COMPONENTE MIDOLLARE si occupa in particolare DI GESTIRE QUEL 20% DI RIASSORBIMENTO FACOLTATIVO.
- LA PELVI RENALE: composta del bacino e dei calici maggiori e minori, possiamo dire che presenta un RUOLO DI RIASSORBIMENTO legato al cosiddetto CIRCOLO DELLA UREA che interessa specialmente i calici minori che partecipano quindi alla formazione dell'urina.
  I calici minori possiamo dire aderiscono completamente alla parte terminale della PIRAMIDE RENALE e ricevono da essi l'urina quasi definitiva.
- IL NEFRONE: è possibile iniettare in un nefrone una soluzione a concentrazione nota e valutare cosa succede nel processo di filtrazione che avviene nella componente TUBULARE: la tecnica si definisce STOP FLOW e ferma il flusso renale glomerulare normale di modo da avere una visione completa del sistema. Le soluzioni silastiche, soluzioni che da liquido collose divengono solide consentono di studiare la struttura del NEFRONE:

- Si forma uno stampo di colla tramite la iniezione della stessa nel nefrone.
- Si fa digerire da un acido la componente biologica.

È ora possibile visualizzare la struttura interna del nefrone.

IL LAVORO DI FILTRAZIONE RENALE BIBLIOGRAFICI spesso si presentano diversi in quanto legati a soggetti sperimentali diversi; noi ricordiamo per ora i valori relativi ad alcuni ioni:

	[plasmatica]	Filtrato mM	Filtrato g	Escreto mM	Escreto g	% riassorbita
sodio	140	25.500	600	150	2,3	99,4
cloro	105	18.900	660	180	3,7	99,1
potassio		720	30	92	4,2	87,8
acqua	---	180L		1-1,5L		99+

Nelle urine UMANE normali il BICARBONATO non è assolutamente presente come il GLUCOSIO del resto: entrambi vengono filtrati e COMPLETAMENTE RIASSORBITI.

VASCOLARIZZAZIONE RENALE: da ogni arteria renale si FORMANO 5 ARTERIE DETTE SEGMENTALI: tale distribuzione divide il rene in 5 regioni distinte a livello di vascolarizzazione:

1. quattro anteriori:
    1. anteriore superiore che fa capo alla arteria SEGMENTALE ANTERIORE nella sua divisione superiore.
    2. anteriore inferiore che fa capo alla arteria SEGMENTALE ANTERIORE nella sua divisione inferiore.
    3. Superiore che fa capo alla arteria SEGMENTALE SUPERIORE.
    4. Inferiore che fa capo alla arteria SEGMENTALE INFERIORE.
2. una posteriore
    1. posteriore che fa capo alla arteria segmentale POSTERIORE.

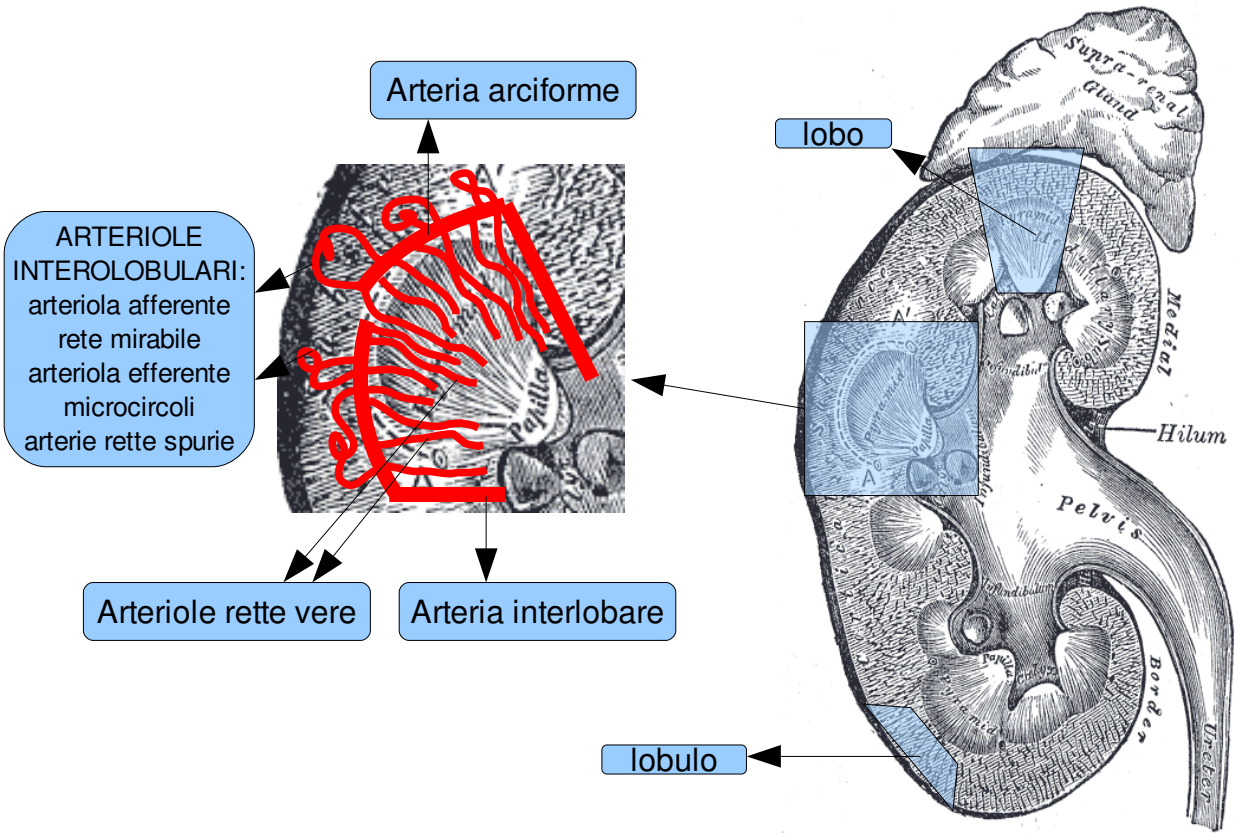
tale suddivisione ha IMPLICAZIONI CHIRURGICHE SIGNIFICATIVE infatti è possibile RIMUOVERE LE PARTI MALATE lasciando INTONSI I RESTANTI TERRITORI VASCOLARI permettendo al rene di funzionare ancora.

Ogni arteria segmentale va a costituire nel suo territorio:

- le ARTERIE INTERLOBARI intorno alle cosiddette COLONNE DEL BERTIN; queste giunte al confine tra corticale e midollare si incurvano andando a formare le
- arterie ARCIFORMI, da queste si distaccano le arterie:
    - INTERLOBULARI che delimitano la struttura dei lobuli.
    - INTRALOBULARI dalle quali si distaccano le arterie afferenti ai GLOMERULI.

tale organizzazione è essenziale per la SCREMATURA DEL PLASMA: si tratta del processo di separazione TRA LE COMPONENTI PLASMATICA E CORPUSCOLARE fondamentale per FACILITARE LA FILTRAZIONE RENALE[1].

1 EMATURIA: è il termine che si usa per definire la presenza di sangue nelle urine, tale sangue viene perso per svariate motivazioni, a partire da lesioni fino ad infezioni particolarmente gravi. IL COLORE LAVATURA DI CARNE nella URINA può essere non visibile ed essere legata ad una lesione di varia natura, in generale: PIÙ È ALTA LA LESIONE rispetto alle vie urinarie, MENO VIVO È IL COLORE DEL SANGUE NELL'URINA.



DIMENSIONE DEL GLOMERULO: 200micron di diametro, in rapporto vediamo che:

- le arteriole presentano una dimensione da 30 a 100 micron per una lunghezza di circa 5mm.
- i capillari del glomerulo renale presentano circa 10-12 micron di diametro, più grandi dei normali capillari sistemici che presentano una dimensione di circa 8 micron.

Tali argomenti sono oggetto di studio della REOLOGIA, SCIENZA CHE STUDIA LO SCORRIMENTO DEI LIQUIDI, e in particolare della la EMOREOLOGIA cioè la scienza che studia lo scorrimento del fluido sangue.

Per l'organismo umano risulta possibile vivere con un solo rene in quanto la struttura di filtraggio del rene rimasto IPERTROFIZZA supplendo alla componente perduta, in particolare ricordiamo i termini:

- ipertrofia = crescita a livello cellulare, il glomerulo giunge i 300 micron di diametro dai 200 normali, quindi con il milione e 250 mila nefroni presenti in un solo rene è possibile sopravvivere.
- iperplasia è invece una crescita del numero di cellule ed è legata spesso a fenomeni cancerosi.

IL TRAPIANTO: spesso quando si compie un trapianto di rene le reni malate vengono lasciate in loco, mentre il rene nuovo viene impiantato in una posizione particolare, a livello della fossa iliaca dove si collocava il rene infantile e prenatale; IL TRAPIANTO DA VIVENTE è possibile

unicamente per quanto riguarda il rene e il midollo osseo, non è possibile per altri organi per i quali il trapianto avviene da cadavere cerebralmente morto: l'organo deve infatti essere sempre perfuso per poter mantenere la sua funzionalità e limitare fenomeni di rigetto.
il MICROCIRCOLO: si tratta di una struttura composta normalmente da una anastomosi costituita dal strutture ARTERIOSE a monte e VENOSE a valle, nel RENE e nel GLOMERULO IN PARTICOLARE la struttura del microcircolo FA CAPO A DUE STRUTTURE ARTERIOSE:

- ARTERIOLA AFFERENTE.
- ARTERIOLA EFFERENTE.

E viene per questo definito RETE MIRABILE. Nasce quindi spontaneo pensare che vi sia un regime di ELEVATA PRESSIONE a livello glomerulare in quanto ci collochiamo in una regione arteriolare: il regime pressorio è addirittura DOPPIO RISPETTO A QUELLO DI UN MICROCIRCOLO NORMALE.
LE DIMENSIONI DELLE ARTERIOLE è essenziale per garantire il processo di filtrazione, possiamo ricordare che:

- la arteriola afferente è più grande di un terzo rispetto alla arteriola efferente.
- la arteriola efferente è più piccola e riceve il sangue dal microcircolo OFFRENDO UNA RESISTENZA ELEVATA AL SANGUE IN INGRESSO, cui consegue un incremento della pressione.

IL GLOMERULO strutturalmente parlando può presentare una disposizione diversa:

- **nefroni juxtamidollari**: vicini alla midollare che presentano ANSE DI HENLE MOLTO LUNGHE, di fatto costituiscono la MIDOLLARE STESSA; inoltre presentano il DIAMETRO ARTERIOLARE AFFERENTE ED EFFERENTE IN MISURA IDENTICA.
- **nefroni corticali**: lontani dalla midollare, presentano una struttura arteriolare classica caratterizzata dalla presenza delle due arteriole di misura diversa.

QUESTI DUE TIPI DI NEFRONI SONO PRESENTI IN PERCENTUALE DIVERSA NELLE SPECIE CHE VIVONO IN AMBIENTI DIVERSI: generalmente più un animale viene in ambiente arido, più elevata è la percentuale di nefroni juxtaglomerulari il cui potere di riassorbimento è decisamente più elevato; l'uomo presenta circa il 15% di nefroni juxtaglomerulari: vive infatti e necessita di un ambiente umido.
FLUSSO DI SANGUE AL RENE = 1200 ml/min, dal 20 al 25% del sangue espulso a livello cardiaco (cardiac output = 5litri al minuto).
Come noto il sangue risulta composto di una parte plasmatica e una corpuscolata o cellulare, il rapporto tra le due componenti viene detto EMATOCRITO o HTC, normalmente un individuo presenta un sangue costituito:

1. per il 45% della componente corpuscolare.
2. Per il 55% della componente plasmatica.

in caso di anemia o eritrocitosi le composizioni sarebbero alterate: l'ematorcrito sarebbe rispettivamente più basso e più elevato.
Il PLASMA contiene le componenti interessate dalla filtrazione renale, in particolare ricordiamo che questo è composo di:

4. 90%ACQUA.
5. 7,2% PROTEINE PLASMATICHE.
6. IL RESTO è composto di varie componenti principalmente:

Giordano Perin; fisiologia I: fisiologia renale 1: introduzione alla fisiologia renale

1. IONI.
2. COMPONENTI BIOLOGICHE.

FILTRAZIONE RENALE

VALORI PLASMATICI E DI FILTRAZIONE: si tratta di valori che possono essere molto diversi da individuo ad individuo, ricordiamo sicuramente:

- **FLUSSO DI PLASMA RENALE o RPF** è di circa **660 ml/min**, cioè il **50%** del flusso di sangue complessivo (1200ml/min), un valore normale quindi, tuttavia è importante sottolineare il fatto che il flusso di PLASMA che arriva AI GLOMERULI risulta costituito di un sangue alterato in componenti che risulta percentualmente meno corpuscolato e più predisposto alla filtrazione tramite i pori del filtro glomerulare.
- **GFR = GLOMERULAR FILTRATION RATE** o VELOCITÀ DI FILTRAZIONE GLOMERULARE (VFG), la velocità di liquido che viene ultrafiltrato per minuto da tutti i glomeruli presenti nelle reni, ed è di circa **125ml/min**, SI TRATTA DI UNA MISURA MEDIA ed anche in questo caso variabile. È stata valutata anche la capacità di filtrazione di un singolo nefrone, ma ai nostri fini il valore risulta relativamente poco rilevante. Se il valore del GFR risulta alterato in modo anche relativamente significativo, la capacità di eliminare i cataboliti corporei si ABBASSA e può portare a danni metabolici molto seri.
- **FRAZIONE DI PLASMA FILTRATO**: matematicamente si ricava calcolando il rapporto GFR/RPF (frazione di filtrazione glomerualre/flusso di plasma renale) si tratta della frazione filtrata rispetto al livello del flusso plasmatico che entra nel rene in un minuto, il rapporto è di circa 0,18-0,20 = 125/660. La ultrafiltrazione INFATTI RISULTA RIDURRE DEL **20%** DEL PLASMA IN INGRESSO DALLA ARTERIOLA IN FASE DI FILTRAZIONE: si tratta della componente plasmatica che in un dato momento subisce il processo di ultrafiltrazione, la restate parte (80%) verrà filtrata in un secondo momento, con un nuovo ciclo; se tutto il plasma fosse assorbito non ci sarebbe, infatti, sangue nella arteriola efferente.

IL SODIO: sappiamo che tale ione risulta concentrato nella cellula a livelli di 1/10 rispetto alla concentrazione extracellulare. Con il CLORO costituisce la coppia di ioni EXTRACELLULARI: tali ioni sono estrememente IDRATABILI, quindi PIÙ SALE È PRESENTE NEL NOSTRO ORGANISMO, PIÙ ACQUA CIRCOLA CON ESSO, a questo proposito si stabilisce il:

VCE = volume circolante effettivo

si tratta del volume circolante plasmatico effettivo di liquido e risulta strettamente correlato alla concentrazione plasmatica di sodio al punto da poter essere utilizzato come sinonimo del termine NATRIEMIA (concentrazione plasmatica di sodio).

La VOLEMIA e il termine che si utilizza per indicare il volume circolante effettivo, in particolare si parla di:

- IPERVOLEMIA quando la quantità di sale nel plasma è eccessiva e quindi il volume circolante effettivo aumenta.
- IPOVOLEMIA quanto la quantità di sale risulta troppo bassa portando a problemi di ipotensione per abbassamento del volume circolante effettivo.

Come già sottolineato il livello di sodio nel plasma è indicativo a riguardo, ma in casi particolari fenomeni di volemia alterata possono essere causati da squilibri di concentrazioni di ALTRI IONI a partire dal cloro (si tratta in ogni caso di event relativamente rari).

IL POTASSIO: il catione intracellulare, possiamo dire che la sua concentrazione plasmatica si colloca intorno ai **4mM**; la CALIEMIA o POTASSIEMIA CORRISPONDE AD UN VALORE CRITICO PER LA ECCITABILITÀ DEI TESSUTI specialmente il TESSUTO MIOCARDICO che necessita di una quantità di potassio minima per poter funzionare:

- IPOCALIEMIA: il potassio ematico diminuisce e tende a livello della membrana a fuoriuscire dalla cellula ABBASSANDO LA REATTIVITÀ generando UNA IPERPOLARIZZAZIONE: la cellula diventa più negativa all'interno e quindi meno eccitabile. Squilibri del potassio sono estremamente gravi e devono essere tamponati rapidamente.
- IPERCALIEMIA: il problema è opposto, la membrana rimane in uno stato di DEPOLARIZZAZIONE in quanto il potassio non esce dalla cellula perché la sua concentrazione extracellulare è troppo alta.

Una ipercaliemia può portare addirittura alla perdita definitiva di eccitabilità, complessivamente tali squilibri salini SONO ALLA BASE DEI PROBLEMI DI ARITMIE CARDIACHE, che se trascurate possono portare ad un decremento del battito e di conseguenza una distensione atriale con seri problemi correlati.

LA CALIEMIA è correlata spesso a problemi legati all'equilibrio ACIDO BASE corporeo: possiamo dire che il pH normalmente si colloca fra **7,35 e 7,45**; in caso di:

- ipercaliemia scaturisce una acidosi.
- ipocaliemia scaturisce una alcalosi.

Per questo il POTASSIO È STRETTAMENTE CORRELATO AI MECCANISMI:

1. DI EQUILIBRIO ACIDO BASE.
2. DI ECCITABILITÀ CELLULARE.

SE LA CALIEMIA SI ALZA FINO 12 mM LE CELLULE SONO COMPLETAMENTE DEPOLARIZZATE E PERDONO TUTTA LA LORO REATTIVITÀ.

BICARBONATO: si tratta dell'anione EXTRACELLULARE; il BICARBONATO in particolare viene formato a livello RENALE e sappiamo è essenziale per il controllo del livello di pH (sistemi tampone bicarbonato); la BICARBONATURIA sappiamo può presentarsi accompagnata da:

- ACIDOSI: LA BICARBONATURIA in questo caso, spesso legato alla sindrome di fanconi, è dovuta al mancato riassorbimento renale di bicarbonato.
- ALCALOSI: il BICARBONATO CERCA DI COMPENSARE LA PRESENZA DI COMPONENTI ALCALINE USCENDO ATTRAVERSO LE URINE.

Una mancanza di BICARBONATO può essere anche legata a problemi di DIARREA infatti:

- L'ambiente gastrico risulta tipicamente acido per la secrezione GASTRICA di acido cloridrico.
- L'ambiente intestinale risulta ricco di bicarbonato di sodio secreto dal tubo digerente per tamponare l'acidità del bolo alimentare.

una perdita eccessiva di bicarbonato con le feci può quindi essere estremamente pericolosa.

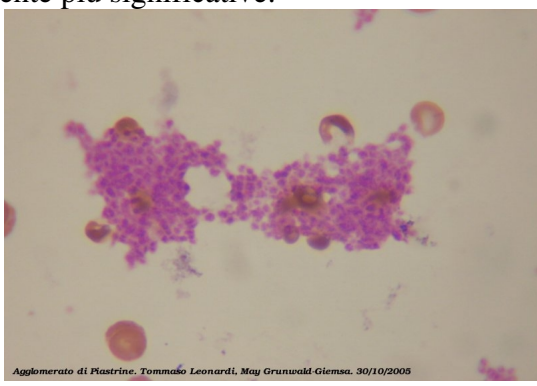
CLORO: altro anione importantissimo per il BILANCIO DELLE CARICHE NEGATIVE E POSITIVE. Possiamo dire che normalmente tra cariche positive e negative c'è un GAP di 10 milli equivalenti, si tratta di un GAP FISIOLOGICO che viene riempito dalla presenza di anioni di altra natura che sovente non vengono valutati; IN OGNI CASO IL GAP FISIOLOGICO DEVE ESSERE DI 10 in quanto squilibri di natura ionica per quanto concerne i quattro ioni principali possono

essere, come sottolinato, estremamente pericolosi.
GLUCOSIO: si tratta di un fattore essenziale a livello nutritivo e viene per questo quasi sempre COMPLETAMENTE ASSORBITO a meno che non vi siano problemi legati, per esempio, al diabete (il metodo di riassorbimento è legato alla presenza di un recettore-carrier apposito).
ACQUA viene riassorbita quasi completamente.
Il valore in ogni caso più rilevate è sicuramente al livello clinico è sicuramente la CALIEMIA per le ragioni sopra descritte.

IL PLASMA SKIMMING:

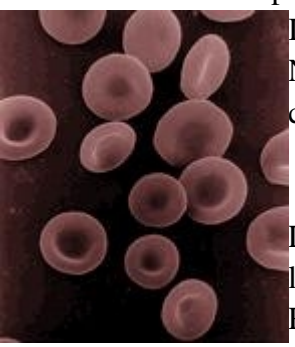
Il valore dell'EMATOCRITO risulta legato prevalentemente alla presenza di GLOBULI ROSSI E PIASTRINE nel sangue che sono le componenti corpuscolate sicuramente più significative.
LE PIASTRINE sono essenziali per i meccanismi si coagulazione del sangue, la coagulazione comincia con un tappo piastrinico e si conclude con la sua retrazione per l'azione delle piastrine stesse; una mancanza piastrinica provoca inevitabilmente un incremento del tempo di coagulazione; si definiscono a riguardo un:

- tempo di emorragia, legato alla effettiva fuoriuscita di sangue.
- tempo di coagulazione, legato alla formazione del cuagulo vero e proprio.



Piastrine al microscopio ottico

Le piastrine nascono come distaccamenti citoplasmatici di cellule che si localizzano a livello del midollo spinale e sono dette MEGACARIOCITI.



I GLOBULI ROSSI nascono come reticolociti e perdono con il tempo e lo sviluppo il NUCLEO fino a divenire dei dischi biconcavi ad alto contenuto di emoglobina ed altre componenti, presenta:

- diametro di 7micro metri.
- altezza di 2micro metri.

LA DEFORMAZIONE DEI GLOBULI ROSSI può essere deleteria per numerosi fattori legati, per esempio, alla REOLOGIA, per la loro elasticità tali cellule possono RIPIEGARSI e PASSARE ATTRAVERSO CAPILLARI ANCHE DI 6 micrometri.
L'ACIDOSI METABOLICA a questo proposito è pericolosa perché rende i globuli rossi RIGIDI; tale fenomeno è sovente legato ad un meccanismo tipico associato a mancanza di ossigenazione tissutale:

- carenza di ossigeno tissutale.
- Innesco del metabolismo anaerobico.
- produzione di acido lattico tramite glicolisi.
- Acidosi metabolica.
- mancanza di mobilità dei globuli rossi.
- Ulteriore mancanza di ossigenazione.

Il CONGELAMENTO, inoltre, provoca VASOCOSTRIZIONE cui consegue difficoltà del passaggio del globulo attraverso il CAPILLARE con conseguente MANCATA OSSIGENAZIONE DELLE CELLULE con successiva acidosi e, alla lunga, morte cellulare.
LA FORMA A LENTE BICONCAVA tipica del globulo rosso, CONSENTE IL RIPIEGAMENTO

REOLOGICO DEL GLOBULO ROSSO stesso che può in questo modo passare attraverso i vasi sanguiferi.
Lo STRISCIO DI SANGUE è una tecnica che ci consente di avere una serie di indicazioni di massima sulle quantità di componenti presenti nel sangue:

- eritrociti = 5milioni per mm cubo.
- piastrine = 250.000 per mm cubo.
- globuli bianchi = 6.000 per mm cubo.

OGNI 2O GLOBULI ROSSI ABBIAMO UN PIASTRINA.
Di maggiore interesse al fine renale sono, quindi, sicuramente i globuli rossi.
La VES o VELOCITÀ DI ERITROSEDIMENTAZIONE: si tratta della velocità secondo la quale gli eritrociti, per la legge di gravità di newton, SI DEPOSITANO sul fondo del campione, si tratta di una SPIA che può indicare numerose cose. per visualizzare la velocità di eritrosedimentazione sarebbe necessario attendere un tempo considerevole, ma IL PROCESSO DI CENTRIFUGAZIONE dell'EMATOCRITO rende IL TUTTO MOLTO PIÙ VELOCE (gira a circa 3000giri al minuto); in seguito a tale processo il tubo da ematocrito risulta classificabile in tre parti:

- INFERIORE composta di eritrociti, pesanti per la presenza di FERRO.
- MEDIA E PICCOLA costituita di GLOBULI BIANCHI.
- SUPERIORE VASTA che invece rappresenta la componete plasmatica.

Un EMATOCRITO ALTO (eritrocitosi eccessiva) genera UN EFFETTIVO INCREMENTO DEL RISCHIO di TROMBOSI dovuta alla eccessiva VISCOSITÀ DEL SANGUE: possiamo dire oltre il valore di 60 di ematocrito il soggetto è estremamente a rischio. Tale condizione è tipica di persone che vivono sopra i 4000 metri che presentano una situazione di questo tipo come normale; per questo motivo SI FANNO CAMPI BASE IN ALTA MONTAGNA A 4000 METRI: la ipossia relativa dell'aria di montagna (la concentrazione di ossigeno a 4000 metri di altezza è circa la metà di quella al livello del mare), con la ipossiemia che provoca a livello del sangue, ATTIVA LA PRODUZIONE RENALE DI ERITROPOIETINA con conseguente stimolazione all'incremento di produzione di GLOBULI ROSSI.
I CENTRI DI PRODUZIONE ERITROCITARI: possiamo dire che si collocano, nell'adulto, unicamente nelle ossa PIATTE non nelle ossa LUNGHE o di altro genere; nell'età infantile la produzione di globuli rossi è invece decisamente superiore in quanto interessa, per esempio, anche la componente midollare delle ossa lunghe.
I TIPI DI NEFRONI: abbiamo già sottolineato come:

- l GLOMERULI si possono distinguere nella parte corticale unicamente e sono classificabili in:
  - CORTICALI
  - MEDIOCORTICALI
  - JUXTAMEDULLARI

  man mano che ci si sposta dalla componente corticale verso la midollare si osservano ANSE DI HENLE SEMPRE PIÙ LUNGHE al punto che possiamo affermare che la diversa stratificazione dei glomeruli implica una diversa dimensione dell'ansa. La presenza di ANSE LUNGHE è CORRELATA ALLA CAPACITÀ DI FILTRAZIONE E DI CONCENTRAZIONE DEL PLASMA, in particolare alle capacità di riassorbimento del nefrone stesso; per fare un esempio:

- il RATTO DEL DESERTO presenta urine 12 volte più concentrate del plasma, per ottenere un livello di filtrazione così elevato presenta unicamente NEFRONI AD ANSA DI HENLE LUNGA.
- L'UOMO presenta invece urine concentrate fino a 4 volte il sangue, presenta infatti:
  - 15% di nefroni ad ansa lunga.
  - 85% di nefroni ad ansa breve.
- Il CASTORO, non avendo problemi legati alla carenza di acqua, presenta UNICAMENTE NEFRONI AD ANSE DI HENLE CORTE.

QUINDI LE FUNZIONI delle componenti CORTICALE E MIDOLLARE SONO ESTREMAMENTE DIVERSE:

- la CORTICALE forma la PREURINA.
- la MIDOLLARE controlla la CONCENTRAZIONE DELL'ESCRETO.

IL PLASMA SKIMMING: l'architettura vascolare del rene, come già sottolineato, è capace di portare l'ematocrito fino ad un valore di 30 dai 45 canonici; tutto questo è reso possibile dalla architettura renale vascolare stessa: DALLE ARTERIE ARCUATE IN POI possiamo individuare, come sottolineato in precedenza, due circoli anastomotici:

- tra le arteriole afferenti e afferenti.
- tra le arteriole arcuate e le arteriole interlobulari.

entrambi presentano delle DIRAMAZIONI A 90 GRADI.

Il meccanismo che consente questo fenomeno di skimming è detto ACCUMULO ASSIALE DEI GLOBULI ROSSI: si tratta di un fenomeno che avviene a livello della diramazione delle arteriole ed è una CONSEGUENZA DEL PRINCIPIO DI BERNOULLI:

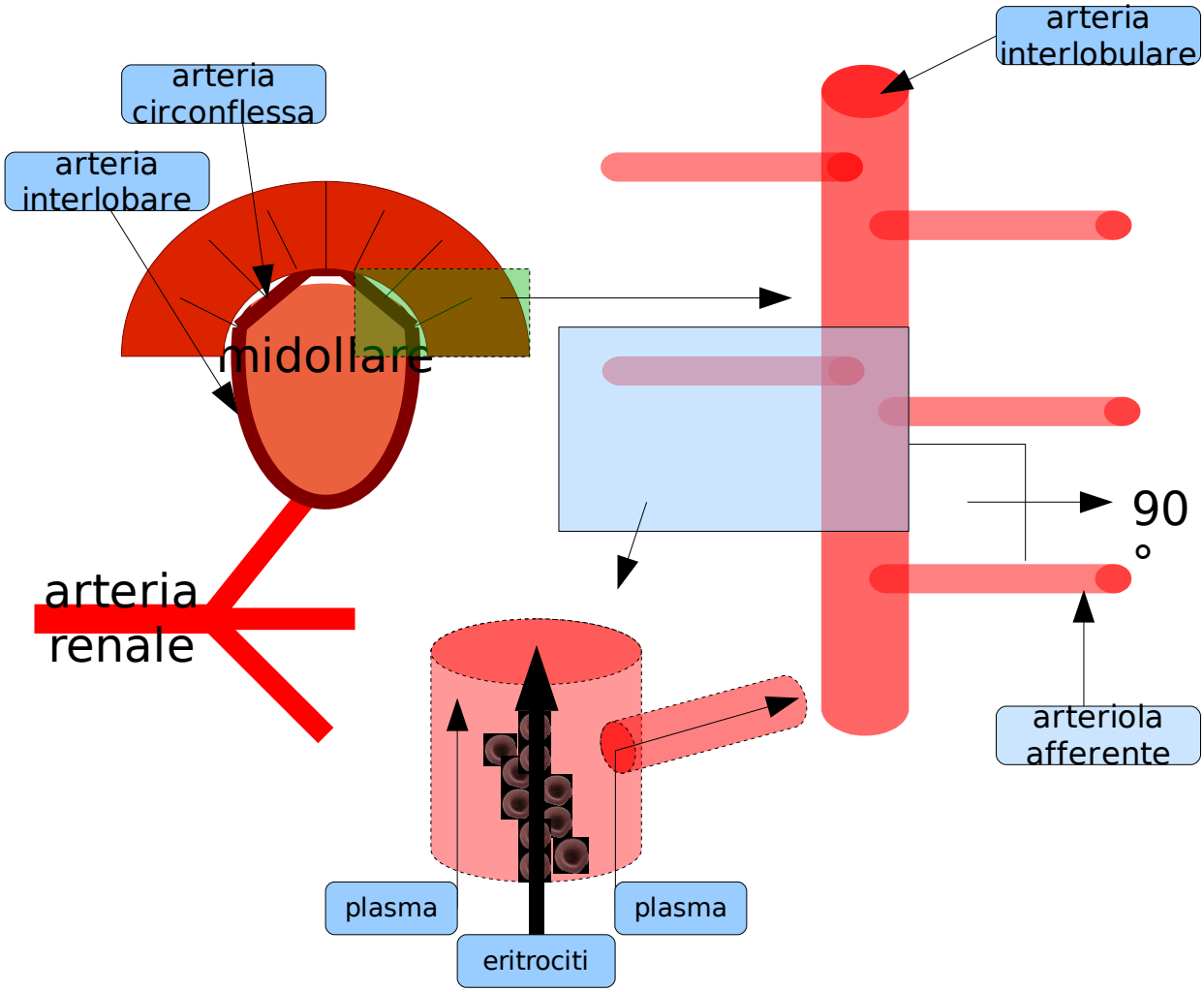
$$\boxed{E_{tot} = P + 1/2\rho v^2 + \rho g h = Konst}$$

La somma di energia pressoria e cinetica, sommato il fattore di altezza, resta costante, non ci sono variazioni di energia. Se il sangue fosse solamente costituito di plasma, acquisirebbe una velocità data dalla sommazione dei moti laminari che lo comporrebbero acquisendo un PROFILO PARABOLICO DI VELOCITÀ tale per cui la velocità al centro sarebbe maggiore: al centro di un vaso quindi, la componente PLASMATICA ha una velocità maggiore, ma se nel centro aumenta la ENERGIA CINETICA deve DIMINUIRE, per il principio di bernoulli appunto, LA ENERGIA PRESSORIA; questo CALO DI PRESSIONE genera IL PASSAGGIO DELLA COMPONENTE CORPUSCOLATA AL CENTRO DEL VASO dove:

- la pressione è minore.
- La velocità è maggiore.

IN QUESTO MODO AD UN BIVIO A 90° LE COMPONENTI PLASMATICHE, che si collocano in periferia, ENTRARANNO NEI VASI PERIFERICI mentre le COMPONENTI CORPUSCOLATE continueranno A FLUIRE NEL VASO PRINCIPALE, abbassando in questo modo l'ematocrito in modo molto consistente. Inoltre le pareti dei vasi, che sono le zone di maggiore attrito, finiscono per essere in contatto con LA COMPONENTE LIQUIDA, tanto che la VISCOSITÀ DIVIENE MINIMA e il vaso risulta protetto dai danneggiamenti da tale cuscinetto non viscoso. La forza del moto turbolento, a livello di un qualsiasi vaso, non solo renale, è data dalla ROTTURA DI QUESTO EQUILIBRIO CHE PORTA LE COMPONENTI CORPUSCOLATE A SCONTRARSI CON LE COMPONENTI DELLE PARETI DEI VASI che

vengono in questo modo danneggiate.



IN PRONTO SOCCORSO in caso di problemi relativi al flusso sanguifero come emorragie o simili si somministrano:

- OSSIGENO per impedire acidosi legata a scarsa ossigenazione tissutale,
- FISIOLOGICA per impedire problemi relativi alla pressione del sangue: è indispensabile mantenere fluido il sangue, infatti un decremento della pressione sanguigna provoca una rottura dell'equilibrio pressorio del vaso con conseguente generazione di un FLUSSO TURBOLENTO.

IL VCE NON DIMINUISCE SOLO PER UN EMORRAGIA EVIDENTE, ma per esempio:

- anche EMORRAGIE INTERNE che pur non essendo visibili, risultano in alcuni sintomi cardiovascolari dal pallore al battito accelerato.
- VOMITO E DIARREA molto prolungati possono portare alla perdita di VCE nell'ORDINE DI LITRI.
- Un caso particolare è L'EDEMA fenomeno per cui il VCE diminuisce in quanto il liquido

circolante si posta a livello INTERSTIZIALE dal distretto vascolare; AVVIENE GENERALMENTE PER MANCANZA DI DRENAGGIO LINFATICO e può essere estremamente pericoloso.

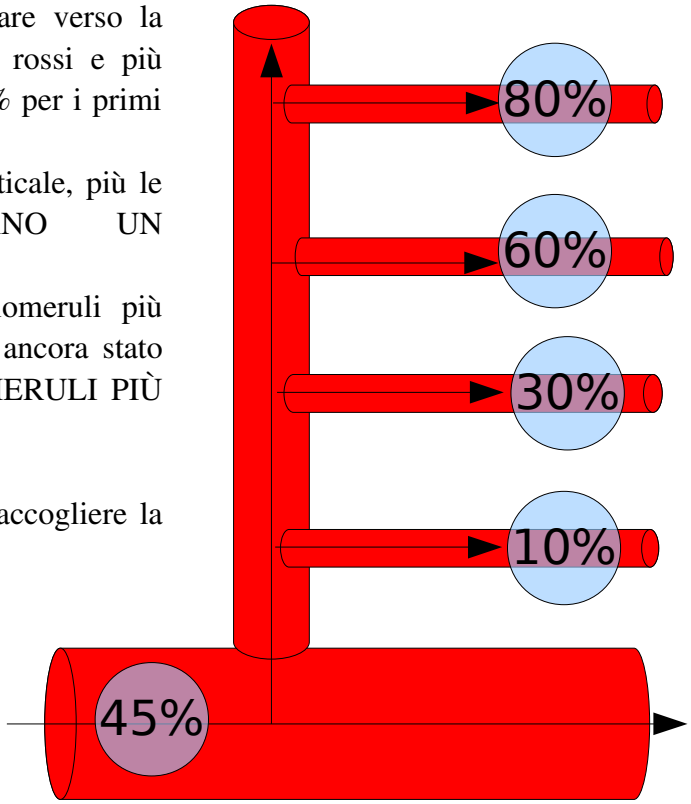
possiamo rappresentare l'effetto di tale fenomeno di SCREMATURA in un grafico che presenti:

- sulle ascisse l'ematocrito normale.
- sulle ordinate il rapporto tra ematocrito renale ed ematocrito sistemico.

Sappiamo che il sistema si scrematura dipende dal livello di pressione arteriosa, di conseguenza ad una DIMINUZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA, consegue UNA CATTIVA SCREMATURA; quindi, in caso di schock emorragico, possiamo trovarci ad avere a livello glomerulare un ematocrito SISTEMICO, cosa deleteria per il funzionamento renale: questo naturalmente è dovuto al moto turbolento che viene a generarsi per il calo di pressione limitando il processo di skimming.

Considerando una diramazione di una arteria interlobare a partire da una arteria arquata, possiamo osservare che il sangue, man mano che si procede con le diramazioni delle arteriole afferenti, ASSUME, per la naturale scrematura, UN EMATOCRITO SEMPRE PIÙ ALTO:

- più il sangue procede nella arteriola interlobulare verso la corticale periferica, più si concentrano i glouli rossi e più aumenta l'ematocrito per valori che vanno da 10% per i primi glomeruli ad 80% per quelli più periferici.
- più si procede verso la parte periferica della corticale, più le ARTERIOLE AFFERENTI PRESENTANO UN EMATOCRITO ALTO anche fino all'80%.



Il problema si riscontra quindi unicamente per il glomeruli più periferici a livello della corticale, tale problema non è ancora stato risolto, tuttavia possiamo dire che sembra che I GLOMERULI PIÙ PERIFERICI, quelli corticali, PRESENTINO:

- EMATOCRITO ELEVATO, fino all'80%.
- DEI CAPILLARI PIÙ GRANDI, essenziali per accogliere la massa dei globuli rossi.

Ma tale soluzione vale unicamente per ALCUNI MAMMIFERI, non per tutti, di conseguenza il problema risulta ancora aperto.

I NEFRONI sono, sappiamo, di due tipi, possiamo dire che nell'uomo il rapporto tra questi due tipi di nefroni è MOLTO SBILANCIATO a FAVORE DEI NEFRONI CORTICALI.

Come sappiamo la correzione a breve termine della omeostasi della pressione arteriosa è a carico di BAROCETTORI e di SISTEMI in generale che FANNO CAPO ALLA STRUTTURA CUORE; al contrario la REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE A LUNGO TERMINE richiede la presenza di un SISTEMA DIVERSO LEGATO PROPRIO ALL'APPARATO JUXTAGLOMERULARE.

Come già sottolineato, lo scorrimento del sangue nelle strutture vasali diminuisce l'energia totale del sangue stesso, la pressione VA quindi SCENDENDO perché man mano che il sangue scorre si perde energia per ATTRITO, tale energia è significativa al punto che gran parte del calore prodotto

dal nostro corpo DERIVA DALLA DISPERSIONE data dall'ATTRITO CIRCOLARE, inoltre il sangue riceve il calore di reazioni cellulari e lo disperde all'esterno sotto forma di calore di attrito.
Il circolo renale, come noto, presenta due microcircoli successivi uno all'altro, IN SERIE:

- il microcircolo glomerulare, unicamente arterioso.
- il microcircolo normale detto PERITUBULARE, successivo al primo e che si avvolge intorno al TUBULO RENALE.

Del sangue filtrato a livello glomerulare, solo 1/5 viene filtrato, di questo quinto, l'80% sicuramente, il 20% in senso facoltatitivo, VIENE RIASSORBITO: I CAPILLARI PERITUBULARI HANNO IL COMPITO DI FAR TORNARE NEL CIRCOLO LA COMPONENTE RIASSORBITA a livello TUBULARE. la funzione dei due microcircoli è quindi DIVERSA ma in ogni caso ESSENZIALE.
IL GLOMERULO sappiamo è costituito di due arteriole continue tra loro ed ESTREMAMENTE FENESTRATE avvolte dalla COMPONENTE VISCERALE DELLA CAPSULA DI BOWMAN caratterizzata dalla presenza dei PODOCITI, cellule ricche di PEDICELLI. Tutta questa struttura garantisce l'INSTAURARSI DI FORZE FISICHE, controllate, NECESSARIE AL PROCESSO DI FILTRAZIONE RENALE, tali forze sono tre:

- **pressione idrostatica INTRACAPILLARE**.
- **pressione nella CAPSULA DEL BOWMAN** fuori, quindi, dai CAPILLARI, oltre i podociti e la parete capillare: tale pressione è in ultima istanza il RISULTATO DELLA PRESSIONE DELL'INTERO APPARATO URINARIO, a partire dall'uretra fino alla vescica e quindi all'uretere; per questo motivo un CALCOLO può creare tanti danni: UN BLOCCO DELLO SCORRIMENTO URINARIO, vista l'incomprimibiiltà del liquido, genera un GRADUALE INCREMENTO DELLA PRESSIONE NELLA CAPSULA.
- **pressione ONCOTICA**, detta anche erroneamente spesso colloido-osmotica: si tratta di una applicazione particolare della PRESSIONE OSMOTICA ed è dovuta alla presenza di MOLECOLE INDIFFUSIBILI A LIVELLO DELLE ARTERIOLE della rete mirabile, tali molecole sono:
  - albumine.
  - globuline.
  - fibrinogeno.

  IL 7,2% della componente plasmatica dove la componente plasmatica risulta incrementata rispetto ad una situazione normale, da 55 a 70%; con pressione ONCOTICA nello specifico si intende la PRESSIONE COLLOIDO OSMOTICA associata alla PRESENZA DI PROTEINATO DI SODIO NEL PLASMA cioè di proteine polari associate allo ione sodio in soluzione nel plasma, con pressione colloido osmotica si intende unicamente il gradiente di pressione osmotica generato dalle macromolecole non associate cioè al sodio. Possiamo dire che le PROTEINE, CHE SONO NEGATIVE, TENDONO A CONTORNARSI DI IONI SODIO, la PRESSIONE OSMOTICA CHE QUESTO COMPORTAMENTO GENERA porta alla formazione di una PRESSIONE ONCOTICA che è di 3mmHg più ELEVATA DI QUELLA COLLOIDO OSMOTICA tipica dei vasi arteriosi e venosi normali.

COMPLESSIVAMENTE si possono quindi registrare le seguenti forze:

- UNA PRESSIONE che SPINGE VERSO LA FILTRAZIONE, verso l'esterno, la pressione

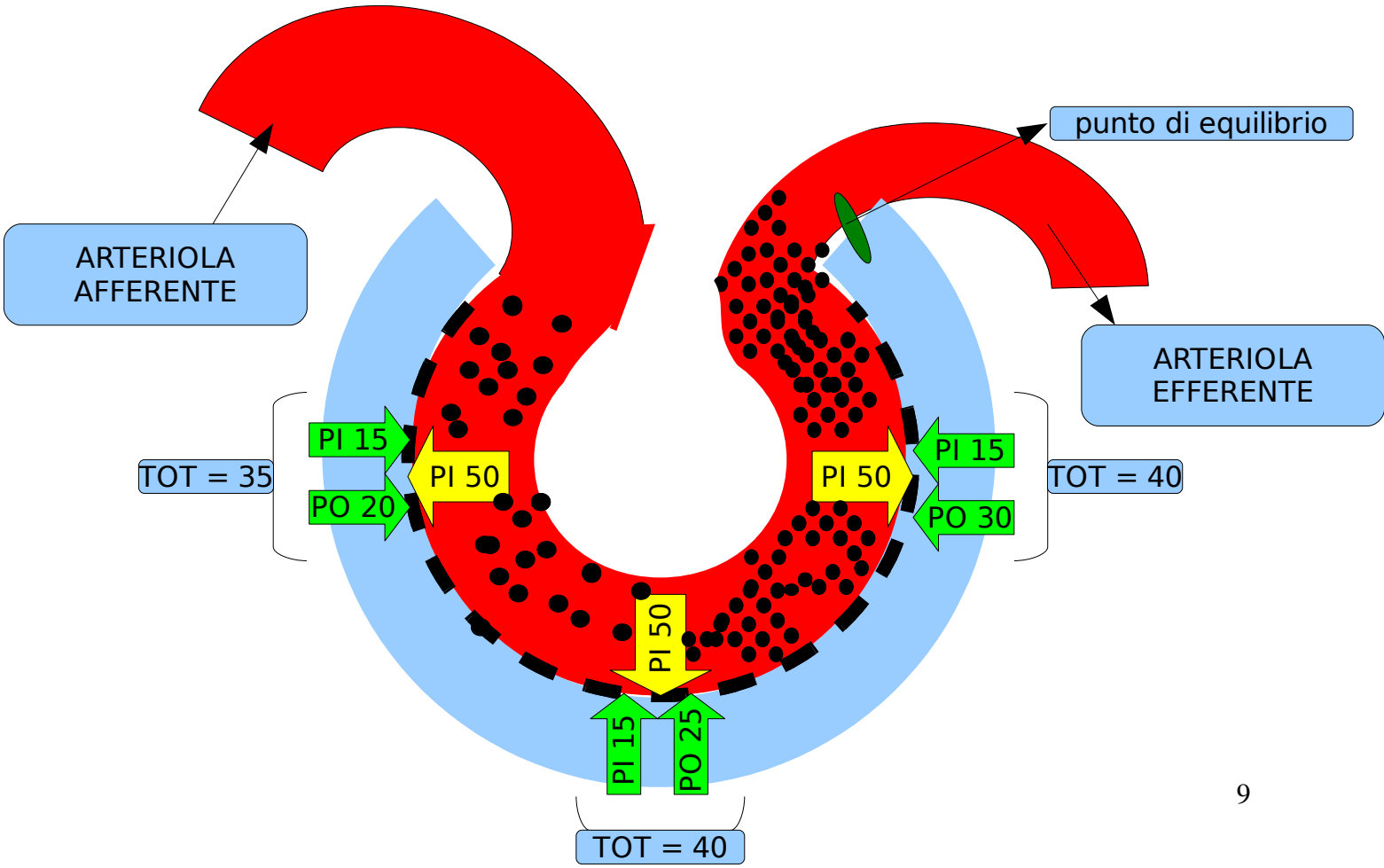
idrostatica cioè dei CAPILLARI del GLOMERULO, di **50mmHg**.

- DUE PRESSIONI che SPINGONO, invece, VERSO L'ASSORBIMENTO, verso l'interno, queste sono:
  - PRESSIONE IDROSTATICA DELLA CAPSULA che è di **15mmHg**.
    la PRESSIONE IDROSTATICA COMPLESSIVA RISULTA ESSERE QUINDI 35mmHg in USCITA.
  - PRESSIONE OSMOTICA: man mano che si procede le componenti a basso peso molecolare vengono perse, filtrando il SOLVENTE le PROTEINE VANNO A CONCENTRARSI cosìcche:
    - le due pressioni IDROSTATICHE permangono COSTANTI in tutta la capsula.
    - la pressione COLLOIDO OSMOTICA va invece INCREMENTANDO tanto che:
      - nella parte iniziale risulta di 20mmHg.
      - nella parte intermedia di 25 mmHg.
      - nella parte terminale di 30 mmHg.

quindi complessivamente la PRESSIONE UTILE DI FILTRAZIONE È VARIABILE NEL CORSO DEL GLOMERULO:

- INZIALMENTE = 50 – 35 = 15mmHg.
- IN MEZZO = 50 – 40 = 10mmHg.
- INFINE = 50 – 45 = 5mmHg.

Giunti al termine della componente glomerulare della rete mirabile LA DIFFERENZA SI AZZERA raggiungendo il PUNTO DI EQUILIBRIO DELLA FILTRAZIONE GLOMERULARE dove la pressione totale netta è a zero: tale sistema di controllo, che consente di limitare fenomeni di filtrazione eccessiva, è legato al meccanismo di feedback GLOMERULO-GLOMERULARE.



LA MICROCIRCOLAZIONE a livello del RENE è caratterizzata dalla presenza di VASI definiti RETTI: tali vasi si dispongono perpendicolarmente alla componente dell'ansa di Henle e si occupano in particolare della vascolarizzazione dell'area MIDOLLARE, riconosciamo due tipi di questi vasi:

- **vasa recta VERI** che originano direttamente dalle arteriole ARCUATE e si dirigono verso la MIDOLLARE.
- **vasa recta SPURI** che originano invece a livello delle ARTERIOLE EFFERENTI DEI NEFRONI JUXTAMIDOLLARI per dirigersi alla componente MIDOLLARE[1].

Le funzioni di questi vasi sono principalmente due: NUTRITIZIA e REGOLATIVA RISPETTO ALL'AMBIENTE OSMOTICO DELL'AREA MIDOLLARE, tale equilibrio contribuisce in particolare ai meccanismi di filtrazione tubulare.
Una parte dei VASA RECTA va a COSTITUIRE DELLE RETI CAPILLARI che si collocano a CIRCONDARE LE COMPONENTI DEI TUBULI PROSSIMALI CONTORTE e GLOMERULARI e in parte le componenti TUBULARI DISTALI, tutto questo sistema origina, ovviamente, dalla arteiola efferente.
Quindi complessivamete possiamo riconoscere;

3. ARTERIOLE EFFERENTI DEI GLOMERULI JUXTAMIDOLLARI che danno vita a:
    1. capillari PERITUBULARI che si collocano nella componente MIDOLLARE e che vanno a circondare la componente TUBULARE del nefrone.
    2. vasa RECTA SPURI.
4. ARTERIOLE EFFERENTI DEI GLOMERULI CORTICALI che danno invece origine a:
    1. CAPILLARI PERITUBULARI che si collocano nella componente CORTICALE e che vanno invece a circondare la COMPONENTE GLOMERULARE e del TUBULO CONTORTO PROSSIMALE del NEFRONE.

I CAPILLARI PERITUBULARI si collocano in posizioni diverse MA LA DIFFERENTE LOCALIZZAZIONE TOPOGRAFICA SI TRADUCE, ovviamente, IN UNA DIVERSA FUNZIONALITÀ:

- l'80% del filtrato viene RIASSORBITO OBBLIGATORIAMENTE, si tratta di una quantità considerevole, l'80% di 125ml/min è circa 100ml/min, tale percentuale:
    - viene RIASSORBITA principalmente DAL TUBULO CONTORNO PROSSIMALE.
    - viene trasportata AL CIRCOLO SANGUIFERO DALLE COMPONENTI PERITUBULARI dell'AREA CORTICALE che originano, come sopra descritto, dalle arteriole efferenti dei NEFRONI CORTICALI.
- DELLA COMPONENTE NON OBBLIGATORIA, il 20%, SI OCCUPANO di nuovo i PLESSI CAPILLARI PERITUBULARI ma questa volta quelli che si collocano nella ZONA MIDOLLARE e originano quindi dai nefroni juxtamidollari.

I PROCESSI DINAMICI DI FILTRAZIONE:
sappiamo che la filtrazione renale avviene durante il percorso del sangue nei due millimetri del CAPILLARE DELLA RETE MIRABILE, uno ascendente l'altro discendente, tramite la cooperazione delle pressioni:

- idrostatica del capillare molto elevata, variabile da specie a specie, per noi circa 50mmHg.
- idrostatica della capsula di bowman che presenta un valore di circa 10-15 mmHg; presenta

1 La circolazione dell'area midollare assorbe solo il 10% di tutto il flusso sanguifero diretto al rene

direzione opposta alla precedente, ostacola cioè la filtrazione[2].

- oncotica data dal proteinato di albumine e globuline che normalmente non vengono filtrate; sulla variazione di tale pressione, come sottolinerato in precedenza, si gioca tutto il sistema di foltrazione renale:
  - inizialmente si colloca intorno ai 20 mmHg.
  - nella parte terminale si colloca intorno ai 30 mmHg.

nel momento in cui le forze in entrata ed in uscita, come precedentemente sottolineato, si portano all'EQUILIBRIO si raggiunge il PUNTO DI EQUILIBRIO DELLA FILTRAZIONE GLOMERULARE al livello del quale il flusso netto in entrata e uscita dalla rete mirabile è 0.

Nel momento in cui vengano a mancare le proteine plasmatiche, per un qualsiasi motivo legato prevalentemente a scarsa attività epatica, verrà a DIMINUIRE LA PRESSIONE ONCOTICA e di conseguenza NON SI RAGGIUNGERÀ LA FORZA IN ENTRATA SUFFICIENTE A CONTROLLARE LA FILTRAZIONE bloccando il meccanismo di feedback e INCREMENTANDO MOLTISSIMO IL GFR;
sapendo che:
PUNTO DI EQUILIBRIO → pressione in uscita = pressione in entrata
Quando esiste una glomerulosclerosi e i diaframmi di filtrazione risultano occlusi vengono meno i meccanismi di FILTRAZIONE e di conseguenza:

- LE PRESSIONI sono tutte PRESENTI e tutte FUNZIONALI.
- LA MEMBRANA NON FUNZIONA.

Di conseguenza NON CI SONO né FILTRAZIONE GLOMERULARE né le conseguenti VARIAZIONI della pressione ONCOTICA legate alla stessa.

I SISTEMI DI FEEDBACK GLOMERULARI:
come noto il sistema di filtrazione renale è soggetto ad un controllo molto stretto da parte di meccanismi di feedback, in particolare tre, estremamente significativi e, in vari modi, accennati in precedenza:

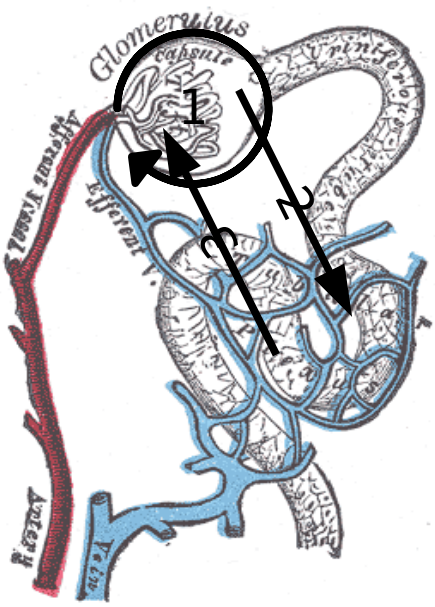
- FEEDBACK GLOMERULO GLOMERULARE: si tratta semplicemente del MECCANISMO DI CONTROLLO della FILTRAZIONE dato di fatto dalla naturale variazione della pressione oncotica e dal conseguente raggiungimento del sopra descritto punto di equilibrio della filtrazione[3].
- FEEDBACK GLOMERULO TUBULARE: In linea generale possiamo dire che più il glomerulo filtra componenti liquide e non dal sangue, più incrementa il livello di concentrazione del sangue arteriolare efferente e più, di conseguenza, incrementa IL RIASSORBIMENTO. Si tratta anche in questo caso di un fenomeno di FEEDBACK tale per cui possiamo dire più il glomerulo filtra, più riassorbono le componenti vascolari peritubulari a valle.
- FEEDBACK TUBULO GLOMERULARE: infine sappiamo che il carico di sodio, registrato dalla macula densa, può andare a stimolare o meno, a seconda delle necessità, il sistema RAAAS; nel complesso possiamo dire si tratta di un sistema a feedback tramite il quale il tubulo va ad influire, grazie alla mediazione ormonale di diversi messaggeri, sul

2 Si tratta, come noto, della pressione di riflesso delle AREE URINARIE, per questo ostruzioni delle vie urinarie come i CALCOLI possono essere tanto dannose: se un calcolo si incunea nell'uretere senza passare oltre, il rene filtra, ma i liquidi si accumulano fino a riempire il bacinetto renale e generando una pressione tale da portare all'incremento della pressione della capsula con conseguente BLOCCO DELLA FILTRAZIONE RENALE.

3 Ricordiamo che essendoci a valle della rete mirabile una arteriola e non una venula non ci sono variazioni di pressione idrostatica considerevoli.

livello di filtrazione glomerulare.

il meccanismo di controllo della perfusione renale legato ai tre meccanismi di feedback si OSSERVA ANCHE NEL RENE ISOLATO e presenta quindi origine tipicamente renale.



1: FEEDBACK GLOMERULO GLOMERULARE: controllo della filtrazione per variazione della pressione oncotica.

2: FEEDBACK GLOMERULO TUBULARE: controllo del riassorbimento tramite incremento o decremento della filtrazione dato da CONTROLLO DELLA DILATAZIONE E COSTRIZIONE DELLE ARTERIOLE.

3: FEEDBACK TUBULO GLOMERULARE: controllo della filtrazione tramite percezione del carico di sodio nel tubulo da parte della MACULA DENSA.

questi tre sistemi sono essenziali al mantenimento del GFR che deve sempre essere costante, se non si mantiene il GFR si riduce la CLEARANCE, e si perde la capacità di depurazione che è strettamente legata al GFR in quanto la filtrazione è essenziale alla purificazione del sangue dalle componenti nocive.

INCREMENTO DELLA VELOCITÀ DEL SANGUE NEL RENE VA A:

- incrementare il plasma skimming che porta ad un incremento della componente plasmatica del sangue che giunge al glomerulo.
- uno spostamento dell'equilibrio di filtrazione legato alla diminuzione delle macromolecole nel sangue arteriolare afferente.

quindi il livello di filtrazione glomerulare è estremamente variabile in relazione a parametri molto diversi e legati soprattutto alla VOLEMIA; tale sistema dinamico è utilissimo per esempio in caso di un incremento momentaneo della pressione arteriosa cui conseguono:

- incremento velocità del plasma.
- incremento del livello di skimming.
- INCREMENTO DELLA FILTRAZIONE e DELLA ESPULSIONE DEL LIQUIDO.

Quindi IL GFR quindi può aumentre spontaneamente e in modo positivo; tale alterazione può essere molto utlile in date situazioni naturalmente, tuttavia questo è vero unicamente nel caso in cui tale variazione sia sporadica, se diviene costante può essere estremamente pericolosa e portare a deformazioni funzionali croniche.

DIFFERENZE TRA I CAPILLARI RENALI E I CAPILLARI SISTEMICI:

come noto I CAPILLARI sono classificabili in categorie diverse:

- EXTRARENALI tipici di ogni microcircolo sistemico, in questi vasi:
  - la pressione idrostatica nel decorso del vaso DIMINUISCE MOLTISSIMO, come noto perde 17mmHg per millimetro di percorso compito dagli eritrociti soggetti a deformazione reologica; tale variazione è essenziale a garantire i processi di filtrazione, che avvengono tipicamente nella prima parte, e di riassorbimento, che avvengono invece nella seconda.
  - la pressione oncotica invece non diminuisce in quanto non c'è una filtrazione

spinta come nel caso del rene.
    - la pressione interstiziale classificabile anche in questo caso in due componenti:
        - IDRAULICA che è NEGATIVA per la presenza del DRENAGGIO LINFATICO che sottrae liquidi all'interstizio. Tale pressione negativa consente di mantenere una certa compattezza tissutale.
        - ONCOTICA è nulla normalmente[4].
- POLMONARI che come noto presentano una pressione idraulica bassa per impedire la formazione di edema.
- CEREBRALI circondati da periciti e da cellule GLIALI nonchè caratterizzati da condizioni pressorie particolari.
- RENALI che presentano la particolarità di far capo a due strutture arteriose: in questi capillari il processo di filtrazione avviene in seguito unicamente alla presenza di variazioni della pressione ONCOTICA data dall'incremento di concentrazione delle proteine nel corso dello sviluppo del capillare.

IL GFR complessivamente dipende quindi da due fattori:

- Kf: si tratta di un parametro che determina la bontà della membrana di filtrazione rappresentata da:
    - podociti e mesangio intraglomerulare.
    - membrana basale con le sue componenti.
    - fenestrature capillari.

    sostanzialmente è un fattore che indica la bontà anatomica della barriera.
- PRESSIONI sopra descritte e, soprattutto, la variabilità della pressione oncotica.

Diverse sostanze passano, come noto, in modo diverso attraverso il filtro glomerulare che, come sappiamo, è costituto da componenti anatomicamente molto diverse, in particolare ricordiamo:

- ACQUA: non viene in alcun modo trattenuta dal filtro glomerulare.
- UREA: viene liberamente filtrata ed in parte, come vedremo riassorbita.
- GLUCOSIO: presenta un peso molecolare di 180UMA, viene tuttavia filtrato attraverso la barriera senza problemi.
- SACCAROSIO come il glucosio viene filtrato e poi riassorbito.
- INULINA
- MIOGLOBINA
- ALBUMINA D'UOVO

  queste tre protine vengono filtrate nonostate la loro dimnesione con valori di frazione di filtrazione intorno al primo decimale, da 0,7 a 0,2.
- EMOGLOBINA.
- ALBUMINA SIERICA.

  queste ultime due proteine, estremamente importanti per il nostro organismo, presentano un rapporto filtrato filtrando bassissimo dovuto soprattutto alla loro dimensione; la presenza di albumine nel filtrato sappiamo è legata alla reptazione della proteina[5].

4 Tale pressione PUÒ DIVENIRE SIGNIFICATIVA in particolare in seguito a problemi legati alla presenza di particelle e proteine interstiziali, generate per esempio da una azione leucocitaria, ad azione osmotica che provocano il GONFIORE tipico delle INFEZIONI.

5 Nelle SINDROMI DA SCHIACCIAMENTO le persone sepolte e schiacciate per lungo tempo presentano un problema legato alla compressione dei muscoli: tale pressione porta ad un incremento della concentrazione

Possiamo dire che il controllo della filtrazione glomerulare è uno dei processi più complessi del nostro organismo, in particolare ricordiamo che a tale controllo sono addette per esempio molecole come:

1. angiotensina.
2. neurotrasmettitori simpatici.
3. endotelina.
4. ADH.
5. ANP E BNP.
6. UN AUMENTO DI PRESSIONE che agisce tramite STRESS SULLE PARETI DELLA ARTERIOLA AFFERENTE porta ad un incremento della CONTRAZIONE DELLE ARTERIOLE GLOMERULARI tramite un effetto detto MIOGENICO.
7. ORMONE PARATIROIDEO presenta effetti ATTIVATORIO rispetto alla angiotensina II, in particolare sappiamo si tratta di un ormone IPERCALCEMIZZANTE, attiva cioè il sistema di corrosione ossea e molti altri fattori di incremento della calcemia tramite riassorbimento intestinale per esempio; a questo livello possiamo dire che:
   1. inibisce il riassorbimento di SODIO dal tubulo prossimale in quanto il CALCIO viene riassorbito in ANTIPORTO CON IL SODIO.
   2. Incrementa il riassorbimento di CLORO che essendo negativo attrae il calcio nel tubulo.
   3. Incrementa la secrezione di FOSFATI che sappiamo presentano effetto attivatorio rispetto alla secrezione del PTH stesso.

   Incrementa quindi la POSITIVITÀ DEL TUBULO incrementando il rischio di ACIDOSI METABOLICA.
8. L'ALDOSTERONE che PROVOCA:
   1. ESCREZIONE DEL POTASSIO IN ECCESSO tramite un sistema che agisce in questo modo:
      1. assorbe due molecole di sodio dal tubulo.
      2. Emette tre molecole di potassio nel tubulo.

         Con conseguente difficoltà di espulsione del PROTONE NEL TUBULO e conseguente ACIDOSI METABOLICA.

   quindi la quantità di calcio extracellulare è strettamente legata a sbilanci elettrolitici di sodio e potassio.

la CLEARANCE di una sostanza è il volume di PLASMA che viene DEPURATO DA TALE SOSTANZA IN UN MINUTO: per questo la clearance del glucosio è zero, infatti ogni minuto tanto glucosio viene filtrato quanto riassorbito, il plasma non viene mai depurato della sostanza in questione.

Nel momento in cui una molecola viene filtrata può andare incontro a diversi destini, ricordiamo in particolare che:

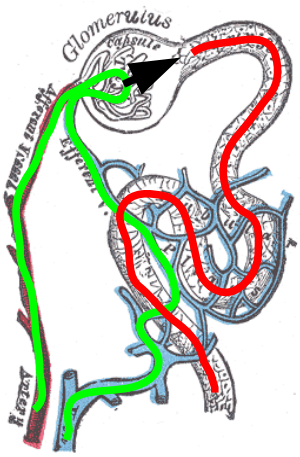
- esistono molecole che non vengono filtrate. la loro clearance è ZERO, in particolare ricordiamo:
  - globuline.

plasmatica di mioglobina ed emoglobina; tali globuline si portano a livello renale e, in particolare le MIOGLOBINE, facilmente filtrate GENRANDO COAGULI NELLE STRUTTURE DI FILTRAZIONE con conseguente INSUFFICIENZA RENALE

    - grosse molecole proteiche in generale.
- esistono molecole che vengono filtrate, queste possono subire, in seguito alla filtrazione, destini diversi:
    - RIASSORBIMENTO TOTALE: questo avviene per molecole organiche come amminoacidi e glucosio, ma anche per i bicarbonati; anche in questo caso la CLEARANCE È ZERO: la molecola viene infatti completamente filtrata e completamente riassorbita. Il filtraggio di queste molecole è essenziale per il fatto che numerose sostanze di scarto quali acido urico e urea presentano dimesioni paragonabili a quelle delle molecole in questione.
    - RIASSORBIMENTO PARZIALE in particolare per alcune componenti quali IONI, ma anche altre molecole come l'UREA, utilizzata per processi di altra natura. Possiamo dire che per queste molecole la CLEARANCE È PARZIALE.
    - UNICAMENTE FILTRAZIONE: ci sono molecole che vengono ultrafiltate, ma non vengono riassorbite come:
        - INULINA omologo esogeno del fruttosio.
        - CREATININA prodotto di scarto dei muscoli che deve essere escreto in maniera controllata, diciamo che il valore deve essere tra 0,6 e 1,2 mg/L; l'aumento della creatinina sierica può essere estremamente importante per determinare la presenza di insufficienza renale. Queste sostanze presentano una CLEARANCE IDENTICA AL GFR: essendo unicamente filtrate la clearance risulta coincidente con il volume di sangue depurato dal GLOMERULO in un minuto che è:
            - 130 ml/min per l'uomo.
            - 120 ml/min per la donna.
            - 125 di media.

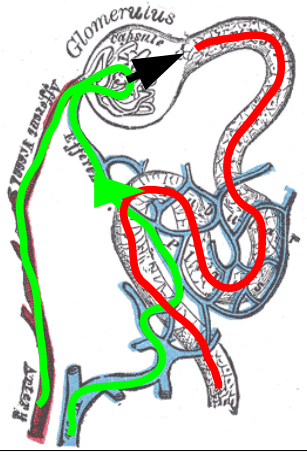
            Cioè circa il 20% del renal blood flow (RBF).
    - FILTRAZIONE E INOLTRE ESCREZIONE NEL TUBULO: si tratta di molecole genearlmente di natura esogena, a partire da diuretici ma non solo; tale processo è essenziale per la eliminazione delle molecole nocive contenute nei 4/5 del sangue che passa per il glomerulo e non viene filtrato; in particolare si occupano di questo le cellule del segmento S3. Per queste molecole possiamo dire che la clearance è completa infatti:
        - 20% viene eliminato con la normale filtrazione.
        - 80% viene eliminato con la escrezione attiva nel tubulo.

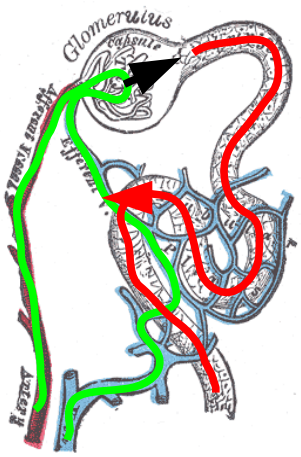
        Capiamo quindi quanto importante sia il processo di escrezione renale per quanto concerne le molecole esogene.
    - UNICAMENTE SECREZIONE: si tratta di molecole che vengono unicamente escrete, cioè non vengono filtrate generalmente per le loro dimensioni; anche alcuni diuretici vengono depurati unicamente in questo modo.
    - RIASSORBIMENTO E SECREZIONE: si tratta di un caso particolare, l'acido urico per esempio viene:
        - in un prima parte del tubulo parzialmente riassorbito.
        - In una seconda parte dello stesso completamente ESCRETO.



Sostanza liberamente filtrata:
Creatinina.
inulina.

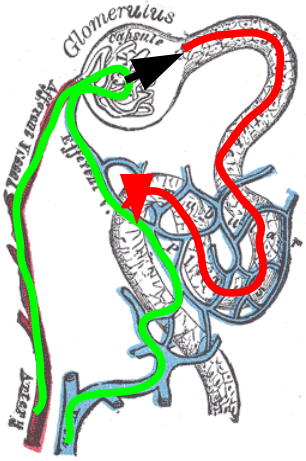
Sostanza liberamente filtrata ed escreta:
PAI.
amiloride





Sostanza liberamente filtrata e riassorbita:
urea

Sostanza liberamente filtrata e completamente riassorbita:
glucosio.
amminoacidi.



ALCUNI CALCOLI SPERIMENTALI:
per calcolare alcuni valori di filtrazione glomerulari e renali si possono utilizzare diverse tecniche che sfruttano le diverse caratteristiche di filtrazione delle sostanze note e misurabili.
CALCOLO DEL GFR:
si utilizza a questo proposito molto spesso un polimero del fruttosio detto INULINA; in particolare l'esperimento prosegue come segue:

- si inietta inulina nel paziente.
- Si aspettano 4 ore inoculando continuamente tale sostanza e misurando il livello di concentrazione plasmatica del composto.
- Passate 4 ore valuto la inulinemia che si dovrebbe presentare a valori di 0,5mg/ml.

L'INULINA è una sostanza che viene liberamente filtrata, quindi nel tubulo sarà presente con una concentrazione di 0,5mg/ml, identica a quella plasmatica. Man mano che percorre il tubulo la concentrazione di inulina va aumentando a causa del costante e massivo riassorbimento di acqua passando da 0,5 a 60 mg/ml; in particolare ricordiamo che la concentrazione di inulina nelle diverse regioni del tubulo è la seguente:

- 5 mg/ml nel tubulo prossimale.
- 10 mg/ml nel tubulo distale.
- 30 mg/ml nella prima parte del tubulo collettore.
- 60 mg/ml nell'urina.

Al termine del processo in un solo millilitro sarà presente una quantità di inulina di 60 mg/ml; ma se:

1. la concentrazione plasmatica di inulina è 0,5 mg/ml.
2. La concentrazione della inulina nell'urina 60 mg/ml.

125ml di acqua devono essere stati filtrati per ottenere tali quantità di inulina, infatti:

- la frazione di filtrazione è del 20%.
- QUINDI:

Volume filtrato = GFR * [inulina plasmatica]

distinguiamo quindi:

- amount entering o volume filtrato = quello che viene filtrato che è, nel nostro caso per l'esperimento fatto, 0.5 mg/ml come misurato empiricamente tramite l'inoculazione.
- amount living o volume escreto = quello che viene escreto, per calcolare tale misura consideriamo che:
  - volume urine = 1,1ml.
  - amount living = 60 mg/ml.

  Come valutato empiricamente tramite la misurazione della concentrazione.

MA SE:

Volume filtrato o amount entering = GFR * [inulina plasmatica]

Volume escreto o amount living = volume urine * [inulina nelle urine]

E NON ESSENDO IN ALCUN MODO RIASSORBITA LA INULINA PRESENTE NEL TUBULO abbiamo che:

VOLUME FILTRATO = VOLUME ESCRETO

QUINDI

volume urine * [inulina nelle urine] = GFR * [inulina plasmatica]

QUINDI

$$GFR = \frac{60 * 1,1}{0,5} = 132 \text{ ml/min}$$

quindi 132 millilitri di plasma devono essere passati attraverso il glomerulo per poter ottenere una concentrazione di inulina di 60mg/ml.

PRENDIAMO IN CONSIDERAZIONE LE SOSTANZE CHE VENGONO PARZIALMENTE RIASSORBITE COME L'UREA:

per queste sostanze una certa quantità viene riassorbita e inviata al sangue, di conseguenza il volume di plasma depurato è inferiore, la clearance è INFERIORE rispetto a quella di molecole unicamente ultrafiltrate; anche in questo caso vale:

amunt filtrated = GFR * [plasmatica.]
amount living = volume urina * [urinaria.]

ma vista la presenza di un meccanismo di riassorbimento a livello tubulare non può che essere:

amount living < amount filtated

PRENDIAMO IN CONSIDERAZIONE LE SOSTANZE CHE VENGONO OLTRE CHE

FILTRATE ANCHE ESCRETE, come l'ACIDO PARAMINIPURICO o PAI: ovviamente anche per questo tipo di sostanze valgono le medesime regole, ma essendo in questo caso presente un meccanismo che porta ad un accumulo ancora maggiore di questa sostanza a livello tubulare possiamo dire che:

amount living > amount filtated

quindi la clearance per queste molecole è maggiore rispetto a quella di quelle unicamente filtrate:

- l'inulina viene filtrata per 1/5 (frazione di filtrazione).
- il PAI viene filtrato per 5/5, la secrezione si occupa quindi di eliminare i 4/5 mancanti.

Per molecole che non vengono unicamente filtrate ma anche riassorbite o escrete è importante sottolineare il fatto è possibile calcolare la quantità di sostanza escreta o riassorbita semplicemente per differenza rispetto alla quantità che verrebbe eliminata con le urine se la sostanza fosse solo filtrata.

CALCOLO DEL RBF (renal blood flow):

LA CLEARANCE DEL PAI è di 660ml di PLASMA: questo non è in alcun modo presente nella vena renale, di conseguenza il livello di plasma in arrivo al rene non può che essere 1200ml/min DI SANGUE:

660ml : X = 55% : 100%

possiamo paragonare il livello di clearance della inulina alla età dell'individuo costruendo un grafico di questo tipo:

- ASCISSA = considero la clearance della inulina rispetto alla superficie media dell'individuo.
- ORDINATA = età dell'individuo.

possiamo dire che il livello di CLEARANCE È LEGATO, ovviamente, ALLA OPERATIVITÀ RENALE: se la clearance dell'INULINA si ABBASSA significa che il sistema dei glomeruli è insufficiente e che la filtrazione stessa non è sufficiente: possiamo notare che in linea generale con l'età tale sistema di filtrazione perde capacità funzionali.

È importante sottolineare infine il fatto che il sistema glomerulare sembra si mantenga più efficiente nella donna piuttosto che nell'uomo; tale fatto può essere correlato a diversi aspetti:

- diverso effetto del calo ormonale tipico dell'età avanzata:
  - il calo di testosterone influisce maggiormente sulla funzionalità renale.
  - Il calo di estrogeni, che in particolare influenza l'insorgenza di fenomeni osteoporotici, sempre essere a livello renale meno pericoloso.
- Possono influire in modo considerevole per esempio fattori associati alla anatomia dell'uretra che sappiamo è molto diversa fra uomo e donna.

IL FLUSSO SANGUIGNO NEL RENE o EMODINAMICA DEL RENE:

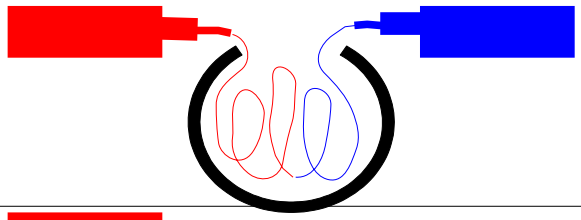
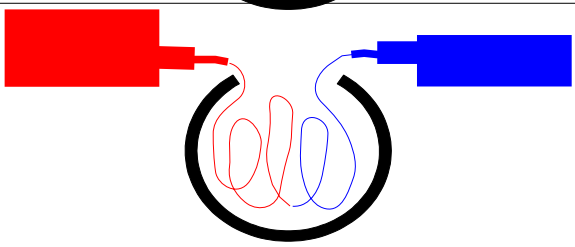
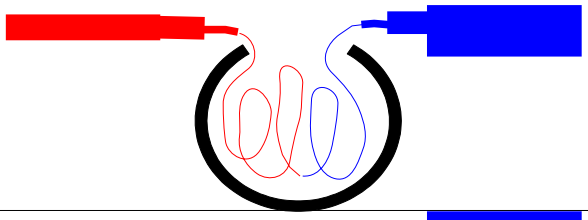
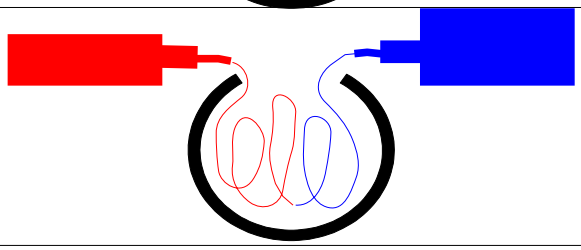
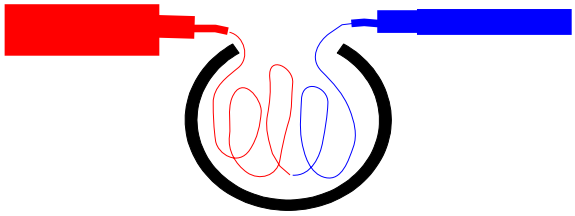
il flusso sanguigno renale, come noto, è autoregolato di modo da mantenere a livelli costanti la VFG e i valori da cui essa dipende, in particolare sappiamo che si mantengono costanti:

- 1200ml di perfusione.
- livelli di pressione che sono più o meno costanti a seconda della necessità.

EMODINAMICA DELLE ARTERIOLE:

- DILATAZIONE DELLA ARTERIOLA AFFERENTE: aumenta i flusso del sangue in arrivo al glomerulo e aumenta la pressione, quindi assistiamo a:

  - un incremento della FILTRAZIONE e quindi del GFR.
  - un incremento del volume di sangue in arrivo al glomerulo.
- CONTRAZIONE DELLA ARTERIOLA AFFERENTE: se c'è una vasocostrizione nelle arteriole afferenti sostanzialmente possiamo dire che assistiamo a:
  - decremento del GFR, diminuisce infatti il flusso sanguifero al glomerulo.
  - decremento del flusso di sangue al rene.
- DILATAZIONE DELLA ARTERIOLA EFFERENTE, diminuisce la resistenza a valle quindi:
  - diminuisce il livello di pressione nel glomerulo e quindi la filtrazione diminuisce.
  - aumenta i flusso di sangue al rene.
- COSTRIZIONE DELLA ARTERIOLA EFFERENTE, possiamo dire che aumenta la resistenza quindi:
  - aumenta la pressione di filtrazione e quindi la filtrazione glomerulare e, di conseguenza, la concentrazione arteriolare e quindi tutto quanto segue.
  - decrementa il flusso di sangue al rene.

	RBF	GFR
	Invariato	Invariato
	Aumenta	Aumenta
	Diminuisce	Diminuisce
	Aumenta	Diminuisce
	Diminuisce	Aumenta

EFFETTO DI ORMONI DIVERSI SULLE STRUTTURE VASCOLARI DEL RENE:
Il rene per la sua immensa importanza a livello della regolazione dell'equilibrio dei fluidi corporei, presenta delle strutture vascolari molto particolari e caratterizzate dalla presenza di numerosi recettori diversi per fattori vasoattivi.
L'ANGIOTENSINA II ha effetto significativo sul sistema arterioso del rene:

- arterie arquate: presenta un effetto vasocostrittore ma molto BLANDO, questo è dovuto alla scarsezza di recettori qui presenti.
- arteriola interlobulare: qui incrementa sensibilmente l'effetto vasocostrittore.
- arteriola afferente: si contrae in modo relativamente considerevole.
- arteriola efferente: è quella che più risponde allo stimolo dato dalla angiotensina II.

L'effetto della angiotensina II su queste diverse strutture vascolari è stata osservata tramite prove di IONOFORESI, cioè DI MICRO INIEZIONE, di ANGIOTENSINA II.
È molto importante sottolineare il fatto che NESSUNA STRUTTURA DEL NOSTRO CORPO È RICCA IN RECETTORI PER SOSTANZE VASOATTIVE COME IL GLOMERULO, se il controllo non fosse così preciso potrebbero generarsi dei problemi seri, tuttavia anche arteriole efferente ed afferente presentano considerevoli fattori di controllo che possono avere effetti diversi sulle due arteriole:

- FATTORI CON CAPACITÀ COSTRITTIVE:
  1. per entrambe le arteriole:
     1. angiotensina II.
     2. ADH che sappiamo ha a concentrazioni fisiologiche effetto vasopressico solo sul rene.
     3. Le prostaglandine:
        1. PGD.
        2. PGF.
  2. Per la arteriola afferente:
     1. ADENOSINA che fa parte del sistema NANC e che presenta effetto opposto sulla arteriola afferente.
     2. BRADICHININA che presenta effetto opposto sulla arteriola efferenete.
     3. ANP che presenta effetto diverso sulle due arteriole.
  3. Per la arteriola efferente:
     1. prostaglandine PGE che sulla arteriola afferente presentano effetto opposto.
- FATTORI CON CAPACITÀ DILATATORIE:
  1. per entrambe le arteriole:
     1. prostaglandine PGI.
     2. ACETILCOLINA.
     3. DOPAMINA.
  2. Per l'arteriola afferente:
     1. prostaglandine PGE che sulla arteriola efferente presentano, come visto sopra, effetto opposto.
  3. Per l'arteriola efferente:
     1. BRADICHININA che presenta, come accennato sopra, effetto opposto sulla arteriola efferente.

2. ADENOSINA che presenta anche in questo caso effetto opposto rispetto alla arteriola afferente.
3. ANP per cui vale il medesimo discorso.

Quindi ADENOSINA, BRADICHININA e LE PROSTAGLANDINE DI TIPO E presentano effetto opposto a seconda della arteriola interessata: questo è dovuto principalmente al fatto che la LORO PATHWAY DI ATTIVAZIONE COINVOLGE E SCATENA PROSTAGLANDINE DIVERSE CON EFFETTO OPPOSTO.

L'ADENOSINA:

Deriva da nucleotidi , è un derivato PURINERGICO IN PARTICOLARE e fa parte del sistema NANC non adrenergic non colinergic factors: si tratta del terzo sistema di segnalazione di natura vegetativa che non utilizza nessuno dei normali neurotrasmettitori ma derivati di nucleotidi principalmente purinici.

L'ADENOSINA[6] in particolare presenta i seguenti effetti:

- provoca dilatazione tramite una azione ovviamente calcio chelante sulla arteriola EFFERENTE.
- provoca costrizione della arteriola AFFERENTE come appena visto.

RECETTORI ORMONALI PRESENTI A LIVELLO DEL GLOMERULO: come sottolineato in precedenza ricordiamo la presenza di una serie molto lunga di recettori ormonali:

- adenosina: potente vasodilatatore:
  - abbassa la resistenza.
  - incrementa L'SNGFR (SINGLE NEPHRON GFR)[7].
- angiotensina II.
- ANP.
- endotelina.
- istamina.
- norepinefrina.
- prostaglandine.
- ormone paratriroideo.
- vasopressina.
- bradichinina.
- molti altri fattori poco presenti a livello del nostro organismo.

I VASA RECTA: sappiamo si tratta di vasi che presentano decorso lineare e che costituiscono i cosiddetti raggi midollari, in particolare si ricorda la presenza di:

- VASA RECTA VERI che derivano direttamente dalla componente delle arterie arciformi e sono circa l'80% del totale.
- VASA RECTA SPURI che derivano dai vasi derivati dalle arteriole efferenti dei nefroni juxtamidollari, sono circa il 15% del totale.

I VASA RECTA la loro funzione è quella di nutrire LA MIDOLLARE: la forma a forcina è

6 La cefalea spesso è data da vasodilatazione delle arterie nelle componenti meningee: la caffeina, essendo un ANTAGONISTA della ADENOSINA provoca costrizione delle arteriole meningee e quindi FA PASSARE IL MAL DI TESTA, inoltre tale composto VA A BLOCCARE L'EFFETTO DI INIBIZIONE DELLA ADENOSINA stimolando il sistema nervoso simpatico.

7 Questo SNGFR è stato valutato tramite l'introduzione di micropipette a livello del nefrone stesso, si tratta di una grandezza nell' ordine dei nanolitri/min

essenziale per questo:

- nella parte discendente il capillare espelle sostanze nutritive ed acqua.
- nella parte ad ansa la concentrazione di proteine è MASSIMA in quanto il soluto si è riversato nella midollare.
- nella parte ascendente il sistema RIASSORBE SOSTANZE in virtù della pressione oncotica elevata generata dalla precedente espulsione di sostanze liquide tanto che:
    - nella parte appena successiva alla rete capillare si assiste ad un recupero della pressione oncotica iniziale.
    - nella parte superiore la pressione oncotica È ANCORA MINORE rispetto a quella della prima parte del vaso.

PER QUESTO SI PARLA DI MECCANISMI IN CONTROCORRENTE: le componenti che si approfondano nella midollare rappresentano la componente espulsiva rispetto ai fluidi, quindi il vaso si CARICA, le componenti al contrario che si portano verso la corticale salendo si SCARICANO assorbendo ACQUA e diluendo il loro contenuto.

È noto, mediante ovviamente uso di radioisotopi, che esiste un progressiva diminuzione del flusso dalla corticale alla midollare raffigurabile in questo modo:

- 500ml nella corticale.
- 100 nella parte corticale bassa.
- 20 nella midollare.

Solo il 10% del sangue arriva, quindi, alla midollare, il resto fluisce e staziona nella corticale, infatti sappiamo che:

- IL GROSSO DELLE OPERAZIONI DI FILTRAZIONE E RIASSORBIMENTO AVVENGONO NELLA CORTICALE tramite il sistema delle arteriole, della rete mirabile e dei VASI CAPILLARI PERITUBULARI CHE DA ESSE ORIGINANO.
- Nella MIDOLLARE si collocano I VASA RECTA che presentano funzione diversa: LA MINORE VELOCITÀ DEL FLUSSO MIDOLLARE È NECESSARIA A CREARE IL FLUSSO CONTROCORRENTE ESSENZIALE PER LA CONCENTRAZIONE DELLE URINE come vedremo.

IL FLUSSO RENALE: presenta carattere di AUTOREGOLAZIONE E COSTANZA, ma tale fenomeno autoregolativo, che sappiamo avviene anche a rene isolato, SI REALIZZA UNICAMENTE SE LA PRESSIONE DI PERFUSIONE RENALE È COMPRESA TRA:

- 80 mmHg.
- 180 mmHg.

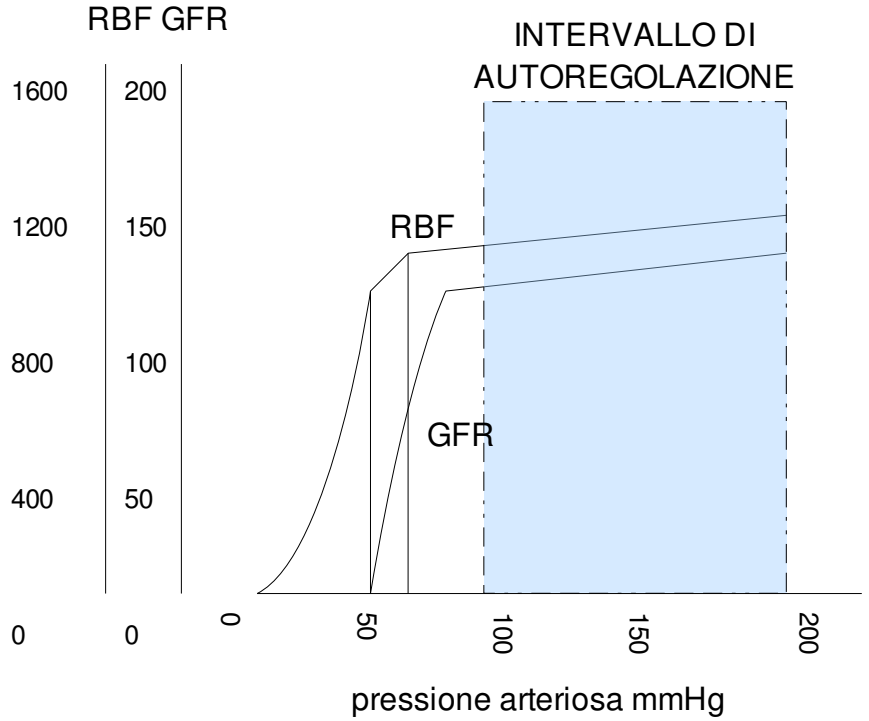
LO SCOPO DELLA PERFUSIONE COSTANTE È OVVIAMENTE QUELLO DI MANTENERE IL GFR a livello ottimale di modo da eliminazione le sostanze tossiche presenti nel nostro organismo.

La permanenza del sistema di autoregolazione della perfusione renale anche in seguito a completa estrapolazione del rene può essere dovuta a:

- EFFETTO BAYLISS DELLE ARTERIOLE: CANALI AL CALCIO STIRAMENTO SENSIBILI SI APRONO GENERANDO UNA CONTRAZIONE DI RISPOSTA NEI VASI SANGUIFERI, questo meccanismo viene fortemente limitato da CALCIO SEQUESTRANTI quali:
    - adenosina.

  - derapamil.
  - papaverina.

  Con conseguente SCOMPARSA DEL MECCANISMO DI AUTOREGOLAZIONE.
- un altro meccanismo di autoregolazione è il FEEDBACK TUBULO GLOMERULARE che presenta, come noto, effetto di ATTIVAZIONE sul sistema RAAAS, ma si tratta di un fattore che agisce a lungo termine, l'effetto BAYLISS È DECISAMENTE PIÙ VELOCE E MOLTO PIÙ FUNZIONALE.



Il GFR dipende ovviamente dalla perfusione renale e ne è direttamente proporzionale:
- se il RBF scende da 1200 a 1000 ml come avviene nella ALBUMINURIA BENIGNA DA SFORZO il GFR SI RIDUCE DA 125 A 50 portando ovviamente ad decremento considerevole della FILTRAZIONE.
- Quando:
  - il RBF fosse DIMINUITO DA 1200 a 800 ml.
  - il paziente presenti una pressione media DI PERFUSIONE RENALE di 50mmHg.

  IL GFR SCENDE A 0: questo è dovuto al fatto che la pressione idrostatica perde la sua capacità di contrastare la pressione oncotica in entrata e di conseguenza si perde completamente la capacità di filtrazione renale.

L'ERITROPOIETINA:

si tratta di un composto ormonale ad azione endocrina, sembra venga prodotto dalle cellule interstiziali dei capillari peritubulari anche se ancora non è chiaro quali siano le cellule specificamente adibite alla sua produzione.

Anche l'ERITROPOIETINA è un sistema di emergenza: si scatena per esempio in seguito ad IPOSSIA che porti la pO2 sotto gli 80mmHg[8]; distinguiamo:

8 Per questo motivo NESSUNO VIVE IN MANIERA STABILE SOPRA I 4200m DI ALTEZZA: SI TRATTA DI

- ipossia data dalla discesa della pressione di ossigeno nell'aria alveolare.
- ipossiemia che riguarda invece la mancata saturazione dell'emoglobina del sangue[9].

L'IPOSSIA oltre certi limiti naturalmente implica un diminuito trasporto dell'ossigeno con CONSEGUENTE IPOSSIEMIA: l'IPOSSIA è quindi un fenomeno di EMERGENZA, di CRISI che attiva:

- IPOTALAMO.
- RENE che SECERNE ERITROPOIETINA.

LA CASCATA DI ATTIVAZIONE PUÒ ESSERE COSÌ RIASSUNTA:

- stimolazione del sensore presente a livello delle cellule interstiziali.
  - Attivazione delle cellule interstiziali stesse.
    - produzione di etiropoietina.
      - stimolazione del midollo spinale a produrre eritrociti.

È importante sottolineare il fatto che il RECETTORE delle cellule interstiziali è STIMOLATO DA:

- livello di ossigeno atmosferico.
- funzione cardiopolmonare: oltre al flusso di ossigeno a tutto il corpo il ventricolo destro garantisce la perfusione polmonare e lo scambio di gas, risulta quindi strettamente correlato al livello di ossigeno presente nel sangue.
- volume sanguigno: in seguito ad ANEMIA se si riduce il numero di globuli rossi, si assiste ad una situazione NORMOSSICA che però scatena IPOSSIEMIA dovuta a mancanza di GLOBULI ROSSI.
- concentrazione di emoglobina che normalmente deve essere di 15g/100ml di sangue.
- affinità della EMOGLOBINA per l'ossigeno che presenta una variabilità molto elevata.

UNA QUOTA LIMITE oltre la quale IL NOSTRO CORPO NON RIESCE A RISPONDERE IN MODO EFFICACE ALLA IPOSSIA e alla IPOSSIEMIA.

9 Possiamo dire che tale eventualità al di sotto dei 3000m di altezza non si verifica mai.

ORMONE	SPECIE	EFFETTO
adenosina	ratto	vasodilatatore. decremento della resistenza. incremento del SNGFR. stimolazione alla sintesi di angiotensina II e renina
angiotensina II	ratto, uomo	vasocostrizione delle arteriole afferente ed efferente vasocostrizione delle arterie arcuate e interlobulari. contrazione dei glomeruli.
ANP	ratto	incremento del SNGFR. vasocostrizione della arteriola efferente.
dexametasone (glucocorticoide)	coniglio	incremento del GFR e del RPF. vasodilatazione delle arteriole efferente ed afferente. incemento del SNGFR.
dopamina	ratto	
endotelina	ratto	vasocostrizione delle arterie associate al glomerulo. contrazione del mesangio intraglomerulare.
adrenalina	ratto	inibizione della dilatazione venosa.
EGF (epidermal growth factor)	ratto	produzione di prostaglandine. contrazione del mesangio intraglomerulare.
istamina	ratto, uomo	incremento della concentrazione intracellulare di cGMP e cAMP (dilatazione)
insulina	ratto	
ILGF1 (insulin like growth factor 1)	uomo	
leucotrieni	ratto	vasocostrizione delle arteriole afferente ed efferente incremento della resistenza vascolare.
noradrenalina	ratto	vasocostrizione delle arterie arcuate, interlobulari afferente ed efferente. rilascio di RENINA. calo di RPF e GFR.
fattore attivante piastrinico	ratto	calo del RBF e del GFR.
fattore derivato di crescita piastrinica	ratto	incremento della attività delle fosfolipasi nelle cellule del mesangio.
PGI2 PGE2 PGA2 PGE1 PGF2alfa TxA2	ratto, uomo, cane ratto, uomo, cane ratto, uomo, cane ratto, uomo, cane ratto, uomo, cane ratto, uomo, cane	
PTH	ratto, uomo	calo del SNGFR.
serotonina	ratto	
ADH	ratto	contrazione della arteriola efferente. contrazione di tutte le stutture vascolari renali. produzione a feedback di pgE dilatatorie.
bradichinina		vasodilatazione senza incremento del GFR. rilascio di RENINA.
acetilcolina		vasodilatazione senza incremento del GFR.
EDRFs (endotehelin derived releasing factor		vasodilatazione delle strutture vascolari renali.

IL NEFRONE

L'ORGANIZZAZIONE COMPLESSIVA DEL NEFRONE:

il nefrone risulta organizzato in AREE diverse cui corrispondono, ovviamente, FUNZIONI DIVERSE correlate alla DIVERSA STRUTTURA CELLULARE che ciascuna regione presenta:
GLOMERULO, già descritto in precedenza, risulta essere la componente del nefrone funzionale alla filtrazione del sangue; possiamo dire che a livello strutturale:

- alcuni glomeruli presentano anse anastomizzate
- altri presentano anse non anastomizzate.

Tuttora non è noto il motivo di tale differenza.
Ad una osservazione in sezione possiamo osservare la presenza di cellule mesangiali interposte alle strutture vascolari.
L'EPITELIO dei capillari contenuti nel glomerulo si presenta FENESTRATO, le fenestrature inoltre si presentano in questo caso decisamente consistenti a livello di superficie:

- consentirebbero il passaggio di molecole molto grandi.
- costituiscono il 20% della superficie del vaso.

NEI CAPILLARI DEL GLOMERULO l'eritrocita passa senza nessun problema in quanto questi presentano un diametro di circa 10 micron contro gli 8 del globulo rosso: il globulo rosso quindi non necessità di modificazione reologica per poter passare, non c'è quindi dispersione di energia[1]; in questo modo la pressione nei capillari glomerulari resta COSTANTE.
LA CAPSULA DI BOWMAN con la sua faccia viscerale riveste tutte le strutture capillari che si collocano all'interno, tale capsula viscerale si forma in virtù della particolare origine embriologica del rene: il DIVERTICOLO URETERICO penetra nella struttura PARENCHIMALE andando incontro al polo vascolare e quindi alla CAPSULA DI BOWMAN; le due strutture andranno poi a svilupparsi una dentro l'altra formando il nefrone definitivo.
I PODOCITI con il loro pedicelli vanno a FORMARE LA BARRIERA DI FILTRAZIONE: ogni podocita che si trova dentro il glomerulo POGGIA SU UN VASO e in particolare sul suo ENDOTELIO, per la precisione sulla sua MEMBRANA BASALE; il filtro glomerulare è quindi molto più complesso del normale filtro di un microcircolo periferico, alla sua formazione contribuisce in modo molto forte la membrana basale che, nei capillari renali, è tripartita:

1. lamina rara interna.
2. Lamina densa media.
3. Lamina rara esterna.

dove i pedicelli dei podociti poggiano, ovviamente, a livello della lamina rara esterna[2]; quindi la membrana di filtrazione è costituita da ben 5 strati diversi che dall'interno all'esterno sono:

1. endotelio fenestrato, come sottolineato molto esteso, riveste il 20% delle superfici.

---

1 Infatti la modificazione reologica richiede energia: per percorrere un solo di percorso, in un vaso stretto che richieda una deformazione reologica del globulo rosso. si assiste ad una perdita pressoria dei 15mmHg; inoltre è importante sottolineare il fatto che la spesa energetica aumenta con la rigidità del globulo rosso, quindi la acidosi risulta ancora più pericolosa in quanto riducendo la rigidità del globulo nel inibisce il passaggio attraverso il vaso e decrementa ancora di più il flusso di ossigeno ai vasi.

2 Tale divisione assume in significato patologico molto forte se si pensa che una glomerulonefrite può colpire in modo distinto una delle tre lamine provocando danni diversi a livello di filtrazione renale.

2. lamina rara interna.
3. lamina densa.
4. lamina rara esterna.
5. pedicelli dei podociti.
6. Risulta molto importante sottolineare il fatto che TRA I PEDICELLI DEI PODOCITI SI COLLOCA UNA ULTERIORE MEMBRANA detta SLIGHT MEMBRANE o membrana della fessura.

Quindi una molecola per poter passare nello spazio urinifero devono oltrepassare UNA QUANTITÀ DI FILTRI MOLTO MOLTO CONSISTETE.

La struttura delle membrane in questione si presenta da specie a specie in modo molto diverso, per esempio:

- RATTUS OBESUS (del deserto): non ha acqua a disposizione, di conseguenza ne ridurrà al massimo la perdita.
- RATTUS NORVEGICUS (pantegana) che ha tantissima acqua a disposizione, presenterà una struttura di filtrazione decisamente diversa.

UN PRIMATE, per esempio, presenta una membrana basale spessa vivendo in un ambiente relativamente povero di acqua, in particolare è dimostrato presenta una LAMINA DENSA particolarmente sviluppata: DA QUESTO SI PUÒ INTUIRE come LA FILTRAZIONE MOLECOLARE SIA IN GRAN PARTE A CARICO DELLA LAMINA DENSA DELLA MEMBRANA BASALE; lo stesso risultato si ottiene con altri esperimenti in particolare relativi alla elettrondensità.

Tale teoria risulta inoltre confermata dal fatto che:

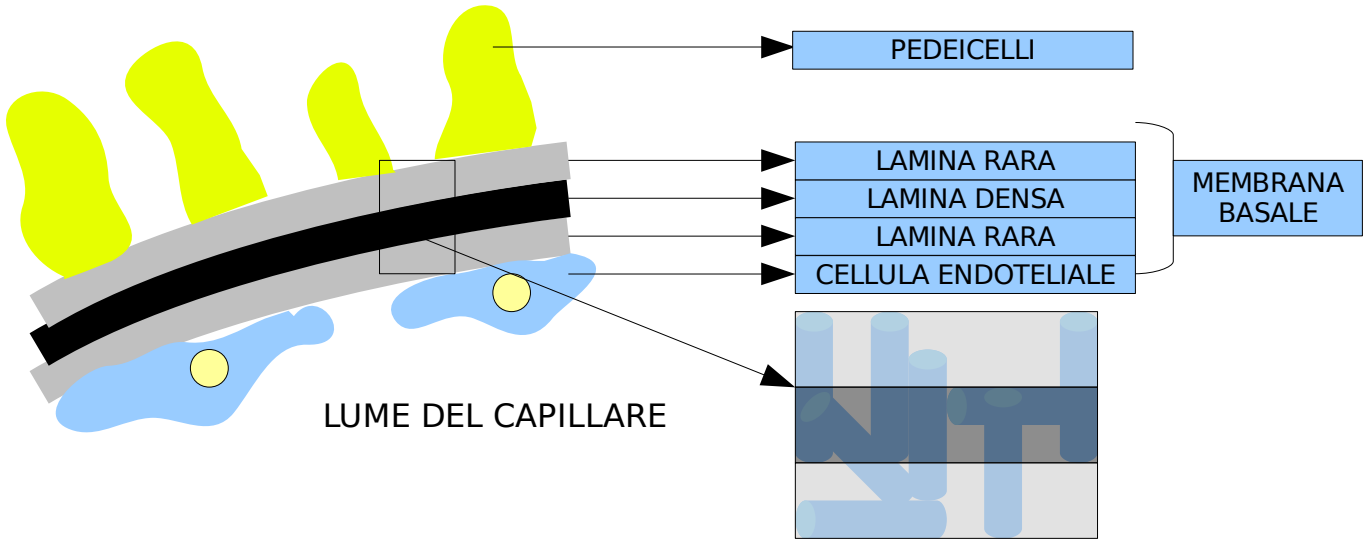
- le FENESTRATURE dei VASI sono strutturate in modo da far passare molecole di diametro fino a 20micrometri; le fenestrature lascerebbero passare molecole di dimensioni fino a 1000 armstrong.
- la membrana basale presenta natura fibrillare, ma tali strutture FIBROSE SONO ORGANIZZATE IN CANALICOLI di circa 20-10 nanometri di diametro la cui azione è fondamentale per LA FILTRAZIONE RENALE: una molecola per poter passare da un lato all'altro della membrana di filtrazione DEVE PASSARE ATTRAVERSO QUESTE STRUTTURE CANALIFORMI. Complessivamente la membrana basale è composta di tre strati:
    1. lamina rara interna.
    2. Lamina densa: strato di massima filtrazione, qui si colloca la gran parte delle STRUTTURE PROTEICHE TUBULARI:
        1. Nel 2008 si è scoperto un gene, detto TRP che codifica proteine, componenti dei canali in questione, anionizzate che CONTRIBUISCONO ALLA FORMAZIONE DI OSTACOLI PER LE MOLECOLE CARICHE NEGATIVAMENTE che vogliano attraversare il canale in questione.
        2. Qui si colloca inoltre una proteina detta LAMININA, codificata da geni specifici[3].
    3. lamina rara esterna: qui in particolare si colloca la FIBRONECTINA, tale proteina è

3 Malattie geneiche renali rare che portano ad inattivazione o mancanza di tale proteina portano inevitabilmente a fenomeni di sclerosi

estremamente importante per i meccanismi di filtrazione.[4]

- PEDICELLI dei PODOCITI si collocano più perifericamente, possiamo dire che i diaframmi tra i pedicelli sono formati da **liposialoproteine** LA CUI DIVERSA COMPOSIZIONE COMPORTA una diversa AZIONE FILTRANTE: le LIPOSIALOPROTEINE che RIVESTONO I PODOCITI E LE FESSURE PRESENTANO CARICA NEGATIVA, questo costituisce un FATTORE DI OSTACOLO DI USCITA PER LE PROTEINE CHE PRESENTANO (COME LA ALBUMINE E LE GLOBULINE) CARICA NEGATIVA. Inoltre qui si può riscontrare la presenza di proteine quali:
  - nefrina.
  - Podocina.

SPAZIO DI BOWMAN



Le MALATTIE della componente VISCERALE DEL GLOMERULO sono malattie che incidono a livello dei PODOCITI: si tratta di cellule specializzate le cui malattie sono estremamente specifiche e causano generalmente la chiusura delle fessure fra i podociti stessi che porta, spesso, ad una decisa diminuzione della GFR. Una infiammazione dei podociti porta alla cosiddetta GLOMERULONEFRITE la cui evoluzione non controllata puòò portare a GLOMERULOSCLEROSI; complessivamente come sintomi di tale infiammazione ricordiamo:

- Insufficienza renale che può divenire appunto cronica.
- ipertensione arteriosa.
- Sindrome nefrosidica con diminuizione della proteinemia in particolare della albuminemia con conseguenti problemi legati alla ritenzione idrica e formazione di edemi.
- Emtuia che a seconda delle fasi di infiammazione può essere evidente o microscopica.

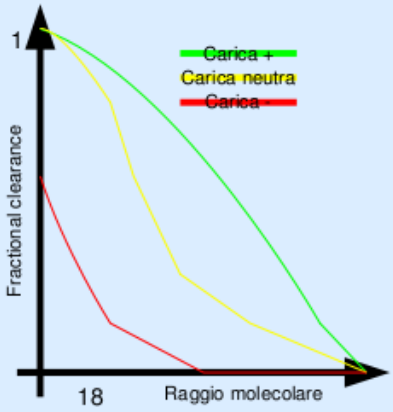
Tutti sintomi legati ovviamente alla alterazione della filtrazione renale.

L' effetto del veleno di serpente, in particolare di alcuni serpenti, è quello di lidere i globuli rossi e provocare un incemento della concentrazione di EMOGLOBINA LIBERA NEL SANGUE che viene ad essere filtrata a livello renale dove OSTRUISCE I PORI DI PASSAGGIO, infatti con il suo peso molecolare di 68kD passa a fatica attraverso i pori, CAUSANDO UNA INSIFFICIENZA RENALE MORTALE.

4 Amche in questo caso la mancanza della proteina in questione porta a sclerosi del glomerulo.

La frazione di clearance è il rapporto tra il filtrando e il filtrato: quando il rapporto è 1 la concentrazione nello spazio vascolare e nello spazio urinifero è uguale, se invece il valore è diverso da uno, può essere per esempio maggiore, questo è dovuto alla alterazione da parte della membrana stessa della permeabilità rispetto alla molcola in questione:

- maggiore è il diametro della molecola, minore è la clearance: un raggio di 18 nanometri da generalmente frazione di filtrazione 1.
- la carica NEGATIVA ANCHE A PARITÀ DI DIAMETRO fa si che METÀ DELLA MOLECOLA presente a livello del vaso VENGA RESPINTA.
- la carica POSITIVA PORTA AL CONTRARIO AD UN INCREMENTO DELLA FILTRAZIONE, la MOLECOLA PASSA infatti PIÙ FACILMENTE.

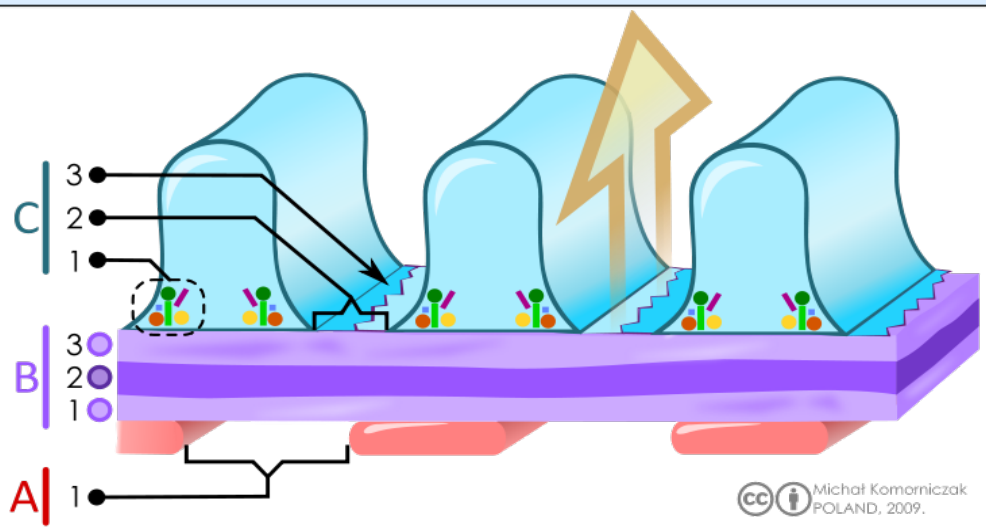


QUINDI LA QUESTIONE IONICA È ESTREMAMENTE SIGNIFICATIVA: tutto quello che è al di sotto di 18 armstrong passa, al di sopra di tale soglia comincia a diminuire il rapporto di clearance IN MODO VARIABILE CON LA IONIZZAZIONE DELLA MOLECOLA.

Ricordiamo i 7 fattori principali che influenzano la permeabilità di una membrana:

- DIMENSIONE DELLA MOLECOLA: più piccola è, più facilmente viene filtrata, tanto che sotto i 68kD tutte le molecole filtrano attraverso la membrana (glucosio, aminoacidi ecc...)
- LA CARICA DELLA MOLECOLA, come abbiamo visto:
  - carica positiva incrementa permeabilità.
  - carica negativa decrementa la permeabilità.
- REPTAZIONE: le reptazione è un fenomeno legato alla forma allungata di una molecola, se questa si dispone in maniera ortogonale alla parete (cosa che avviene per esempio nel momeno in cui vi sia un rallentamento del flusso sanguifero), può attraversare, se ha un diametro minore di 20nm, il poro di filtrazione; si tratta di un fattore RELATIVO ALLA FORMA DELLA MOLECOLA.
- LIPOSOLUBILITÀ: le membrane biologiche sono costituite di uno scheletro lipidico che consente la filtrazione di una molecola soprattutto sulla base della liposolubilità della stessa.
- AREA DI FILTRAZIONE: più le le membrane sono spesse, minore sarà la probabilità di filtrazione della molecola.
- SPESSORE DELLA MEMBRANA DI FILTRAZIONE: si tratta di un fattore essenziale soprattutto a livello capillare alveolare dove lo spessore della membrana, onde garantire un livello massimo di filtrazione dei gas, presenta uno spessore infinitesimale.
- DIFFERENZA DI CONCENTRAZIONE: è un valore notevolmente significativo, possiamo dire che il GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE è un fattore agitativo molecolare: maggiore è il livello di concentrazione di una molecola da un lato della membrana, maggiore è il livello di collisione che si viene a creare nelle molecole da quella parte della membrana; se è consentito il passaggio attraverso la membrana stessa, le molecole tenderanno a portarsi dal lato della membrana dove la concentrazione è minore di modo da diminuire al massimo il livello di energia del sistema.

Si tende a considerare come OTTAVO FATTORE per la filtrazione attraverso la membrana di date sostanze la ESPOSIZIONE DI ACQUAPORINE che risulta estremamente significativa per quanto concerne la permeabilità all'acqua ma anche ad altre molecole (come nel caso della filtrazione della urea nella parte prossimale del tubulo).



IL TUBULO PROSSIMALE:

- IL TUBULO CONTORTO PROSSIMALE risulta costituito di cellule che presentano:
  - MICROVILLI estremamente importanti organizzati a costituire l'ORLETTO A SPAZZOLA, struttura essenziale per il RIASSORBIMENTO DELLE COMPONENTI DALLA PREURINA.
  - NUMEROSI MITOCONDRI che si collocano inferiormente in prossimità del cosiddetto
  - LABIRINTO BASALE essenziale a garantire il trasporto attivo verso l'esterno del tubulo delle componenti riassorbite.
- TUBULO RETTO PROSSIMALE caratterizzato dalla presenza di un numero minore di ciglia e microvilli ma funzionalmente molto simile alla componente contorta.

IL TUBULO PROSSIMALE, in particolare nella sua parte contorta, si occupa del riassorbimento OBBLIGATORIO, l'80%, e presenta per questo una grande quantità di strutture di assorbimento.
Tale struttura risulta classificabile in tre REGIONI FUNZIONALMENTE DISTINTE come segue:

- **S1** è la parte dove avviene il riassorbimento delle componenti biologiche essenziali come GLUCOSIO e AMMIONACIDI.
- **S2** è l'area dove vengono assorbite altre sostanze essenziali INORGANICHE come BICARBONATI e altri ioni.
  queste due componenti fanno parte della parte CONVOLUTA DEL TUBULO PROSSIMALE.
- **S3** costituisce invece la parte RETTA del tubulo ed è essenziale per la secrezione delle componenti CHIMICHE ESOGENE come i farmaci per esempio.

il tubulo prossimale, come sottolineato, è la parte del nefrone che si occupa della maggior parte del riassorbimento: sappiamo che il GLOMERULO lascia passare molecole di 68-69kD, molte di queste molecole vengono qui riassorbite per ovvie ragioni di economia[5] [6].
GRAN PARTE DEL RIASSORBIMENTO avviene secondo modalità ISOSMOTICHE E SOPRATTUTTO CON DISPENDIO DI ENERGIA, le cellule qui presententi sono per questo caratterizzate dalla presenza di:

1. orletto a spazzola.
2. labirinto basale ricco di mitocondri.

IL RIASSORBIMENTO: il RIASSORBITO ritorna nei capillari grazie proprio alla azione della MEMBRANA BASALE e del LABIRINTO BASALE, per questo motivo risulta essenziale l'incremento della SUPERFICIE DI RIASSORBIMENTO dato dalle pieghe della membrana basale stessa. Possiamo dire che il meccanismo di riassorbimento avviene in questo modo:

- le componenti vengono assorbite dal TUBULO grazie alla presenza di microvilli.
- Queste si portano verso la superficie basale della cellula.
- Qui vengono accumulate in attesa del RIASSORBIMENTO A LIVELLO CAPILLARE.
- Il riassorbimento avviene GRAZIE AL GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE che

5 tale valore, tanto preciso, venne registrato perchè l'emoglobina, caratterizzata da un peso molecolare di 68kD, in caso di emolisi del globulo rosso, risulta capace di passare attraverso il filtro renale, mentre l'albumina, caratterizzata da un peso di 69kD, sappiamo non viene filtrata a livello glomerulare (con emolisi si intende incremento della permeabilità del globulo rosso tale da perdere l'emoglobina, un globulo rosso svuotato della sua componente proteica viene definito eritrocita fantasma).

6 Può capitare che proteine capaci di coagulare passino attraverso il filtro renale creando un coagulo a livello del TUBULO portando, a volte, anche alla morte dell'individuo per il conseguente mancato filtraggio del sangue.

prevede una ELEVATA CONCENTRAZIONE DI SOLUTI NEL VASO capaci di creare un fenomeno di RISUCCHIO delle componenti liquide.

Se viene a mancare il gradiente di concentrazione, viene a mancare il RISUCCHIO STESSO e quindi IL RIASSORBIMENTO RENALE.

IL SEGMENTO S3: si tratta del segmento di espulsione delle componenti tossiche e farmaceutiche, non essendo necessari fenomeni di riassorbimento, diminuiscono sia l'orletto a spazzola che il numero di mitocondri.

la superficie complessiva dei microvilli (in tutta la loro estensione ascendente e discendente) è calcolata intorno ai 60mq. Il microvillo presenta una propria struttura particolare, ma notiamo soprattutto, associate alla parete esterna della cellula, una grande quantità di strutture AMORFE DI NATURA PROTEICA: si tratta di molecole enzimatiche che si collocano fuori dalle cellule[7], in particolare parliamo DI ANIDRASI CARBONICA; l'anidrasi carbonica è presente nel nostro organismo in numerose e diverse isoforme che presentano collocazione diversa:

- PRIMO TIPO si trova nei GLOBULI ROSSI.
- SECONDO TIPO si colloca ALL'INTERNO DELLE CELLULE RENALI.
- TERZO TIPO si trova NELLE CELLULE MUSCOLARI.
- QUARTO TIPO si trova invece ALL'ESTERNO DELLE CELLULE RENALI TRA I VILLI.

Tali anidrasi si presentano ovviamente diverse, sia a livello strutturale sia a livello funzionale, ma la presenza di questi enzimi risulta ESSENZIALE PER IL RIASSORBIMENTO DEI BICARBONATI E PER LA LORO RIGENERAZIONE: solo il 10% dei bicarbonati ritorna direttamente in circolo come riassorbito, il restane 90% viene FORMATO DALLE CELLULE RENALI; il sodio viene normalmente RIASSORBITO da una struttura molecolare detta SODIUM PROTON EXCHANGER, che secerne PROTONI NEL TUBULO formando di conseguenza ACIDITÀ che abbasserebbe troppo il pH, a tamponare la acidità è proprio il BICARBONATO:

- forma ACIDO CARBONICO associandosi al protone.
- interviene la anidrasi carbonica che forma acqua e anidride carbonica facilmente smaltibili.

COMPLESSIVAMENTE IL TUBULO PROSSIMALE SI OCCUPA DEL RIASSORBIMENTO DI MOLECOLE ORGANICHE in particolare MICROPROTINE, soprattutto nell'S3 per esempio, ma anche di altro tipo come il glucosio per esempio,

LA REPTAZIONE: per ragioni di reptazione sopraviste nel filtrato è normale che sia presente circa l'1% della albumina circolante, ma queste albumine, che normalmente rappresentano il 4,5% della componente proteica renale, vengono BLOCCATE DALL'ORLETTO A SPAZZOLA e:

- prelevate da FAGOSOMI di eterofagocitosi.
- DIGERITE TRAMITE LISOSOMI.
- GLI AMMINOACIDI VENGONO RECUPERATI.

niente viene perso quindi.

7 Vari enzimi che si collocano fuori dalla cellula sono essenziali per rendere assorbibili alcune sostanze come per esempio le DISACCARASI: queste si collocano tra i villi intestinali e sono essenziali a garantire l'assorbimento definitivo dei disaccaridi che, in questa forma, non sono assorbibili

Le albumine presentano una forma allungata, quasi a canoa potremmo dire, e si comportano in modo diverso rispetto alla velocità del flusso sanguifero: se il flusso sanguifero è veloce, la albumina si dispone con asse in direzione di spinta, se invece IL FLUSSO DIMINUISCE IN VELOCITÀ la proteina si orienta in modo diverso e a volte comincia a ruotare, di conseguenza può orientare il suo APICE VERSO IL FORO CHE SI COLLOCA ALLA PERIFERIA DEL VASO e, visto il diametro ristretto dell'apice, passarvi attraverso provocando ALBUMINURIA. Spesso si parla di ALBUMINURIE BENINGE DA SFORZO: se si fanno sforzi notevoli, onde garantire il flusso sanguifero alla muscolatura, dai 1200cc di sangue che normalmente si portano alle reni, si può arrivare anche a 1000-800cc con conseguente diminuzione della velocità plasmatica incrementando le probabilità di fuoriuscita delle ALBUMINE dal circolo.

L'ANSA DI HENLE si occupa invece di meccanismi di riassorbimento particolari e per questo è caratterizzata dalla presenza di citotipi particolari.
Tale area risulta classificabile in due parti distinte essenziali per il riassorbimento ragionato dalle componenti della preurina e la concentrazione del FILTRATO secondo un meccanismo detto DI FILTRAZIONE CONTROCORRENTE alla base del motivo per cui il rene riesce a concentrare le URINE fino ai livelli praticamente definitivi; tali aree sono definite:

- **H1** permeabile all'acqua.
- **H2** non permeabile all'acqua.

Risulta significativo ricordare che in questo punto a livello anatomico NON C'È NULLA CHE POSSA DIRCI QUALE SIA IL MOTIVO PER CUI QUI PUÒ AVVENIRE UNA DIVERSA FILTRAZIONE TRA LE DUE COMPONENTI ASCENDENTE E DISCENDENTE DELL'ANSA, sembra che non vi sia una differenza effettiva tanto che si tende a credere che tale fattore sia da associare al segmento D1, il segmento diluente, e non all'H2. Un altra teoria sostiene che si tratti semplicemente di due scambiatori e non presentino quindi differenze.
IL TUBULO DISTALE sappiamo risulta composto di due componenti:

- TUBULO RETTO DISTALE.
- TUBULO CONTORTO DISTALE.

IL TUBULO DISTALE è caratterizzato dal fatto che le strutture cigliate e microvillose vanno diminuendo, questo è dovuto ad una minore NECESSITÀ DI RIASSORBIMENTO: qui viene infatti riassorbito il 20% facoltativo.
Tale struttura risulta costituita da diverse componenti:

- **D1** detto segmento DILUENTE in quanto, come vedremo, è capace di DILUIRE la componente fluida che qui passa; ricordiamo per ora che esistono due vie per diluire una soluzione:
  - INCREMENTARE IL SOLVENTE.
  - DIMINUIRE IL SOLUTO SENZA TOGLIERE IL SOLVENTE.
    Il segmento D1 quindi toglie soluto alla soluzione preurinica diluendola.

  Trattandosi del segmento che assorbe soluti ionici non seguiti da solvente, con ASSORBIMENTO ATTIVO quindi:
  - NON C'È L'ORLETTO A SPAZZOLA, non risulta infatti necessario.
  - CI SONO NUMEROSI MITOCONDRI ESSENZIALI PER LA SUA FUNZIONE DI ELIMINAZIONE DELLE COMPONENTI ELETTRICHE IONICHE.

  una volta che i soluti sono stati assorbiti è necessario allontanarli dalla componente apicale, LA MEMBRANA di queste cellule tale spostamento IN QUANTO È IMPERMEABILE

ALL'ACQUA e il suo citosol RICCO DI PARTI ASCENDENTI E DISCENDENTI.
- **D2** si riporta perifericamente nella CORTICALE e presenta l'elemento essenziale della MACULA DENSA.
- **D3** dove si collocano parte delle cellule sensibili agli ormoni che interessano il rene.

Per quanto riguarda i segmenti D2 e D3 sappiamo che qui avviene IL RIASSORBIMENTO DEL FACOLTATIVO del 20%. quindi qui AGISCONO:
- ADH.
- ALDOSTERONE.
- ANP.

si tratta di un punto di regolazione essenziale: la PRESENZA DI VASOPRESSINA IN QUEST'AREA è RECEPITA DA RECETTORI APPOSITI DETTI V2 a livello della PARTE CAPILLARE DELLA MEMBRANA; tale ormone genera un effetto di ESPOSIZIONE DI ACQUAPORINE che INCEMENTANO LA PERMEABILITÀ DELLA MEMBRANA. Queste molecole presentano a livello del nostro organismo BEN 12 ISOFORME; tale molecola presenta una importanza fondamentale: nonostante la assenza di microvilli incrementa la capacità di assorbimento cellulare di acqua in modo molto efficace.

PRECOLLETTORE caratterizzato dalla presenza di un segmento detto C1 che si colloca nella parte terminale di tale struttura; qui cominciano infatti a presentarsi strutture TIPICHE DELLA COMPONENTE DEL COLLETTORE anche se non siamo ancora in effetti in tale area; risulta estremamente importante l'area che si colloca tra i segmenti D3 e C1, qui possiamo individuare due tipologie cellulari distinte:
- cellule principali si occupano di parte del riassorbimento del 20% facoltativo e sono, quindi, sotto l'influenza di diversi ormoni[8]:
  - sono target di aldosterone ADH e ANP; non sono facilmente distinguili dalle altre.
  - sono caratterizzate dalla presenza di:
    - UNA MEMBRANA BASALE CONSISTENTE
    - UNA SERIE DI MICROVILLI.
    - UN SISTEMA DI TRASPORTO INTRACELLULARE.

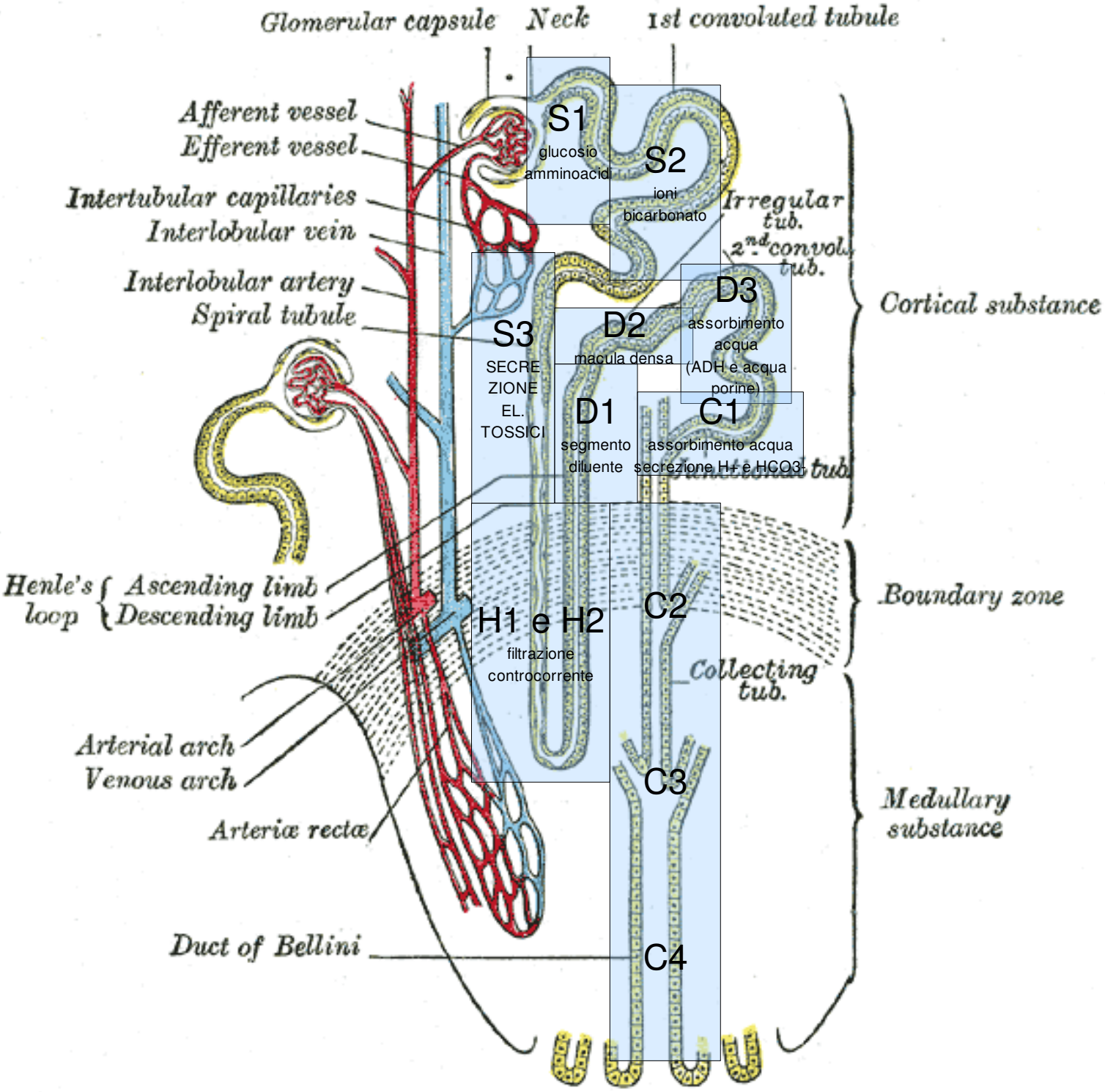
  ma anche di altre componenti tipicamente necessarie al riassorbimento.
- cellule intercalate di due tipi A e B, possiamo dire che presentano una ATTIVITÀ MITCONDRIALE MOLTO CONSISTENTE in quanto:
  - LE CELLULE A sono capaci di SECERNERE PROTONI in particolare presentano una pompa PROTONICA AD ATP, possono secernere cioè attivamente protoni.
  - LE CELLULE B sono capaci di SECERNERE BICARBONATO di nuovo tramite secrezione attiva.

TUBULO COLLETTORE risulta infine composto di tre parti:
- **C2**.
- **C3** caratterizzata dalla presenza delle CELLULE INTERCALATE.

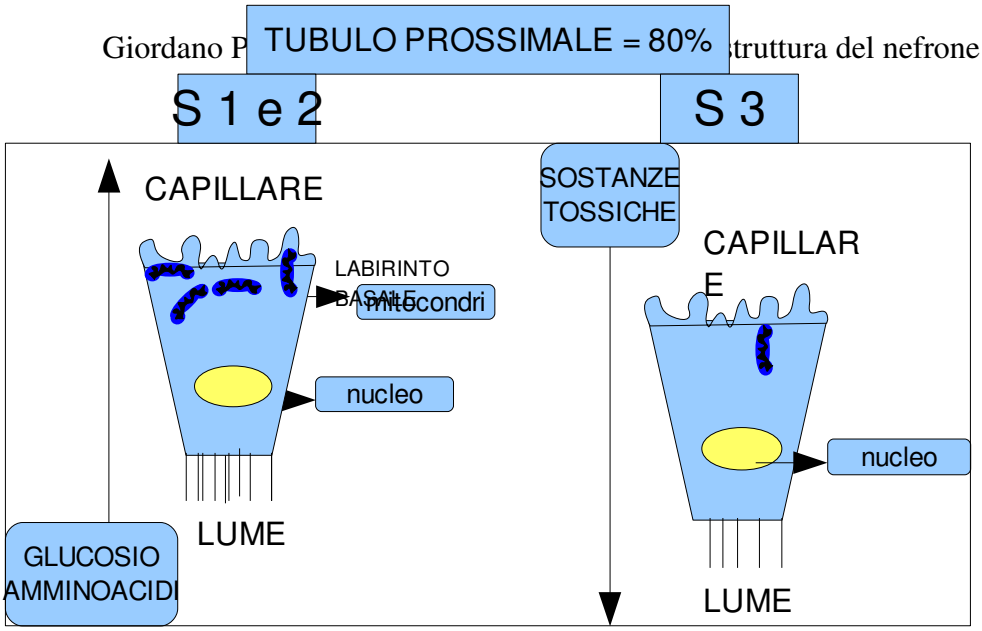
8 Possiamo provare sperimentalmente che tali cellule rispondono in modo molto forte alla stimolazione da aldosterone tramite due esperimenti distinti: possiamo esporre la cellula a contatto diretto con aldosterone e osservare la sua attivazione; in controprova possiamo provare ad esporre l'animale ad una dieta RICCA IN POTASSIO: la ipercaliemia provoca la stimolazione alla secrezione di ALDOSTERONE e anche in questo caso osserviamo attivazione della cellula. In entrambi i casi registriamo una FORTE ATTIVITÀ METABOLICA visibile in particolare tramite un incremento deciso del numero delle pieghe basali.

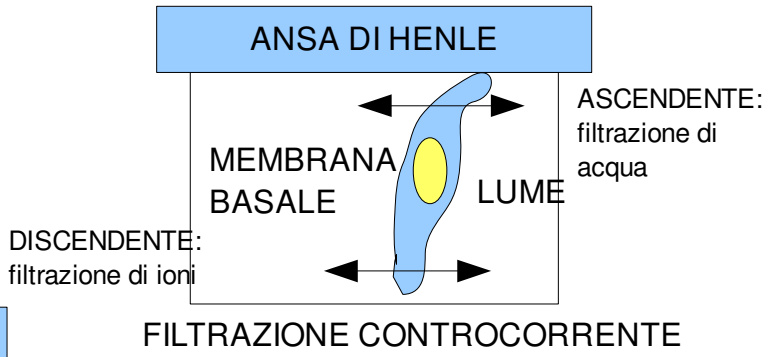
- **C4** che si occupa dei processi di ACIDIFICAZIONE delle urine[9].

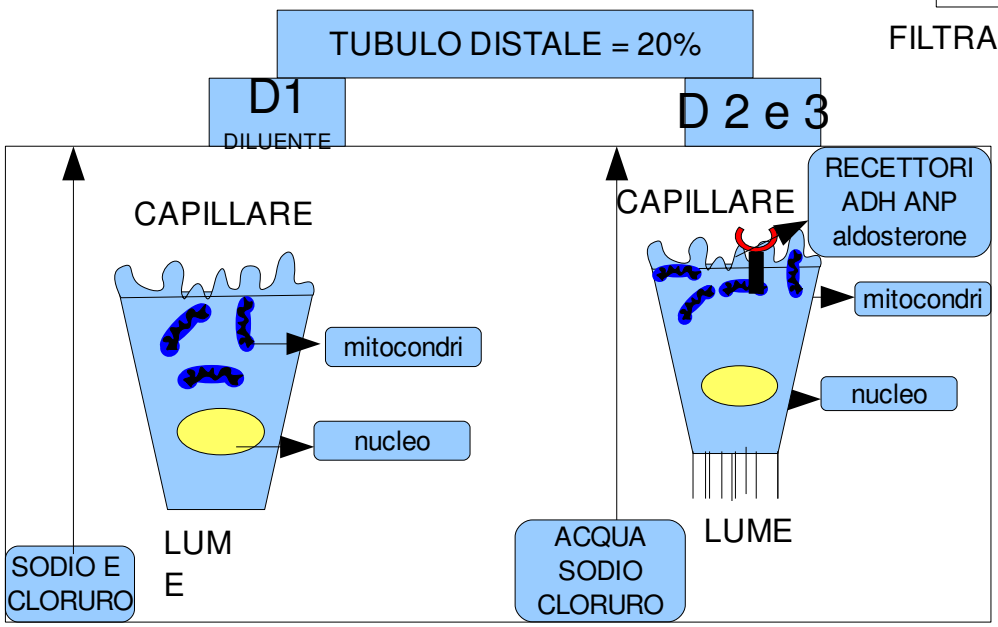
dove avviene GRAN PARTE DEL PROCESSO DI ACIDIFICAZIONE DELLE URINE.

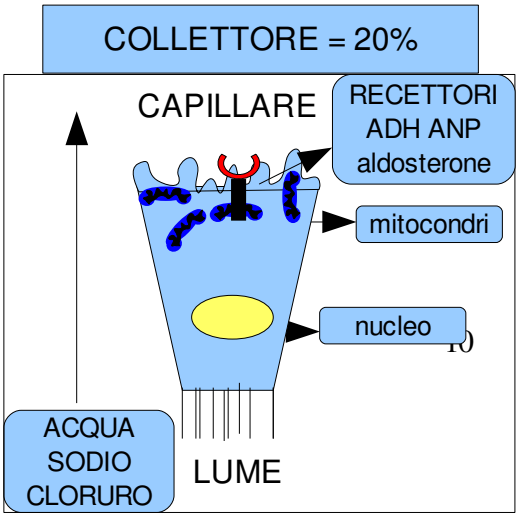


9 Generalmente dato dalla azione della SODIUM PROTON EXCHANGER.


TUBULO PROSSIMALE = 80%
S 1 e 2
S 3
CAPILLARE
LABIRINTO BASALE
mitocondri
nucleo
LUME
GLUCOSIO AMMINOACIDI
SOSTANZE TOSSICHE
CAPILLARE
nucleo
LUME


ANSA DI HENLE
MEMBRANA BASALE
LUME
ASCENDENTE: filtrazione di acqua
DISCENDENTE: filtrazione di ioni
FILTRAZIONE CONTROCORRENTE


TUBULO DISTALE = 20%
D1
DILUENTE
D 2 e 3
CAPILLARE
mitocondri
nucleo
LUME
SODIO E CLORURO
CAPILLARE
RECETTORI ADH ANP aldosterone
mitocondri
nucleo
LUME
ACQUA SODIO CLORURO


COLLETTORE = 20%
CAPILLARE
RECETTORI ADH ANP aldosterone
mitocondri
nucleo
ACQUA SODIO CLORURO
LUME

Possiamo dire che per mantenere i suoi livelli di funzionamento a in modo ottimale, il nefrone necessita di determinati tipi di alimenti che sono diversi a seconda della diversa frazione del nefrone stesso:

- TUBULO PROSSIMALE: acidi grassi, corpi chetonici, lattato[10], glutammina, glutammato, piruvato, acetato e lattato.
- ANSA DI HENLE: lattato, glucosio, corpi chetonici, acidi grassi e acetato.
- TUBULO CONTORTO DISTALE: glucosio e lattato.
- DOTTO COLLETTORE: glucosio e lattato.

I 1200cc di flusso sanguifero in arrivo al rene sono necessari anche al mantenimento nutritizio dello stesso.

LA DISTRIBUZIONE DELLE POMPE ad ATP nel rene è ovviamente non casuale, anzi risulta strettamente legata alla funzionalità delle diverse aree:

- la protone ATP asi è particolarmente presente nel tubulo prossimale e risulta essenziale, per esempio, per il riassorbimento del bicarbonato
- la protone potassio ATP asi è particolarmente presente a livello del tubulo distale e risulta essenziale, come sappiamo, per il riassorbimento del potassio e la escrezione del protone.

10 Solo un organo utilizza il lattato come forma di nutrimento preferenziale; si tratta del MIOCARDIO: IL LATTATO NEL MUSCOLO SCHELETRICO non viene METABOLIZZATO, al contrario il muscolo cardiaco riesce ad utilizzarlo senza problemi tanto che diciamo che dopo il rene e il polmone il miocardio è il terzo regolatore dell'equilibrio acido base del nostro organismo.

ANGIOTENSINA E APPARATO JUXTAGLOMERULARE

Ogni nefrone presenta, come precedentemente sottolineato, un apparato juxtaglomerulare che si colloca a livello dal contatto tra il segmento D2 (parte del tubulo distale) e il GLOMERULO di uno STESSO NEFRONE: la macula densa occupa lo spazio dato dalla congiungenza tra le componenti delle due arteriole afferente ed efferente. **Tramite questa struttura il NEFRONE È IN GRADO DI DARE UNA VALUTAZIONE COMPOSITIVA RISPETTO ALLE COMPONENTI IN INGRESSO E IN USCITA dal NEFRONE STESSO**, questo meccanismo prende il nome di **FEEDBACK TUBULOGLOMERULARE tramite il quale ciò che si colloca nella parte terminale del tubulo influisce sul comportamento della parte iniziale del nefrone**. Inoltre al LIVELLO DI D2 scorre una preurina che PUÒ ANCORA ESSERE MODIFICATA PER QUEL 20% FACOLTATIVO. Il complesso dell'apparato juxtaglomerulare è costituito di:

- LA MACULA DENSA è, di fatto, la parete del tubulo che si rapporta con le superfici glomerulari.
- MESANGIO EXTRAGLOMERULARE: si tratta della struttura che si colloca tra le due arteriole afferente ed efferente[1]. LE CELLULE MESANGIALI sono cellule contrattili: presentano componenti intracellulari di actina e miosina, proteine muscolari contrattili, possono essere paragonate a PERICITI e hanno la FONDAMENTALE FUNZIONE DI REGOLARE IL DIAMETRO DEL CAPILLARE CHE CIRCONDANO (generalmente diminuendolo tramite la contrazione).
- LE ARTERIOLE AFFERENTI presentano una struttura particolare: normalmente un vaso arterioso presenta delle cellule muscolari dette multiunitarie, queste vanno a formare il sistema contattile del vaso arterioso e risultano INDIPENDENTI UNA DALL'ALTRA, ciascuna, cioè, risulta caratterizzata dalla presenza di innervazione PROPRIA data da terminali nervosi di origine ESCLUSIVAMENTE SIMPATICA POSTGANGLIARE. In prossimità dell'apparato JUXTAGLOMERULARE queste cellule si trasformano in CELLULE JUXTAGLOMERULARI caratterizzate dalla presenza di GRANULI MOLTO VISIBILI.

Numerosi effettori vasoattivi presentano una influenza indiretta sulla secrezione di renina in quanto vanno ad alterare i fattori che attivano le cellule juxtaglomerulari stesse che, essendo cellule trasformate, non presentano capacità contrattile., in particolare:
numerosi fattori vasoattivi a fattore contrattile:

- ANGIOTENSINA II.
- VASOPRESSINA.
- NORADRENALINA o norepinefrina.
- TROMBOSSANI.
- LEUCOTRIENI.
- FATTORI DI ATTIVAZIONE PIASTRINICA.
- PROSTAGLANDINE di classe F (vasocostrittori).

Al contrario numerosi altri composti bioattivi presentano azione dilatatoria:

1 naturalmente esiste anche un MESANGIO INTRAGLOMERULARE: circonda le 20 anse che si collocano dentro il glomerulo sostenendole e dando alle stesse una unità strutturale.

- PROSTAGLANDINE di classe E (vasodilatatori).
- PEPTIDI ATRIALI.
- DOPAMINA[2].

LA LORO NATURA DI CELLULE SENSIBILI A TALI FATTORI le rende ESSENZIALI PER LA PERCEZIONE e la MEDIAZIONE DELLA REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE TRAMITE LA FILTRAZIONE GLOMERULARE[3].

La trasduzione del segnale a livello delle CELLULE DEL MESANGIO EXTRACELLULARE può avvenire in due modi diversi:

- le prostaglandine E presentano recettori di membrana a livello delle cellule mesangiali, questi recettori, accoppiati a G proteins, sfruttano il sistema di attivazione del cAMP che a sua volta attiva la PROTEIN CHINASI A che stimola FENOMENI QUALI:
  - DIMINUZIONE DELLA CONTRAZIONE.
  - DIMINUZIONE DELLA PROLIFERAZIONE CELLULARE.

  si tratta di fattori positivi per la filtrazione renale in quanto consentono un adeguato flusso sanguifero alle reni.
- composti come TROMBOSSANI, PROSTAGLANDINE di tipo F e LEUCOTRIENI innescano invece la via di trasduzione interna del segnale DAG-IP3 dipendente che tramite la attivazione della protein chinasi C genera:
  - INCREMENTO DELLA CONTRAZIONE.
  - INCREMENTO DELLA PROLIFERAZIONE CELLULARE.

  con conseguente effetto negativo sulla filtrazione renale.

  Inoltre il sistema DAG-IP3 genera, per la attivazione della protein chinasi C, un incremento del livello di calcio intracellulare che, complessivamente, presenta due effetti:
  - i normali effetti legati alla attivazione di questa via[4].
  - AZIONE DELLA COMPONENTE CONTRATTILE CELLULARE che, essendo composta di actina e miosina, si contrae proprio per l'incremento della concentrazione di calcio.

LA MACULA DENSA: le cellule della macula densa sono CAPACI DI VALUTARE IL CARICO DI CLORURO DI SODIO NEL FILTRATO TUBULARE: abbiamo detto che nell'area D2, dove si collocano queste cellule, avviene il riassorbimento di quel 20% facoltativo, qui, assieme al filtrato arriva il 35% dell'NaCl che era presente inizialmente (in quanto il restante 65% viene assorbito obbligatoriamente); se si verifica UN CALO DI PRESSIONE che può essere legato a fattori estremamente diversi, IL GLOMERULO COMINCIA A FILTRARE MALE per due ragioni fondamentalmente:

- il processo di PLASMA SKIMMING risulta alterato dalle turbolenze che vengono a crearsi nei vasi sanguiferi.

---

2 L'aspirina blocca un enzima che si chiama COX (cicloossigenasi): si tratta dell'enzima che trasforma l'acido arachidonico in prostaglandine (stesso effetto del cortisolo) l'azione antipiretica e antinfiammatoria della aspirina si estrinseca proprio in questo modo.

3 Le cellule mesangiali essendo sensibili a componenti infiammatorie in caso di infiammazione renale possono portare a problemi di scompensi pressori, per il medesimo motivo sono sovente l'obiettivo e l'agente mediatore di patologie di natura glomeruolonefritica.

4 Tali sistemi in particolare interessano lo smaltimento dello ione calcio prima che questo venga interpretato come un segnale apoptotico, ma non solo.

- La pressione idraulica glomerulare risulta diminuita e la filtrazione renale, quindi, impossibile.

Quindi il CARICO DI NaCl SARÀ NETTAMENTE DIMINUITO IN QUANTO A MONTE, A LIVELLO DELLA SINTESI DELLA PREURINA, SARÀ PRESENTE SALE IN MINORE QUANTITÀ (anche se la percentuale rispetto al filtrato iniziale è, ovviamente, la medesima): le cellule della macula densa essendo, come precedentemente sottolinato, NaCl SENSIBILI[5] REALIZZANO CHE L'AZIONE DI FILTRAGGIO GLOMERULARE NON AVVIENE CORRETTAMENTE e innescano una serie di FATTORI DI RISPOSTA che coinvolgono anche LE CELLULE JUXTAGLOMERULARI sono, come già sottolineato, ricche di granuli intracellulari nei quali si colloca la RENINA[6] (miosecrezione).

I NERVI RENALI si occupano della innervazione dell'apparato juxtaglomerulare, si tratta, come già sottolineato, di FIBRE POSTGANGLIARI SIMPATICHE: la componente nervosa simpatica è coinvolta nei meccanismi di EMERGENZA che richiedono una SOLUZIONE RAPIDA, l'apparato juxtaglomerulare, infatti, ENTRA IN AZIONE IN RISPOSTA A SEGNALI DI EMERGENZA PER LA REGOLAZIONE DI TUTTA LA COMPONENTE DEI FLUIDI CORPOREI e in particolare NELLA RISPOSTA RENALE ALLA IPOVOLEMIA cioè caduta della pressione arteriosa.

IL SISTEMA DI INFORMAZIONE E DI INTEGRAZIONE DEI SEGNALI, essenziale per il corretto funzionamento dell'apparato stesso, si organizza in questo modo:

- MACULA DENSA è il sensore della eventuale malafiltrazione glomerulare.
- MESANGIO EXTRACELLULARE rappresenta il TRES D'UNION tra le altre due componenti potremmo dire.
- CELLULE JUXTAGLOMERULARI, che producono renina, sono l'effettore finale di tutto il sistema di regolazione.

il MESSAGGERO CHE CONSENTE LA COMUNICAZIONE tra i tre citotipi sopracitati È IL CALCIO: un cellula della macula densa, stimolata come precedentemente visto, libera CALCIO che viene INCAMERATO DALLE CELLULE DEL MESANGIO EXTRACELLULARE e da esse TRASMESSO ALLE CELLULE JUXTAGLOMERULARI che STIMOLANO LA SECREZIONE DI RENINA.

L'intero meccanismo della PERCEZIONE DELLA EMERGENZA avviene, quindi, tramite la mobilitazione di tre distinte componenti in questo modo:

- **Percezione di un calo di sodio nella preurina che scorre nel tubulo distale:**
  una situazione del genere è dovuta, ripetiamo, alla MANCATA FILTRAZIONE RENALE legata, generalmente, ad una MANCANZA DI PRESSIONE ARTERIOSA che si estrinseca a livello glomerulare: IL GLOMERULO NON FILTRA PIÙ in quanto la pressione idrostatica uscente diviene inferiore alla somma delle pressioni osmotica ed oncotica in

5 La toria più accreditata è che le cellule juxtaglomerulari siano sensibili al CARICO DI CLORURO DI SODIO ma tale teoria, seppur molto accreditata, non è stata ancora dimostrata; altre teorie sottolineano come le cellule in questione possano essere per esempio sensibili ai livelli di acqua che il cloruro di sodio stesso porta con se o ad altri fattori correlati, in ogni caso, alla volemia.

6 Si tratta di un caso particolare di MIOSECREZIONE: cellule muscolari acquisiscono capacità secernenti, tale fenomeno si verifica unicamente qui e a livello atrioventricolare dove le miocellule atriali e ventricolari liberano messaggeri ORMONALI correlati alla regolazione della pressione arteriosa. si tratta in ogni caso di CELLULE DI ORIGINE MESODERMICA.

uscita. Tale aspetto è tanto importante che se la pressione arteriosa dimezza, IL RENE PERDE COMPLETAMENTE LA SUA CAPACITÀ FILTRANTE cioè il paziente va IN BLOCCO RENALE con conseguente ACIDOSI metabolica.

- **Percezione di un calo di pressione da parte del SISTEMA SIMPATICO** che attiva, tramite stimolazione di un recettore di tipo BETA[7]1 la cui stimolazione attiva la secrezione di NORADRENALINA (detta anche norepinefrina), tipico mediatore della risposta simpatica, che estrinseca la sua azione stimolatoria sul sitema juxtaglomerulare.
- **Percezione dello stato alterato di tensione della parete della arteriola afferente**: la parete della arteriola presenta dei BAROCETTORI che sono ovviamente sensibili al calo di pressione correlato ad una eventuale ipovolemia.
  Il valore della tensione è misurabile tamite la LEGGE DI LA PLACE: LA TENSIONE DELLA PARETE È DATA DAL PRODOTTO DELLA PRESSIONE DEL LIQUIDO NEL VASO E DEL RAGGIO.

$$T = P * r$$

IL SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA:

La renina, come noto, viene prodotta in risposta ad uno stato di ipovolemia dalle CELLULE JUXTAGLOMERULARI: queste cellule si presentano in ogni situazione ricche di vescicole di secreto per due motivi:

- stanno producendo il secreto pronto per essere esocitato.
- stanno accumulando il secreto che verrà conservato ed escreto in caso di necessità.

quindi in qualsiasi stato di volemia tali cellule si presentano come GRANULATE.

LA RENINA:

LA RENINA si comporata come un ormone[8] di natura proteica, viene rilasciato quindi in circolo esercitando una azione ENDOCRINA, MA SI TRATTA in realtà DI UN ENZIMA: È INFATTI UNA PROTEASI in particolare una endopeptidasi[9].

IL FEGATO presenta la capacità di recuperare catene peptidiche esogene e trasformarle in forme utili per l'organismo umano, gran parte delle proteine del sangue vengono prodotte dal FEGATO (una patologia epatica di natura cirrotica o biochimica porta spesso a modificazioni dell'assetto proteico complessivo ematico): il SUBSTRATO DELLA RENINA È E UNA GLOBULINA ALFA2 prodotta proprio dal fegato e detta ANGIOTENSINOGENO: l'azione della RENINA produce quindi la cosiddetta ANGIOTENSINA I, un decapeptide, recidendo un legame tra una molecola di leucina e una di valina, che ancora non presenta attività:.

La ANGIOTENSINA I diviene a questo punto substrato di una proteasi, la ACE[10] o angiotensin converting enzyme[11] CHE TRASFORMA, staccando un DIPEPTIDE (tagliando tra fenilalanina e

7i recettori di tipo beta sono proteine di membrana che si suddividdono in tre classi: beta1, 2, 3; i recettori beta 1 sono correlati al sistema simpatico e risultano quindi di natura stimolatoria; i recettori beta 2 sono invece correlati al sistema parasimatico e presentano, quindi, natura inibitoria

8 Molecola di natura proteica/amminoacidica o steroidea (dove naturalmente i primi sono idrosolubili e i secondi liposolubili)

9 Dove una endopeptidasi taglia la molecola proteica generando due polipeptidi o peptoni mentre una esopeptidasi taglia amminoacidi da una estremità generando molecole amminociaidiche o tuttalpiù dipeptidi

10 Tale ormone venne scoperto per la prima volta a livello polmonare (unica circolazione in serie del nostro organismo).

11 Substrato della maggior parte dei farmaci antiipertensivi che vanno ad inibire la formazione della angiotensina II, (farmaci che terminano in -pril presentano un principio attivo capace di interferire con questo enzima)

istidina), la ANGIOTENSINA I in ANGIOTENSINA II.
La ANGIOTENSINA II è probabilmente l'ormone cellulare più potente presente nel nostro organismo: oltre ad agire su una serie di sistemi del corpo, è inoltre stimolatoria rispetto alla secrezione di aldosterone e di ADH[12].

- ANGIOTENSINA II ottapeptide.
- ADH nonapeptide secreto dal nucleo paraventricolare della neuroipofisi.
- ALDOSTERONE steroide prodotto dalla ghiandola surrenale.

Tutti questi ormoni sono essenziali per il MANTENIMENTO DEL VOLUME CIRCOLANTE EFFETTIVO.

IL CIRCOLO POLMONARE come noto è l'unico circolo in serie del nostro organismo, questo significa che il sangue deve PASSARE OBBLIGATORIAMENTE attreverso di esso; per questo motivo A LIVELLO POLMONARE SI COLLOCANO TUTTI GLI ENZIMI CON CAPACITÀ DI ATTIVAZIONE O DI BLOCCO RISPETTO A FATTORI VASOATTIVI. Oltre alle funzioni respiratorie quindi, per le caratteristiche particolari della posizione e costituzione il circolo polmonare, in molti esseri viventi il POLMONE presenta azioni di natura anche metabolica. Nell'uomo aisce in particolare si altre molecole vasoattive come:

- PROSTAGLANDINE che nonsotatne la loro azione paracrina sono circolanti.
- BRADICHININA che è un potente VASODILATATORE coinvolto in particolare nella vasodilatazione periferica da calore
- SEROTONINA.
- ADRENALINA.

l'ACE trasforma l'angiotensina I in angiotensina II attivando questo potente fattore vasoattivo: tale trasformazione può esser molto pericolosa come molto utile:

- in caso di IPOVOLEMIA l'attivazione è molto utile in quanto va a garantire una corretta risposta del corpo alla situazione di emergenza.
- In caso di NORMOVOLEMIA, al contrario, la attivazione può essere molto pericolosa ed è quasi sempre correlata ad ipertensione.

Nonostante la prima isoforma di ACE individuata sia stata rilevata a livello polmonare, oggi numerose ESOPEPTIDASI DETTE ACE o ACE SIMILI sono state identificate:

- nel RENE.
- nel SNC in varie e diverse regioni:
  - plessi corioirdei.
  - substanzia nigra.
  - ipotalamo.
- nella SURRENALE sia nella componente corticale che in quella midollare.
- nel TRATTO GENITO URINARIO.
- nell'UTERO.
- nell'INTESTINO TENUE in particolare nelle regioni:
  - duodeno.
  - ileo.

Generalmente una persona non ipovolemica non presenta angiotensina I, tuttavia ESSENDO di fatto la sua attivazione CONTROLLATA DAL RENE, in caso di problemi renali è POSSIBILE

12 I tre ormoni sono a tal punto correlati che si parla di sistema RAAAS ovvero sistema renina angiotensina ADH aldosterone.

PRODURRE ANGIOTENSINA ANCHE IN CASO DI NORMOVOLEMIA[13].

GLI ACE INIBITORI

Gli inibitori dell'enzima attivante la angiotensina I in angiotensina II sono fra i farmaci per l'ipertensione in assoluto più utilizzati, questi farmaci possono essere utilizzati:

- Nella prevenzione di malattie cardiovascolari, viene molto utilizzato, con le dovute accortezze, anche in pazienti normotesi soprattutto per il fatto che risulta statisticamente incrementare il livello di guarigione nonostante l'inevitabile effetto ipotensivo.
- Per la prevenzione di deteminati tipi di infarto.
- Come farmaci per l'ipertensione.
- Per disfunzioni del ventricolo sinistro.
- Come terapia per la insufficienza renale nel diabete mellito.

Complessivamente possiamo dire che tali farmaci presentano un effetto OPPOSTO rispetto a quello normalmente generato dalla via RAS.

Effetti collaterali legati a questo tipo di farmaci, molto rari, colpiscono meno dell'1% della popolazione, sono generalmente:

- Ipotensione.
- Tosse, la cui origine nembra legata all'incremento dei livelli di BRADICHININA associati alla azione del farmaco stesso.
- Ipercaliemia, legata ovviamente alla azione delle pompe sodio che importano potassio dalle urine nel tentativo di normalizzare la volemia.
- Mal di testa.
- Giramenti di testa e vertigini.
- Affaticamento e nausea.

Questi farmaci vengono generalmente classificati in tre grandi categorie sulla base della loro natura chimica:

- SULFHYDRYL CONTAINING AGENTS:
  - Captopril.
  - Zofenopril.
- DICARBOXYLATE CONTAINING AGENTS:
  - Enalapril.
  - Ramipril.
  - Quinapril.
  - Perindopril.
  - Lisinopril.
  - Benazepril.
- PHOSPHONATE CONTAINING AGENTS:
  - Fosinopril.

Sembra inoltre che nei latticini siano presenti dei principi attivi che presentano effetto di tipo inibitorio rispetto all'enzima ACE ma la loro efficacia non è stata ancora provata.

13 Un caso tipico è per esempio l'iperreninismo: si tratta di una patologia che porta alla produzione di eccessi di renina. A livello clinico si blocca l'ACE (a livello di attivazione o di ricezione) in quanto risulta difficile e pericoloso bloccare la produzione di renina

IL SISTEMA SIMPATICO sappiamo è legato alla risposta a situazioni di emergenza e si colloca in parte anche nell'IPOTALAMO POSTERIORE dove si trovano anche le componenti LIMBICHE emozionali: uno stressor (agente che genera distress o stress negativo e non eustress o stress positivo) emozionale genera un fattore di distress attivando il sistema IPOTALAMO IPOFISI SURRENE nella produzione di adrenalina, essenziale per la risposta di tipo fight or fly; tuttavia il sistema simpatico, vista la sua azione di natura stimolatoria sia a livello dei vasi sanguiferi sia a livello della componente surrenale, può stimolare anche il sistema RAS generando fenomeni di ipertensione tipici delle persone attive.
Sappiamo inoltre che l'ormone legato ad azioni di stress a lungo termine è il CORTISOLO: si tratta di un ormone prodotto dalla ghaindola surrenale e caratterizzato da una forma chimica steroidea molto simile a quella dell'aldosterone. Tale somiglianza può provocare, in eccessive situazioni di stress con elevata produzione di cortisolo, una associazione tra il recettore dell'aldosterone e il cortisolo in eccesso presente nel circolo: tale associazione presenza, ovviamente, un effetto di tipo sodio ritentivo con conseguente incremento della volemia ed, eventualmente, ipertensione.

Anche il FUMO presenta una duplice azione a livello della pressione sanguigna: presenta infatti una azione diretta sulle strutture dei vasi come vasocostrittore e inoltre, tramite l'azione diretta sul SNC presenta una azione di natura ATTIVATORIA rispetto al sistema RAS.
LA NICOTINA AGISCE SUL SISTEMA NERVOSO in modi diversi:

- stimola i recettori nicotinici della acetilcolina: presenta quindi azione di tipo stimolatorio rispetto a vari sistemi di tipo nervoso:
  - SUBSTANZIA NIGRA risulta quindi positiva rispetto a patologie come l'alzheimer.
  - I RECETTORI ACETILCOLINICI DEL CUORE, può quindi presentare effetto positivo sulla ipertensione arteriosa agendo direttamente sul cuore

  In ogni caso l'eventuale effetto positivo teorico risulta annullato dai numerosissimi effetti negativi del fumo si sigaretta sull'intero organismo.

  La nicotina inoltre presenta accumulata nel sangue a lungo termine un effetto morfina simile; da cioè dipendenza agendo su strutture dopaminergiche; un effetto di questo tipo è riscontrabile in particolare per dosi molto elevate, di 30-40 sigarette al giorno.

L'ANGIOTENSINA II PRESENTA un effetto molto diffuso nel nostro organismo, in particolar ricordiamo che agisce su:

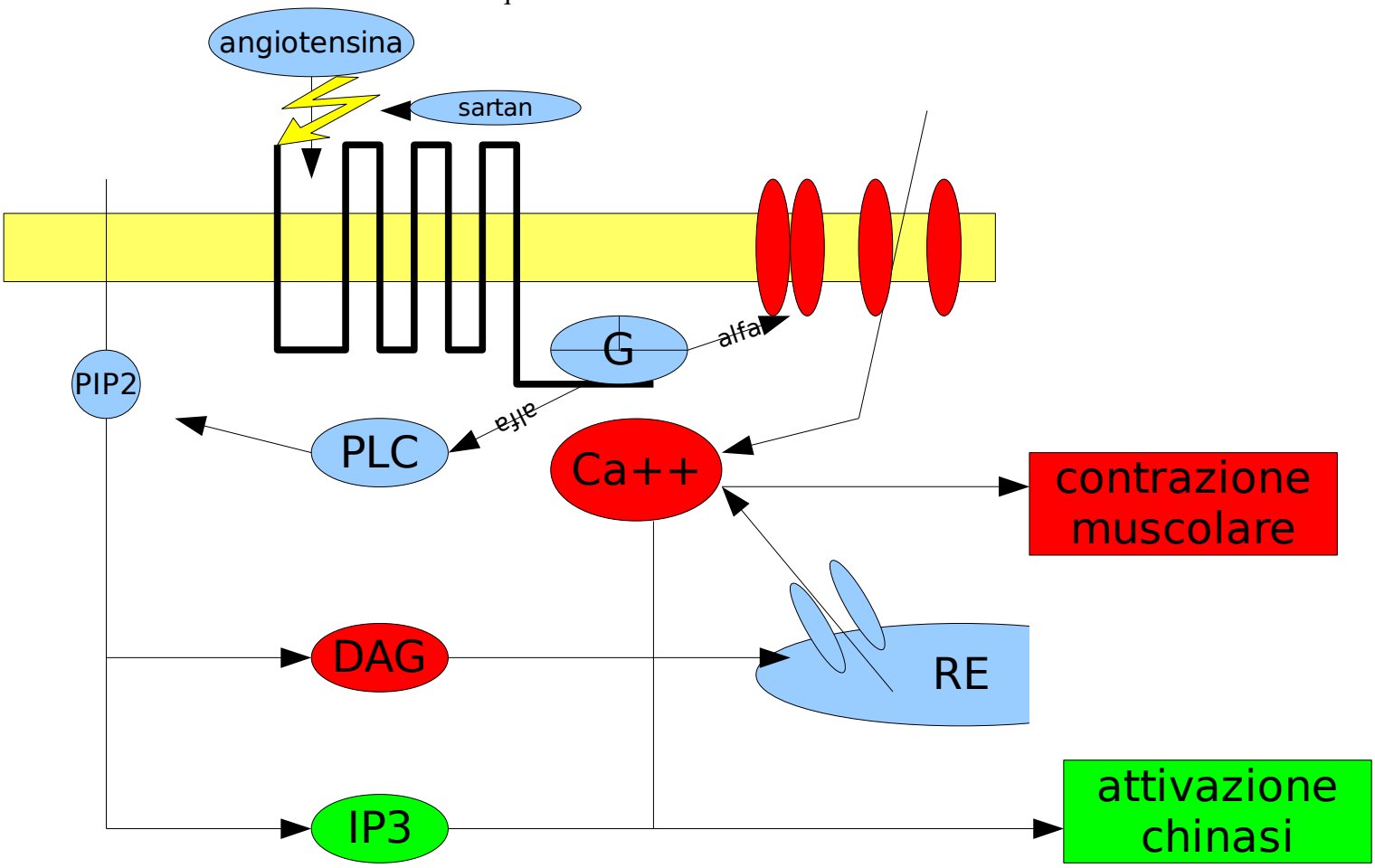
- cervello.
- cuore.
- vasi sanguigni.
- surrene.
- rene.

AZIONE DELLA ANGIOTENSINA II:
Sappiamo esistono VARI TIPI DI RECETTORI PER ANGIOTENSINA, questa associata a diversi recettori presenta, ovviamente, azione differente. In ogni caso si tratta di un recettore a sette segmenti transmembrana[14] accoppiato quindi a G PROTEIN. Come noto la azione della angiotensina è di tipo vasocostrittrice: una simile azione, prese in considerazione le caratteristiche delle cellule e gli elementi presenti, PUÒ AVVENIRE UNICAMENTE PER INGRESSO DELLO IONE CALCIO NELLA CELLULA contrattile e conseguente STIMOLAZIONE DEL SISTEMA CONTRATTILE ACTINA-MIOSINA.
IL RECETTORE AGISCE IN DUE MODI DISTINTI:

14 I farmaci che presentino suffisso -sartan sono inibitori della azione del recettore dell'ANGIOTENSINA; sia i recettori AT1 che AT2 sono bloccati da farmaci dello stesso tipo come VALSARTAN E LOSARTAN.

- **provoca la apertura di canali calcio a livello della membrana** secondo un SISTEMA METABOTROPICO[15] dove il CALCIO SI COMPORTA DA TERZO MESSAGGERO ATTIVANDO:
  - LA CONTRAZIONE MUSCOLARE.
  - PROTEIN CHINASI C che è noto sono capaci di produrre proteine attive, si tratta di una AZIONE PLASTICA RIPARATIVA, tale azione si estrinseca soprattutto a livello cerebrale.
- IL RECETTORE ATTIVATO **va ad attivare il sistema DAG IP3** dove:
  - DAG presenta lo stesso effetto di tipo trofico plastico del calcio.
  - IP3 incrementa la concentrazione di calcio APRENDO I CANALI DEL RETICOLO ENDOPLASMATICO CHE LIBERANO LO IONE CALCIO IVI CONTENUTO.

Il tutto risulta schematizzabile in questo modo:



L'angiotensina presenta quindi una azione di controllo essenziale sulla concentrazione del CALCIO e il CALCIO È UN MESSAGGERO IMPORTANTISSIMO[16].

15 L'effetto metabotropico prevede la attivazione di una G protein che va ad aprire il canale ionico preposto a svolgere l'azione definitiva nella cellula, risulta un sistema ad attivazione più lenta ma ad effetto più duraturo. Al contrario l'effetto ionotropico, diretto al canale senza intermediazioni, risulta più veloce ma meno duraturo.

16 Il calcio è coinvolto nei meccanismi nervosi della memoria per esempio: nell'ippocampo e nel lobo temporale il calcio è essenziale alla trasduzione elettrochimica dei meccanismi del deposito della memoria (lesione area 38 doposito memoria = amnesia retrograda totale) tanto che il sistema di stimolazione mediato dal calcio venne compreso anche grazie allo studio di queste componenti

IL RECETTORE AT1 PER LA ANGIOTENSINA II:
si tratta di un recettore a struttura nota e studiata, costituito di 7 segmenti transmembrana; tale recettore estrinseca la sua azione attivando 5 pathway diverse, in particolare:

1. quello precedentemente visto cioè l'azione metabotropica diretta correlata alla apertura dei canali calcio.
2. il sistema, visto anch'esso precedentemente, e legato alla attivazione della pathway DAG-IP3.
3. Un sistema sfrutta l'attivazione della FOSFATIDIL SERINA a SERINA tramite l'intervento della FOSFOLIPASI D.
4. Un sistema che attiva la SINTESI DI EICOSANOIDI TRAMITE LA ATTIVAZIONE DELLA FOSFATIDIL SERINA ad acido ARACHIDONICO[17].
5. un sistema che agisce su una proteina G che attiva il sistema di produzione del cAMP.

IL RECETTORE AT1 è sicuramente il più importante e diffuso, infatti:

- incrementa la vasocostrizione tramite i sistemi sopracitati.
- attiva l'aldosterone e la vaopressina o ADH: tale attivazione è SINERGICA rispetto alla azione della angiotensina: la vasopressina è vasocostrittrice, l'aldosterone incrementa il riassorbimento di cloro e sodio che INCREMENTA, con l'acqua ad essi associata, IL VOLUME CIRCOLANTE EFFETTIVO cha ALZA LA PRESSIONE SANGUIFERA.
  L'AZIONE COMPLESSIVA È QUINDI SINERGICA:
  - l'angiotensina incrementa la resistenza del vaso = incrementano R.
  - L'aldosterone e ADH incrementano il VCE = incrementano V e quindi Q°.
    Ma essendo valida l'equazione:

$$\boxed{P = Q° * R}$$

    L'ADH o vasopressina o antidiuretico presenta azione fisologica sulla circolazione RENALE non sul resto del corpo[18].
- presenta una azione di incremento del RIASSORBIMENTO RENALE.
- abbassa il FLUSSO SANGUIGNO RENALE: tramite diversi meccanismi quali:
  - l'azione dell'ADH incrementa, come appena visto, la vasocostrizione renale.
  - l'angiotensina agisce anche a livello della componente DELLE ARTERIOLE AFFERENTE ED EFFERENTE diminuendo il flusso in entrata,
- INIBISCE LA PRODUZIONE DI RENINA, si tratta di un meccanismo di FEEDBACK NEGATIVO, essenziale per il controllo della omeostasi dei liquidi, che agisce direttamente sulle cellule juxtaglomerulari delle arteriole afferenti.
- Stimola l'ipertrofia cardiaca: incrementando da un lato la vasocostrizione e dall'altro IL VCE si assiste ad un incremento della tensione arteriosa, se la pressione è eccessiva a livello della aorta il CUORE NON RIESCE A POMPARE IL SANGUE NELLA GRANDE CIRCOLAZIONE: per compensare questo effetto IL CUORE INCREMENTA IL SUO VOLUME implementando in questo modo LA SPINTA CARDIACA.

17 Tale sistema è interessato per esempio anche dalla azione del cortisolo che agendo su enzimi quali la FOSFOLIPASI A2 e la COX inibisce la formazione di prostaglandine (presenta quindi effetto contrario rispetto alla angiotensina).

18 A dose farmacologica, molto più elevata, presenta anche effetto vasocostrittivo diffuso ma a concentrazioni fisiologiche presenta tale effetto unicamente sui vasa recta renali; viene definita in questo modo in quanto venne studiata in primo luogo in senso farmacologico.

Non sempre l'ipertrofia cardiaca è accompagnata da ipertrofia coronarica: fino ai 20 anni di età una ipertrofia delle cellule cardiache è correlata ad una ipertrofia delle coronarie, superata tale soglia, generalmente, l'ipertrofia coronarica non si verifica più. Se consideriamo il fatto che il circolo cardiaco assorbe, a prescindere dalla velocità del sangue in circolo, il 5% della gittata cardiaca, e il fatto che i cardiomiociti richiedono una grande quantità di nutrienti, il rischio è quello di una ischemia coronarica. Nell'iperaldosteronismo, soprattutto dopo una certa età, l'ipertofia data dalla ipertensione non essendo seguita dalla ipertrofia delle coronarie, può portare AD ANGINA PECTORIS, cioè ischemia cardiaca data dalla occlusione parziale del vaso coronarico con conseguente inibizione del flusso all'area in questione.
L'attività sportiva agonistica prima dei 6 anni d'età può essere deleteria in quanto la struttura alveolare e polmonare non è ancora completa e formata e può portare a scompensi anche gravi della attività cardiorespiratoria con la crescita.

- Incrementa la contrattilità cardiaca: si tratta di un fattore legato alla capacità cellulare di utilizzare il calcio, è un concetto di diverso dall'incremento della forza della contrazione; tale capacità viene definita proprietà inotropa muscolare ed è data dall'incremento della CAPACITÀ DI ACCUMULO DEL CALCIO DA PARTE DELLA CELLULA MUSCOLARE e il conseguente INCREMENTO DELLA CAPACITÀ DI USO DELLO STESSO, si tratta di un fattore quindi puramente contrattile.
- proliferazione della muscolatura liscia vasale.
- Incremento della attività NORADRENERGICA PERIFERICA: l'attività noradrenergica si estrinseca in modo diverso a seconda del recettore che la noradrenalina incontra; sui vasi sanguiferi riconosciamo la presenza di due tipi di recettori per la noradrenalina:
  - alfa1 (presente nelle cellule juxtaglomerulari per esempio) con azione VASOCOSTRITTRICE.
  - beta2 che presentano azione opposta rispetto ai precedenti, cioè VASODILATATRICE. Tale azione si estrinseca ovviamente tramite meccanismi di sequestro dello ione calcio intracellulare.

  L'azione è quindi NATURALMENTE DIVERSA A SECONDA DEL RECETTORE CHE LA MOLECOLA INCONTRA: la VASOPRESSIONE si estrinseca soprattutto a livello periferico[19] .
- OSMOREGOLAZIONE CENTRALE: si tratta di un sistema di OSMOCETTORI IPOTALAMICI che si collocano nell'IPOTALAMO ANTERIORE: in tale area la barriera ematoencefalica risulta estremamente ridotta e le cellule in questione ENTRANO IN CONTATTO DIRETTAMENTE CON LA COMPONENTE SANGUIFERA; tale sistema risulta essenziale per la osmoregolazione di tutto l'organismo: se incrementa la concentrazione di sali nella componente plasmatica, tali recettori compiono due azioni:
  - incrementano l'assorbimento di acqua dai distretti periferici.
  - diminuiscono in volume GRAZIE ALL'INCREMENTO DELLA CONCENTRAZIONE DI SALI NELLA COMPONENTE INTERSTIZIALE che PROVOCA LA FUORIUSCITA DI ACQUA DAL RECETTORE STESSO, in questo modo inviano un segnale che stimola la sete.

19 Ricordiamo che il LOCUS CERULEUS è uno dei centri di produzione di NORADRENALINA più significativi e si colloca nel TRONCO ENCEFALICO.

Alimenti troppo salati nella alimentazione dell'infante sono deleteri sia per motivi abitudinari che poi si riperquotono nella vita adulta, sia per il fatto che il bambino necessita, fisiologicamente, della metà del sale di cui necessita l'individuo adulto: UNA DIETA IPERSODICA provoca UNA IPERATTIVITÀ DEGLI OSMOCETTORI talamici CHE GENERANO nell'età adulta una forte STIMOLAZIONE ALLA SETE. Tale tesi risulta avvalorata dai risultati di un esperimento condotto su ratti: il gruppo di ratti trattato con dieta ipersodica presenta, nell'età adulta, uno stimolo della sete decisamente più forte. Ad una analisi più approfondita emerge che su tali ratti la angiotensina II presenta un effetto stimolatorio più consistente: oltre a stimolare recettori nervosi di tipo AT1, come avviene normalmente, stimola anche i recettori di tipo AT2 moltiplicando quindi lo stimolo della sete.

IL RECETTORE AT2: si tratta di recettori coinvolti principalmente in fattori di modellamento e rimodellamento quali rigenerazione delle cellule nervose (quando possibile) e di altro tipo[20], sembra che in linea generale partecipino a processi di rigenerazione cellulare.

- RIMODELLAMENTO DEL VENTRICOLO SINISTRO POST INFARTO: possiamo dire che in seguito a problemi relativi all'infarto le lesioni possono essere tamponate dalla proliferazione cellulare di tipo connettivale.
- APOPTOSI: sappiamo che si tratta di un sistema di suicidio programmato cellulare, può essere causato, per esempio, da iperconcentrazione di calcio, in questo processo sono coinvolti lisosomi e varie altre strutture intracellulari.
- PROLIFERAZIONE CELLULARE in generale.
- SVILUPPO TISSUTALE FETALE.
- DIFFERENZIAZIONE CELLULARE relativa anche alla proliferazione sopracitata.

L'angiotensina III si ottiene per il distacco da parte di una peptidasi, la amminopeptidasi A, DI UNA MOLECOLA DI ASPARTATO a partire dalla angiotensina II. POSSIAMO DIRE CHE L'ANGIOTENSINA III PRESENTA COMUNQUE DELLE CAPACITÀ VASOATTIVE anche se inferiori alla angiotensina II.

I recettori AT1 si possono trovare nel nostro corpo:

- AT1a:
  - polmoni.
  - VSCM cioè vascular smooth muscle cell.
  - Fegato.
  - Cervello.
  - Rene.
  - Cuore.
- AT1b:
  - ipofisi.
  - Ghiandola surrenale in particolare in associazione alla produzione di aldosterone.

I recettori AT2 invece, essendo come sottolineato coinvolti nei sistemi di rimodellamento si trovano i particolare:

- cervello, come precedentemente sottolineato.
- Tessuti fetali.
- Tessuti in proliferazione.

20 La lesione del sistema nervoso libera fattori no go che bloccano la rigenerazione delle cellule nervose, inoltre il sistema nervoso proviene dall'ECTODERMA nella sua totalità eccetto la MICROGLIA che presenta natura differente, prova a riparare lesioni relative

A livello genetico sappiamo che tali proteine vengono prodotte da sequenze del CROMOSOMA 3.
Sistemi recettoriali per la ANGIOTENSINA II si possono trovare:

- a livello di vari organi in contatto con il circolo sanguifero.
- a livello di tessuti stessi.

nel cuore è fondamentale la presenza di tale recettore per garantire l'azione di riparazione post infarto.

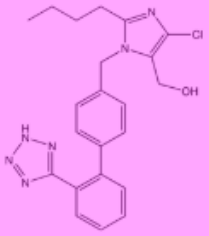
ANTAGONISI PER IL RECETTORE DELLA ANGIOTENSINA II

si tratta di una famiglia di farmaci capace di associarsi al recettore AT1 della angiotensina II inibendone l'azione ipertensiva, sono caratterizzati a livello farmaceutico dal suffisso -SARTAN; vengono utilizzati soprattutto nella cura dell'ipertensione e delle nefropatie legate al diabete.
A livello strutturale possiamo dire che questi recettori a livello chimico sono caratterizzati dalla presenza di gruppi tetrazolici e imidazolici; possiamo dire che complessivamente la loro azione, per l'antagonismo rispetto al legame della angiotensina con il suo recettore AT1 genera principalmente:

- Vasodilatazione in quanto occupa i recettori presenti a livello dei vasi sanguiferi.
- Riduce la secrezione di vasopressina in quanto blocca i recettori AT1 presenti a livello encefalico.
- Riduce la secrezione di aldosterone bloccando i recettori della angiotensina II a livello della ghiandola surrenale.

Naturalmente l'azione complessiva si estrinseca a livello di tutti i recettori AT1 dell'organismo, tuttavia gli effetti più evidenti sono relativi alle azioni sopradescritte.
Rispetto ai farmaci anti ACE questi agonisti presentano il vantaggio di non provocare cali di bradichinina nè, quindi, le tossi ad essi probabilmente correlate, gli effetti collaterali legati alla ipotensione generata dal farmaco risultano in ogni caso presenti (debolezza, giramenti di testa e, nei casi più gravi, ipercaliemia).
I farmaci di questa famiglia presenti in commercio sono numerosi, la scelta su uno dei tanti varia principalmente in base a tre caratteristiche:

	effetto ipotensivo	affinità per i recettori AT1	emivita
valsartan	80mg 30%	20000	6
telmisartan	80mg 40%	3000	24
losartan	100mg 25-40%	1000	Da 6 a 9
irbesartan	150mg 40%	8500	Da 11 a15
olmesartan	20mg 61%	12500	13



lasartan

Naturalmente maggiore è l'affinità per il recettore AT1 maggiore è, genreralmente, l'effetto specifico del farmaco: a fini di trattamento per l'ipertensione generalmente non si è interessati a bloccare il recettore AT2.

L'AGIOTENSINA è un ormone IMPORTANTISSIMO; come noto una diminuzione del VCE è un fatto pericolosissimo, in particolare per il CUORE: sappiamo che il cuore percepisce il volume plasmatico in arrivo (infatti in un cuore sano la gittata carediaca coincide conil sangue venoso in arrivo) e da ad esso una adeguata risposta pulsoria; l'arresto cardiaco risulta quindi in particolare lesivo rispetto al sistema nervoso, non al cuore di per sé stesso: se il flusso carotico viene meno si ha una lipotimia, se il flusso non viene riportato alla normalità, dopo 10 minuti il danno cerebrale dovuto a mancato afflusso di sangue risulta irreversibile. Il problema legato a svenimenti da lipotimia è tanto significativo che si parla di morte da cabina telefonica: il soggetto, colto da attacco cardiaco in una cabina telefonica, non cade a terra e il flusso sanguifero non migliora per la forza di gravità che attira il sangue verso i piedi.

L'angiotensina II presenta una azione molto diffusa a livello del nostro organismo, ricordiamo in particolare:

- SISTEMA A CASCATA che coinvolge tre componenti fondamentali del nostro sistema nervoso:
  - AREA POSTREMA si colloca a livello dell'OBEX, parte inferiore del quarto ventricolo, qui la barriera ematoencefalica risulta meno consistente, e da qui comunica con IL NUCLEO PARAVENTRICOLARE che sappiamo presenta capacità secretiva rispetto ad ormoni quali:
    - ADH è sempre presente nel circolo, in particolare possiamo dire che garantisce che l'urina non sia troppo concentrata (naturalmente è presente in concentrazioni nell'ordine di pg).
    - OSSITOCINA; si tratta di un ormone fondamentale, al contrario di quasi tutti gli altri ormoni del nostro organismo viene secreto in maniera FASICA con concentrazioni minime ma molto importanti; presenta effetti:
      - sull'apparato genitale femminile sia nel rapporto sessuale sia nel parto sia rispetto alla ghiandola mammaria.
      - sembra che a livello maschile sia legata ai meccanismi della erezione.

    A tale sistema fa ovviamente capo la stimolazione della lattazione: con la lattazione la madre perde anche un litro e mezzo due di liquidi corporei al giorno, per questo motivo durante l'allattamento il sistema RAS risulta fortemente stimolato.

    Da questa regione lo stimolo passa quindi al
  - BRAINSTEM o TRONCO ENCEFALICO, formato da tronco bulbo e ponte, viene stimolato direttamente dalla AREA POSTREMA; possiamo dire che in tale area si collocano I CENTRI DI CONTROLLO CARDIOVASCOLARE (in caso di lesione grave si assiste quindi a morte immediata) naturalmente tali centri sono correlati sia al sitema CUORE che al sistema VASCOLARE[21].
  - MIDOLLO SPINALE dove si portano in ultima istanza tutte le stimolazioni sopradescritte, possiamo dire che tale sistema porta ad un aumento della SECREZIONE DI ACETILCOLINA che è il neurotrasmettitore:
    - nelle sinapsi pregangliari del sistema nervoso autonomo.
    - Nelle sinapsi postgangnliari del sistema nervoso autonomo parasimpatico.

    Tale incremento della secrezione porta alla stimolazione del sistema SIMPATICO; UN TALE EFFETTO STIMOLATORIO si ESTRINSECA tramite incremento intrasinaptico della concentrazione di calcio.
- SULL'APPARATO CARDIOVASCOLARE in particolare tramite questa via la angiotensina II STIMOLA IL SISTEMA SIMPATICO con conseguente SECREZIONE DI NORADRENALINA che va:
  - a stimolare il miocardio tramite RECETTORE BETA 1 che incrementa la contrattilità cardiaca tramite l'incremento dell'ingresso del calcio nei cardiomiociti. L'EFFETTO, a livello metabolico, È METABOTROPICO (neuromodulatorio)[22].
  - a stimolare il vaso tramite i recettori ALFA 1 provocando vasocostrizione: il recettore

21 l'emozione associata ad una stimolazione del battito cardiaco segue la medesima via di attivazione.

22 digoxin e lagoxin stimolano tale recettore

alfa 1 con la sua azione provoca inoltre l'innesco di altri effettori. La noradrenalina è l'ultimo anello di un processo che parte dalla TIROSINA, la ANGIOTENSINA II va semplicemente ad attivare questo sistema e a potenziarne la sinapsi:
    - stimola la secrezione di noradrenalina andando ad incrementare il livello di concentrazione di calcio intrasinaptico.
    - blocca il reuptake così da INCREMENTARE LA CONCENTRAZIONE DI NEUROMODULATORE IN ARRIVO ALLA COMPONENTE POSTSINAPTICA[23].
- SURRENALE[24] dove in generale si collocano i centri di liberazione di ormoni quali:
    - aldosterone per l'equilibrio idrico salino.
    - cortisolo che controlla il metabolismo lipidico e glucidico.
    - noradrenalina (neuromodulatore).
    - adrenalina (ormone).

    In particolare L'ANGIOTENSINA II stimola:
        - secrezione di <u>aldosterone</u> per AZIONE DIRETTA.
        - secrezione di <u>adrenalina e noradrenalina</u> TRAMITE IL SISTEMA NERVOSO ORTOSIMPATICO.

COMPLESSIVAMENTE quindi possiamo dire che l'angiotensina II presenta:
- EFFETTO SULLE ARTERIOLE, di natura muscolare, a livello delle quali provoca una forte vasocostrizione.
- ZONA GLOMERULARE DELLA SURRENALE che si occupa della produzione dell'aldosterone.
- RENE dove presenta azioni importantissime:
    - inbisce la secrezione di renina di modo da controllare tutto il sistema mantenendolo in omeostasi.
    - incrementa il riassorbimento di sodio così da aumentare il VCE, attivando inoltre il sistema dell'aldosterone è molto sodio ritentivo.

      Tale effetto si estrinseca con il meccanismo delle pompe, che garantiscono:
        - incremento del riassorbimento del sodio.
        - conservazione della polarizzazione della cellula infatti il SODIO ENTRA, ma ESCE POTASSIO presente in abbondanza nella cellula.

          Tale sistema può essere molto pericoloso per il meccanismo di trasduzione del segnale che richiede, come noto, la presenza di una concentrazione controllata di potassio nella cellula, in caso di IPOCALIEMIA infatti il sistema dell'aldosterone sostituisce al potassio dei PROTONI, IN QUESTO MODO:
            - ALZA IL PH DELLE URINE.
            - MANTIENE IL LIVELLO IONICO normale.

          L'ACIDIFICAZIONE DELLE URINE provoca però una situazione che viene definita **alcalosi metabolica con urine acide** infatti IL PROTONE espulso con le

23 In generale le AMMINE BIOGENE, cioè serotonina, dopamina, adrenalina e noradrenalina, sono composti che originano da AMMIOACIDI: si tratta di NEUROMEDIATORI eccetto la adrenalina.

24 Si tratta di una ghiandola senza la quale la vita è impossibile, le ghiandole surrenali sono ghiandole esseniali per la vita in quanto sono alla base del controllo salino idrico (natriemia caliemia e, attraverso il cortisolo, del metabolismo in molti sensi)

urine VIENE RICAVATO DALLA COMBINAZIONE DI ANIDRIDE CARBONICA E DI ACQUA da parte della anidrasi carbonica CON CONSEGUENTE PRODUZIONE DI HCO3- PLASMATICO E, quindi, ALCALOSI.

INOLTRE è importante sottolinare il fatto che nel complesso del nefrone il sistema di riassorbimento del sodio è:

- in situazioni normali di tipo SODIUM POTASSIUM EXCHANGER.
- In caso di ipocaliemia SODIUM PROTON EXCHANGER.

In caso di ipovolemia si innesca un sistema di questo tipo:

- La mancanza di OSSIGENAZIONE genera ACIDOSI PERIFERICA dovuta al sistema di produzione di energia anerobico (acido lattico); tale sistema:
  - SI INSTAURA IN CASO DI ABBASSATO del VCE cui conseguono ovviamente mancato apporto di ossigeno e nutrienti a livello periferico.
  - PORTA ad un incremento della VASODILATAZIONE con conseguente ulteriore diminuzione della PRESSIONE ARTERIOSA.
  - RENDE GLI ERITROCITI ancora più RIGIDI.

Tale ciclo viene definito IL CICLO DELLA MORTE: i due sistemi di produzione di acido e di vasodilatazione si STIMOLANO A VICENDA diminuendo sempre di più IL VOLUME CIRCOLANTE PLASMATICO e incrementando LA ACIDOSI.

In caso di mancanza di VCE si assiste a mancanza di sodio (mancata filtrazione renale) nel filtrato renale cui consegue attivazione del sistema renina angiotensina con conseguente produzione di ANGIOTENSINA: si attiva il meccanismo di riassorbimento del sodio tramite SODUIUM PROTON EXCHANGER che, come abbiamo appena visto, stimola la ALCALOSI METABOLICA. Il sistema RAS quindi presente una duplice azione protettiva:

- Incrementa il VCE.
- Contrasta tramite una ALCALOSI METABOLICA la ACIDOSI METABOLICA PERIFERICA riportando il sistema corpo all'equilibrio.

  - Effetto di VASCOSTRIZIONE in particolare della arteriola EFFERENTE: agisce tramite le PROSTAGLANDINE, (l'ADH costringe entrambi i sistemi arteriolari alla contrazione) si tratta di nuovo del sistema di **feedback GLOMERULOTUBULARE che consente al tubulo di rispondere in modo diverso al comportamento del glomerulo stesso tramite la contrazione della arteriola efferente:** a seconda dello stato di contrazione delle arteriole efferenti il filtrato sarà diverso e la conentrazione della preurina stessa sarà diversa.
  - stimola la secrezione di prostaglandine.
  - presenta effetti sulla gravidanza in particolare rispetto al FETO tramite la PLACENTA: i DUE SISTEMI DI VCE FETALE E MATERNO SONO IN CONTATTO.
- CERVELLO:
  - stimola la sete e il rilascio di vasopressina tramite il sistema di recettori rispettivamente AT1 e AT2, questi ultimi in particolare possono essere stimolati da una dieta ipersodica.
- SISTEMA SIMPATICO come abbiamo visto l'angiotensina agisce sul sistema simpatico in numerose diverse vie.
- CUORE tramite il recettore BETA1 incrementa la contrattibilità e la trofia cellulare atriale.

SINTESI DELLA RENINA:

La sintesi di tale fattore avviene in forma di PREPRORENINA (composta di 140aa) che viene

quindi trasformata, tramite l'azione di enzimi intracellulari in PRORENINA che genera infine, prima della secrezione attiva, la RENINA(43aa).
I PROTOGRANULI: una volta sintetizzata la renina viene chelata all'interno di un granulo, la renina è un ormone, ma è soprattutto un enzima PROTEOLITICO che potrebbe essere pericoloso per l'integrità cellulare, proprio per questo possiamo riconoscere due distinte possibilità:

- GRANULO INTERO la renina secreta è attiva.
- GRANULO ROTTO o a contenuto IN CONTATTO CON IL CITOSOL, la renina risulta inattiva e può essere comunque secreta.

A livello strutturale quindi per il meccanismo di attivazione e inattivazione della ANGIOTENSINA II assistiamo ad una sequenza di azione di questo tipo:

- RENINA: rompe un legame tra leucina e valina formando ANGIOTENSINA I dall'ANGIOTENSINOGENO.
- ACE: rompe un legame fra fenilalanina e istidina formando la ANGIOTENSINA II.
- AMMINOPEPTIDASI A elimina una molecola di asparagina e forma la ANGIONTESINA III, forma ancora attiva.
- la ANGIOTENSINASI infine demolisce la molecola in elementi peptidici inattivi.

È importante sottolineare il fatto che è possibile in alternativa passare dalla ANGIOTENSINA I alla ANGIOTENSINA III invertendo l'ordine di azione dei due enzimi ACE e AMMINOPEPTIDASI A. Altro aspetto interessante si registra nella presenza di altre due forme di angiotensina non attive: l'angiotensina IV (3-8, quindi un esapeptide) e l'angiotensina (1-7, quindi un eptapeptide).
Tutti gli GLI ORMONI presentano una emivita: si tratta del tempo necessario al dimezzamento della concentrazione ematica dell'ormone stesso, anche l'angiotensina, ovviamente, ha un tempo di emivita specifico legato alla azione di diversi enzimi:

- amminopeptidasi A che forma l'angiotensina III.
- angiotensinasi che DEGRADA completamente la molecola.

L'EMIVITA: nell'ambiente circolante si collocano peptidasi che possono eliminare gli ORMONI o renderli INATTIVI; il diverso tempo di inattivazione (da 2 a 20 minuti generalmente) di un ormone è legato alla diversa attività dell'ormone: un ormone ha un dato tempo per raggiungere il suo bersaglio ed eseguire la sua azione:

- OSSITOCINA presenta una secrezione di tipo FASICO.
- Quasi tutti gli ALTRI ORMONI presentano livelli di concentrazione TONICI.

Tale concetto presenta forti implicazioni farmacologiche: IL FARMACO È UN LIGANDO e di conseguenza è necessario conoscerne la sua EMIVITA rispetto ai suoi metodi di assorbimento e di eliminazione. Scadenze specifiche per le dosi farmaceutiche sono essenziali in quanto se il farmaco non viene assunto una sola volta la dose DIMINUISCE IN MODO MOLTO CONSISTENTE, per questo motivo sono estremamente importanti sia il DOSAGGIO sia la POSOLOGIA del farmaco.
A questo fenomeno sono spesso legati problemi di natura endocrina: problemi relativi agli enzimi di degradazione di un ormone possono portare a squilibri di concentrazione dello stesso; il basso livello di concentrazione ematica di un ormone può essere infatti legato:

- Ad una mancanza di produzione.
- Ad una eccessiva velocità di smaltimento.

IL TURNOVER DELLA RENINA: nella cellula juxtaglomerulare, che sappiamo è una cellula muscolare liscia specializzata, si individuano tre modalità di stimolazione alla secrezione di renina:

- <u>macula densa</u> che tramite l'intermediazione del MESANGIO EXTRAGLOMERULARE:
  - ATTIVA IL SISTEMA DEI RECETTORI BETA 1 della adrenalina con conseguente

stimolazione della produzione di cAMP.
    - ATTIVA L'INGRESSO DI CALCIO con tutte le conseguenze ad esso legate; in particolare ricordiamo due situazioni possibili distinte:
        - scarsità di sodio:
            - arriva una scarsa quantità di sodio della macula densa.
            - La macula densa trasmette al mesangio una scarsa quantità di CALCIO.
            - L'incremento minimo di calcio porta ad una DECISA stimolazione DELLA CELLULA juxtaglomerulare stimolando la PRODUZIONE DI RENINA E LA SUA SECREZIONE.
        - normovolemia:
            - alla macula densa arriva una quantità di sodio normale, questa invia una quantità di CALCIO NORMALE al mesangio.
            - Il livello normale di calcio in ARRIVO ALLA CELLULA provoca un stimolazione diretta ad implementare lo STORAGE (stesso meccanismo innescato dall'IP3).
- Recettori beta 1 della noradrenalina[25] la cui attivazione provoca:
    - ATTIVAZIONE SISTEMA cAMP associato a protein chinasi A e conseguente PRODUZIONE DI RENINA.
    - SECREZIONE DEI GRANULI DI RENINA stessi.

  QUESTO SISTEMA si ATTIVA IN caso di IPOVOLEMIA e provoca produzione e secrezione simultanee.
- legge di LaPlace applicata alla componente della arteriola: se diminuisce la pressione arteriolare si attiva il sistema di secrezione della renina.

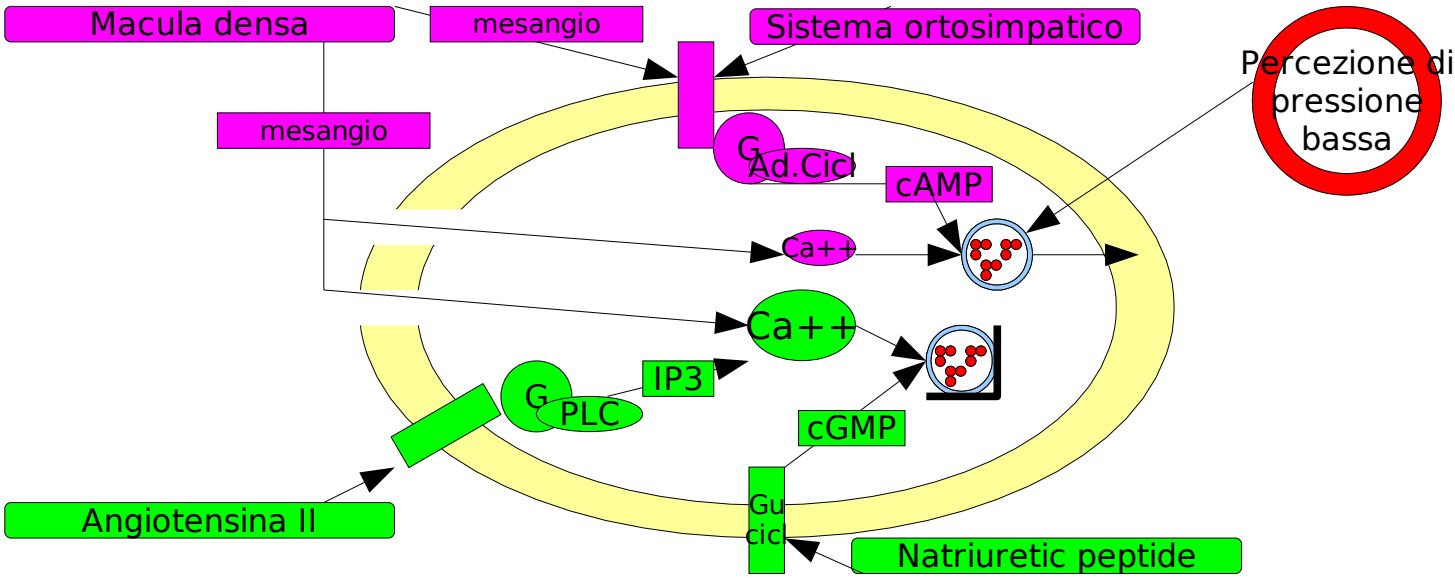
esistono tuttavia altri due cicli di controllo siginficativi in senso negativo:

- RECETTORE PER LA ANGIOTENSINAII coinvolto nel meccanismo di FEEDBACK della angiotensina II, questo sistema funziona tramite la via:
    - fosfolipasi C.
    - IP3.
    - incremento di calcio e conseguente INIZIO STORAGE vescicolare.

  In caso di eccesso di reninemia il livello di angiotensina attiva risulta elevato, tuttavia l'angiotensina stessa va a bloccare il sistema di secrezione della renina in un efficacissimo sistema di FEEDBACK negativo.
- ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE: anche questo peptide presenta azione rispetto al meccanismo di secrezione della renina (si tratta di un polipeptide di 28aa), si tratta di un ormone che viene prodotto a livello ATRIALE ed ha come effetto quello di DIMINUIRE LA NATRIEMIA (e quindi la volemia) (natiuretico = natium + diuresi); si tratta, quindi, di un sistema OPPOSTO AL SISTEMA RAAAS e in particolare opposto alla azione dell'aldosterone (tale azione si svolge in sinergia con il BNP brain natriuretic peptide). L'azione di tale peptide si svolge in questo modo:
    - attivazione della GUANILATO CICLASI.
    - incremento del cGMP.

25 Tale recettore viene attivato anche da prostaglandine dette AUTOCOIDI autonomamente prodotte in seguito ad infiammazioni come una glomerulonefrite con conseguete stimolazione del sistema RAS

- stimolazione della STORAGE di RENINA.



QUINDI:

- in caso di NORMOVOLEMIA viene stimolato lo storage.
- In caso di IPOVOLEMIA viene stimolata la production concomintante alla secrezione continua.

la cellula è quindi SEMPRE PIENA DI GRANULI, a prescindere dallo stato corporeo.
A questo punto possiamo dire che I 5 PILASTRI DI CONTROLLO DELLA VCE sono:

- aldosterone.
- angiotensina.
- ADH.
- ANP.
- BNP.

dove i primi tre stimolano l'incremento del VCE gli altri due la diminuzione dello stesso.
SECREZIONE DI RENINA porta ovviamente alla attivazione del sistema angiotensina II che porta:

- incremento della vasocostrizione.
- incremento della ritenzione idrica.
- EFFETTO SULLA SURRENALE:
  - produzione di aldosterone SODIO RITENTIVO tramite il già citato sistema DI SCAMBIO con il POTASSIO che ESCE: se venisse richiamato solo il sodio, il tubulo verrebbe reso più negativo sottraendo quindi alla urina del dotto cariche positive; IN QUESTO MODO SI RENDEREBBE MOLTO PIÙ FACILE IL FILTRAGGIO DELLO IONE H+ NELLA PREURINA CON CONSEGUENTE ALCALOSI legata alla AZIONE DELLA ANIDRASI CARBONICA (come precedentemente sottolineato); quindi L'ALDOSTERONE presenta azione:
    - SODIO RITENTIVA tramite una rapida sintesi di canali sodio.
    - POTASSIO SECRETIVA tramite la sintesi meno rapida di canali potassio.

    Un tale COMPORTAMENTO da parte dell'ormone è legato alla sua natura lipidica che

gli consente un ingresso diirettamente nel NUCLEO[26]; si tratta di un ormone essenziale per il controllo del livello ionico.

- Inoltre tale sistema stimola:
  - ASSE IPOTALAMO IPOFISI SURRENE importante per la risposta allo stress tramite il sistema limbico che ha come punto nodale l'ipotalamo che SECERNE CRF (corticotropin releasing factor) che agisce SULLE CELLULE DELLA IPOFISI ANTERIORE CHE SECERNE a sua volta ACTH che AGISCE SULLA SURRENALE (tale via viene attivata in soggetti stressati ma anche iperemotivi e in generale per tutto quello che ha a che fare con il SISTEMA LIMBICO).
  - IPERCALIEMIA: se il valore di caliemia arriva a 5-7 meq presenta una azione stimolatoria rispetto alla secrezione di aldosterone che, come noto, elimina il potassio, ma INCREMENTA IL SODIO. Appare quindi chiaro che gli sbilanci salini sono in equilibrio:
    - una IPERCALIEMIA PERICOLOSISSIMA produce in risposta per la azione dell'aldosterone una IPERNATRIEMIA al lungo termine.
    - Al contrario una IPERNATRIEMIA, meno pericolosa ma comunque dannosa, produce per la azione dell'aldosterone una IPERCALIEMIA.

    Si tratta di due LINEE PARALLELE che procedono spinte una dall'altra; inoltre ricordiamo che una ipocaliemia provoca alcalosi mentre una ipercaliemia provoca acidosi, quindi gli squilibri salini assumono un carattere ancora più pericoloso proprio perchè arrivano ad interessare anche gli equilibri acido-base.
  - Un decremento di VCE stimola al secrezione di aldosterone come ovvio.
  - PAN ormone natriuretico PRESENTA OVVIAMENTE EFFETTO OPPOSTO ESSENDO SODIO ESCRETIVO.

Possiamo dire che complessivamente un incremento della concentrazione di angiotensina stimola:

1. secrezione di aldosterone cui conseguono:
   - incremento assorbimento NaCl.
     - incremento ECF, cioè extracellular fluid (che significa cellulare e plasmatico) che comprende ovviamente anche il VCE e CHE:
       - aumenta la pressione arteriosa TRAMITE un incremento di Q°
2. vasocostrizione delle arteriole (non arterie ovviamente che sono elastiche non muscolari e sono passive a livello di azione, le arteriole sono vasomotili) PERIFERICHE più superficiali che genera:
   - incremento della resistenza periferica TOTALE, infatti R è inversamente proporzionale alla quarta potenza del raggio.
     - INCREMENTO DELLA PRESSIONE SISTEMICA tramite appunto l'incremento di R[27].

complessivamente quindi essendo: $P = Q° * R$

26 L'iperaldosteronismo, scatenando il riassorbimento del sodio, porta il pazienete alla ipertensione nonostante egli sia NORMOVOLEMICO, ma in parallelo a questa, sviluppa anche una IPOCALIEMIA, ma l'ipocaliemia si associa ad alcalosi, per i meccanismi sopradescritti, ad alcalosi

27 L'incremento della resistenza periferica porta ad un incremento del carico venoso a valle e quindi INCREMENTA IL RITORNO VENOSO e per la legge di Starling stimola la contrazione del cuore.

si assiste ad un diffuso INCREMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA SISTEMICA CON CONSEGUENTE OVVIA DIMINUZIONE DELLA SECREZIONE DI RENINA, azione tralaltro svolta direttamente dalla angiotensina II stessa[28].

I fattori sopradescritti vanno ad influire sulle cellule dell'apparato juxtaglomerulare tramite:

- INCREMENTO DELLA PERFUSIONE RENALE che agisce sulle cellule juxtaglomrulari.
- INCREMENTO DI GRF e DI RIASSORBIMENTO DEL CLORURO DI SODIO viene percepito da parte della MACULA DENSA.
- RIFLESSO VASOMOTORE PERIFERICO che inbisce l'ATTIVITÀ SIMPATICA DEI VASI.

Il tutto CONVERGE quindi IN UNA DIMINUZIONE DELLA PRODUZIONE DI RENINA: IL DIFFUSO INCREMENTO DELLA PRESSIONE provoca un COMPLESSIVO DECREMENTO DELLA NECESSITÀ DI PRODUZIONE DELLA RENINA STESSA.

IL 40% DELL'ACQUA TOTALE DISPONIBILE A LIVELLO RENALE SI COLLOCA NELLO SCOMPARTO INTRACELLULARE, in caso di IPOVOLEMIA anche questo scompartimento può essere utilizzato:

- incremento della concentrazione salina nello scomparto extracellulare.
- Tale incremento provoca perdita di acqua intracellulare che provoca un aumento del VOLUME LIQUIDO EXTRACELLULARE[29].

Tale azione si svolge unicamente a livello RENALE e non interessa altri distretti cellulari.

inoltre la ANGIOTENSINA, portando a vasocostrizione delle arteriole periferiche, e quindi dell'INCREMENTO DI R NEI VASA RECTA, porta ad un DECREMENTO DELLA IRRORAZIONE MIDOLLARE con conseguetne INCREMENTO DI FATTORE DI RIASSORBIMENTO DEL SODIO: arriva meno sangue al glomerulo e la filtrazione è inferiore di conseguenza viene stimolato il riassorbimento della componente sodica facoltativa.

L'ANGIOTENSINA presenta un effetto vasocostrittore sulla arteriola EFFERENTE; a prima vista potrebbe sembrare una azione dannosa infatti la contrazione a valle del glomerulo sembrerebbe stimolare la FILTRAZIONE incrementando quindi la quantità di liquido filtrato incrementando quindi la ipovolemia. L'ANGIOTENSINA II SEMBRA QUINDI INCREMENTARE IL LIVELLO DI FILTRAZIONE, tuttavia bisogna ricordare che LA ARTERIOLE EFFERENTE DA ORIGINE AI CAPILLARI PERITUBULARI CHE SI OCCUPANO IN PARTICOLARE DEL RIASSORBIMENTO PROSSIMALE OBBLIGATORIO che avviene a livello dei segmenti del tubulo prossimale S1, S2, S3, di natura isoosmotica: qundi costringendo la arteriola efferente, si incrementa il filtrato, ma il filtrato sappiamo è sempre il risultato di un bilancio tra la pressione idraulica e oncotica, quindi incrementando la contrazione nel complesso ottengo un effetto di questo tipo:

- decremento la pressione dei capillari peritubulari.
- incremento la pressione oncotica a livello dei capillari peritubulari stessi PERCHÈ, avendo incrementato la filtrazione, LA CONCENTRAZIONE PROTEICA nel vaso È MAGGIORE

28 Una terapia per l'ipertensione che preveda una corsa leggera ed esercizio fisico comporat ovviamente un incremento frequenza cardiaca ma allo stesso tempo una consistente vasodilatazione diffusa soprattutto periferica, che provoca una diminuzione di R (quindi ESERCIZIO FISICO = ECF up e R down)

29 Il meccanismo è identico a quelllo utilizzato dagli osmocettori encefalici per la percezione della ipovolemia che scatena la sete.

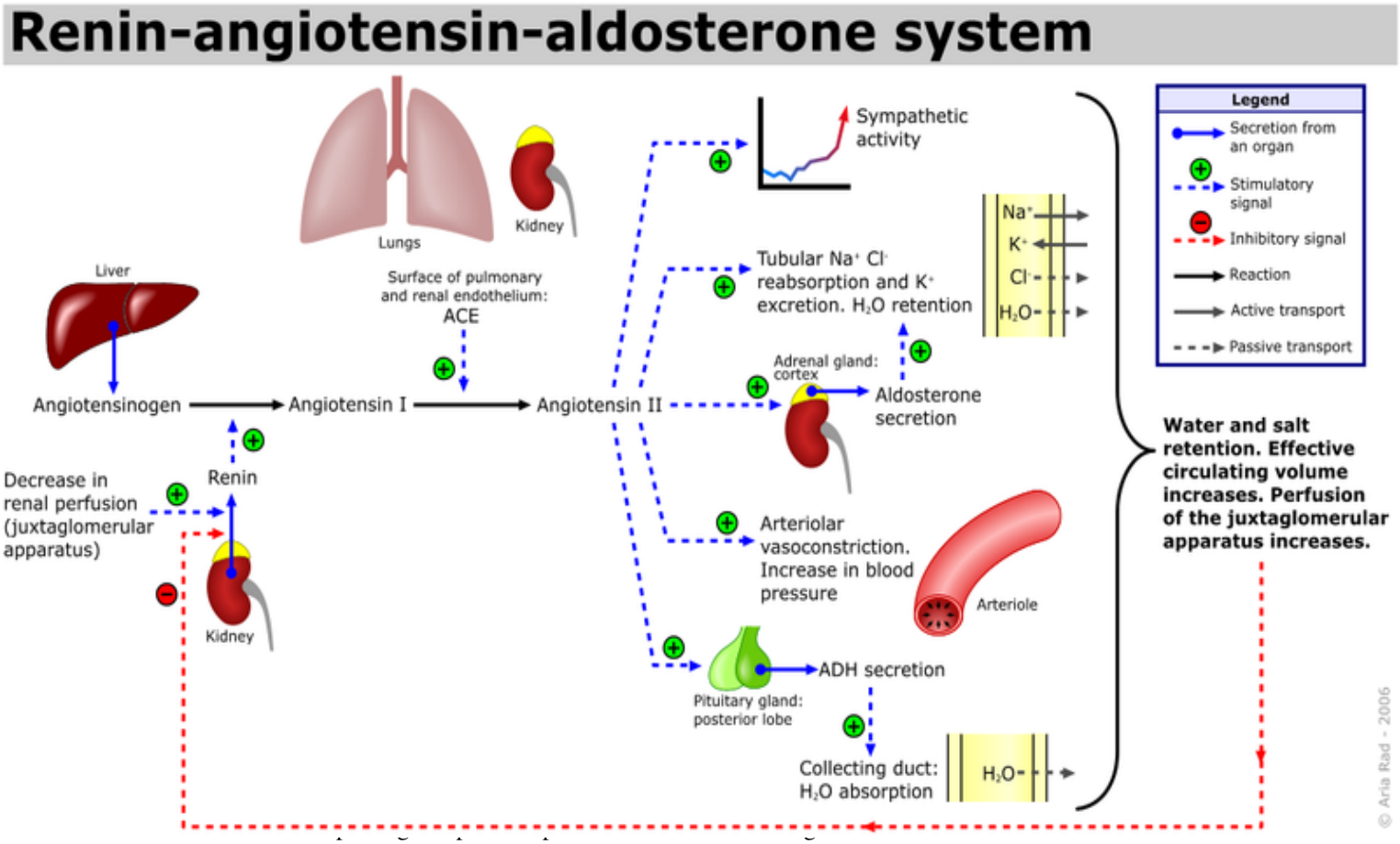
e attira, di conseguenza, una maggiore quantità di liquidi.

Complessivamente QUINDI IL RIASSORBIMENTO AUMENTA E IN MODO CONSIDEREVOLE, tale azione è dovuta al fatto che il paziente in shock ipovolemico ha bisogno di:

- FILTRARE I RESIDUI DEL CATABOLISMO DI UN ORGANISMO CHE SOFFRE che sappiamo possono essere molto pericolosi, questo avviene grazie all'incremento della filtrazione.
- RIASSORBIRE IL MASSIMO LIVELLO DI ACQUA, questo avviene grazie all'incremento del riassorbimento generato dalla presenza di un deciso incremento della pressione osmotica di riassorbimento a livello dei capillari peritubulari.

al contrario una dilatazione della arteriola efferente porta ad un incremento del volume delle urine in quanto c'è sì meno pressione di filtrazione, MA UN MOLTO MINORE RIASSORBIMENTO. per questo motivo[30].

Capiamo quindi quale sia l'importanza della ARTERIOLA EFFERENTE CHE SI COLLOCA A CAVALLO DEI DUE SISTEMI CAPILLARI e può in questo modo ESERCITARE UN CONTROLLO ESTREMAMENTE IMPORTANTE A LIVELLO DI TUTTO IL SISTEMA DI FILTRAZIONE.



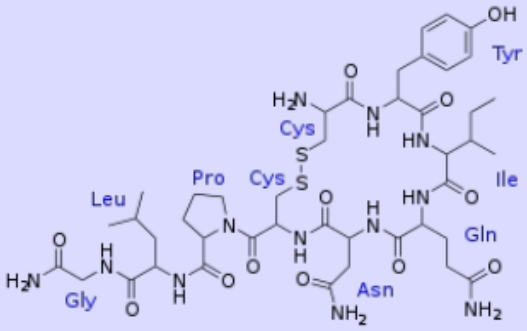
solitamente somministra ACE inibitori di modo da rendere, tramite la non contrazione della arteriola efferente, la filtrazione minore, RIDUCENDO IL GFR. I FARMACI BETA 2 BLOCCANTI sono farmaci che bloccano l'effetto vasodilatatore dei reccettori beta 2 della noradrenalina provocando quindi VASOCOSTRIZIONE: con la somministrazione di tali farmaci si incrementerebbe la proteinuria in quanto l'effetto di vasodilatazione sarebbe inibito e quindi la filtrazione incrementata.

L'OSSITOCINA

L'ossitocina è un ormone principalmente presente a livello dell'organismo femminile e noto per il suo effetto stimolatorio rispetto al parto e all'allattamento; tuttavia, da recenti studi, sembra presenti una funzione sociale, e non solo, molto significativa. Sappiamo inoltre che agisce come neurotrasmettitore a livello del sistema nervoso centrale.

Per quanto riguarda il processo di produzione e di accumulo, questo è carico dei due nuclei SOPRAOTTICO e PARAVENTRICOLARE che si collocano a livello ipotalamico, da qui tramite i prolungamenti assonici di questi stessi neuroni:

- il secreto viene portato a livello della NEUROIPOFISI.
- il secreto viene proiettato in altre parti del sistema nervoso in particolare a livello encefalico ma anche a livello spinale.



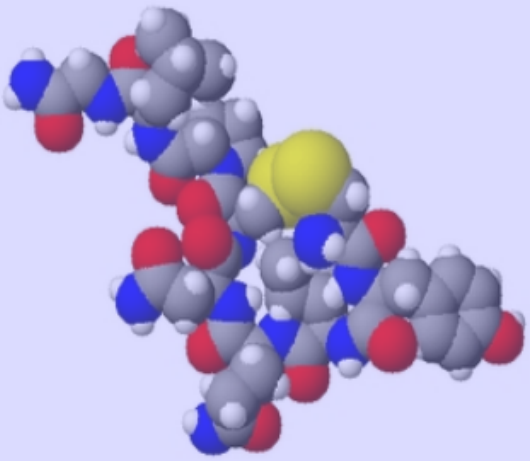
L'ossitocina è inoltre secreta dal CORPO LUTEO e sembra sia coinvolta in fenomeni di regressione del corpo luteo stesso.

A livello strutturale ricordiamo che si tratta di UN NONAPEPTIDE caratterizzato dalla presenza di un ponte solfuro interno, possiamo dire che presenta un struttura estremamente simile all'ADH (vasopressina) dal quale differisce per due soli amminoacidi.

L'azione di questo composto, come sottolineato, si estrinseca sia in senso ormonale sia in senso di neurotrasmettitore, in entrambi i casi AGISCE TRAMITE UNA INTERAZIONE ESTREMAMENTE SPECIFICA CON UN RECETTORE ACCOPPIATO A G PROTEIN (che sappiamo richiede, per essere attivato, colesterolo e magnesio); in particolare distinguiamo quindi:

AZIONE ORMONALE:

- NEL RIFLESSO DELL'ALLATTAMENTO: l'ossitocina agisce a livello della ghiandola mammaria stimolando la secrezione di latte nel dotto galattoforo, da qui questo può essere facilmente fatto uscire tramite la azione di suzione del bambino; ma la suzione del capezzolo, stimolando la cute, stimola dei nervi spinali che portano lo stimolo fino a livello IPOTALAMICO dove viene prodotta e secreta altra ossitocina. La secrezione presenta quindi ANDAMENTO FASICO.
- STIMOLA LE CONTRAZIONI UTERINE durante il parto, in particolare è molto utile nell'incremento della dilatazione vaginale essenziale alla fuoriuscita del feto. Studi condotti su topi nockout, mancanti del recettore per la ossitocina, mostrano come, almeno per i topi, la mancanza di ossitocina non influisca sulle possibilità riproduttive.



- il ruolo della ossitocina nel rapporto sessuale è tuttora poco chiaro, diversi studi hanno registrato un incremento della concentrazione plasmatica di ossitocina dopo l'orgasmo, tuttavia, vista la non rilevanza statistica di questa osservazione rispetto al campione, tale incremento è stato associato alla natura contrattile degli organi sessuali.
- a livello renale possiamo dire che tale ormone presenta una azione controversa: essendo estremamente simile alla VASOPRESSINA presenta una lieve azione antidiuretica, tuttavia possiamo dire che si è osservato per l'ossitocina un effetto di tipo NATRIURETICO.
- sembra che in alcune situazioni tale ormone presenti azione inibitoria rispetto alla attivazione dell'asse ipotalamo ipofisi surrene in particolare inibendo la secrezione ipofisaria di ACTH.

AZIONE COME NEUROTRASMETTITORE: come neurotrasmettitore l'ossitocina presenta effetti diversi, sappiamo ovviamente che, una volta secreta nel plasma, non può oltrepassare la barriera ematoencefalica, di conseguenza l'ossitocina presente a livello cerebrale è quella secreta dagli appositi neuroni che dall'ipotalamo si portano a tutto l'encefalo e al midollo spinale. Possiamo dire che come neurotrasmettitore:

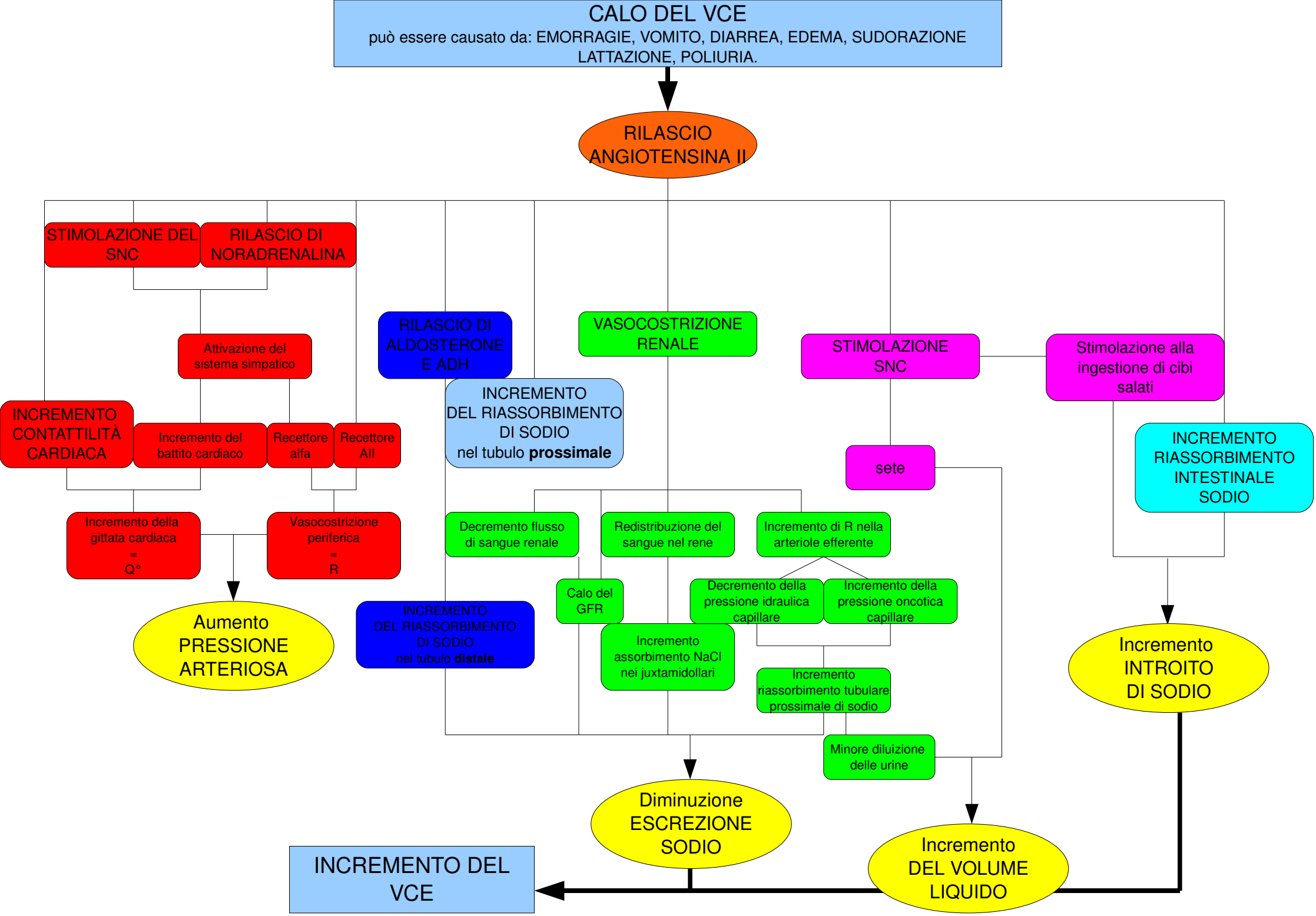
- STIMOLA L'EREZIONE, è stato sperimentato su topi con iniezione diretta nel liquido cefalorachidiano.
- sembra nella femmina la secrezione di ossitocina durante l'attività sessuale sia importante nella FORMAZIONE DI UN LEGAME DI MONOGAMIA con il partner; la vasopressina nell'uomo sembra avere un effetto simile.
- in numerose specie sappiamo che la OSSITOCINA gioca un ruolo significativo nei rapporti sociali, nell'uomo non è ancora chiaro quale sia la sua funzione a riguardo.
- INCREMENTA L'ISTINTO MATERNO e STIMOLA I COMPORTAMENTI TIPICI DELLA MADRE.
- INCREMENTA LA FIDUCIA E RIDUCE LA PAURA, questo è stato sperimentato tramite un esperimento con inalazione nasale di ossitocina.
- INCREMENTA LA DISPONIBILITÀ in particolare in relazione ai RAPPORTI INTERPERSONALI.
- sembra presenti un effetto nei MECCANISMI DELLA ASSUEFAZIONE riducendo la assuefazione stessa e i sintomi dell'astinenza, almeno negli animali.
- PREPARANDO LA MADRE AL PARTO questo ormone RAGGIUNGE IL CERVELLO DEL FETO e qui STIMOLA LA CONVERSIONE DELLE SINAPSI GABAERGICHE da STIMOLATORIE ad INIBITORIE di modo da inibire le sensazioni di dolore durante il parto e i danni che questo potrebbe provocare nel feto.

a livello FARMACOLOGICO possiamo dire che viene commercializzata in tre forme diverse:

- come generico ossitocina.
- con il nome di PITOCIN.
- con il nome di SYNTOCINON.

L'ossitocina viene normalmente digerita nell'intestino e resa inefficace, deve quindi essere somministata per via endovenosa; la somministazione per via nasale, utiilizzata a volte per implementare l'allattamento, sembra tuttora non molto efficace. Normalmente nel plasma tale ormone presenta una emivita di circa tre minuti e non passa generalmente, come precedentemente sottolineato, attraverso la barriera ematoencefalica. Oggi questi farmaci vengono normalmente utilizzati per stimolare la dilatazione e il travaglio nel momento in cui questo non proceda.

Infine è importante sottolinare il fatto che TUTTI I VERTEBRATI presentano una coppia di ormoni costituita da un nonapeptide ossitocina simile e un nonapeptide vasopressina simile: i due geni codificanti per tali ormoni si collocano sempre sullo stesso cromosoma e vengono trascritti in direzioni opposte uno rispetto all'altro tanto che si pensa la loro origine risalga ad una DUPLICAZIONE GENETICA.


CALO DEL VCE
può essere causato da: EMORRAGIE, VOMITO, DIARREA, EDEMA, SUDORAZIONE LATTAZIONE, POLIURIA.
RILASCIO ANGIOTENSINA II
STIMOLAZIONE DEL SNC
RILASCIO DI NORADRENALINA
Attivazione del sistema simpatico
INCREMENTO CONTATTILITÀ CARDIACA
Incremento del battito cardiaco
Recettore alfa
Recettore AII
Incremento della gittata cardiaca = Q°
Vasocostrizione periferica = R
Aumento PRESSIONE ARTERIOSA
RILASCIO DI ALDOSTERONE E ADH
INCREMENTO DEL RIASSORBIMENTO DI SODIO nel tubulo prossimale
INCREMENTO DEL RIASSORBIMENTO DI SODIO nel tubulo distale
VASOCOSTRIZIONE RENALE
Decremento flusso di sangue renale
Redistribuzione del sangue nel rene
Incremento di R nella arteriole efferente
Calo del GFR
Decremento della pressione idraulica capillare
Incremento della pressione oncotica capillare
Incremento assorbimento NaCl nei juxtamidollari
Incremento riassorbimento tubulare prossimale di sodio
Minore diluizione delle urine
Diminuzione ESCREZIONE SODIO
STIMOLAZIONE SNC
sete
Stimolazione alla ingestione di cibi salati
INCREMENTO RIASSORBIMENTO INTESTINALE SODIO
Incremento INTROITO DI SODIO
Incremento DEL VOLUME LIQUIDO
INCREMENTO DEL VCE

ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE e BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE

Come sappiamo il sistema di controllo della volemia prevede la presenza di una serie di ormoni di controllo che vengono scatenati in casi diversi: ANP e BNP vengono secreti dal cuore in risposta ad un incremento della volemia e presentano quindi effetto NATRIURETICO, cioè incrementano la secrezione di sodio e quindi il volume delle urine.

ANP atrial natriuretic peptide (28aa): come sappiamo il cuore è un organo endocrino, è costituito di una struttura muscolare che si comporta come un sincizio funzionale ma che presenta addirittura capacità autostimolatoria e SECRETORIA; tale ormone viene secreto a livello delle strutture ATRIALI DEL CUORE[1].

BNP brain natriuretic peptide (32aa): deve il suo nome al luogo in cui fu osservato per la prima volta, venne scoperto nel cervello del maiale dove sappiamo si collocano gli osmocettori che regolano la sensazione della sete, ma viene SECRETO A LIVELLO VENTRICOLARE nel cuore quindi[2].

Per ANP E BNP LA SECREZIONE È STIMOLATA DA UN INCREMENTO DEL VOLUME EXTRACELLULARE (VCE) che può essere dovuto a varie cose:

- cibi troppo salati.
- assunzione di liquidi in eccesso.
- eccessiva concentrazione di sali dovuta alla perdita di solvente con conseguente richiamo di solvente dal compartimento cellulare.

L'aumento del ritorno del volume plasmatico al cuore tramite le vene viene percepito a livello principalmente della PARTE DESTRA DEL CUORE, da qui il volume in eccesso si porta a livello del circolo polmonare e quindi all'atrio e ventricolo sinistri; ma LA PERCEZIONE DI TALE INCREMENTO È LEGATA ALL'EFFETTO BAYLISS che prevede un incremento dell'ingresso di calcio nelle cellule atriali per aumento dello stiramento delle pareti atriali, in caso di aumento del VCE infatti assistiamo a:

- aumento del ritorno venoso.
- aumento dello strech atriale.
- incremento del calcio intracellulare.

È PROPRIO L'INCREMENTO DEL CALCIO INTRACELLULARE A PROVOCARE UNO STIMOLO ALLA SECREZIONE DI ANP.

L'ANP presenta quindi in definitiva un effetto di questo tipo:

- agisce come antirenina con conseguente INIBIZIONE DI TUTTO IL SISTEMA RAAAS.
- inibisce la produzione a livello della ghiandola SURRENALE DELL'ALDOSTERONE.
- aumenta il flusso sanguifero nella MIDOLLARE provocando un EFFETTO DI LAVAGGIO DELLA OSMOLARITÀ DELLA MIDOLLARE STESSA.

1 Si tratta di un raro caso di miosecrezione, l'unico caso si registra a livello delle cellule juxtaglomerulari che secernono, come noto, renina.

2 Il BNP potrebbe quindi avere a che fare con la valutazione della pressione osmotica e, vista la situazione nella quale viene liberato, potrebbe essere capace di inibire la sensazione di SETE; sappiamo che nel maiale presenta questo effetto, nell'uomo non è ancora strato dimostrato quale sia l'effetto reale del BNP a livello cerebrale.

- aumenta la filtrazione glomerulare ma non il riassorbimento.

TUTTO QUESTO PROVOCA UN DECREMENTO DEL RIASSORBIMENTO DEL SODIO E QUINDI UN INCREMENTO DELLA SUA ESPULSIONE e DEL VOLUME DELLE URINE.
È importante sottolineare in ogni caso che un tale effetto si presenta solo in CASO DI IPERVOLEMIA ACUTA CON CONSEGUENTE DISTENSIONE CONSISTENTE DELLA STRUTTURA ATRIALE, in una situazione normale o di lieve ipervolemia la secrezione non avviene.
Come per la renina l'ANP viene prodotto in forma di PREPROormone, non in forma attiva diretta, si distinguono quindi:

- PRE PRO ANP = 151aa.
- PRO ANP = 126aa.
- ANP = 28aa.

Anche questa molecola, come l'angiotensina II, presenta un PONTE SOLFURO che può essere utilizzato come punto di attacco per fattori riducenti.
L'ANP agisce a livello di cellule del tubulo renale in particolare nella parte terminale del tubulo collettore dove presenta una azione di questo tipo:

- si associa ad un RECETTORE che si affaccia a livello dei capillari peritubulari.
- ATTIVA LA GUANILATO CICLASI che sintetizza cGMP a partire da GTP, questo
- ATTIVA UNA SERIE DI PROTEIN CHINASI che
- ATTIVANO UNA SERIE DI MOLECOLE CHE CHIUDONO IL CANALE DALL'INTERNO bloccando il canale per il sodio E INIBENDO IL SUO RIASSORBIMENTO.

In caso di dilatazione cronica patologica del cuore (chronic heart failure) in un primo periodo la struttura ventricolare libera IL BNP, mentre la struttura atriale cessa immediatamente di produrre ANP: tale effetto può essere legato al diverso spessore delle pareti atriale e ventricolare tale per cui la parete atriale perde per prima la sua funzionalità secretoria[3].
L'AZIONE DEI DUE PEPTIDI ANP e BNP si estrinseca tramite tre recettori:

- A DETTO R3 che lega unicamente il BNP
- B DETTO R2 che è sensibile unicamente all'ANP.
- C DETTO R1 che risulta affine sia a BNP che ad ANP.

il fattore natriuretico agisce a livello intracellulare ATTIVANDO IL cGMP tramite il quale:

- BLOCCA IL CANALE SODIO che ne consente il riassorbimento (come visto il canale è il medesimo bloccato dalla amiloride).
- STIMOLA LA ELIMINAZIONE DEL CALCIO:
  - tramite espulsione diretta con una pompa calcio ATP asi.
  - facendolo entrare nelle strutture intracellulari come MITOCONDRIO e RE.

  Nel caso delle cellule muscolari lisce PROVOCA OVVIAMENTE LA INCAPACITÀ DI INTERAZIONE ACTINA MIOSINA con conseguente MANCATA CONTRAZIONE cui consegue vasodilatazione; L'ANP esegue due azioni fondamentali per il recupero della funzionalità cardiaca in seguito ad una CHF: anche se non presenta effetto inotropo sul cuore provoca comunque VASODILATAZIONE e NATRIURESI essenziali a diminuire il

3 Un altro vantaggio legato al BNP è il fatto che presenta una emivita doppia rispetto al ANP (che è di 2 - 4 minuti) oggi viene messo in commercio come nesiritide.

carico in entrata.

- INCREMENTA L'AZIONE DELLA POMPA CLORO DEL TUBULO COLLETTORE , non del segmento D1, che, come sappiamo:
  - fa entrare sei molecole di cloro.
  - fa uscire tre molecole di sodio e tre di potassio.

  si tratta del più potente dei sistemi carrier di membrana ed è un sistema DI TRASPORTO ATTIVO SECONDARIO (non legato a consumo diretto di ATP), risulta inoltre importante sottolineare il fatto che si tratto di UN SIMPORTO ELETTRONEUTRO che complessivamente viene a creare:
  - INCREMENTO DELLA NATRIURESI.
  - INCREMENTO DELLA CALIURSI.
  - DECREMENTO DELLA CLORURESI.

L'AZIONE dell'ANP presenta una DURATA LIMITATA NEL TEMPO, tale inattivazione è indispensabile al mantenimento della omeostasi: quando l'ANP viene liberato e recepito in modo massiccio subisce una inattivazione con conseguente riciclo:

- L'ANP si associa al suo recettore di membrana.
- IL COMPLESSO ANP-RECETTORE viene endocitato da una vescicola di eterofagocitosi.
- Tale vescicola gemma dando vita a:
  - una vescicola contenente il recettore che viene RICICLATO ed ESPOSTO NUOVAMENTE.
  - Una vescicola contenente l'ANP che viene trasportato ad un ENDOSOMA che lo DIGERISCE e consente il riciclo delle sue componenti amminoacidiche.

EFFETTO SULLA PRODUZIONE DI ALDOSTERONE: l'ANP sappiamo presenta un effetto diretto di inibizione sulla produzione di ALDOSTERONE; rispetto alla angiotensina II possiamo ricordare che:

- la angiotensina II NORMALMENTE ATTIVA nelle cellule della ghiandola surrenale UNA CASCATA che interessa i messaggeri secondari DAG e IP3 e che estrinseca la sua azione tramite la attivazione della PLC che incrementa il calcio intracellulare con conseguente attivazione di PROTEIN CHINASI; inoltre la angiotensina II si fa anche uscire POTASSIO dalla cellula incrementandone la depolarizzazione (facilita la stimolazione).
- L'ANP ALTRO NON FA CHE BLOCCARE UNO DEI MESSAGGERI INTRACELLULARI DELLA ANGIOTENSINA II sulle cellule della SURRENALE:
  - BLOCCA L'AZIONE attivatoria SULLE PROTEIN CHINASI e quindi L'AZIONE DELLA ANGIOTENSINA II sulla SECREZIONE.
  - MANDA FUORI IL CALCIO andando quindi a diminuire l'effetto attivante della angiotensina II.
  - FA USCIRE POTASSIO decrementando la reattività cellulare.
  - Decrementa inoltre l'uptake di colesterolo a livello mitocondriale e quindi la sintesi dell'aldosterone stesso.

È importante sottolineare come moltissimi meccanismi di stimolazione e di inibizione a livello del nostro organismo siano strattamente legati a meccanismi di controllo della concentrazione di CALCIO ALL'INTERNO DELLA CELLULA, possiamo dire che complessivamente tale controllo risulta esercitato da diversi sistemi:

- INGRESSO DIRETTO DEL CALCIO NELLA CELLULA tramite azione generalmente IONOTROPICA ma anche metabotropica, si può trattare di un canale a porta ELETTRICA o a porta CHIMICA:
  - un canale a porta elettrica viene aperto per una stimolazione di natura voltaica.
  - un canale a porta chimica può essere invece aperto tramite due tipologie diverse di sistemi:
    - ionotropica con ligando extracellulare.
    - Metabotropica con ligando intracellulare.
- LIBERAZIONE DEL CALCIO DA RETICOLO ENDOPLASMICO.

Tuttavia il calcio va immediatamente richiamato dal citoplasma in modo da impedire il problema legato a meccanismi apoptotici, questo avviene in particolare grazie alla azione di:

- CALMODULINE che consentono il reimporto del calcio tramite l'utilizzo di trasporto attivo:
  - nel reticolo endoplasmico.
  - fuori dalla cellula tramite ATP asi CALCIO IDROGENO.
- ANP che anche attivano le ATP ASI CALCIO IDROGENO.
  la acidosi periferica provoca un INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ DI TALE POMPA per TAMPONARE L'ECCESSO DI PROTONI IN CIRCOLO, per questo motivo assistiamo a VASODILATAZIONE perchè la cellula perde CALCIO citoplasmatico.
- ANTIPORTO CALCIO SODIO è un sistema molto importante nel cuore in particolare: sappiamo che il calcio viene fatto entrare tramite canali nelle cellule eccitabili e stimola la contrazione della cellula, tuttavia in seguito alla azione contrattile il calcio:
  - esce per trasporto attivo.
  - esce per ANTIPORTO CON IL SODIO[4].

L'azione della pompa di scambio tra calcio e protone dipendente da ATP è inoltre legata al meccanismo del primo respiro del bambino appena nato: se il corpo del neonato non riceve ossigeno produce, ovviamente, acidosi, la acidosi attiva la pompa in questione, tale pompa esporta calcio e importa protoni; a questo punto si instaura un meccanismo ionico essenziali:

- la concentrazione di calcio viene riequilibrata dai sistemi normalmente attivi nella cellula.
- IL FLUSSO DI PROTONI ENTRANTE, non presentando sistemi di riequilibrio, PRESENTA UNA AZIONE DEPOLARIZZANTE SULLA CELLULA RENDENDOLA MAGGIORMENTE ECCITABILE e STIMOLANDO QUINDI LA PRIMA AZIONE RESPIRATORIA.

Entro certi limiti possiamo dire che questo sistema di contrazione e stimolazione entra in gioco ad ogni respiro che facciamo: la acidosi metabolica prodotta dalla mancanza di ossigeno nella espirazione incrementa la stimolabilità dei sistemi respiratori che risultano quindi spinti alla inspirazione.

A LIVELLO DEL RENE NEL SUO COMPLESSO l'ANP provoca:

- **vasodilatazione** rispetto ad:
  - arterie arquate.
  - arterie intelobulari.
  - arteriola afferente.
- **vasocostrizione** rispetto alla arteriola EFFERENTE: l'ipotesi relativa alle modalità di tale

4 L'incremento della capacità contrattile dato da FARMACI INVERTE QUESTO SISTEMA di secrezione di modo da incrementare LA CONTRATTILITÀ CARDIACA in modo controllato

azione interessa le PGF che presentano azione vasocostrittrice[5].

- **incrementa il COEFFICIENTE DI FILTRAZIONE** dato dall'incremento della permeabilità complessiva in questo modo:
  - rilassando il mesangio che non comprime le strutture capillari.
  - dilatando i capillari stessi.

  Aumentando quindi la GFR.
- **SUL NEFRONE** dove provoca:
  - SUL GLOMERULI dove genera incremento della frazione di filtrazione che normalmente è circa del 20%, che viene portata anche a 25%.
  - SUL TUBULO PROSSIMALE, cioè l'area che si occupa del riassorbimento obbligatorio dell'80%, il riassorbimento avviene in quanto l'acqua è vincolata a processi osmotici e agli ioni sodio o cloro, si tratta quindi di un riassorbimento passivo obbligatorio e ISOOSMOTICO; l'ANP agisce un particolare sui segmenti:
    - S2 DOVE BLOCCA IL RICHIAMO DEL RIASSORBIMENTO ISOSOMOTICO DELL'ACQUA e quindi la SECREZIONE DI SODIO; tale azione incrementa la quantità di SOLUTO complessiva nel tubulo, tale variazione viene a ripercuotersi a livello dell'ansa di HENLE PER ESEMPIO dove assistiamo ad un incremento del livello di fluidi presenti e della secrezione di soluti.
    - S3 dove BLOCCA il SODIUM PROTON EXCHANGER inibendo il riassorbimento di sodio.

    Il processo isoosmotico di riassorbimento dell'acqua, al contrario, è stimolato dalla azione della angiotensina II e della DOPAMINA (che sappiamo è un precursore della adrenalina e dei trasmettitori del sistema di emergenza in generale).
  - SULL'ANSA DI HENLE dove:
    - A livello dell'ansa vera e propria diminuisce l'ipertonicità della midollare, cioè il rilascio di ioni nella midollare stessa.
    - A livello della parte discendente diminuisce il flusso passivo di acqua in quanto sia a livello del tubulo sia a livello della ansa vera e propria blocca i processi osmotici.
    - A livello della parte ascendente diminuisce il flusso passivo di sodio all'esterno.

    L'ansa, in una situazione normale, con la sua disposizione a forcina INTRAPPOLA GLI IONI: nella parte iniziale, attratti dalla osmolarità del filtrato, gli ioni entrano nel tubulo, nella parte discendente, invece, sono spinti dal flusso stesso verso l'esterno ed escono; l'ADH inbisce tale fenomeno e quindi il riassorbimento sia di ioni che di acqua.
  - SUL TUBULO DISTALE passa attraverso le frazioni:
    - D1: SEMBRA CHE l'ANP non agisca su questa parte del tubulo.
    - D2 a questo livello agiscono diversi ormoni, inparticolare:
      - l'ADH che stimola la produzione di acquaporine incrementando la permeabilità della membrana all'acqua tanto che il passaggio di acqua diviene LIBERO, non vincolato a fattori di natura osmotica (si tratta infatti di un semplice passaggio attraverso un PORO).
      - il BNP PRESENTA in questo caso AZIONE DI BLOCCO RISPETTO

5 capiamo qundi quanto sia imporatnte la azione di questi effettori: di fatto la prostaglandina stravolge e inverte la normale azione dell'ormone.

ALL'ADH, blocca quindi la ELIMINAZIONE DI ACQUA TRAMITE LE ACQUAPORINE; sembra che tale azione si realizzi tramite la attivazione di prostaglandine.

- SULLA MACULA DENSA dove stimolando il CARICO DI SODIO stimola anche LA PRODUZIONE DI CALCIO che viene trasportato alle cellule della macula densa dove VIENE INIBITA LA SECREZIONE DELLA RENINA.
- INIBISCE I RECETTORI DELLA RENINA.
- a livello del TUBULO COLLETTORE agisce in particolare nel segmento C3 dove si assiste:
  - AL BLOCCO del canale SODIO CHE CONSENTIREBBE IL RIASSORBIMENTO DEL SODIO DAL TUBULO (amiloride).
  - ALLA STIMOLAZIONE DI UNA ISOFORMA DELLA POMPA CLORO PRESENTE A LIVELLO DEL COLLETTORE STESSO e che:
    - si colloca sul VERSANTE APICALE DELLA CELLULA.
    - La sua stimolazione provoca l'incremento della secrezione di SODIO, POTASSIO e CLORO.
  - AL BLOCCO DEL RIASSORBIMENTO facoltativo di ACQUA tramite il blocco del canale sodio stesso.
  - inbisce l'attività dei SIMPORTO SODIO CLORO TIAZIDE SENSIBILI.

QUINDI COMPLESSIVAMENTE L'EFFETTO È DI INCREMENTARE IL VOLUME DELLE URINE E LA CONCENTRAZIONE DI SODIO NELLE STESSE.

Il BNP è stato sintetizzato in laboratorio e, sappiamo, presenta una emivita molto breve; tuttavia può essere utilizzato come farmaco in particolare grazie a meccanismi di chelazione che ne incrementano artificialmente l'emivita. Come farmaco questo composto presenta, ovviamente, AZIONE DIURETICA simile a quella di un farmaco in uso detto AMILORIDE: tale farmaco è un diuretico che viene introdotto, come quasi tutti i diuretivi, per via orale. L'azione di questo farmaco si estrinseca in questo modo: essendo una molecola esogena, il segmento S3, essendo dotato di particolari enzimi, la riconosce come not self (la sequenza non è amminoacidica) e la ELIMINA secernendola nel TUBULO; tramite questo il medicinale finisce nelle URINE DOVE SI PORTA VERSO LA FINE DEL DOTTO COLLETTORE in particolare nel SEGMENTO TERMINALE dove trova il SUO RECETTORE: si tratta di un canale sodio che presenta, ovviamente, una composizione ionica amminoacidica che provoca un fenomeno di attrazione amiloride-canale che CHIUDE IL CANALE GENERANO una PERMANENZA DEL SODIO NEL TUBULO. Il sodio di associa quindi al cloro e lega 20 molecole di acqua incrementando il volume delle urine. La azione dell'ANP, si è scoperto tremite tecniche di L'IMMUNOFLUORESCENZA, si estrerinseca sullo STESSO CANALE BLOCCATO DALLA AMILORIDE. la amiloride è un diuretico pericoloso perchè BLOCCANDO ARTIFICIALMENTE IL RIASSORBIMENTO DI SODIO:

- decrementa la negatività del tubulo.
- altera la secrezione di protoni nel tubulo.

GENERA QUINDI PROBLEMI RELATIVI ALLO SMALTIMENTO DEI PROTONI processo per il quale è indispensabile mantenere la negatività del tubulo stesso; L'AMILORIDE risulta quindi di fatto molto utile per esempio in caso di pazienti che presentino concomitanti alcalosi e scarsa diuresi.
I tiazidi sono una famiglia di diuretici estremamente maneggevoli rispetto alla amiloride appena descritta: agiscono su un simporto sodio cloro, bloccando una forma di trasporto di tipo isoionico, e NON PROVOCANO VARIAZIONI DELLA IONICITÀ DEL TUBULO e quindi NON DANNO PROBLEMI DI ACIDOSI METABOLICA; questa famiglia di diuretici è estremamente utilizzata.

- **agisce sui vasa recta:** questi presentano un orientamento simile a quello del nefrone, in particolare risultano costituiti di una parte ascendente e di una discendente: con i sistemi

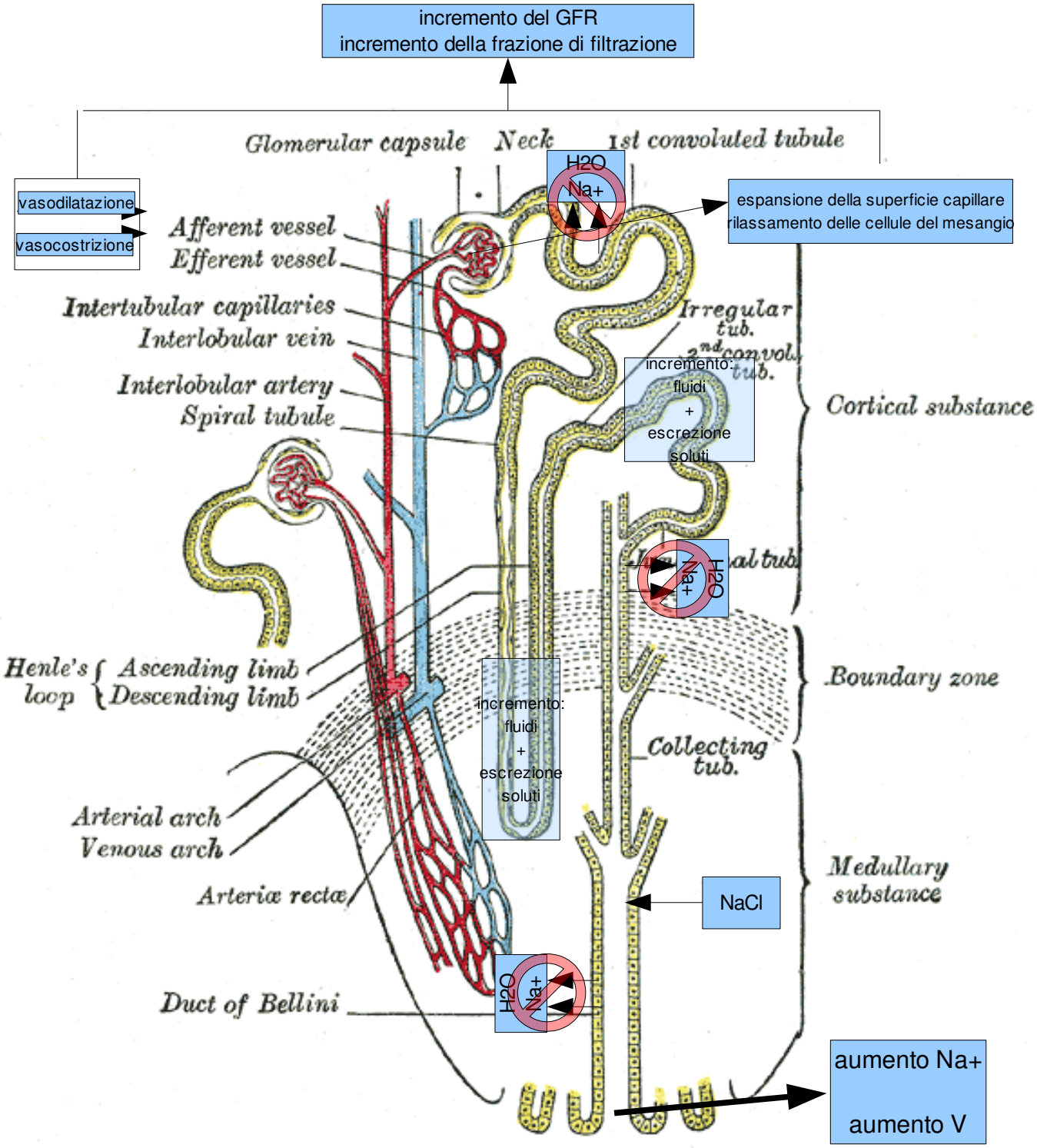
tubulari ascendenti e discendenti del nefrone si CREA UN SISTEMA DI TUBULI AD ANDAMENTO IN CONTROCORRENTE: tramite questo sistema IL RENE È CAPACE DI GENERARE MECCANISMI DI FILTRAZIONE, tale disposizione, detta spesso A FORCINA, DEI SISTEMI TUBULARI È LA CHIAVE PER COMPRENDERE IL SISTEMA DI FILTRAZIONE RENALE e consente infatti di generare un sistema di RIASSORBIMENTO PASSIVO con UN NOTEVOLE RISPARMIO DI ENERGIA.

Come noto i vasa recta sono classificabili in due categorie distinte:

- veri che originano dalle arterie arciormi.
- spuri che originano dai capillari peritubulari.

la loro funzione è quella di NUTRIRE e REGOLARE LA omeostasi DELLE CELLULE DELLA MIDOLLARE.

L'azione complessiva dell'ANP sul nefrone può quindi essere così riassunta:



ANP E BNP sappiamo vengono rilasciati per stimolazione fisica a livello atrioventricolare del cuore: L'ARRIVO DI UN AUMENTO DI VCE non interessa però unicamente la secrezione di ANP e BNP, ci sono dei VOLOCETTORI, recettori di volume nervosi, che si attivano e portano lo stimolo a livello del sistema nervoso centrale.
Ad un aumento DEL VOLUME PLASMATICO in arrivo al cuore si attivano quindi:

- secrezione di ANP e BNP.
- sistemi di stimolazione NERVOSA CHE TRAMITE IL NERVO VAGO RAGGIUNGONO IL SISTEMA DI CONTROLLO CARDIOVASCOLARE DEL BULBO nel TRONCO ENCEFALICO.

UN INCREMENTO DEL VOLUME DA MANDARE IN CIRCOLO PUÒ ESSERE SMALTITO UNICAMENTE GRAZIE AD UN INCREMENTO DEL NUMERO DI CONTRAZIONI CARDIACHE, si genera quindi una TACHICARDIA (effetto cronotropo positivo), se così non fosse il liquido incomprimibile porterebbe ad una dilatazione acuta del cuore portando rapidamente all'insufficienza cardiaca acuta[6].
Naturalmente il sistema di controllo della attività cardiaca è molto più complesso e presenta due categorie di recettori distinti:

- a DESTRA TROVIAMO I VOLOCETTORI O MECCANORECETTORI VENOSI: questi, in caso di aumento del volume in entrata, stimolano la tachicardia.
- a SINISTRA TROVIAMO invece dei BAROCETTORI o MECCANORECETTORI ARTERIOSI: se c'è troppa pressione in uscita e troppa gittata cardiaca il volume escreto è troppo, l'azione dei barcettori deve essere quindi INIBITORIA rispetto alla pompa, cardiaca stessa e si estrinseca in BRADICARDIA con conseguente DIMINUZIONE DELLA PRESSIONE.

Nel caso in cui un paziente subisca una CHF (congestive heart failure) tre azioni sono indispensabili:

- bisogna incrementare la gittata cardiaca per compensare il ritorno venoso, questo si può fare tramite un INCREMENTO DEL CALCIO INTRACELLULARE.
- ridurre il RITORNO VENOSO di modo da ridurre il GAP tra ritorno venoso e gittata cardiaca; questo è possibile AUMENTANDO LA DILATAZIONE VENOSA PERIFERICA e AUMENTANDO LA PERMANENZA DEL SANGUE IN PERIFERIA.
- bisogna ELIMINARE IL VCE in ECCESSO tramite il RENE.

Queste sono le tre azioni fondamentali necessarie a contrastare una CHF, due di queste (le ultime due) sono eseguite dall'ANP stesso, l'incremento della contrattilità cardiaca deve essere indotto dall'esterno tramite farmaci.

Naturalmente I DUE SISTEMI SI BILANCIANO VICENDEVOLMENTE: l'obiettivo è quello di regolare la contrattilità della pompa cardiaca PER MANTENERE L'OMEOSTASI DELLA GITTATA CARDIACA stessa.

6 Tale condizione COLPISCE SOPRATTUTTO IL CUORE SENILE nel momento in cui la persona cominci un lavoro isometrico con carico: isotonico è un lavoro che consente la dilatazione dei vasi perchè è più lento e muscolarmente isometrico, consente cioè la distensione del muscolo opposto a quello sottoposto a sforzo e la dilatazione del vaso associato al muscolo in lavoro, se l'azione è, al contrario, isometrica il lavoro provoca contrazione muscolare ma non rilassamento del muscolo opposto né dilatazione del vaso associtato al muscolo stesso, quindi si va incontro ad INCREMENTO DELLA PRESSIONE COMPLESSIVA e TACHIACRDIA

Se immerso in acqua (o in un qualsiasi fluido) un corpo riceve una spinta dal basso verso l'alto pari al peso del liquido spostato; quindi come una qualisasi variazione di postura da una posizione clinostatica ad una ortostatica una immersione in acqua provoca una situazione di IPOGRAVITÀ: si assite quindi ad una ascesa del mezzo litro di sangue che normalmente, per gravità, si colloca nella parte più caudale del corpo, quindi con una IMMERSIONE IN ACQUA in situazione normale:

- AUMENTA IL ritorno venoso di circa mezzo litro.
- AUMENTA LA secrezione si ANP con conseguente vasodilatazione generale.

è vero che mezzo litro di sangue torna al cuore per ipogravità, ma più di mezzo litro viene portato lontano dal circolo per la vasodilatazione, quindi in caso di un pasto consistente seguito da una immersione in acqua si assiste ad:

- Incremento del VCE per il mezzo litro di sangue in ascesa.
- Decremento di mezzo litro del VCE che si porta in periferia per l'azione dell'ANP.
- si scatena a livello circolante UN POTENTE VASODILATATORE, secreto dall'apparato digerente che CATALIZZA MEZZO LITRO DI SANGUE NELL'APPARATO DIGERENTE STESSO.
- L'immersione in acqua fredda provoca inoltre:
  - In un primo momento vasocostrizione periferica.
  - Quindi una vasodilatazione reattiva.
  - Infine una vasodilatazione passiva

  con conseguente ulteriore decremento, anche di mezzo litro, del sangue in arrivo al cuore.

Quindi abbiamo una perdita complessiva di UN LITRO E MEZZO DI SANGUE, condizione che molto facilmente porta a LIPOTIMIA: l'annegamento da congestione è quindi tipicamente legato a SVENIMENTO. Anche tenendo allettato un paziente si incrementa il ritorno venoso con conseguente incremento della secrezione di ANP e INCREMENTO DELLA DIURESI fino addirittura al raddoppio del volume delle urine: l'incremento della diuresi aumenta quindi la necessità di liquidi di modo da inibire il problema legato alla disidratazione.

A LIVELLO COMPLESSIVO NEL NOSTRO ORGANISMO UNA IPERVOLEMIA[7] provoca:

- incremtento del cardiac aoutput in particolare tramite:
  - stimolazione dei VOLOCETTORI ATRIALI e VENOSI (che portano lo stimolo attraverso il nervo vago verso il SNC).
    - INBIZIONE DI PRODUZIONE DI VASOPRESSINA.
    - INCREMENTO DELLA CONTRAZIONE CARDIACA.
  - SECREZIONE DELL'ANP che sappiamo:
    - provoca VASODILATAZIONE in particolare:
      - dilatazione delle arteriole periferiche con conseguente
      - incremento della permeabilità capillare cui consegue
      - spostamento dei fluidi a livello extravascolare[8] [9].
    - provoca CALO DELLA RESISTENZA VASCOLARE con conseguente diminuzione della pressione.
    - INIBIZIONE DEL SISTEMA RAS con conseguente blocco di:
      - produzione di aldosterone.

7 Nell'antichità si utilizzavano i salassi eliminando sangue circolante, circa mezzo litro.

8 Un incremento del volume di sangue nella circolazione polmonare provoca unEDEMA POLMONARE:il polmone si riempie di liquido, tale liquido si riversa nel polmone tramite TRASUDATO CAPILLARE che normalmente naturalmente non è presente, ma se c'è un eccesso di volume può presentarsi; a livello sintomatologico ricordiamo che la saliva diventa schiumosa e i sintomi sono quelli di un ennegamento; normalmente con un edema polmonare si hanno 15 minuti di vita massimo.

9 Un indicatore della presenza di problemi cardiaci sono gli EDEMI PERIMALLEOLARI: si tratta di edemi legati all'incremento dell'extravascular shift; nel caso in cui l'edema sia causato da secrezione di ANP viene definito EDEMA CARDIACO.

- produzione di ADH.

- AZIONE SUL RENE che come visto incrementa la diuresi e la natriuresi.

la presenza di fenomeni di edema PROVOCA UNA INIBIZIONE DELL'EFFETTO RENALE DEL ANP: un paziente con edema presenta un volume extracellulare effettivo elevato ma non effettivamente sanguifero, di conseguenza non si assiste alla secrezione di ANP in quanto la presenza di liquido non influisce sulla azione del cuore.

INSUFFICIENZA CARDIACA

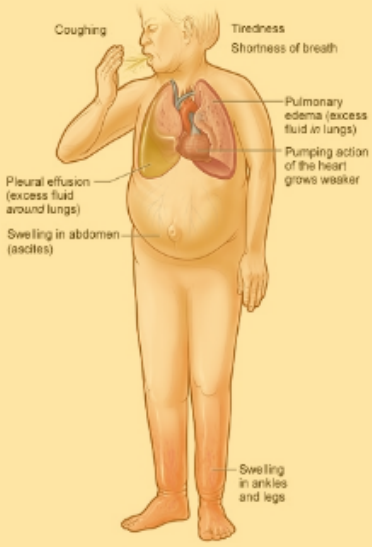
Una insufficienza cardiaca è una situazione patologica nella quale il CUORE non è in grado di fornire la quantità di sangue sufficiente al funzionamente del cuore; le cause più comuni sono infarto del miocardio, inschemia del tessuto cardiaco, ipertensione, malfunzionamenti valvolari e cardiomiopatie; nel complesso tale patologia può estrinsecarsi in diversi modi: a partire da una difficoltà respiratoria passando per tosse e, soprattutto, una scarsa resistenza alla attività fisica.
Si tratta di una delle condizioni patologiche più debilitanti, sia dal punto di vista fisico che dal punto di vista mentale, nella fascia d'età oltre i 65anni si stima che tale patologia affetti dal 6 al 10% della popolazione, i costi per il sistema sanitario sono estremamente elevati (2% per quanto riguarda il NHS inglese).
Tale patologia, come intuibile dalla definizione stessa, è estremamente variabile dal punto di vista sintomatologico, ricordiamo alcuni metodi di classificazione:

- Sulla base della parte del cuore colpita, si definiscono quindi una cardiopatia della parte destra o della parte sinistra del cuore o glolbale.
- Sulla base del movimento interessato dalla cardiopatia, si distinguono quindi una cardiopatia sistolica e una diastolica.
- Sulla base della origine vascolare del problema: si distinguono un incremento della pressione venosa alle spalle del cuore stesso o un decremento della capacità del cuore di far fronte alla pressione arteriosa.
- Si utilizza spesso una classificazione per gradi in quattro classi proposto dalla New York Heart association (I,II,III,IV), e una classificazione, sempre in quattro gradi, proposta dalla american heart association (A, B, C, D):

NYHA	AHA	Sintomi	Capacità fisiche	Portata cardiaca	Consumo d'ossigeno al test da sforzo
I	A	soggetto asintomatico ma con fattori di rischio per l'insufficienza cardiaca (ipertensione, coronaropatie, abuso d'alcol e altro)	fino a 150W e oltre (>1,5-2 W/kg)	normale a riposo e sottosforzo	>25 ml/kg*min
	B	asintomatico ma con segni di un insulto cardiaco strutturale (ipertrofia, dilatazione, ipocontrattilità, cicatrici infartuali e altro)			
II	C	sintomi che appaiono a seguito di sforzi importanti	fino a 100W (>1-1,5 W/kg)	adeguata a riposo e allo sforzo	15-25 ml/kg*min
III		apparizione di sintomi per sforzi leggeri	fino a 50W (1 W/kg)	non adeguatamente aumentata sotto sforzo	5-15 ml/kg*min
IV	D	sintomatologia a riposo	la prova sotto sforzo non è eseguibile	limitata anche a riposo	<5 ml/kg*min

A livello di FISIOPATOLOGIA ricordiamo che essenro l'insufficienza cardiaca una condizione legata alla incapacità del cuore di fornire il sangue richiesto all'organismo, può presentare una grande varietà di cause diverse:

- Ridotta contrattilità causata da sovraccarico del cuore stesso: in un cuore sano normalmente ad un incremento del ritorno venoso corrisponde un incremento della contrattilità, nel caso della insufficienza cardiaca tale meccanismo non di verifica in quanto il sovraccarico del cuore è tale da alterare le capacità contrattili del cuore. In ultima istanza possiamo dire che la causa di questo è da ricercare in un decremento della capacità da parte di actina e miosina di creare le relazioni necessarie alla contrazione stessa.
- Ridotta gittata cardiaca che può essere legata sia alla diastole che alla sistole:
- Un incremento del volume di sangue al termine della sistole porta ovviamente ad un decremento della gittata cardiaca ed è legata spesso ad una diminuita contrattilità.
- Un decremento del volume di sangue al termine della diastole porta alla stessa conseguenza e può essere causato per esempio dal rovesciamento della valvola atrioventricolare.
- Nel momento in cui il cuore incrementi la sua contrattilità per far fronte alle normali esigenze metaboliche, la capacità del cuore stesso di far fronte a sforzi viene meno in quanto può, di fatto, incrementare in misura minore la sua resa.



- Un incremento della attività del sistema ortosimpatico può essere inizialmente utile nel mantenere il livello della gittata cardiaca, tuttavia a lungo termine risulta necessaria, per far fronte all'incremento di attività, una maggiore perfusione; ove questo non sia possibile (dopo i 20 anni non è possibile l'incremento trofico delle coronarie) è possibile che tale incremento vada a peggiorare danni ischemici già presenti. Inoltre una attività ortosimpatica eccessiva può generare delle aritmie molto pericolose.
- L'ipertrofia del miocardio, utile in un primo momento a far fronte alla maggiore richiesta di sangue, oltre ad incrementare le richieste nutritizie del cuore, porta a lungo termine ad un incremento della rigidità cardiaca.

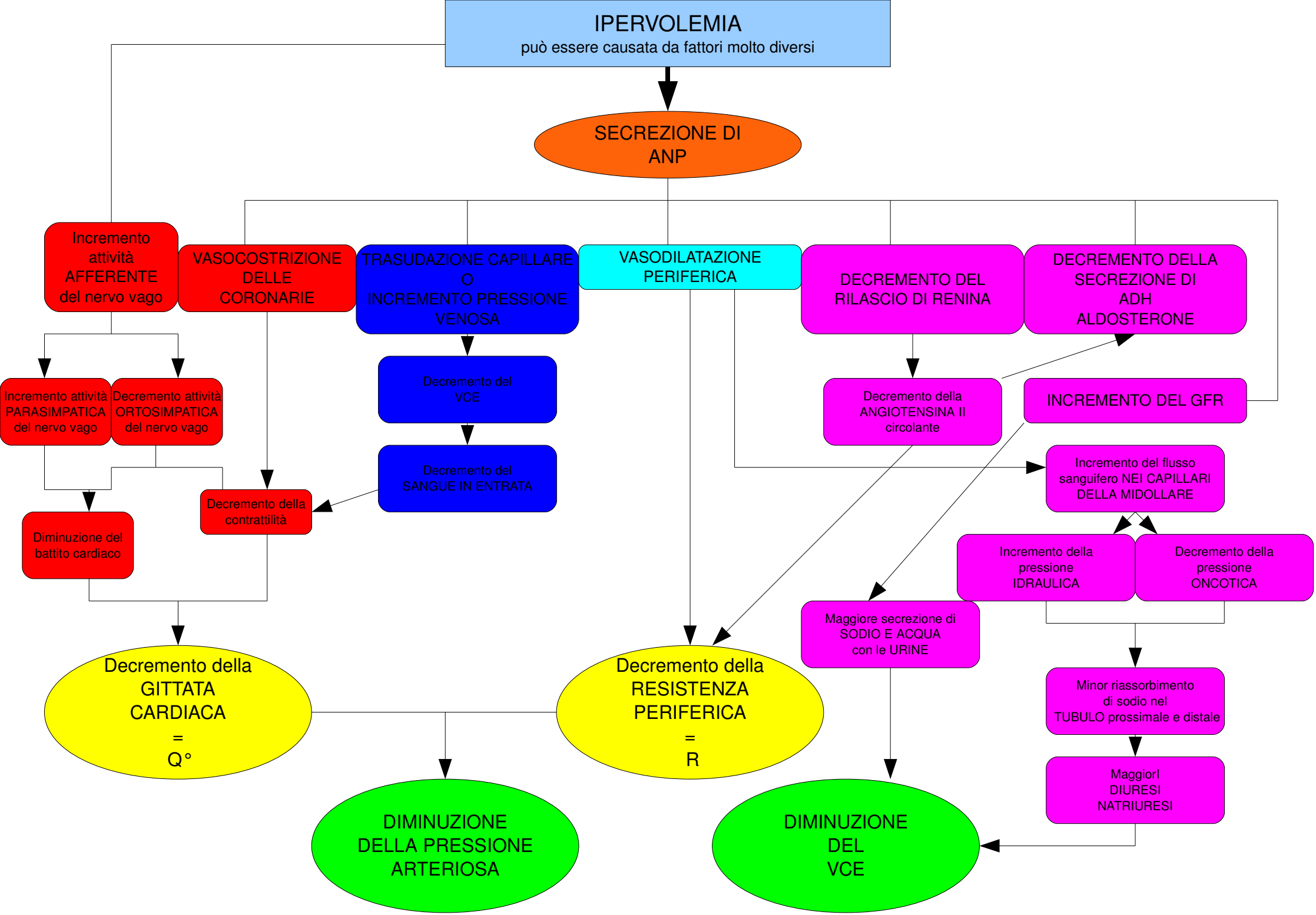
Tutti questi fenomeni sono associati ovviamente a diverse manifestazioni e cambiamenti che accadono normalmente in una persona affetta da insufficienza cardiaca:

- PRESSIONE ARTERIOSA BASSA: una pressione bassa stimola normalmente i barocettori aortici che portano tramite il nervo vago lo stimolo al sistema nervoso centrale che spinge verso un incremento della attivita ortosimpatica, come visto sopra.
- La bassa pressione può anche stimolare la SECREZIONE DI ADH a livello ipofisario, questo ormone, come noto, incrementa il VCE andando a peggiorare la situazione.
- La ridotta perfusione renale può inoltre attivare il sistema RAAAS con ovvie conseguenze sia a livello di vasocostrizione sia a livello di incremento del VCE.
- Il decremento del flusso sanguigno legato alla insufficiente contrazione cardiaca porta anche ad atrofia muscolare contribuendo alla intolleranza agli sforzi.

È inoltre noto che la esposizione prolungata da parte del miocardio a ormoni del sistema RAAAS e a catecolamine provoca delle deformazioni della strutturali nel miocardio stesso.

Un'altra disfunzione legata in modo stretto a questo tipo patologia è sicuramente L'EDEMA: l'incremento della resistenza periferica a del VCE porta inevitabilmente ad uno spostamento dell'equilibrio delle forze osmotiche che porta ad un accumulo di liquidi a livello interstiziale; tale sintomo può essere più o meno pericoloso a seconda che il insufficienza cardiaca colpisca la parte destra o quella sinistra del cuore:

- INSUFFICIENZA CARDIACA DESTRA: si possono verificare edemi legati alla grande circolazione, quindi di natura periferica.
- INSUFFICIENZA CARDIACA SINISTRA: si possono verificare degli EDEMI POLMONARI che, come noto, sono estremamente pericolosi.


IPERVOLEMIA
può essere causata da fattori molto diversi
SECREZIONE DI ANP
Incremento attività AFFERENTE del nervo vago
VASOCOSTRIZIONE DELLE CORONARIE
TRASUDAZIONE CAPILLARE O INCREMENTO PRESSIONE VENOSA
VASODILATAZIONE PERIFERICA
DECREMENTO DEL RILASCIO DI RENINA
DECREMENTO DELLA SECREZIONE DI ADH ALDOSTERONE
Incremento attività PARASIMPATICA del nervo vago
Decremento attività ORTOSIMPATICA del nervo vago
Decremento del VCE
Decremento del SANGUE IN ENTRATA
Decremento della contrattilità
Diminuzione del battito cardiaco
Decremento della ANGIOTENSINA II circolante
INCREMENTO DEL GFR
Incremento del flusso sanguifero NEI CAPILLARI DELLA MIDOLLARE
Incremento della pressione IDRAULICA
Decremento della pressione ONCOTICA
Maggiore secrezione di SODIO E ACQUA con le URINE
Minor riassorbimento di sodio nel TUBULO prossimale e distale
MaggiorI DIURESI NATRIURESI
Decremento della GITTATA CARDIACA = Q°
Decremento della RESISTENZA PERIFERICA = R
DIMINUZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA
DIMINUZIONE DEL VCE

IL RIASSORBIMENTO TUBULARE

IL RIASSORBIMENTO TUBULARE È si un meccanismo essenziale che può presentare due diverse nature:

- PASSIVA, ma sappiamo che non potrebbero esistere fenomeni di trasporto passivo se non esistessero a monte fenomeni ATTIVI a generare i gradienti necessari al loro funzionamento; per quanto riguarda le sostanze che subiscono questo tipo di processo ricordiamo:
  - L'ACQUA viene riassorbita passivamente come:
    - acqua legata a ioni; in particolare nel tubulo prossimale per l'80% obbligatorio, ma, come precedentemente accennato, l'assorbimento di questi ioni non è gratuito: il trasporto di SODIO COSTA alla cellula molecole di ATP, ma consente il trasporto di:
      - cloro che viene attratto elettrostaticamente dal sodio.
      - 20 molecole di acqua che, come sappiamo, si associano agli ioni che formano il cloruro di sodio.

      Inoltre il riassorbimento di acqua provoca un effetto di ALLARGAMENTO DEI PORI DI FILTRAZIONE e ha di conseguenza effetto di tipo PERMEABILIZZANTE rispetto alla UREA che viene in questo modo parzialmente riassorbita: questo effetto è essenziale per garantire il mantenimento della PRESSIONE DEL GLOMERULO che risulta per il 50% data dalla concentrazione interstiziale dell'urea (il restante 50% è garantito dalla presenza di ioni).

      L'INTERO PROCESSO, in definitiva, VA A GRAVARE SU:
      - Na K ATP asi.
      - altri sistemi attivi di trasporto.

      Quindi possiamo dire in definitiva che CLORO, ACQUA e UREA vengono riassorbiti a spese del SODIO.
    - acqua libera riassorbita tramite le ACQUAPORINE:

    Quindi il riassorbimento della maggior parte delle componenti essenziali avviene a spese energetiche minime.
- ATTIVA che può essere di due tipi:
  - riassorbimento di tipo TUBULARE MASSIMO LIMITATO o TM valido per:
    - sostanze organiche come GLUCOSIO e AMMINOACIDI.
    - bicarbonati.

    in questo caso il riassorbimento avviene COMPLETAMENTE purché i livelli di concentrazione siano al di sotto di date soglie dipendenti da diversi fattori (il cui principale è sicuramente quello relativo al trasportatore.
  - Riassorbimento di tipo GRADIENTE TEMPO LIMITATO valido per:
    - quasi tutti i tipi di elettroliti.

    125 ml/min vengono filtrati e quanto filtrato oltrepassa, ovviamente, i diversi compartimenti del nefrone dove le cellule che delimitano il tubulo presentano:

- un TEMPO LIMITATO per riassorbire questi tipi di sostanze.
- un GRADIENTE DA SFRUTTARE PER TALE RIASSORBIMENTO che VARIA a seconda della concentrazione della molecola nel TUBULO e nell'INTERSTIZIO: variazioni di queste concentrazioni sono molto significative per quanto concerne la velocità e la quantità del processo di filtrazione.

Quindi PER QUANTO CONCERNE questo tipo di molecole in parte CI SARÀ SEMPRE DELLA COMPONENTE NON RIASSORBITA NEL TUBULO.

lo STOP FLOW è una tecnica sperimentale molto utilizzata in laboratorio per lo studio delle componenti tubulari del nefrone; si procede come segue:

- Si inserisce una goccia di olio in un TUBULO bloccando il flusso nel tubulo: tale operazione si esegue ovviamente a monte dell'area che si desidera studiare.
- Si inserisce una goccia di olio nella parte del tubulo successiva a quella che si desidera studiare.

in questo modo SI BLOCCA IL FLUSSO all'interno del TUBULO STESSO creando una parte isolata; a questo punto SI INIETTA UN LIQUIDO A COMPOSIZIONE E CONCENTRAZIONE NOTA: le cellule tubulari trattano il liquido come se si trattasse di preurina e lo DEPURANO o lo ARRICCHISCONO.
Giungi alla parte terminale del tubulo studiato aspiro il liquido e IN BASE A COME DIFFERISCE DA QUELLO INIETTATO posso DETERMINARE QUALE SIA LA ATTIVITÀ DEL TUBULO. Attraverso tale tecnica è possibile lavorare in modo molto preciso determinando quale sia il funzionamento dei sistemi di riassorbimento ma anche altre componenti quali per esempio il diverso potere riassorbente di un tubulo rispetto ad un altro o tra le diverse regioni di un tubulo o anche il diverso potere di riassorbimento o secrezione in condizioni elettrolitiche diverse.

IL RIASSORBIMENTO DEL GLUCOSIO:

IL GLUCOSIO è una tipica molecola riassorbita secondo un metodo a TM, si parla quindi ovviamente di una SOGLIA entro la quale il glucosio viene riassorbito; ricordiamo che i valori normali sono:

- 120 mg/dl.
- 80 mg/dl.

Inoltre ricordiamo che sotto i 50mg/dl per mancanza di glucosio al cervello si assiste a coma ipoglicemico; normalmente il valore della glicemia, per l'azione della insulina, non va mai sopra i 120mg/dl.

SE LA GLICEMIA RAGGIUNGE I **180mg/dl** il GLUCOSIO, che viene filtrato LIBERAMENTE, NON VIENE PIÙ COMPLETAMENTE RIASSORBITO e si ASSISTE A GLICOSURIA, in tali condizioni di glicemia ALCUNI nefroni raggiungono il loro TM, ma non tutti, infatti:

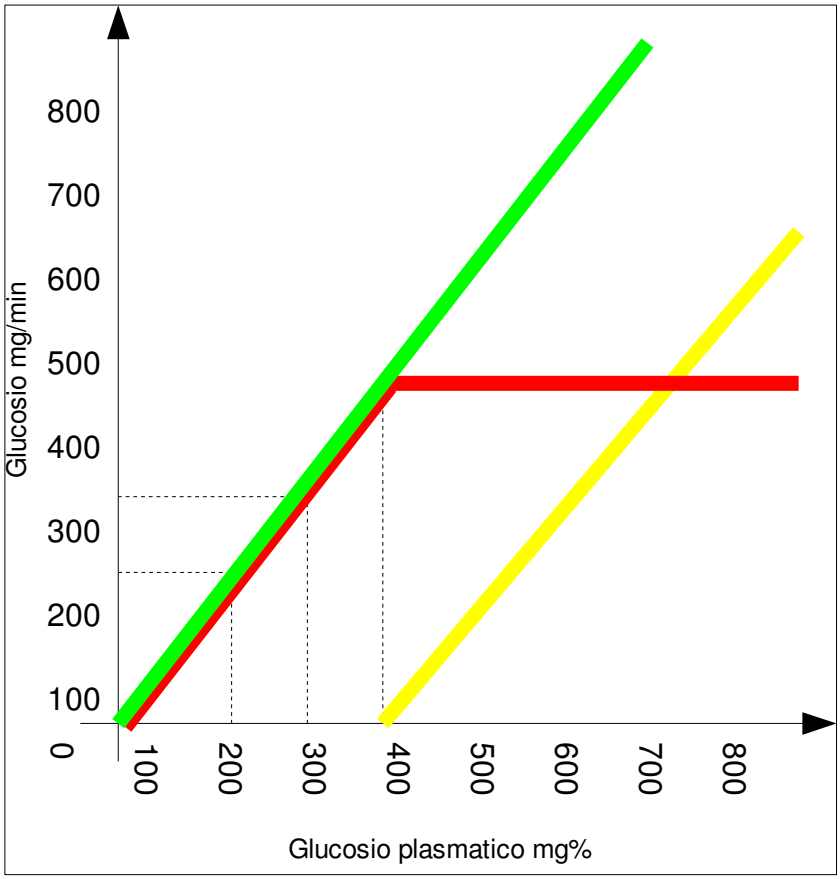
- 125ml/min è il livello di filtrazione glomerulare.
- ogni minuto vengono filtrati circa 225mg (1,8 mg/ml*125ml/min), il TM di alcuni nefroni viene SATURATO.

ma non tutti i nefroni SUBISCONO QUESTO FENOMENO di saturazione: normalmente l'80% dei nefroni, in condizioni di glicemia di 180mg/dl, RIASSORBE ANCORA TUTTO IL GLUCOSIO FILTRATO.

Per saturare i TM di TUTTI I NEFRONI si deve raggiungere una GLICEMIA DI 300mg/dl (cioè 3 volte il normale), in questo caso:

- ogni millilitro di sangue contiene 3 mg di glucosio.
- ogni minuto vengono filtrati 375mg di glucosio.

Possiamo raffigurare tale aspetto in una curva di questo tipo:



RIASSORBIMENTO DEL GLUCOSIO:

Possiamo vedere molto bene come con l'aumento del glucosio filtrato:
Oltre i 180mg/dl assistiamo ad una glicosuria di dimensioni variabili a seconda della qualità dei nefroni coinvolti.
Oltre i 300mg/dl assistiamo ad uno stop del livello di riassorbimento che diviene costante, tutti i nefroni del rene hanno superato il loro TM e di conseguenza si trova una quantità considerevole di glucosio nelle urine.

IL MOTIVO che ci porta a giustificare questo tipo di riassorbimento può essere legato a:

- differenze anatomiche che i nefroni presentano:
  - alcuni nefroni presentano:
    - glomerulo normale.
    - Segmento S1 corto.

    quindi non riescono a riassorbire completamente quanto escreto.
  - alcuni nefroni presentano:
    - glomerulo piccolo.
    - Segmento S1 lungo.

    quindi assorbono facilmente quanto escreto a livello glomerulare.
- Affinità tra carrier e glucosio stesso: possiamo stabilire due fattori significativi per quanto concerne il riassorbimento di tale sostanza:
  - G = glucosio, in particolare la sua concentrazione nel filtrato.
  - B = carrier la cui presenza è ovviamente vincolata alla lunghezza del segmento S1.

  A queste due grandezze è applicabile, vista la relazione reversibile tra carrier e glucosio, la LEGGE DELLE AZIONI DI MASSA per cui ovviamente possiamo calcolare una K indice della affinità tra le due componenti:

$$G + C \rightleftharpoons G\text{-}C \qquad K = \frac{G\text{-}C}{G+C}$$

- K BASSO = l'affinità tra glucosio e carrier è bassa.
- K ALTO = l'affinità è elevata e il glucosio viene completamente riassorbito.

Il carrier in questione è una GLICOPROTEINA di 345 kD.

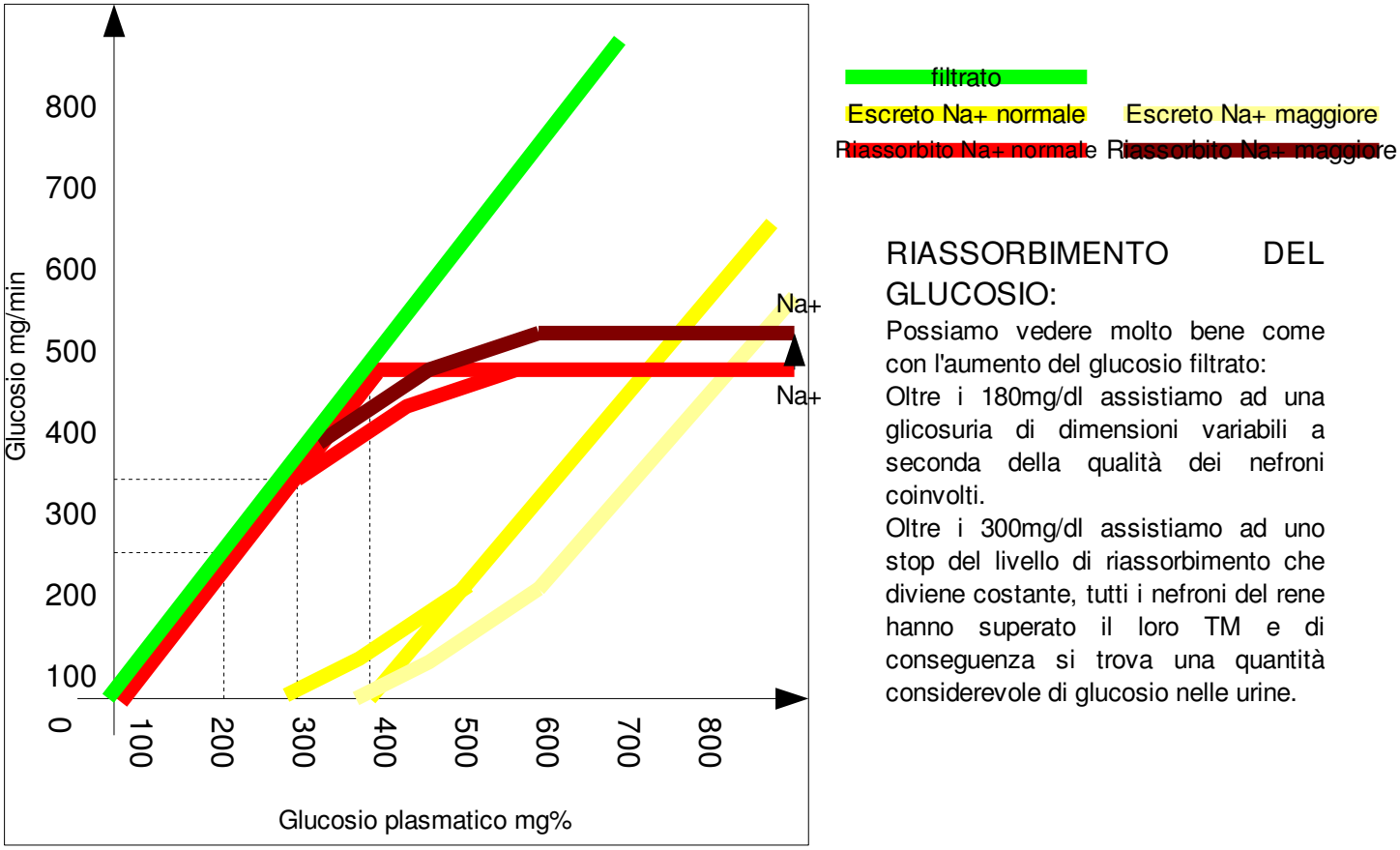
- LA NATRIEMIA È IL TERZO FATTORE DA CONSIDERARE: la capacità di trasporto del carrier è direttamente legata alla differenza di concentrazione del sodio:
  - 140meq extracellulare.
  - 14meq intracellulare.

  il carrier viene infatti energizzato dal gradiente del SODIO: se questo gradiente DIMINUISCE il carrier LAVORA PEGGIO, SE il gradiente AUMENTA INVECE IL CONTRARIO.

QUINDI possiamo ricordare che in definitiva I FATTORI che influiscono sulla qualità del riassorbimento tubulare del glucosio SONO TRE:

- anatomia del nefrone.
- legge azioni di massa.
- natriemia.

La presenza di questi fattori rende di fatto la curva precedentemente proposta più variabile e mutevole, in particolare:



RIASSORBIMENTO DEL GLUCOSIO:

Possiamo vedere molto bene come con l'aumento del glucosio filtrato:

Oltre i 180mg/dl assistiamo ad una glicosuria di dimensioni variabili a seconda della qualità dei nefroni coinvolti.

Oltre i 300mg/dl assistiamo ad uno stop del livello di riassorbimento che diviene costante, tutti i nefroni del rene hanno superato il loro TM e di conseguenza si trova una quantità considerevole di glucosio nelle urine.

anche il valore di 300 risulta piuttosto variabile in relazione alla diversa natriemia del paziente, 180 è un valore che invece si presenta stabile in quasi tutti gli individui.

Naturalmente questo tipo di schematizzazione VALE ANCHE PER GLI AMMINOACIDI che presentano un metodo di riassorbimento identico.

Giordano Perin: fisiologia renale 6: riassorbimento tubulare

IL SISTEMA DEI CARRIER DI RIASSORBIMENTO:
IL RECETTORE ALLA FLORIZINA:
queste informazioni relative al carrier del glucosio sono note grazie all'uso della FLORIZINA: si tratta di una molecola perfettamente compatibile con il carrier in questione e che lo blocca consentendone uno studio tramite immunoflorescenza; possiamo dire che tale carrier è una GLICOPROTEINA:

- di peso variabile da 240 a 345 kD.
- detta recettore alla FLORIZINA per la sua affinità con la molecola in questione.
- Importa con la sua attività due molecole:
  - SODIO che viaggia pro gradiente elettrochimico generato dalla pompa sodio potassio (LE POMPE SODIO POTASSIO ATP ASI SI COLLOCANO NELLE AREE BASOLATERALI: la loro funzione sappiamo mantiene il potenziale e consente il funzionamento dei carrier).
  - GLUCOSIO che viene spinto nella cellula.
- IL MECCANISMO DI FUNZIONAMENTE È FLIP FLOP con continue oscillazioni della molecola.
- IL TRASPORTO È ELETTROGENICO: viene infatti importato uno ione positivo, alcuni pensano che il canale sia carico negativamente di modo da facilitare il passaggio dello ione positivo Na+.

IL RECETTORE ALLA FLORETINA:
IL GLUCOSIO ENTRA NELLA CELLULA e da qui viene eliminato tramite TRASPORTO FACILITATO, in particolare tramite un recettore detto RECETTORE ALLA FLORETINA, che anche in questo caso è una molecola esogena che blocca il carrier stesso: in questo caso il trasporto avviene PRO GRADIENTE e il gradiente stesso risulta, ovviamente, generato DAL RIASSORBIMENTO DAL TUBULO del GLUCOSIO STESSO, il gradiente del glucosio è quindi attivante rispetto al recettore per la FLORETINA.
IL RIASSORBIMENTO DEGLI AMMINOACIDI:
diversi amminoacidi possono presentare o meno splain, questo dipende dalla presenza di CARICHE:

- AMMINOACIDI POSITIVI: vengono riassorbiti facilmente perché l'interno della cellula è negativo; NON NECESSITANO QUINDI DI SODIO PER ENTRARE NELLA CELLULA, è sufficiente il gradiente elettrico legato al potenziale di membrana previa, ovviamente, presenza del carrier.
- AMMINOACIDI NEUTRI O NEGATIVI presentano una difficoltà di passaggio maggiore, come per il glucosio infatti:
  - il sistema funziona grazie alla presenza delle SODIO POTASSIO ATPasi che si collocano nel dominio basolaterale della cellula.
  - complessivamente i flussi delle molecole avvengono:
    - dal tubulo all'interno della cellula ATTIVO, in cotrasporto con il sodio.
    - dall'interno della cellula all'interstizio CHE SFRUTTA IL GRADIENTE DELL'AMMIOACIDO STESSO analogamente al glucosio.

ALTRE MOLECOLE AMMINOACIDICHE (ormoni ma non solo) NON POSSONO ESSERE PERSE, DEVONO ESSERE FORZATAMENTE RIASSORBITE, è necessario tuttavia distruggere

tali molecole di modo da renderle riassorbibili: centinaia di molecole proteiche CON CAPACITÀ PEPTIDASICA si occupano di questo[1].

ELETTROFISIOLOGIA DEL TUBULO:

Gli scambi ionici che il rene gestisce nel mantenimento dell'equilibrio ionico sono una parte importantissima della funzionalità renale stessa, in particolare ricordiamo che tutto il sistema di scambi ionici è giostrato su questi punti cardine:

- la presenza di anioni negativi dentro le cellule (proteine) non diffusibili.
- La presenza di potassio dentro la cellula e il fatto che il potassio tenda ad uscire dalla cellula stessa.
- La presenza di sodio all'esterno della cellula e il fatto che il sodio che tenda ad entrare nella cellula stessa.

LE CELLULE RENALI, come quelle di altre zone del nostro corpo, NON SONO CELLULE ECCITABILI, la elettrofisiologia di tali cellule si limita a quindi a:

- genesi.
- mantenimento.

del POTENZIALE DI RIPOSO per un valore di -70mV, si tratta DI UNA FUNZIONE, come vedremo ESSENZIALE ed affidato in modo molto significativo alla POMPA SODIO POTASSIO ATPasi che:

- porta dentro due ioni potassio e porta fuori tre ioni sodio.
- mantiene il gradiente di concentrazione di 140 meq fuori dalla cellula e 14 meq dentro la cellula.
- è elettrogenica e quindi INCREMENTA o MANTIENE il gradiente elettrico.

IL RIASSORBIMENTO DI ACQUA ISOSMOTICO:

riassorbimento obbligatorio legato sostanzialmente al flusso di ioni, quindi con carattere:

- PASSIVO.
- SENZA VARIAZIONI OSMOTICHE.
- OBBLIGATORIO avviene sempre.

naturalmente l'intero processo È A CARICO DELLA SODIO POTASSIO ATP ASI, inoltre, come precedentemente sottolineato, il meccanismo di FLUSSO IN ENTRATA DILATA I PORI DI RIASSORBIMENTO e PASSANO I 2/5 DI UREA CHE DEVONO ESSERE RIASSORBITI.

IL RIASSORBIMENTO NEL TUBULO PROSSIMALE:

il tubulo prossimale è sicuramente un punto di filtrazione importantissimo, possiamo descrivere i livelli di assorbimento di quest'area prendendo in considerazione due grandezze fondamentali e raffigurandole su un piano cartesiano:

ascisse = lunghezza del tubulo.

ordinate = concentrazione della sostanza nel tubulo/concentrazione plasmatica.

Fissati questi punti di riferimento possiamo dire che:

1. NEL MOMENTO IN CUI L'ORDINATA SIA 1, la CONCENTRAZIONE tubulare e plasmatica È IDENTICA.
2. NEL MOMENTO IN CUI L'ORDINATA SIA SUPERIORE A 1 la molecola è più CONCENTRATA NEL tubulo rispetto a quanto non lo sia nel plasma.

1 Sappiamo che una proteinuria di natura patologica può verificarsi per due motivi distinti: un problema legato alla filtrazione renale e si parla di GLOMERULONEFRITE o un problema legato al mancato riassorbimento tubulare,

3. NEL MOMENTO IN CUI 'ORDINATA SIA INFERIORE A 1 la molecola sarà più concentrata nel plasma.

SODIO E CLORO sono due ioni che, come noto, sono strettamente associati sia a livello di assunzione con la dieta sia a livello di distribuzione nei liquidi corporei:

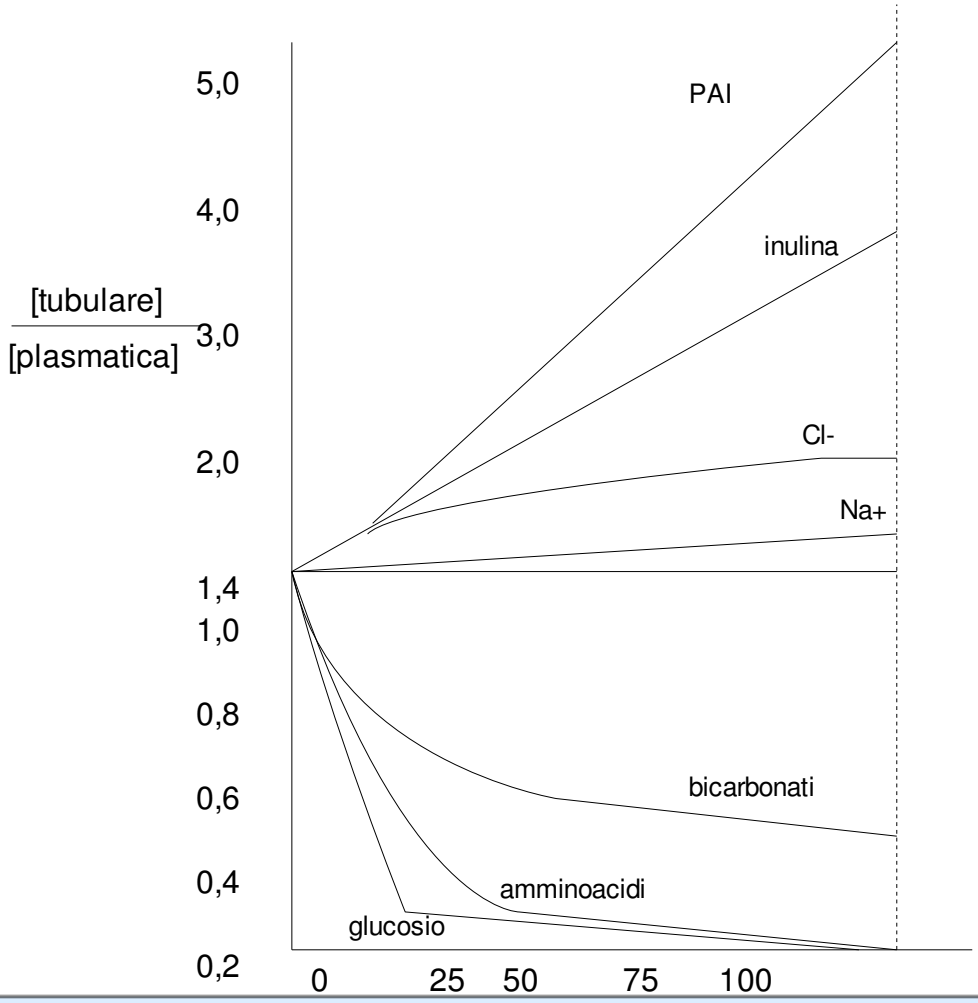
1. il SODIO viene riassorbito in modo COSTANTE lungo il tubulo mantenendo il rapporto di concentrazione tubulo plasma costante a livello uno circa.
2. il CLORO invece presenta:
    1. Nella parte iniziale del tubulo un rapporto maggiore di uno ed in crescita: il cloro segue infatti nella prima parte il sodio filtrato nel tubulo stesso.
    2. Man mano che si avanza nel tubulo il cloro viene riassorbito in continuità con il riassorbimento di SODIO, in questo modo il rapporto si mantiene costante a livelli di 1,2 o poco inferiori.

L'ingresso di SODIO nella cellula, attivato dal GRADIENTE AL SODIO STESSO fa perdere cariche positive all'interno del TUBULO tanto che il tubulo prossimale presenta carica lievemente negativa.

Per quanto riguarda altri composti riassorbiti o escreti nel corso dello sviluppo del tubulo ricordiamo che:

- L'INULINA si concentra perché:
    - mantiene praticamente il suo livello costante.
    - viene continuamente riassorbita acqua.
- IL PAI che oltre ad essere filtrato viene anche secreto, presenta un rapporto tubulo/plasma ancora più alto, infatti i 4/5 del plasma non depurato vengono depurati dal PAI e questo viene ESCRETO NEL TUBULO ATTIVAMENTE.
- GLUCOSIO AMMINOACIDI E BICARBONATI presentano un rapporto in CALO nel corso del TUBULO: questi vengono riassorbiti tramite l'uso di carrier e quindi, a meno che non superino il livello di concentrazione massimo, sono completamente assenti nella urina definitiva[2].

2 Fa in piccola parte eccezione il BICARBONATO: una minima quantità di questo composto sfugge ai meccanismi di riassorbimento tubulare.



Possiamo eseguire alcuni calcoli sperimentali anche a partire per esempio dai livelli di PAI presenti nel sangue:
inoculiamo PAI in vena fino a raggiungere un valore di concentrazione di 0,05mg/ml, a questo punto si cominciano a raccogliere le urine mediante un apposito catetere: in un minuto, almeno teoricamente, prelevo 1,1ml/min di urina; misuro questo punto la concentrazione di PAI in un singolo ml di urina e ottengo un valore di 25mg/ml; analogamente alla inulina calcolo che IL LIVELLO DI SECREZIONE DEL PAI È DI 28mg/min; questo significa che in un minuto 560 ml di plasma sono stati depurati e il PAI espulso e concentrato nel NEFRONE.
TUTTAVIA NON TUTTO IL PAI viene ELIMINATO, noi possiamo dire che sono stati depurati 560ml di plasma, di conseguenza 12 ml di PLASMA HANNO MANTENUTO IL LORO LIVELLO DI PARAMMINOIPPURATO: la purificazione è di solito dell'88% (variabile possiamo dire da 85 a 95%).
MA POSSIAMO QUINDI DIRE CHE:
•IL 12% è circa 65.
•560 è quello che viene depurato.
IN TUTTO PASSANO QUINDI ATTRAVERSO LE STRUTTURE GLOMERULARI 625ml DI PLASMA (comprensivi di quanto purificato e quanto no), QUINDI, facendo una proporzione posso ricavare che il RENAL BLOOD FLOW È DI 1200:
625ml plasma: x = 45%plasma : 100%sangue
cioè 1200 ml di sangue.
Il medesimo valore è misurabile anche con un microflussimetro che viene introdotto tramite un catetere direttamente nella zona interessata; questo misurerà 600ml di sangue per rene cioè 1200ml per entrambi.
Sia PAI che DIODRAST possono essere utilizzati per questa misura in quanto entrambi vengono depurati, complessivamente all'88%.

METODI DI RIASSORBIMENTO:

IL RIASSORBIMENTO sappiamo può avvenire in due modi diversi, in particolare:

- TRANS CELLULARE che attraversa la cellula, in particolare per esempio:
  - l'urea.
  - L'ACQUA che segue gli ioni nel riassorbimento isosmotico.
- PARA CELLULARE che passa attraverso i pori tra le cellule: in particolare tra le cellule che costituiscono il tubulo renale sono presenti delle GLICOPROTEINE che mediano IL PASSAGGIO DI MOLECOLE. spesso per gli IONI.

L'ELETTROFISIOLOGIA DEL TUBULO: gli SCAMBI IONICI NOTI sono numerosi e legati, come abbondantemente sottolineato, in particolare alla pompa sodio potassio ATPasi ma anche altri trasportatori. In particolare ricordiamo:

- NEL SEGMENTO S3 del tubulo avviene un importantissimo RIASSORBIMENTO DEL POTASSIO: si tratta di un elemento chimico essenziale per il mantenimento della polarità di membrana, soprattutto per il cuore ma per tutte le cellule eccitabili; si tratta di un TRASPORTO CHE IMPORTA POTASSIO NEL TUBULO. Il potassio verrà esportato poi, per esempio, in cambio di sodio se necessario.
- ANTIPORTO SODIO IDROGENO: si tratta di una proteina di 100kD che
  - esporta protoni.
  - importa sodio.

  si tratta della PROTEINA ATTIVATA DALLA ANGIOTENSINA II che in particolare viene attivata in caso di shock ipovolemico, importante anche per il fatto che abbassa la acidità metabolica: producendo un protone a partire da acqua ed anidride carbonica, libera nel plasma una molecola di BICARBONATO che va in questo caso ad abbassare la ACIDITÀ METABOLICA[3].
- ANTIPORTO NEGATIVO che esporta una molecola negativa come per esempio bicarbonato ed importa UNA MOLECOLA DI CLORO: si tratta di un meccanismo di trasporto attivo TERZIARIO, avviene pro gradiente elettrochimico generato da un trasporto di tipo secondario.

I singoli compartimenti del RENE presentano ovviamente diverse caratteristiche e diversi patrimoni proteici, in particolare ricordiamo:

<u>TUBULO PROSSIMALE:</u>

- TUBULO-CELLULA:
  - simporto che importa un composto organico e una molecola di sodio.
  - antiporto che importa uno ione sodio ed esporta un catione idrogeno.
  - antiporto anionico che come visto prima può utilizzare per esempio cloro e bicarbonato.
- CELLULA – INTERSTIZIO:
  - cotrasporto SODIO-BICARBONATO che provoca:
    - uscita di tre bicarbonati.
    - uscita di una molecola di sodio.
  - Antiporto che esporta calcio o magnesio e importa sodio[4]:

3 Uno degli usi più significativi della formazione dell'acido carbonico a partire da acqua ed anidride carbonica.

4 Si tratta dello stesso meccanismo che si occupa a livello cardiaco della esportazione del calcio cellulare post contrazione.

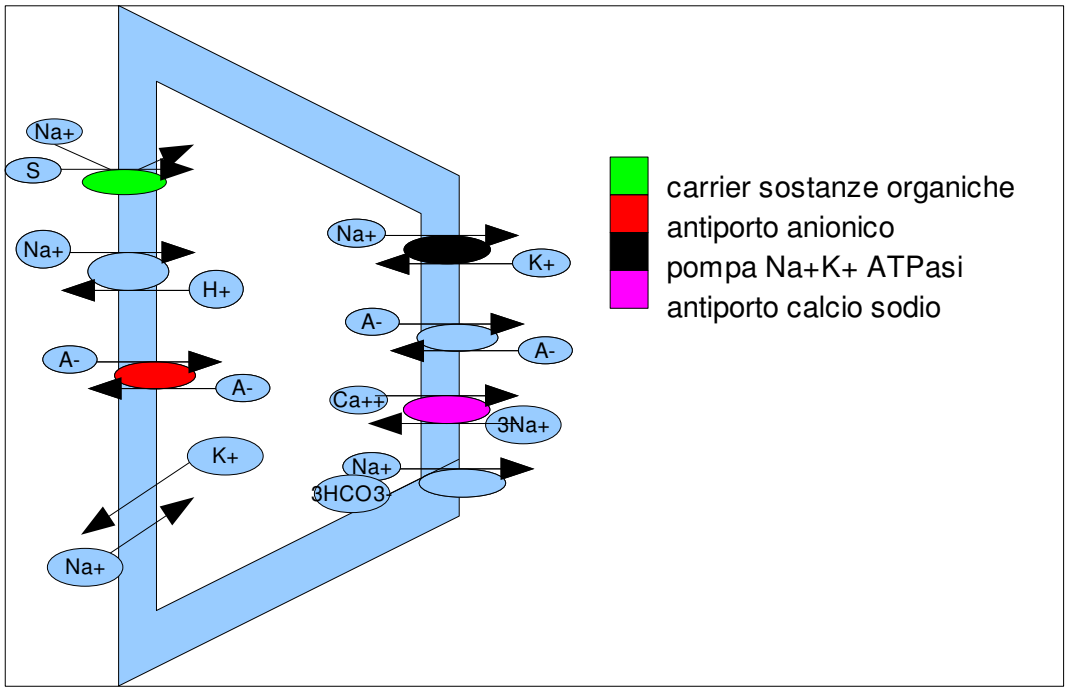
- uscita di uno ione calcio o di uno ione magnesio.
- entrata di 3 ioni sodio.

Essenziale soprattutto per il CALCIO che DEVE FUORIUSCIRE DALLA CELLULA per evitare problemi di tossicità: entra facilmente in essa per il gradiente elettrico (fortemente negativo all'interno) senza spesa di energia, ma l'uscita deve essere mediata da un apposita proteina carrier; inoltre questo tipo di processo è IONOGENICO:

- ESPORTA TRE molecole di SODIO.
- IMPORTA DUE molecole di CALCIO.

Incrementando il livello di cariche positive nella cellula.

CELLULA DEL TUBULO PROSSIMALE



<u>ANSA DI HENLE</u>: segmento D1 in particolare, si tratta del segmento DILUENTE, non permeabile all'acqua e che assorbe una grande quantità di ioni; riconosciamo la presenza di sistemi di comunicazione diversi:

- tra TUBULO e CELLULA:
  - trasporto elettroneutro in simporto o pompa cloro che:
    - importa 3 molecole di sodio.
    - Importa 3 molecole di potassio.
    - Importa 6 molecole di cloro.

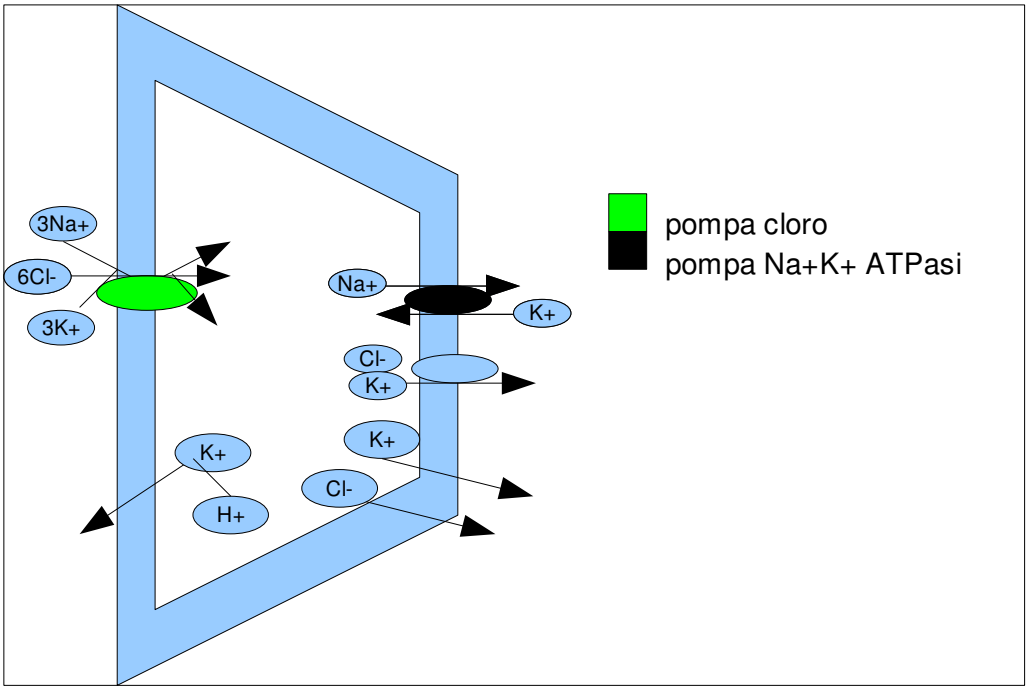
    Mantiene quindi l'equilibrio elettrico complessivo del tubulo.

    questi ioni entrano e NON SONO SEGUITI DA ACQUA, l'urina viene infatti DILUITA: ogni secondo vengono esportati dalla preurina MILIONI DI IONI.
- Tra CELLULE e INTERSTIZIO:
  - pompa sodio potassio ATPasi.
  - Cotrasporto che:
    - esporta cloro.

- Esporta potassio.

Cloro e potassio escono per semplice gradiente di concentrazione.
tutti questi IONI VENGONO RIASSORBITI SENZA essere seguiti da ACQUA.
Il segmento DILUENTE, dove avvengono questi scambi ionici, COINCIDE CON LA SEZIONE SPESSA DELL'ANSA ASCENDENTE DI HENLE dove questi ioni VENGONO RIVERSATI NELL'INTERSTIZIO AUMENTANDONE LA OSMOLARITÀ.

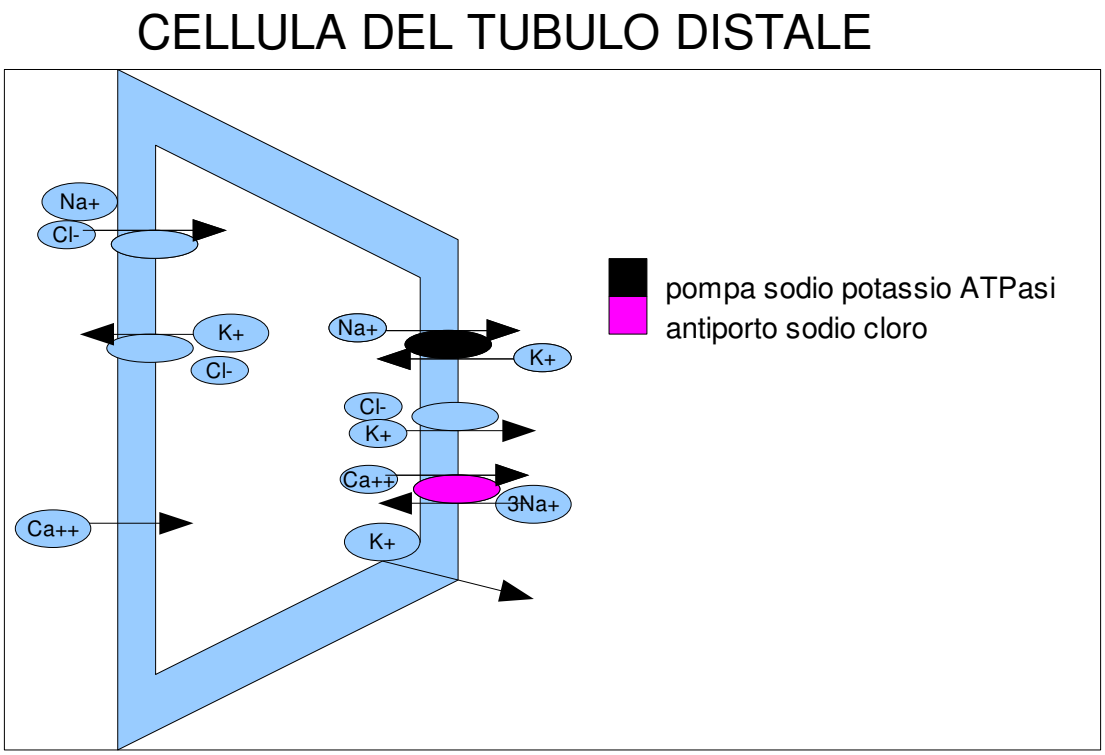
CELLULA DELL'ANSA DI HENLE SEGMENTO D1



<u>TUBULO DISTALE</u>: in questa regione si incontrano una serie dei cellule con caratteristiche diverse: si tratta della regione adibita anche alla regolazione del riassorbimento non obbligatorio e, di conseguenza, presenta caratteristiche particolari. Ricordiamo la presenza di:

- CELLULE DEL TUBULO DISTALE:
  - tra TUBULO e CELLULA:
    - meccanismo di simporto sodio cloro in ingresso (che viene bloccato dalle tiazidi).
    - Meccanismo di simporto potassio cloro in uscita dalla cellula.

Nella parte terminale del tubulo distale troviamo citotipi identici a quelli del primo tratto del tubulo collettore.



<u>CELLULE DEL TUBULO COLLETTORE E DELL'ULTIMO SEGMENTO DEL TUBULO DISTALE:</u>

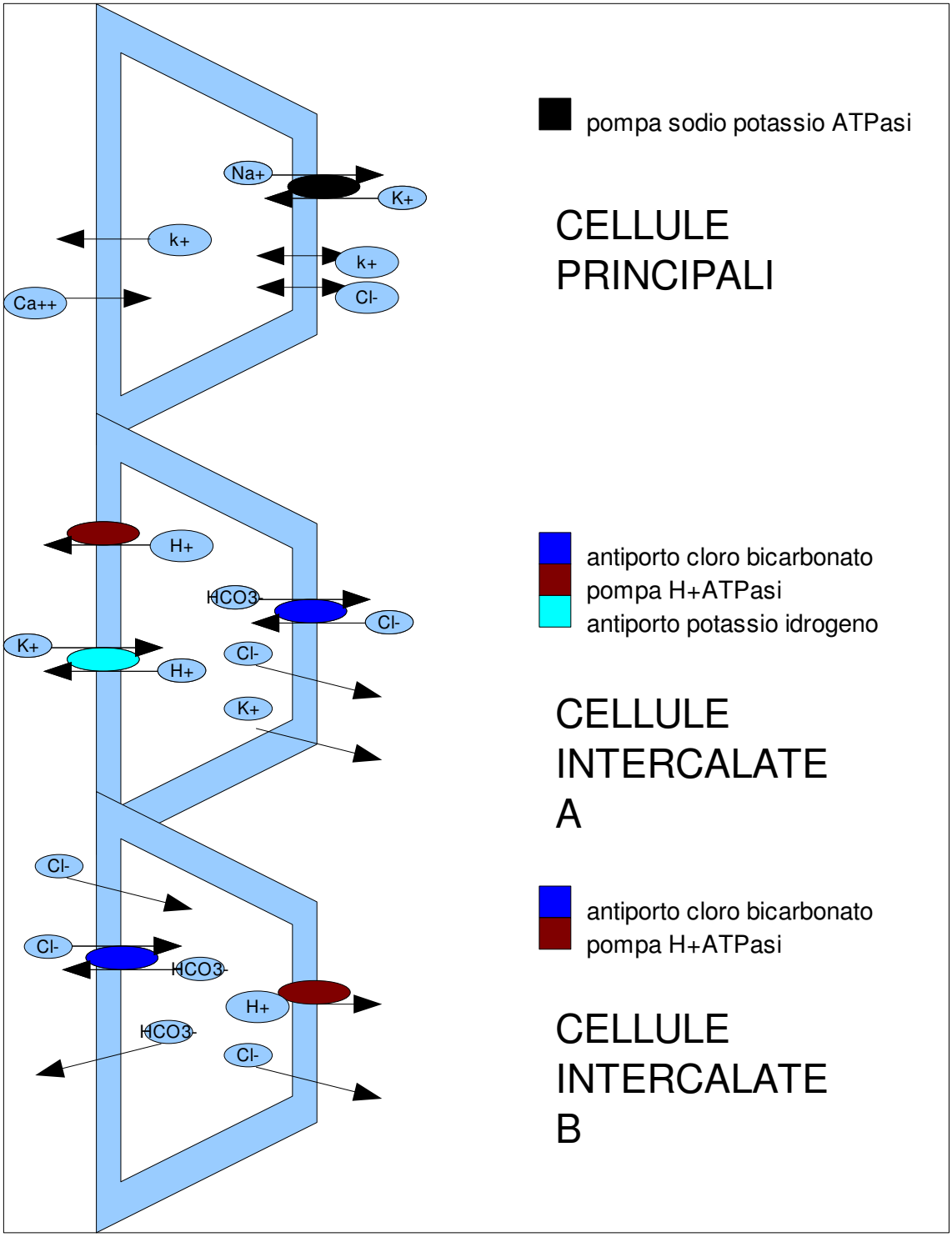
a livello del tubulo collettore e dell'ultima parte del tubulo distale si collocano diverse tipologie cellulari caratterizzate da azioni di natura differente:

- CELLULE PRINCIPALI: target di ormoni come visto, in particolare:
  - angiotenasina II.
  - Aldosterone.
  - ADH.
  - ANP.
- CELLULE INTERCALATE A E B: si tratta di cellule necessarie alla regolazione dell'equilibrio acido base del nostro corpo:
  - CELLULE A: si occupano in particolare della eliminazione del protone, sempre presente nella nostra dieta, in particolare presentano a livello della membrana:
    - protone ATPasi che esporta il protone nel tubulo.
    - cotrasporto protone potassio.
    - cotrasporto cloro bicarbonato nell'interstizio renale: tale trasporto è essenziale per eliminare quello che viene prodotto con il protone per opera della anidrasi carbonica, cioè un bicarbonato[5].
  - CELLULE B: presentano azione opposta, presentano cioè azione di eliminazione rispetto a scarti di natura basica; possiamo dire che tutto il sistema di trasporto è organizzato al contrario rispetto alle cellule A:

5 Si tratta del meccanismo che consente di produrre bicarbonati tamponanti in caso di shock ipovolemico.

- il protone prodotto dalla dissociazione dell'acido carbonico viene inviato nell'interstizio e quindi al plasma.
- viene riversato bicarbonato nel TUBULO:
  - in antiporto con il cloro come visto anche in altre parti del tubulo.
  - Visto il gradiente di concentrazione generato dalla sistema di produzione del bicarbonato stesso viene eliminato senza alcuna spesa, normalmente.

CELLULE DEL TUBULO COLLETTORE

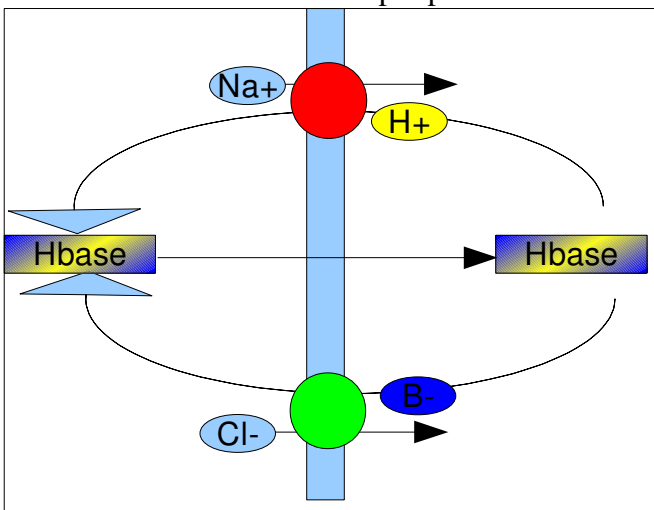


COTRASPORTO ABBINATO AD ANIDRASI CARBONICA:
l'anidrasi carboinca produce H2CO3 che si scinde in H+ e HCO3-; come precedentemente sottolineato questo sistema è essenziale alla produzione di ioni utili alla regolazione di due meccanismi gestiti dal rene: L'EQUILIBRIO ACIDO BASE e L'EQUILIBRIO IONICO; i due ioni così prodotti possono essere sfruttati in questo modo:

- il protone esce abbinato al sodio in entrata.
- il bicarbonato esce abbinato al cloro in entrata.

Il tutto naturalmente in modo estremamente controllato e bilanciato, per esempio:

- L'USCITA DEL PROTONE NEL TUBULO PROSSIMALE VIENE TAMPONATA DALLA PRESENZA NEL TUBULO DI HCO3- FILTRATO a livello glomerulare:
  - dalla loro combinazione si forma ACIDO CARBONICO che staziona nel tubulo.
  - L'ACIDO CARBONICO VIENE AD ESSERE TRASFORMATO IN ACQUA E ANIDRIDE CARBONICA che vengono riassorbite.
- L'USCITA DEL BICARBONATO, a seguito di tamponamento per la presenza di protoni nel TUBULO finisce per portare al medesimo risultato del caso precedente.



Naturalmente solitamente le basi indicate con il termine B- sono BICARBONATI, tuttavia in taluni casi è possibile che vengano utilizzati composti diversi

Nel momento in cui la base presa in considerazione sia il bicarbonato è importante sottolineare il fatto che le trasformazioni da prendere in considerazione sono più numerose come vedremo e coinvolgono ovviamente la ANIDRASI CARBONICA:
HCO3- + H+ → H2CO3 → H2O + CO2

METABOLISMO DEGLI IONI:

IL RIASSORBIMENTO DEL SODIO:

note le concentrazioni intra ed extacelluleare del SODIO, possiamo dire che questo ione, la cui importanza è nota, diviene soggetto di diversi meccanismi di riassorbimento che si collocano in posizioni diverse nel tubulo:

- nel TUBULO PROSSIMALE il sodio viene riassorbito per gradiente, MA L'INGRESSO DEL SODIO NEL TUBULO genera:
  - sul versante del LUME una differenza di potenziale diversa da quanto normale, lievemente più negativa
  - sul versante cellulare, essendo presente rispetto al solito una maggiore quantità di

cariche negative all'esterno, la differenza di potenziale sarà lievemente meno negativa.

Nel complesso viene a generarsi una differenza di questo tipo:

- -4 all'interno del tubulo.
- -66 all'interno della cellula

La differenza, seppur minima, facilita dati tipi di meccanismi di riassorbimento.

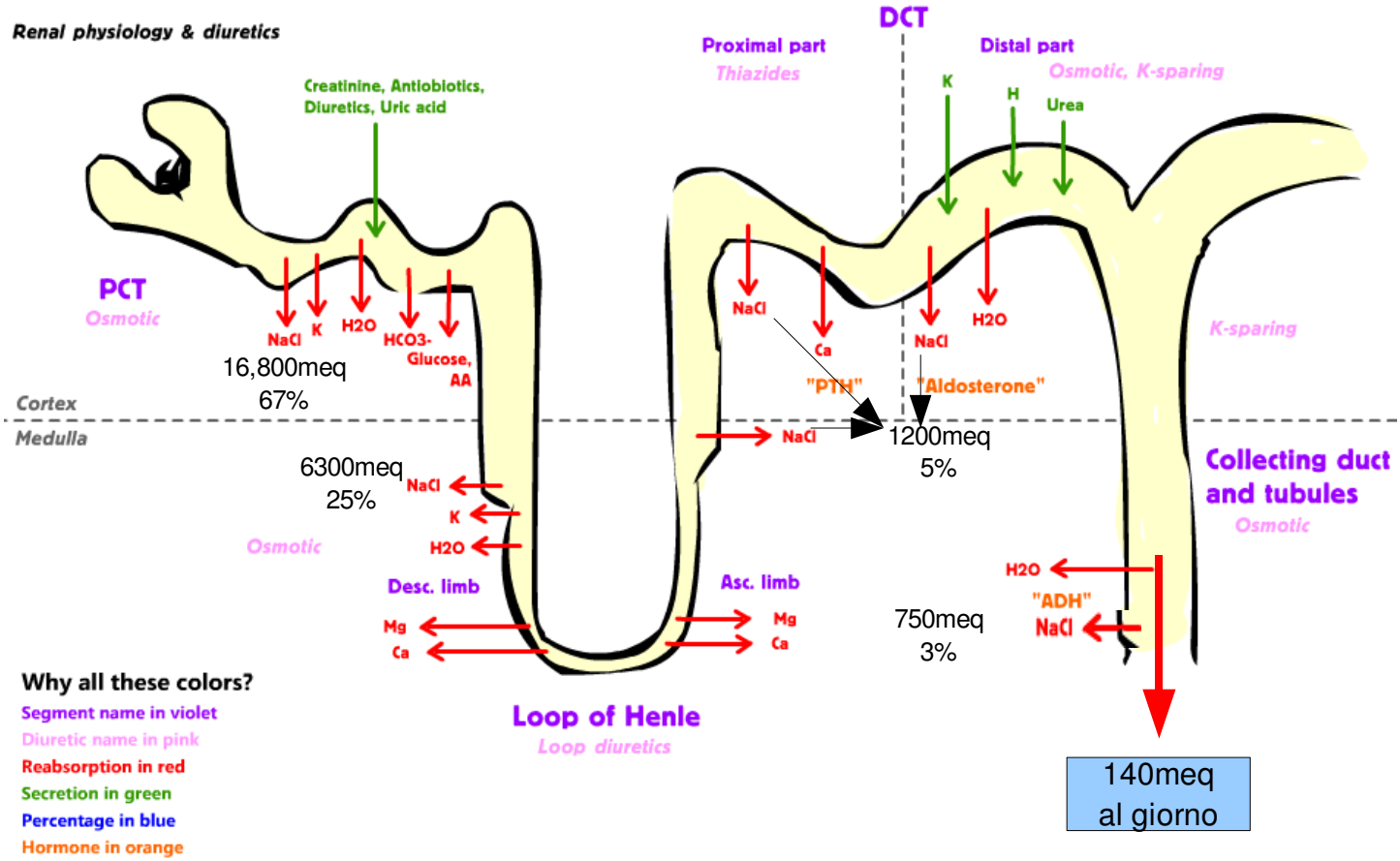
- Nel SEGMENTO DILUENTE Riscontriamo la presenza della pompa cloro che in particolare importa cloro sodio e potassio. LA POMPA CLORO funziona circa 10000 volte al secondo ED È ENERGIZZATA DAL GRADIENTE AL SODIO, garantito ovviamente dalla POMPA SODIO POTASSIO ATPasi.
- Nel TUBULO DISTALE, dove avviene il riassorbimento facoltativo, la situazione varia, infatti il riassorbimento del SODIO, come noto, è stimolato da aldosterone. In ogni caso anche in questa situazione i trasporti ionici generano una differenza di potenziale alterata fra tubulo e cellula in particolare possiamo dire che tale differenza è quantificabile in questo modo:
  - -50 all'interno della cellula.
  - -20 all'interno del tubulo.

  questo significa che IL TUBULO È FORTEMENTE NEGATIVO PROPRIO GRAZIE ALLA attività DI RIASSORBIMENTO DI IONI POSITIVI QUALI IL SODIO: questo fattore di negatività è essenziale a garantire l'espulsione del protone dalle cellule al tubulo per la sua eliminazione; nel momento in cui diminuisca tale negatività si va incontro inevitabilmente ad ACIDOSI in quanto viene ABBASSATA LA ATTIVITÀ DELLA POMPA PROTONICA che non viene stimolata dalla presenza di un gradiente adeguato[6].

IL TURNOVER DEL SODIO: sappiamo che il sodio viene filtrato in modo libero e presenta un riassorbimento di tipo GRADIENTE TEMPO LIMITATO, complessivamente possiamo dire che:

- 180L di sangue vengono filtrati in un giorno.
- Nel sangue ci sono 140meq di sodio per litro: quindi complessivamente vengono filtrati 25200 meq/giorno, di questi:
  - 67% = 16800meq vengono riassorbiti nel TUBULO PROSSIMALE obbligatoriamente con conseguente RIASSORBIMENTO DI ACQUA VINCOLATA.
  - 25% = 6300meq vengono riassorbiti in D1, cioè nel segmento diluente, tramite la pompa cloro.
  - 5% = 1200meq vengono riassorbiti nel tubulo distale.
  - 3% = 750meq infine vengono riassorbiti nel tubulo collettore.

6 Spinolattone e amiloride presentano effetti collaterali rispetto all'equilibrio acido base proprio perchè BLOCCANDO IL MECCANISMO DI RIASSORBIMENTO DEL SODIO inibiscono la azione della pompa PROTONICA.



COMPLESSIVAMENTE QUALUNQUE SIA LA SITUAZIONE DI CONCENTRAZIONE DEL SODIO NEL SANGUE L'ELIMINAZIONE CON LE URINE È DELLO 0,6%: trattandosi infatti di UN FENOMENO DI RIASSORBIMENTO GRADIENTE TEMPO LIMITATO nonostante la variazioni di sodio ematico, non varieranno le percentuali di riassorbimento, ma le quantità nette sì. Complessivamente possiamo dire che il sodio nel nostro organismo viene eliminato quotidianamente in quantità così definibili:

- 140 meq/d tramite le URINE.
- 5 meq/d tramite le FECI.
- 5 meq/d tramite le ghiandole sudoripare ECCRINE.

LE GHIANDOLE SUDORIPARE come noto sono di due tipi nel nostro organismo:

- APOCRINE: sono strutture ghiandolari particolari legate alla produzione di odori associati alla attrazione sessuale, si collocano principalmente:
  - nelle aree perigenitali.
  - Nelle aree ascellari.
- ECCRINE sono ghiandole atte alla secrezione di acqua, sali e sostanze di scarto; si collocano anche sulla cute glabbra, non solo associate a follicoli piliferi, E SONO DI FATTO DEI PICCOLI NEFRONI, presentano infatti:
  - recettori all'aldosterone.
  - recettori all'ADH.

  questi due ormoni possono quindi agire su tali ghiandole come su un nefrone: dopo circa un

paio di settimane in un luogo caldo tali ghiandole si adattano e secernono molto meno.
COMPLESSIVAMENTE LA QUANTITÀ ESCRETA È DI 3,5g in un giorno e TALE QUANTITÀ È IL FABBISOGNO NORMALE MINIMO PER QUESTA SOSTANZA.
Il controllo del sodio presente nella dieta è oggi uno dei fattori più importanti a livello non farmacologico per il controllo della ipertensione; in linea generale possiamo ricordare che:

- CIBI AD ALTO CONTENUTO DI SODIO molto diffusi sono per esempio:
  - cibi in scatola.
  - Cibi sotto sale.
  - Affettati.
  - Olive nere.
- CIBI POVERI DI SODIO molto diffusi sono per esempio:
  - frutta e verdura.
  - Pesce fresco.

LA NATRIURESI COME NOTO, essendo il sodio riassorbito secondo un sistema gradiente tempo limitato, può essere influenzata da numerosi fattori:

- IPOPROTEINEMIA che può essere causata da:
  - disordini della dieta.
  - mancata sintesi a causa di un danno a livello epatico.

  la mancanza di proteine plasmatiche porta ad un decremento della pressione oncotica in entrata nel glomerulo e INCREMENTA, quindi, IL GFR portando a:
  - incremento della concentrazione di sodio nel tubulo.
  - incremento del gradiente tempo nel tubulo.

  il sodio non viene riassorbito e si ha NATRIURESI.
- CALO DELLA ATTIVITÀ DELLA ANGIOTENSINA II che tende a riassorbire il sodio tramite l'attivazione dell'antiporto sodio idrogeno.
- CALO DELLA ATTIVITÀ SIMPATICA e quindi della attività della ANGIOTENSINA II.
- L'ANP INCREMENTA LA NATRIURESI.
- DIURETICI che agiscono su diversi punti del tubulo incrementano principalmente la natriuresi.
- CALO DI INSULINA PORTA AD UN INCREMENTO DELLA ELIMINAZIONE DI SODIO con le urine legata al mancato riassorbimento di glucosio con le urine legato soprattutto alla MANCATA AZIONE STIMOLATORIA DELLA INSULINA RISPETTO ALLA POMPA Na K ATPasi.
- INCREMENTO DEL FLUSSO RENALE trasporta il sodio più velocemente e in maggiore quantità nel tubulo, di conseguenza assistiamo a:
  - diminuzione del riassorbimento prossimale.
  - diminuzione azione pompa cloro.
  - diminuzione dell'efficacia dell'assorbimento stimolato dall'aldosterone.
- CALO DI ADH: tale ormone normalmente toglie acqua alle urine e concentra il sodio di conseguenza stimola il riassorbimento dello stesso pro gradiente.
- CALO DEL RAAAS che nel suo complesso PRESENTA EFFETTO DI TIPO SODIO RITENTIVO.

IL RIASSORBIMENTO DEL BICARBONATO:
come noto il BICARBONATO è uno ione fondamentale per la regolazione degli equilibri acido base, in particolare ricordiamo che questo ione:

- per il 10% viene riassorbito nella sua forma come tale o associato al sodio a formare BICARBONATO DI SODIO.
- per il 90% viene riassorbito tramite questo sistema: nel tubulo sono presenti
  - il protone escreto normalmente per la dieta acidogena.
  - il bicarbonato filtrato

  le due molecole si ASSOCIANO e formano acido carbonico.
  A QUESTO PUNTO:
    - interviene la ANIDRASI CARBONICA di tipo IV che si trova nell'orletto a spazzola e che da queste componenti FORMA ACQUA E ANIDRIDE CARBONICA che vengono importante nella cellula senza problemi.
    - dentro la cellula una altra ANIDRASI CARBONICA, stavolta di tipo II, che RIFORMA BICARBONATO E PROTONE:
      - il protone torna nel tubulo a tamponare ancora una molecola di bicarbonato che, come sappiamo, è filtrata liberamente.
      - il BICARBONATO NEOFORMATO viene REINVIATO NELL'INTERSTIZIO.

i metodi di trasporto del bicarbonato dalla cellula all'interstizio sono due sostanzialmente:

- antiporto con il cloro.
- cotrasporto con il sodio.

Il bicarbonato viene quindi COMPLETAMENTE RIMOSSO DALLE URINE.
La concentrazione plasmatica normale è di 25meq/L.

IL RIASSORBIMENTO DEL CLORO:
I TRASPORTATORI DEL CLORO[7] si collocano solo a partire dalla regione del segmento diluente in quanto nella parte precedente non è necessaria la loro presenza.
NEL SEGMENTO D1 troviamo una GLICOPROTEINA di trasporto ATTIVO SECONDARIO che ruotando a 10000 rotazioni al secondo e trasporta all'interno della cellula:

- 3 ioni sodio.
- 3 ioni potassio.
- 6 ioni cloro.

si tratta di nuovo della POTENTE POMPA CLORO[8]: naturalmente anche in questo caso l'attività di tale molecola è vincolata al GRADIENTE AL SODIO generato dalla pompa sodio potassio ATPasi.
In definitiva questa enorme quantità di ioni che viene riassorbita dal tubulo tramite tale cotrasporto, non seguita da acqua, si PORTA NELLO SPAZIO PERITUBULARE e AUMENTANDO LA OSMOLARITÀ DELL'INTERSTIZIO.

7 MALATTIA DI DENT: si tratta di una rara malattia del tubulo prossimale che blocca una famiglia di geni detta CLC (chlorite channels family) essenziale alla codificazione di tali canali.

8 Sappiamo con certezza dell'esistenza di questa glicoproteina perché esiste un diuretico detto FURETAMIDE che viaggia nel sangue associato a proteine e non viene filtrato ma unicamente secreto nel segmento S3; tale composto si pone nel SIMPORTO andando a BLOCCARLO: si tratta di un diuretico molto potente inserito anche nel LASIX; in seguito alla azione di questa molecola restano nel tubulo quantità enormi di IONI che attirano ovviamente acqua dalle regioni circostanti il tubulo.

NEL TUBULO COLLETTORE riconosciamo la presenza, come noto, di diversi citotipi:

- CELLULE PRINCIPALI obiettivo degli ormoni antidiuretico e aldosteronico; presentano:
  - EFFETTO PRINCIPALE di assorbimento di sodio che rende il TUBULO PIÙ NEGATIVO portandolo a -20millivolt, come noto tale negatività è essenziale ad incrementare la secrezione di protoni nel tubulo tramite la H+ ATPasi; è tanto importante che possiamo dire che
    TUTTE LE CAUSE CHE LIMITANO TALE NEGATIVITÀ SONO ACIDOGENE.
  - EFFETTO SECONDARIO espulsione di potassio associata al sodio.
    tale effetto è riscontrabile anche a livello di espressione genica: tra i geni attivati nella risposta primaria riconosciamo il canale sodio, per quanto riguarda quelli attivati dalla risposta secondaria riconosciamo il canale potassio.
- CELLULE B: proteggono dalla ALCALOSI tramite l'eliminazione di BICARBONATO in antiporto con il CLORO; quindi una ipercloremia:
  - PUÒ ESSERE ALCALOGENA, troppo cloro nel sangue infatti provoca:
    - INCREMENTO del cloro cellulare.
    - incremento della secrezione di cloro nel tubulo.
    - incremento della secrezione di PROTONI nel TUBULO.
    - la produzione di protoni porta alla formazione di BICARBONATI che vengono escreti nel sangue.

La concentrazione plasmatica di cloro è di circa 105meq/L.

IL RIASSORBIMENTO DEL POTASSIO:

IL POTASSIO è un elemento fondamentale e sappiamo che il suo range di concentrazione nel sangue può andare da 3,5 a 4,5 meq, risulta essenziale per:

- il mantenimento dell'equilibrio ionico della cellula e dell'organismo.
- il controllo della eccitabilità cellulare.

VALORI NORMALI DI CALIEMIA:

- NEL COMPARTIMENTO INTRACELLULARE si colloca il 98% del potassio presente nel nostro corpo cioè 120 meq/L normalmente.
- NEL COMPARTIMENTO EXTRACELLULARE si colloca il 2% del potassio presente nel nostro corpo, cioè, come accennato, circa 4meq/L.

i valori di caliemia sono in qualche modo variabili da persona a persona, in particolare ricordiamo che il potassio presenta una correlazione con la eccitabilità cellulare anche MUSCOLARE STRIATA SCHELETRICA, quindi possiamo dire che generalmente:

- il maschio presenta un LIVELLO DI POTASSIO MAGGIORE in quanto la MASSA MUSCOLARE È MAGGIORE.
- la femmina nel PRESENTA UNA QUANTITÀ MINORE di POTASSIO ematico.

inoltre ricordiamo a riguardo che:

4. nella infanzia bambino e bambina presentano fisici simili e di conseguenza concentrazioni di potassio paragonabili.
5. nella età adulta, dopo i 40 anni, il livello di potassio in entrambi i sessi comincia a calare per atrofia muscolare progressiva.

Il rene è il principale fautore in collaborazione, come accennato in precedenza con l'APPARATO INTESTINALE, della regolazione della CALIEMIA; IN PARTICOLARE ricordiamo che:

- TUBULO PROSSIMALE sappiamo che la differenza di potenziale è alterata nel tubulo (-4mV causato dal riassorbimento del sodio), per ovviare alla difficoltà di riassorbimento che viene a crearsi qui si collocano PROTEINE APPOSITE PER IL RIASSORBIMENTO DEL POTASSIO che viene poi RIVERSATO nell'INTERSTIZIO per semplice gradiente di concentrazione.
- TUBULO DISTALE nella sua parte terminale: la pompa sodio potassi ATP asi si occupa di mantenere il gradiente sodio; L'ALDOSTERONE presenta, come sappiamo, due effetti:
  - assorbe sodio generando la forte negatività nel tubulo che arriva anche a -30millivolt IMPORTANDO CONTEMPORANEAMENTE POTASSIO.
  - stimola l'escrezione, come visto prima, del PROTONE in due modi diversi:
    - PROTONE DA SOLO.
    - ANTIPORTO CON IL POTASSIO:
      - viene assorbito uno ione potassio.
      - viene escreto un protone che IN OGNI CASO IMMESSO NEL TUBULO VIENE TAMPONATO soprattutto DALLA AMMONIACA (e da altri ioni come il fosfato) CHE DIVIENE IONE AMMONIO annullando la carica positiva del protone o comunque la sua carica acida; ma per ogni protone che viene espulso si assiste alla formazione del bicarbonato ABBIAMO QUINDI UN GUADAGNO EXTRA DI BICARBONATO che viene INVIATO IN CIRCOLO in modo da:
        - bilanciare la carica positiva del sodio.
        - incrementare la riserva di bicarbonato.

Il nostro corpo in ogni caso ogni giorno elimina una certa quantità di POTASSIO tramite tre vie distinte:

- 70meq/d con le URINE.
- 9meq/d con le FECI.
- 1meq/d con la SUDORAZIONE.

IL VALORE NORMALE DI ASSUNZIONE CON LA DIETA è di circa 80meq al giorno.

<u>IL POTASSIO E L'EQUILIBRIO ACIDO BASE:</u>

lo ione potassio è strettamente legato con i suoi livelli di concentrazione all'EQUILIBRIO ACIDO BASE DEL NOSTRO ORGANISMO, in particolare possiamo schematicamente individuare due casi disinti:

IPOSSIA da IPOVENTILAZIONE:

- si produce CO_2.
- non si assorbe O_2.

l'ipossia in questo caso genera IPOSSIEMIA che se non trattata genera una riduzione del trasporto dell'ossigeno:

- il cuore pompa normalmente a livello di ritmo e gittata, ma pompa un sangue ipossico.
- si genera IPOSSIA TISSUTALE.
- la riduzione di O_2 periferica stimola il passaggio al metabolismo ANAEROBICO con produzione di:
  - acido lattico.
  - acido piruvico.

  con conseguente ACIDOSI PERIFERICA.

- I PROTONI che si collocano nell'interstizio diffondono nella cellula e PROVOCANO UNA DEPOLARIZZAZIONE che può portare il potenziale di membrana fino a -65 PROVOCANDO quanto segue:
  - IL POTASSIO in seguito alla depolarizzazione della cellula (che perde la sua negatività) TENDE AD USCIRE.
  - la pompa sodio potassio DIMINUISCE LA SUA ATTIVITÀ a causa della mancanza di materiale.
    quindi assistiamo ad IPERCALIEMIA.
- L'IPERCALIEMIA via a stimolare , tramite la produzione di un incremento di calcio intracellulare (che normalmente è il terzo messaggero della angiotensina II) LA PRODUZIONE DI ALDOSTERONE CHE PORTA A LIVELLO DEL TUBULO DISTALE a:
  - eliminazione del POTASSIO che va nel TUBULO INCREMENTANDO LA POSITIVITÀ DEL TUBULO STESSO.
  - mancata ESCREZIONE DI PROTONI CHE NON PASSANO al TUBULO PER LA MANCANZA DI NEGATIVITÀ.

QUNIDI IPERCALIEMIA E ACIDOSI SONO STRETTAMENTE CORRELATE.
il medesimo meccanismo viene ad innescarsi per l'incremento di altri cationi plasmatici, per esempio: un INCREMENTO DELLA SUDORAZIONE e secrezione di liquidi PROVOCA, come noto, un INCREMENTO DELLA NATRIEMIA, questo genera un INCREMENTO DEL RICHIAMO DELL'ACQUA DALLE CELLULE che provoca:

- INCREMENTO DELLA CONCENTRAZIONE DI POTASSIO NELLA CELLULA.
- ESCREZIONE DI POTASSIO DALLA CELLULA.

L'incremento conseguente della concentrazione aldosterone ed eliminazione di potassio porta conseguentemente ad ACIDOSI come sopra descritto.
analogamente alla acidosi un incremento della CALCEMIA agisce a livello cellula depolarizzando la membrana e portando alla secrezione di potassio.
IPERVENTILAZIONE: l'organismo elimina molta CO_2 con la respirazione, ma eliminando CO_2 viene a mancare reagente per la reazione all'equilibrio della ANIDRASI CARBONICA, di conseguenza le CELLULE ATTUANO UNA RIDUZIONE COMPENSATORIA DELLA H_2CO_3:

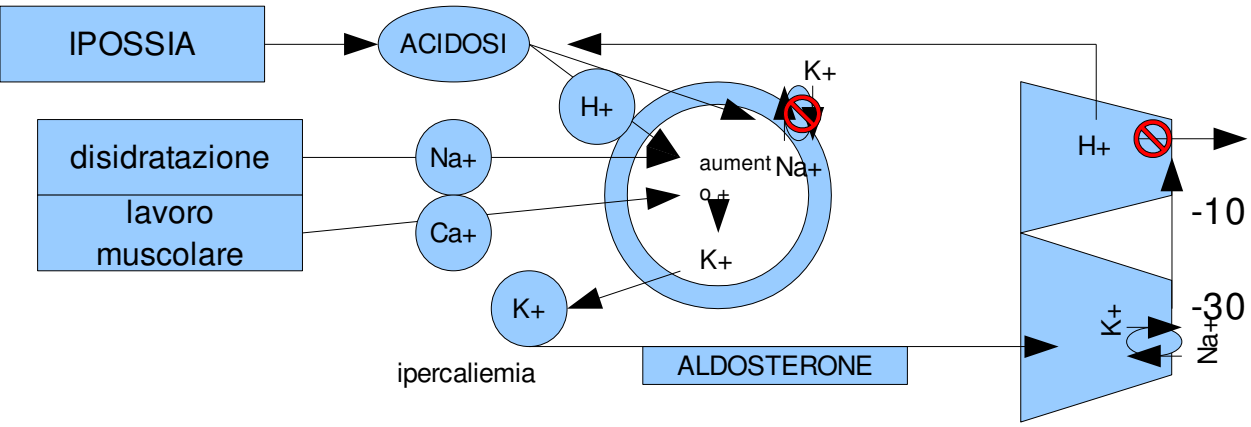
- HCO_3^- viene spinto nella cellula per gradiente di concentrazione di modo da compensare la mancata perdita dello stesso.
- LA CELLULA STIMOLA L'ASSORBIMENTO DI POTASSIO per BILANCIARE LE CARICHE negative immesse per la alcalosi.

In generale possiamo ricordare che per l'equazione di HANDERSON HASSELBACH la CONCENTRAZIONE DI CO_2 è DIRETTAMENTE PROPORZIONALE ALLA CONCENTRAZIONE DI PROTONI NEL PLASMA.
Si genera UNA IPOCALIEMIA CHE A SUA VOLTA STIMOLA:

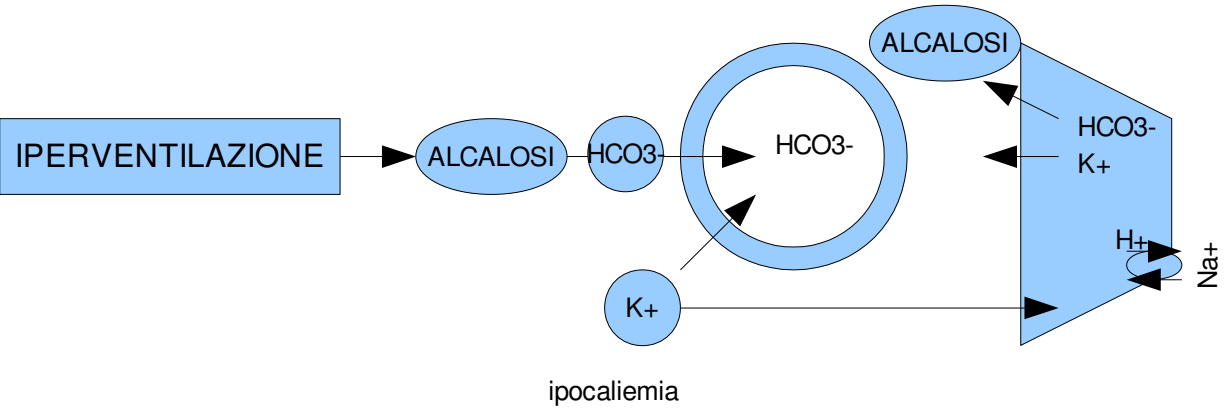
- sostituzione del POTASSIO con un PROTONE nel sistema di secrezione stimolato dall'aldosterone.
- PRODUZIONE DEL PROTONE nelle cellule renali che porta alla PRODUZIONE DI BICARBONATO che VIENE PORTATO NEL SANGUE portando ad un incremento della ALCALOSI.

QUINDI IPOCALIEMIA E ALCALOSI SONO STRETTAMENTE CORRELATE[9].
INOLTRE in un organismo soggetto ad ALCALOSI si ELIMINANO CON LE CELLULE BETA BICARBONATI, QUESTA ELIMINAZIONE TUTTAVIA NON VA A MIGLIORARE LA SITUAZIONE MA A STIMOLARE LA SECREZIONE DI PROTONI CON OVVIA CONSEGUENTE PRODUZIONE DI BICARBONATI CHE VENGONO RE INVIATI NEL SANGUE.
Capiamo quindi quanto sia importante la caliemia per la regolazione dell'EQUILIBRIO ACIDO BASE DELL'ORGANISMO, per questo motivo a livello cellulare LA REGOLAZIONE della CALIEMIA stessa è affidata a diversi meccanismi di trasporto:

- pompa sodio potassio ATPasi.
- pompa cloro o cotrasporto sodio cloro potassio.
- antiporto potassio protone.
- canali potassio molto semplicemente.
- cotrasporto potassio-cloro.
- diffusione nelle aree paracellulari.



Un qualsiasi evento che provochi incremento di un catione extracellulare provoca inevitabilmente un incremento della CALIEMIA e di conseguenza porta ad una stimolazione del riassorbimento di sodio dal tubulo che porta ad una diminuzione della negatività dello stesso.



Un incremento della bicarbonemia porta ad un incremento della concentrazione di bicarbonati nella cellula che porta ad un assorbimento compensatorio di potassio con conseguente IPOCALIEMIA; tale ipocaliemia va in ultima istanza a stimolare l'escrezione di protoni e il risparmio di potassio cui consegue ALCALOSI.

9 A livello clinico è molto importante sottolineare quindi che ad urine ACIDE possono corrispondere a livello metabolico:

- acidosi che viene tamponata con eliminazione del protone e produzione parallela di HCO3-.
- alcalosi che viene generata dalla secrezione di H+ data dalla ipocaliemia come appena visto.

ALTRI TIPI DI SQUILIBRI DEL POTASSIO:
IPOCALIEMIA DA IPEROPOLARIZZAZIONE:
per un malfunzionamento della pompa sodio potassio ATPasi o per una IPERNATRIEMIA che porta ad un incremento netto dell'acqua intracellulare con conseguente rigonfiamento cellulare LA CALIEMIA DENTRO LA CELLULA DIMINUISCE e IL POTASSIO dall'esterno tende ad ENTRARE, QUINDI ASSISTIAMO AD IPOCALIEMIA plasmatica con tutto quanto ne consegue.
IPERCALIEMIA DA DEPOLARIZZAZIONE:
un incremento di calcio per esempio, ma anche di altri ioni, che entra nella cellula provoca una DEPOLARIZZAZIONE DELLA MEMBRANA che comincia ad ESPELLERE POTASSIO provocando IPERCALIEMIA.
ALDOSTERONE: derivato del colesterolo, sappiamo che l'ormone steroideo presenta un recettore dentro la cellula e attiva una serie di proteine come noto, come per tutti gli ormoni di natura steroidea la risposta genica può essere divisibile in:

- EARLY RESPONSE: in particolare attiva geni codificanti per canali PER IL SODIO.
- LATE RESPONSE: mediata dal sodio stesso in particolare codifica geni che sintetizzano CANALI POTASSIO.

IN QUESTO MODO STIMOLA LA SECREZIONE DI POTASSIO E L'INTEGRAZIONE DI SODIO.
le variazioni di assunzione di assorbimento di potassio sono direttamente correlate alla ESCREZIONE DELLO STESSO con le URINE, si tratta di un meccanismo non ancora completamente chiarito tuttavia sembra che vi sia una stretta congiunzione tra apparato digerente e sistema escretore renale detto EPATORENAL AXIS, infatti:

- L'apparato digerente assorbe POTASSIO a livello:
  - intestinale.
  - pancreatico.
  - epatico.
- apparato urinario lo riceve e si occupa di GESTIRNE LA ELIMINAZIONE.

L'ASSE INTESTINO-RENE è stata studiata in modo particolare nell'ultimo anno, il potassio viene fortemente assorbito a livello intestinale per essere poi controllato a livello di secrezione direttamente dal DOTTO COLLETTORE, in particolare diversi fattori rilasciati a livello INTESTINALE influenzano la sua secrezione:

- UROGUANILINA viene secreta dall'intestino ed incrementa la eliminazione di POTASSIO, agisce sul meccanismo regolato dall'aldosterone stimolando la secrezione di POTASSIO.
- INSULINA che ha effetti anche sulla eliminazione del potassio.
- IL GLUCAGONE agisce sulla secrezione del potassio.
- FATTORE GASTROINTESTINALE IGNOTO soprattutto per quanto riguarda la provenienza, non sappiamo se si colloca nella vena porta o nell'intestino vero e proprio, ma si è certi dell'esistenza di tale fattore intestinale.

INFLUENZA DI DATI ORMONI SULL'ASSORBIMENTO CELLULARE DI POTASSIO:

- incremento del potassio intracellulare:

    - INSULINA.
    - ADRENALINA.
    - ALDOSTERONE.

    Questi ormoni hanno fondamentalmente la capacità di incrementare l'ATTIVITÀ DELLA POMPA SODIO POTASSIO ATPasi e di conseguenza di incrementare l'introito di potassio nella cellula.
- Decremento del potassio cellulare:
    - ESERCIZIO FISICO: sappiamo che la contrazione muscolare prevede l'apertura di canali al potassio e, quindi, la sua secrezione: un incremento della attività muscolare ovviamente porta ad un incremento della caliemia data da mancato riassorbimento del potassio stesso.
    - IPEROSMOLARITÀ: nel caso in cui incrementi, per esempio, il sodio extracellulare:
        - acqua sarà richiamata all'esterno della cellula.
        - Il potassio all'interno della cellula stessa sarà portato spontaneamente ad uscire per l'incremento di concentrazione.
        - Si assiste ad ipocaliemia cellulare.

Per quanto concerne la DIETA è importante sottolineare il fatto che con l'età viene generalmente meno l'apporto di potassio fornito dai muscoli e di conseguenza si abbassa la caliemia, in particolare ricordiamo che:

- CIBI RICCHI IN POTASSIO sono in linea generale tutti i frutti esotici e i fagioli di soia.
- CIBI A MEDIO CONTENUTO DI POTASSIO sono molto numerosi, in linea generale possiamo dire che verdura e frutta contengono discrete quantità di potassio
- CIBI A BASSO CONTENUTO DI POTASSIO sono per esempio pollo, uova nonché cereali in generale.

IL RIASSORBIMENTO DEL CALCIO:

Si tratta di un composto fondamentale soprattutto nell'infanzia a garantire i processi di calcificazione e nella anzianità per combattere l'osteoporosi.

LA PRODUZIONE DELLA VITAMINA D3: i raggi ultravioletti sono in grado di modificare il 7diidrocolesterolo ROMPENDO UN ANELLO e formando il cosiddetto D3 o colecalciferolo, QUESTO subisce diverse rielaborazioni:

- nel fegato viene trasformato in 25idrossi colecalciferolo.
- nel rene viene trasformato in 1,25 diidrossi colecalciferolo.

una delle funzioni più importanti della esposizione al sole è proprio la attivazione della vitamina D; la seconda trasformazione sopra descritta avviene nel RENE e viene controllata da alcuni fattori prodotti da diverse parti del corpo:

- fegato che produce il substrato.
- ipocalcemia che sappiamo stimola, anche se dopo circa 12-24 ore, la produzione di 1,25 diidrossi colecalciferolo.
- paratiroidi tramite la secrezione di PTH.
- L'insulina[10] tramite il pancreas: è uno dei modi tramite cui l'insulina incrementa la massa corporea.

10 a dimostrare quanto i due sistemi renale e intestinale siano tra loro associati.

- prolattina che prepara la ghiandola mammaria alla gravidanza e stimola di conseguenza l'assorbimento di calcio.
- ormone della crescita o somatotropo che stimola l'assorbimento di calcio funzionale all'allungamento delle ossa.

la vitamina D3 agisce in modi molto diversi:

- RICHIAMA CALCIO DALL'OSSO dove può attingere da una riserva di circa 1 kg di calcio.
- RICHIAMA CALCIO DAL RENE incrementando il riassorbimento.
- RICHIAMA CALCIO DALL'INTESTINO stimolandone il riassorbimento, si tratta dell'UNICO FATTORE RELATIVO ALLA CALCEMIA ATTIVO NELL'INTESTINO è essenziale la sua presenza nel latte per stimolare l'assorbimento di calcio nel feto.
- si porta alla ghiandola mammaria nella stimolazione alla produzione di LATTE.
- si porta:
  - attraverso la PLACENTA andando ad incrementare la calcemia del bambino prima della nascita e quindi le prime ossificazioni.
  - nel latte materno attraverso l'incremento dell'assorbimento del calcio intestinale stimola la CALCIFICAZIONE.

ma la calcemia è fondamentale non solo per la regolazione della massa ossea, ma anche per la regolazione dell'equilibrio ionico dell'organismo[11].

IL CALCIO a livello TUBULARE viene quindi maneggiato con attenzione: il calcio viene facilmente riassorbito per la sua carica positiva e il suo gradiente di concentrazione, l'ingresso di calcio dal TUBULO è quindi gratuito, IL PROBLEMA È LA SECREZIONE DELLO STESSO fuori dalla cellula; tale processo avviene:

- tramite la presenza delle CALCIO ATPasi CHE VENGONO SINTETIZZATE E ATTIVATE grazie all' INCREMENTO DEL CALCIO STESSO
- tramite l'antiporto con IL SODIO, il medesimo presente nei cardiomiciti e sul quale agiscono i farmaci digitalici.

Per quanto concerne il calcio presente nel nostro organismo ricordiamo che:

- la calcemia normale è 4,5 – 5 meq/L
- a livello di espulsione dal nostro organismo possiamo dire che in situazioni normali:
  - con le feci ne eliminiamo 700mg/d
  - con le urine ne eliminiamo 200mg/d.
- Mentre complessivamente nel nostro organismo il calcio si distribuisce in questo modo:
  - 1200g nelle ossa, cioè il 99%.
  - 1% si colloca fra i compartimenti intra ed extracellulare in questo modo:
    - 1,3g si collocano nello spazio extracellulare, di questi:
      - 50% è libero.
      - 10% è complessato nel plasma.
      - 40% è legato ad altre molecole.

Anche per quanto concerne il calcio ricordiamo che l'assunzione di tale ione con la dieta, soprattutto, come accennato, nell'infanzia e nella anzianità, è estremamente importante, ricordiamo

11 in caso di eccesso di calcio intracellulare si assiste ad ipereccitabilità della cellula contrattile e a sindrome tetanica.

quindi:

- CIBI AD ALTO CONTENUTO DI CALCIO:
  - latte.
  - Gelato al latte.
  - Cioccolato al latte.
  - Yogurt.
  - Ostriche.
- CIBI A MEDIO CONTENUTO DI CALCIO:
  - pane e altri cereali.
  - Molti vegetali.
- CIBI A BASSO CONTENUTO DI CALCIO:
  - carne.
  - Pesce.
  - Uova.
  - Nocciole.

IL RIASSORBIMENTO DEI FOSFATI:

La presenza di questo ione nel sangue è estremamente importante per la funzionalità cellulare e la sintesi, per esempio, dei nucleotidi; si tratta di molecole anioniche che entrano nelle CELLULE IN COTRASPORTO CON IL SODIO, il meccanismo è simile a quello del GLUCOSIO, ma non uguale:

- IL TRASPORTO, seppur elettroneutro, È IONICO.
- SI TRATTA DI UN MECCANISMO A TM come per il glucosio.

IL VALORE SOGLIA È IN QUESTO CASO MOLTO BASSO: mentre il glucosio viene riassorbito, a livello fisiologici, completamente, questo meccanismo anche a livelli di fosfatemia normale NON RIASSORBE TUTTO IL FOSFATO, ne viene riassorbito solo il 70%.

il 30% NON RIASSORBITO VIENE UTILIZZATO IN QUESTO MODO: come noto a causa della dieta acidogena vengono liberati protoni nel tubulo che devono essere tamponati:

- il 75% dei protoni liberati dalla H ATPasi delle cellule intercalate A viene tamponato dalla AMMONIACA come sopra sottolineato.
- il restante 25% VIENE INVECE TAMPONATO DALLA PRESENZA DI FOSFATI FILTRATI E NON RIASSORBITI NEL TUBULO che, assumendo il protone, passano da HPO4-- AD H2PO4-.

per questo IL TM DEL FOSFATO È DI 0,1 mM/min: la fosfaturia non è inutile, anzi è utilissima in forma di tampone.

La presenza di un riassorbimento del fosfato è dimostrata dalla diversità fra e curve della inulina e del fosfato: la curva del fosfato rispetto alla sua concentrazione plasmatica e secrezione con le urine si presenta più bassa rispetto a quella della inulina perché buona parte dei fosfati, circa il 75%, vengono riassorbiti; la differenza fra le due curve è data proprio dalla presenza del TM del carrier.

Per quanto concerne la distribuzione di tale ione nel nostro organismo ricordiamo che:

- 85% si trova nelle ossa.
- 14% si colloca nello spazio intracellulare.
- 1% si colloca nello spazio extracellulare, in particolare per quanto concerne il fosfato

circolante, ricordiamo che questo:
- per la maggior parte si trova associato a lipidi.
- Può essere associato a cariche positive come calcio o magnesio o associato ad albumine.
- Può circolare libero nel plasma.

Naturalmente, come visto per quanto concerne il metodo di riassorbimento a livello tubulare, ogni giorno perdiamo del fosfato, in particolare ricordiamo che:
- 900mg/d vengono eliminati con le urine.
- 500mg/d vengono eliminati con le feci.

IL RIASSORBIMENTO DI MAGNESIO:
si tratta del bicatione intracellulare, in particolare ricordiamo che a livello ionico il magnesio è uno ione, ovviamente, molto simile al calcio: entra facilmente nelle cellule, tanto che nel segmento D1 il 60% del magnesio entra nella cellula pro gradiente tramite appositi canali[12], ma deve essere, come il suo omologo, espulso nell'interstizio e quindi nel sangue; sappiamo che questo avviene tramite:
1. Mg++ ATPasi la cui esistenza è ancora dubbia[13].
2. antiporto con il sodio in un meccanismo identico a quello utilizzato per il calcio.

Si tratta, come noto, di uno ione molto importante:
- è il bicatione intracellulare.
- è il metallo che consente il funzionamento della pompa sodio potassio ATPasi.
- è coinvolto in meccanismi enzimatici di vario tipo.

a livello della parte BASOLATERALE il magnesio come accennato esce dalla cellula in ANTIPORTO CON IL SODIO: il fautore di questo meccanismo è una glicoproteina energizzata dal gradiente sodio agisce in questo modo:
- il sodio entra.
- il magnesio esce.

tale sistema si trasporto è stimolato da tantissimi ormoni e fattori diversi:
- PTH.
- acalcitonina.
- glucagone.
- AVP.

  che attivano un sistema PROTEINA G STIMOLANTE o Gs.
- LA VITAMINA D3 che stimola anche l'assorbimento di magnesio per la costruzione ossea.
- L'ALDOSTERONE che essendo SODIO PROTETTIVO, stimola il riassorbimento sia di calcio che di magnesio.

INOLTRE inibiscono il sistema di riassorbimento sopra descritto fattori quali:
- ELEVATI LIVELLI DI CALCIO E MAGNESIO NEL PLASMA che attivano un sistema di tipo PROTEINA G INIBENTE o Gi che abbassa il livello di riassorbimento di magnesio e calcio, si tratta di un sistema a feedback.

Possiamo ricordare che a livello del nostro organismo il MAGNESIO si distribuisce in questo modo:
- 67% nelle ossa.

12 L'esistenza di tali canali è nota grazie all'utilizzo di agenti bloccanti quali la DIIDROPIRIDINA: alla somministrazione di tale composto segue, ovviamente, una forte MAGNESURIA

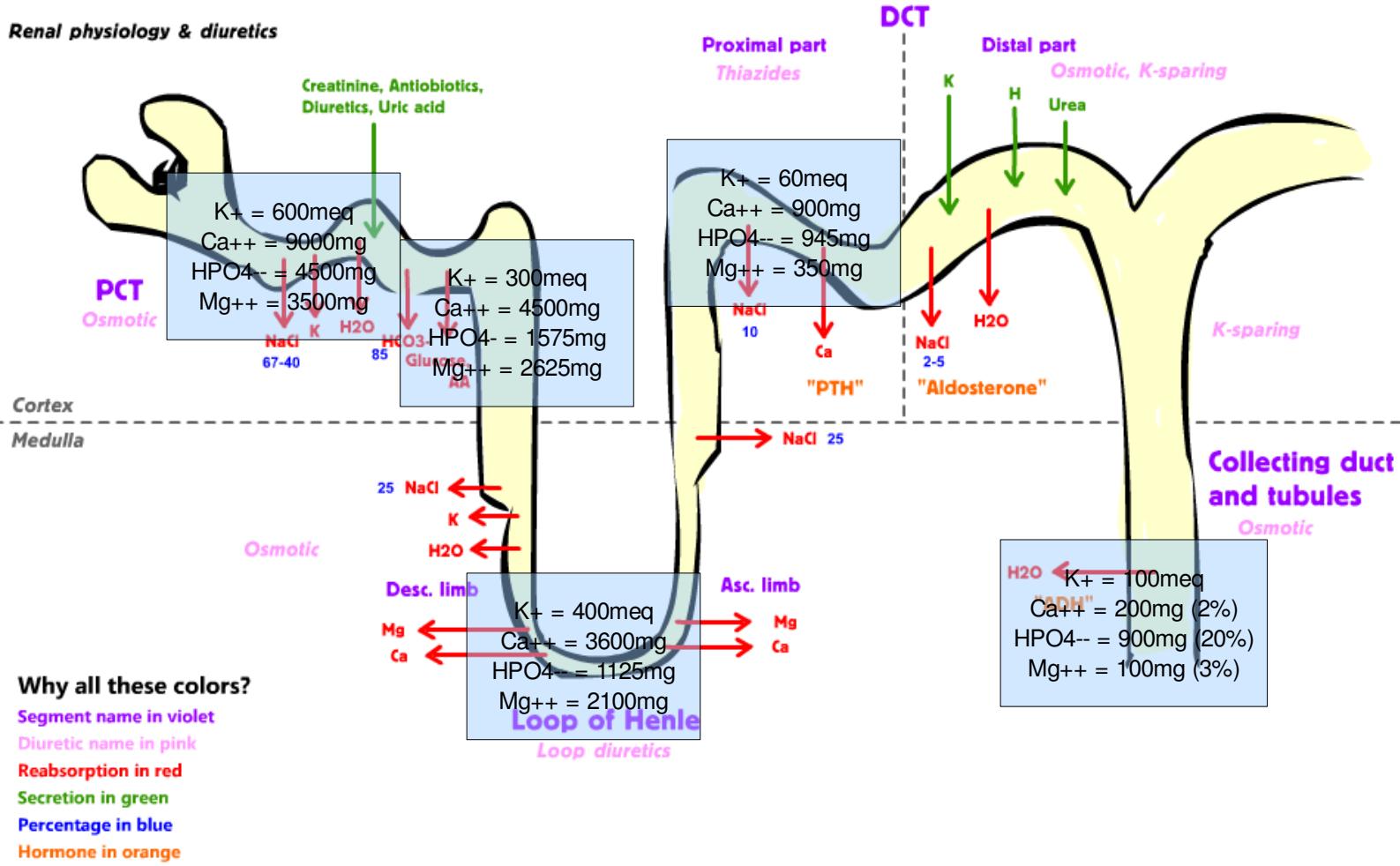
13 Sicuramente presente nel coniglio, molto probabilmente anche nell'uomo.

- 31% all'interno delle cellule.
- 2% nel compartimento extracellulare; il magnesio circolante, che si aggira introno a 1,5-2,5 meq/L, si presenta:
  - per la maggior parte libero nel plasma.
  - In piccola parte complessato o legato a proteine.

Per quanto concerne la eliminazione di questo ione ricordiamo che:

- 100mg/d vengono eliminati con le URINE.
- 200mg/d vengono eliminati con le FECI.

A livello della dieta possiamo dire che il magnesio presenta una distribuzione uniforme, si trova in diverse e numerose fonti alimentari.



I DIURETICI:

i diuretici sono farmaci molto utilizzati nella clinica, in particolare ricordiamo che si tratta di molecole estremamente efficaci che:

- agiscono praticamente sempre sui meccanismi di riassorbimento tubulare.
- agiscono su meccanismi che controllano riassorbimento di acqua vincolato a ioni (di fatto il diuretico blocca l'assorbimento dello ione e quindi dell'acqua).

per quanto ci riguarda ricordiamo:

derivati della SULFONAMIDE:

- ACETAZOLAMIDE: blocca l'anidrasi carbonica e quindi il riassorbimento di HCO3- con relativa acqua associata:
  - si usa in caso di ALCALOSI perché stimola la eliminazione di bicarbonati, in caso contrario può portare a ACIDOSI.
  - è un diuretico mediamente potente.
  - il farmaco associato è il DIAMOX.
- CLORAZIDE: blocca il simporto sodio cloro.
  - moderatamente potente.
  - estremamente utile e maneggevole e livello clinico.
- FUROSEMIDE che blocca la potente pompa cloro o simporto cloro potassio sodio che si colloca nel segmento D1:
  - molto potente, fa parte delle componenti del lasix: ogni ione che resta nel tubulo incrementa il livello di acqua associato al tubulo stesso.
  - IL LASIX, che contiene appunto furosemide ma anche altri composti, fa perdere molta acqua nel tentativo di abbassare il VCE, ma se il paziente non viene tenuto sotto controllo:
    - il VCE diminuisce troppo.
    - SI ATTIVA il sistema RAAAS.
    - viene attivato l'ALDOSTERONE che controlla il sistema di escrezione del protone e del potassio che se vengono eliminati in eccesso possono divenire ALCALOGENI.
  - come accennato in precedenza questo diuretico non viene filtrato, viene unicamente secreto nel SEGMENTO S3 perché, come accennato, nel plasma è associato a proteine.

- antialdosteronici in particolare:
  - SPIRONOLATTONE:
    - pericoloso, ma potente.
    - può produrre ACIDOSI per il fatto che abbassa la positività del tubulo inibendo il riassorbimento di sodio.
- derivati della PIRAZINOILGUANIDINA:
  - AMILORIDE.
    - pericolosa ma potente.
    - come LO SPIRONOLATTONE può divenire ACIDOGENA.

LA SINDROME DI FANCONI

La sindrome di Fanconi è una malattia che provoca una disfunzione del tubulo renale prossimale tale per cui il riassorbimento di numerose importanti sostanze risulta alterato, in particolare:

- GLUCOSIO.
- AMMINOACIDI.
- ACIDO URICO.
- FOSFATO.
- BICARBONATO.

Per quanto concerne la sintomatologia essa è soprattutto associata alle conseguenze del mancato riassorbimento di BICARBONATI e quindi DALLA ACIDOSI DA TUBULO PROSSIMALE, in particolare sono:

- Poliuria, polidipsia e disidratazione: il paziente produce, proprio per le numerose alterazioni osmotiche create dalla patologia, delle URINE ESTREMAMENTE DILUITE con conseguente perdita di una grande quantità di liquidi.
- Problemi legati alla carenza di calcificazione per la eccessiva eliminazione di CALCIO e FOSFATI con le urine.
- Problemi di crescita: questi sono legati ovviamente ai problemi di OSSIFICAZIONE legati alla eliminazione di calcio e fosfati, ma anche a problemi associati al metabolismo della VITAMINA D che sono inoltre resistenti ai trattamenti.
- Acidosi abbiamo visto causata da mancato riassorbimento di BICARBONATI.
- Ipocaliemia causata da una alterata eliminazione di potassio nel tubulo renale.
- Ipercloremia.
- Riconosciamo tuttavia anche problemi legati a:
  - Fosfaturia.
  - Glicosuria.
  - Proteinuria.
  - Iperuricosuria.

Per quanto concerne la fisiologia cellulare possiamo dire che le cause che possono alterare il sistema di riassorbimento di nutrienti dal tubulo renale sono sostanzialmente tre:

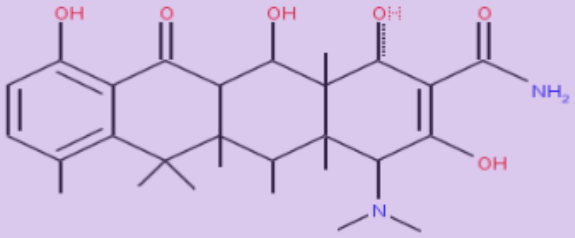
- Alterazione della funzione dei CARRIER di membrana.
- Alterazioni del METABOLISMO cellulare.
- Alterazioni della PERMEABILITÀ DELLA MEMBRANA CELLULARE.

Nonostante le cause della sindrome di FANCONI possano essere molto diverse, possiamo dire che nella STRAGRANDE MAGGIORANZA DEI CASI TALE SINDROME È DATA DA UN DIFETTO LEGATO AL METABOLISMO CELLULARE delle cellule del tubulo prossimale: come sappiamo il funzionamento dei singoli carriers di membrana è strettamente legato alla attività della POMPA SODIO POTASSIO ATPasi, nel caso in cui le concentrazioni di ATP siano insufficienti a garantire il fabbisogno cellulare (ricordiamo che tale pompa assorbie il 22% dell'ATP cellulare) il sistema di mantenimento dei gradienti sodio e potassio si BLOCCA e con il gradiente al sodio viene meno anche l'efficienza di tutti i sistemi di ANTIPORTO. Proprio la presenza nel caso della sindrome di Fanconi di un tale numero di carriers difettosi porta a pensare che il problema abbia un'origine di natura energetica.

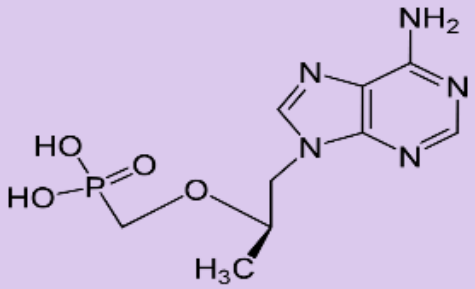
La CISTINOSI è il fattore che più spesso causa la sindrome di fanconi nei bambini: si tratta sostanzialmente di un ACCUMULO DI CISITINA nel RENE DEL PAZIENTE che porta ad alterazione del METABOLISMO ENERGETICO DELLE CELLULE RENALI STESSE in particolare si è sperimentato su animali che iniezioni di cistina portano ad una alterazione del funzionamento del sistema di CONSUMO DELL'ATP, DELLA ATTIVITÀ MITOCONDRIALE e del CONSUMO DI OSSIGENO.

In realtà si riconoscono numerose forme di questa sindrome e diverse possono essere le cause, si riconoscono infatti:

- CAUSE EREDITARIE: associate a diverse sindromi che possono essere sistemiche o colpire anche tutto il corpo:
  - Tali cause genetiche possono essere di natura autosomica dominante, autosomica recessiva o X linked.
  - Problemi associati al metabolismo di glucidi o amminoacidi sono molto comuni a questo proposito e sono ereditati su base AUTOSOMICA RECESSIVA:
  - Cistinosi come accennato in precedenza.
  - Galattosemia legata alla inattività dell'enzima GALATTOSIO 1 P URIDIL TRANSFERASI.
  - Intolleranza al fruttosio legata in particolare a deficienza dell'enzima fruttosio 1P aldolasi.
  - Tirosinemia.
  - Problemi legati allo storage del glicogeno che portano inevitabilemente a difetti di natura METABOLICA.
  - Sindrome di wilson associata ad un mancato smaltimento BILIARE del RAME EPATICO che finisce per riversarsi nel SANGUE e causare dei seri problemi legati all AVVELENAMENTO DI DIVERSI ORGANI.
  - Malattie che interferiscono con il METABOLISMO MITOCONDRIALE
- CAUSE ACQUISITE:
  - Inspirazione di TETRACICLINE
  - Accumulo di AMMINOGLICOSIDI nel rene con conseguente MALFUNZIONAMENTO RENALE.
  - Alcuni farmaci per la chemioterapia.
  - Acido valproico utilizzato nel trattamento della EPILESSIA.
  - Come effetto collaterale del TENOFOVIR: si tratta di un inibitore della trascrittasi inversa utilizzato nel trattamento contro L'HIV.



TETRACICLINE: si tratta di composti antibiotici utilizzati soprattutto un tempo e ora dismessi a causa della inefficacia acquisita per l'adattamento batterico



TENOFOVIR: inibendo la azione della trascrittasi inversa quantomeno rallenta la propagazione del virus HIV nelle cellule dell'individuo.

LA SINDROME DI DENT

La sindrome di DENT è una malattia genetica rara a trasmissione X LINKED RECESSIVA caratterizzata da sintomi quali:

- PROTEINURIA.
- IPERCALCIURIA.
- CALCOLI RENALI FREQUENTI.
- INSUFFICIENZA RENALE CRONICA.

Legate, come vedremo, alla alterazione di una FAMIGLIA DI GENI CODIFICANTI TRASPORTATORI PER LO IONE CLORO DETTA CIC5.

Si tratta, come accennato in precedenza, di una SINDROME X LINKED di conseguenza si manifesta UNICAMENTE NEGLI UOMINI e generalmente poco dopo la pubertà spesso con calcoli e, nei casi più gravi con INSUFFICIENZA RENALE.

a livello di sintomatologia specificamente ricordiamo che la sindrome di DENT è associata a:

- sete bruciante correlata a disidratazione con produzione di URINE MOLTO ABBONDANTI.
- calcoli renali.
- ipercalciura fino a 300mg/giorno anche a livelli di calcio ematici normali.
- a volte ma non in tutti i casi riconosciamo anche:
- amminoaciduria.
- fosfaturia.
- glicosuria.
- caliuresi.
- eccesso di acido urico nelle urine.

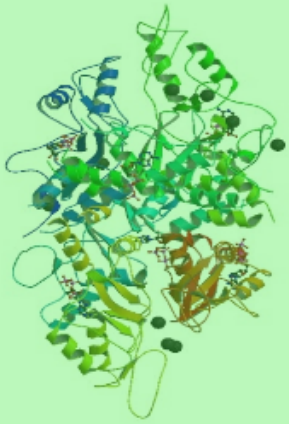
Nella stragrande maggiornaza dei casi la patologia porta ad INSUFFICIENZA RENALE intorno ai 47anni di età.

il sintomo che più spesso si presenta è sicuramente la perdita di PROTEINE A BASSO PESO MOLECOLARE CON LE URINE tanto che tale sintomo è riscontrabile addirittura nelle femmine portatrici e nei bambini in assenza di calciuria e altri sintomi: responsabile di questo tipo di sintomo non può che essere il sistema di riassorbimento proteico del tubulo prossimale.

IL SISTEMA DI RICICLO DELLE PROTEINE interessa, ovviamente, la attivazione di un sistema ENDOSOMICO digestivo rispetto alle proteine in questione: come noto gli endosomi sono caratterizzati dalla presenza di un sistema di ACIDIFCAZIONE essenziale alla generazione del pH utile alla digestione di quanto deve essere distrutto, tale sistema sfrutta una pompa protonica detta HATPasi V, tuttavia è importante sottolineare il fatto che il sistema complessivamente prevede:

- importo del protone nell'endosoma.
- importo di uno ione cloro nell'endosoma essenziale al mantenimento dell'equilibrio elettrico della cellula.

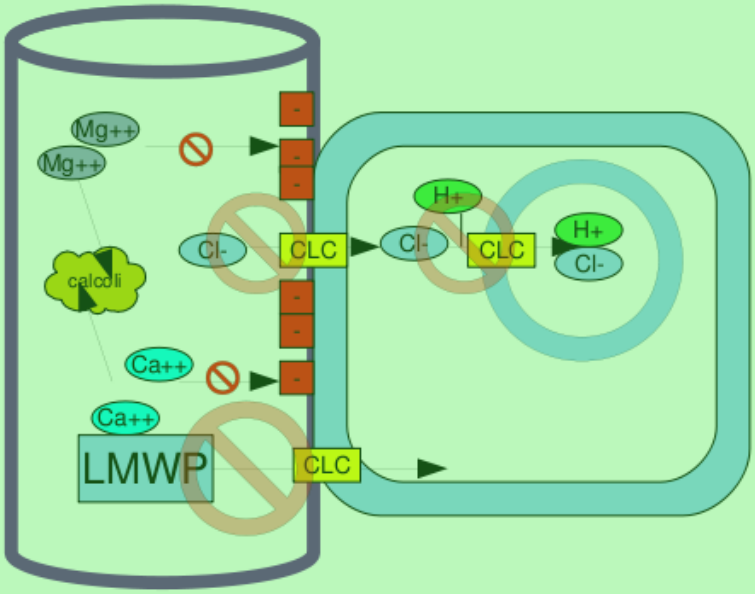
Naturalmente nelle cellule del tubulo prossimale, essendo tale attività estremamente significativa, una mancanza dello ione cloro a livello intracellulare, come avviene tipicamente nella sindrome di DENT, non può che essere DELETERIA RISPETTO AL MECCANISMO DI DISTRUZIONE DELLE PROTEINE RIASSORBITE tanto che possiamo dire che NELLA MALATTIA DI DENT LA PROTEINURIA È CAUSATA DA UN MANCATO RIASSORBIMENTO PROTEICO DAL TUBULO GENERATO, DI FATTO, DALLA CADUTA DI PERMEABILITÀ DELLE MEMBRANE DEGLI ENDOSOMI ALLO IONE CLORO.



IL CANALE AL CLORO CLCN5
Responsabile della acidificazione degli endosomi e di altri problemi associati al metabolismo cellulare del cloro.

La sindrome di DENT sembra quindi sostanzialmente causata dal deficit di questo canale al cloro e dalle deficienze endocitarie che esso genera e tutti gli altri sintomi sopra riportati sarebbero semplicemente CONSEGUENZE SECONDARIE O TERZIARIE DI TALE DEFICIT:

- LA CARENZA DELLA ESPRESSIONE A LIVELLO DELLA MEMBRANA DI ALCUNE PROTEINE per esempio la MEGALINA sembra sia associata al fatto che questa proteina viene sovente endocitata e quindi riciclata a livello della membrana cellulare, la sindrome di Dent, alterando tale processo di endo ed eso citosi, PORTA AD UN DECREMENTO DELLA ESPOSIZIONE DELLA PROTEINA IN QUESTIONE.
- TUTTI I SINTOMI legati a calcolosi, ipercalciuria e altri fattori sarebbero semplicemente legati a difetti del TRASPORTO INTRACELLULARE DI CLORO infatti:
  - Il cloro non viene riassorbito e quand'anche lo fosse incontrerebbe un GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE SFAVOREVOLE in quanto il cloro non viene simportato negli endosomi.
  - L'incremento delle CARICHE NEGATIVE NEL TUBULO RENALE GENERA una ATTRAZIONE MOLTO SIGNIFICATIVA RISPETTO A IONI A CARICHE POSITIVE che POSSONO FILTRARE LIBERAMENTE ATTRAVERSO LE MEMBRANE CELLULARI quali:
    - Il calcio soprattutto.
    - Il magnesio.
    - Il potassio, in particolare in casi estremi.



LA SINDROME DI BURTTER

Si tratta di una rara malattia che colpisce il tratto sottile ascendente della ANSA DI HENLE che si manifesta principalmente con IPOCALIEMIA, ALCALOSI e PRESSIONE SANGUIFERA NORMALE O BASSA. Possiamo dire che esistono due forme della sindrome di Burtter: neonatale e classica.

LA SINDROME NEONATALE DI BURTTER:

Tale sindrome si manifesta direttamente nell'utero materno alla ventiquattresima-trentesima settimana di gestazione per la PRESENZA DI UNA ECCESSIVA QUANTITÀ DI LIQUIDO AMNIOTICO o polidramnios, nell'infante si traduce sostanzialmente in POLIDIPSIA e POLIURIA nonché in problemi di eccessiva secrezione di ioni con le urine, in particolare calcio, che possono portare a CALCOLI, in alcuni casi si verifica una insufficienza renale.

LA SINDROME CLASSICA DI BURTTER:

Si manifesta generalmente in età scolare, possiamo dire che tale sindrome si presenta nella sua forma classica come priva di ECCESSICA CALCIURESI; in ogni caso riconosciamo:

- Vomito e ritardi della crescita.
- Ipocaliemia, alcalosi magnesuria.
- Elevati livelli di RENINA e ANGIOTENSINA II: l'incremento della escrezione di tali ormoni e fattori è legata ad una IPERPLASIA DELLE CELLULE JUXTAGLOMERULARI che secernono la renina necessaria alla attivazione dell'angiontensinogeno.
- Si possono riscontrare anche eccessi nella produzione renale di PROSTAGLANDINE.

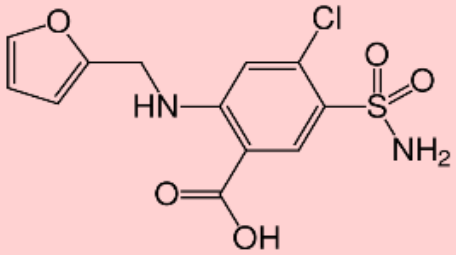
Possiamo dire che un paziente affetto da TALE SINDROME presenta SINTOMI MOLTO SIMILI A QUELLI CHE POSSONO ESSERE CAUSATI DA UN DIURETICO come la FUROSEMIDE bloccante della pompa cloro del segmento D1.

Possiamo ricordare che complessivamente tale patologia è data da una alterazione della funzionalità di trasportatori di membrana della parte fine della ansa di henle ascendente, si tratta di fattore genetici che possono essere diversi, in particolare sulla base di tali differenze si possono riconoscere 5 differenti tipi di sindrome di Burtter:

- 1: che coinvolge la pompa cloro del segmento D1. FORMA NEONATALE.
- 2: che coinvolge invece canali per il riassorbimento del POTASSIO. FORMA NEONATALE.
- 3: che colpisce canali CLORO. CLASSICA.
- 4 che colpisce canali CLORO. Associata a difetti sensitivi.
- 5: che inabilita un sensore per la concentrazione del calcio tubulare. ASSOCITA AD IPOCALCEMIA AUTOSOMICA DOMINANTE.
- 6: che coinvolge invece il simporto sodio cloro, viene detta anche SINDROME DI GITELMAN.

Per quanto concerne il trattamento si utilizzano spesso:

- Integratori di potassio vengono dati spesso per impedire ipocaliemia, si utilizza per diminuire la dispersione per LO SPIRONOLATTONE, si tratta di un antialdosteronico.
- Antiinfiammatori non steroidei.
- ACE inibitori.



FUROSEMIDE componente di moltissimi diuretici comuni e potenti.

L'ADH E IL RIASSORBIMENTO FACOLTATIVO DI ACQUA

L'ADH o ORMONE ANTIDIURETICO o ARGININ VASOPRESSINA è un ormone estremamente importante in quanto si occupa del riassorbimento facoltativo di liquidi dalle urine; come noto DELL'ACQUA FILTRATA A LIVELLO GLOMERULARE:

- L'80% subisce riassorbimento obbligatorio nel tubulo prossimale[1].
- 20% è soggetto a fenomeni di riassorbimento non obbligatorio di acqua nel TUBULO DISTALE.

di questi processi si occupano le ACQUAPORINE: tali proteine sono caratteristiche di ciascun organo e anche all'interno del medesimo organo se ne individuano di diverse tanto che complessivamente ne sono state codificate 12 isoforme; in particolare ricordiamo:

- ACQUAPORINE DI PRIMO TIPO coinvolte nel riassorbimento obbligatorio di acqua.
- ACQUAPORINE DI SECONDO TIPO coinvolte nel riassorbimento facoltativo di acqua.

IL RIASSORBIMENTO FACOLTATIVO DI ACQUA:

il livello di riassorbimento facoltativo di acqua è estremamente variabile in misura della idratazione del corpo e quindi del VCE: si può passare in una sola giornata da una produzione di urina minima, di mezzo litro o poco più, ad una produzione di urina anche di 2 litri-2 litri e mezzo.

come noto I SENSORI DEL VCE si localizzano in luoghi diversi nel nostro organismo:

- il sitema di attivazione di ANP e BNP presente a livello delle strutture atrioventricolari del cuore.
- i recettori venosi e arteriosi presenti in prossimità del cuore stesso, in particolare ricordiamo:
  - i volocettori venosi.
  - i barocettori arteriosi.
- SENSORI PRESENTI A LIVELLO IPOTALAMICO detti OSMOCETTORI che si collocano nell'area dell'encefalo detta OSMOSENSIBILE.

Il sistema di controllo del VCE è sotto l'influenza di un sistema che potremmo definire come un FENOMENO DI INTEGRAZIONE MOLTO SIGNIFICATIVO essenziale al controllo del BILANCIO IDRICO DEL NOSTRO ORGANISMO: il mediatore fondamentale di questo tipo si sistema è L'ADH.

si tratta di un NONAPEPTIDE (sequenza Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly) che presenta due recettori:

- V1: PRESENTE SOLO NEL RENE con effetto VASOPRESSICO, l'azione vasopressica di tale ormone è operante unicamente per:
  - arteriola afferente.
  - arteriola efferente.
  - vasa recta.
- V2 CON EFFETTO ANTIDIURETICO, cioè diminuisce il livello di secrezione delle urine tramite incremento del riassorbimento di acqua agendo su:
  - TUBULO DISTALE.
  - TUBULO COLLETTORE.

[1] Tale riassorbimento è particolarmente importante in quanto consente il contemporaneo passaggio dell'UREA verso la midollare.

agisce in questo caso su acqua non vincolata.

per quanto riguarda queste regioni infatti SE IL SEGMENTO D1 HA RESO L'INTERSTIZIO IPEROSMOTICO, appena possibile una quantità di acqua adeguata si riverserà nell'interstizio; tale quantità di acqua è variabile in ragione del fatto che le regioni del tubulo successive al D1 presentano MEMBRANA PERMEABILE PER LA PRESENZA delle ACQUAPORINE la cui esposizione è STIMOLATA DALL'ADH.

quindi possiamo dire che complessivamente il sistema di riassorbimento si giostra intorno a due forze:

- LA FORZA OSMOTICA GENERATA DAL SEGMENTO D1 che consente l'espulsione dell'acqua
- LA PERMEABILIZZAZIONE DELLA MEMBRANA che È GENERATA DALLA AZIONE DELL'ADH sul tubulo stesso.

L'ADH come noto fa parte del sistema RAAAS, ma rispetto al sistema RAAAS tale ormone differisce, a livello di attivazione, in modo considerevole:

- il sistema RAS è un sistema di emergenza.
- ADH, come l'ALDOSTERONE, è presente ANCHE IN SITUAZIONI DI NORMALITÀ.

possiamo dire che, tramite il sistema RAAAS, in caso di emergenza la attività dei due ormoni ADH e ALDOSTERONE risulta INCREMENTATA.

ATTIVAZIONE DELLA SECREZIONE DI ADH tramite ANGIOTENSINA II:

L'ANGIOTENSINA II, come noto essendo in piccolo peptide, riesce a passare la barriera ematoencefalica e si porta a livello dell'AREA OSMOSENSIBILE, in caso di perdita di VCE quindi e stimolazione del sistema RAS assistiamo a:

- l'incremento della concentrazione di soluti nel sangue, che indica agli osmocettori la presenza di un VCE basso.
- il calo del NaCl load a livello tubulare stimola le cellule della MACULA DENSA che secernono ancora renina.

LA SENSIBILITÀ DEGLI OSMOCETTORI a livello ENCEFALICO è strettamente vincolata alla concentrazione plasmatica di sodio:

1. una perdita di VCE porta incremento della concentrazione di NaCl nel plasma.
2. l'incremento di concentrazione di NaCl nel plasma stimola la fuoriuscita di acqua dalla cellule osmosensibili che RAGGRINZISCONO.
3. tale deformazione fisica porta allo stimolo della cellula che SECERNE CALCIO.

naturalmente per rendere possibile tale recezione è necessaria la percezione diretta dei livelli di NaCl del plasma, questo avviene anche grazie alla assenza di barriera ematoencefalica a livello di quest'area detta AREA DELLA SETE.

LA TRASMISSIONE DEL SEGNALE avviene proprio grazie alla secrezione di calcio da parte delle cellule osmocettrici, in particolare il CALCIO va a stimolare:

- nucleo SOPRAOTTICO o SO che secerne il 90% dell'ADH presente nel nostro organismo.
- nucleo PARAVENTRICOLARE o PVN che secerne il 10% dell'ADH presente nel nostro organismo.

Possiamo dire che si tratta di RAGGRUPPAMENTI DI NEURONI in numero di centinaia di migliaia che presentano capacità NEUROSECRETIVA in senso ENDOCRINO e non nervoso.

I due ormoni vengono depositati nei CORPI DI HERING nella IPOFISI ANTERIORE: si tratta di

granuli di accumulo che generano da trasporto assonico anterogrado che dai due nuclei sopracitati portano tali vescicole alla ipofisi che li conserva per secernerli al momento del bisogno.

il DIABETE INSIPIDO: si tratta semplicemente di una escrezione di acqua in eccesso con le urine, tale difetto è legato spesso a mancata secrezione di ADH e quindi difetto del riassorbimento FACOLATATIVO DI ACQUA che possono portare alla perdita definitiva di quell'importantissimo 20%: il paziene può arrivare in una giornata fino a potenzialmente a 30 litri di dispersione, in ogni caso anche nelle situazioni più gravi parte della quantità di acqua viene comunque riassorbita e si ARRIVA, CON un DIABETE INSIPIDO associato ad ADH fino a perdere anche 15 LITRI DI URINE AL GIORNO (ovviamente è necessario in questi casi idratare il paziente).

EFFETTO DEI BAROCETTORI SULLA SECREZIONE DI ADH:
Come noto a livello del cuore e dei vasi ad esso limitrofi possiamo riconoscere la presenza:

- A LIVELLO ATRIALE dei VOLOCETTORI recettori del VOLUME: stimolati e attivati liberano BNP e ANP come noto[2].
- A LIVELLO AORTICO si collocano invece i barocettori necessari alla misurazione del livello di pressione arteriosa nella aorta.

LA PERDITA DI VCE STIMOLA LA SECREZIONE DI ANTIDIURETICO nel tentativo di incrementare lo stesso tramite riassorbimento di acqua dalla preurina[3]; ma la stimolazione DEI VOLOCETTORI e BAROCETTORI avviene, al contrario, in caso di ECCESSO DI VOLUME CIRCOLANTE e di conseguenza PORTA AD INIBIZIONE DELLA SECREZIONE DI ADH[4].
STRUTTURALMENTE RICORDIAMO CHE I BAROCETTORI:

- dell'arco aortico utilizzano il nervo di cyon che si unisce al vago per poi propagare lo stimolo al SNC.
- del seno carotideo utilizzano il nervo di hering che si unisce al nervo GLOSSOFARINGEO che porta lo stimolo al livello del SNC.

Queste afferenze barocettoriali si portano quindi al NUCLEO DEL TRATTO SOLITARIO.
anche l'AREA POSTREMA presenta capacità stimolatorie rispetto ai centri della sete e della secrezione di ADH; tale area:

- si colloca alla base del quarto ventricolo.
- analogamente all'area preottica presenta cellule capaci di modificarsi in base al CHIMISMO[5], cioè alle modificazioni chimiche del PLASMA tramite cui percepisce la necessità di incrementare o diminuire la secrezione di ADH
  DA QUI LO STIMOLO SI PORTA ALL'IPOTALAMO e quindi ai nuclei:
  - sopraottico che si colloca sopra il chiasma ottico.
  - paraventricolare.

ANCHE IL SISTEMA LIMBICO È IN PARTE COINVOLTO NEL CONTROLLO DELLA SETE: appositi neuroni si collocano sopra il corpo calloso nel cingolo sopracallosale e vengono

[2] Ad eccezione dei casi di CHF intesa come insufficienza cardiaca cronica,
[3] naturalmente tale riassorbimento è sempre e comunque tale da garantire una produzione di urina di mezzo litro al giorno.
[4] Al contrario UN CALO DEL VCE PORTA A DISINIBIZIONE DELLA SECREZIONE DI ADH(cioè blocco della inibizione).
[5] Il medesimo principio porta alla stimolazione del VOMITO per esempio in seguito alla assunzione di sostanze tossiche: da questa sede lo stimolo si porta tramite il nervo VAGO allo stomaco stimolando il VOMITO

stimolati dagli OSMOCETTORI stimolando in questo modo il senso della sete[6].

I NUCLEI SOPRAOTTICO E PARAVENTRICOLARE:

Possiamo studiare tramite micro elettrodi i due nuclei in questione; il potenziale di azione di queste cellule presenta un andamento a SPIKES:

- lL VCE sicuramente influisce su questo tipo di stimolazione:
  - un calo del VCE stimola l'attività elettrica con conseguente incremento della secrezione dell'ormone.
  - un decremento del VCE inibisce l'attività elettrica e secretiva.
- questo ormone come il suo gemello OSSITOCINA interviene nei fenomeni di ALLATTAMENTO: la ghiandola mammaria, stimolata dalla suzione del bambino, stimola la secrezione di:
  - <u>ossitocina</u> che stimola le cellule mioepitelioidi della ghiandola che si contraggono, si tratta di cellule SIMILI ALLE CELLULE MESANGIALI dette addirittura mesangiali, sono elementi di natura epiteliale o endoteliale contrattili.
  - <u>ADH</u> che va a stimolare il riassorbimento di acqua di modo da bilanciare la perdita di VCE tipica dell'allattamento.

ALLATTAMENTO: sappiamo che i due sistemi della lattazione e di secrezione di 'ADH sono molto connessi tra loro al punto che possiamo dire che esiste un ORMONE della LATTAZIONE GEMELLO DELL'ADH: è L'OSSITOCINA, composta anch'essa di 9 AMMINOACIDI tenuti insieme da UN PONTE SOLFURO (differisce di tre amminoacidi rispetto all'ADH); possiamo dire che si tratta di due ormoni gemelli al punto che:
•nucleo SOPRAOTTICO produce il 10% dell'OSSITOCINA del nostro corpo e il 90%dell'ADH.
•nucleo PARAVENTRICOLARE produce il 90% dell'OSSITOCINA del nostro corpo e 10% dell'ADH.
I GENI CODIFICANTI TALI ORMONI sono geni importantissimi che si trovano anche nel cervello dei rettili, dove comincia a svilupparsi l'IPOTALAMO: sistema di controllo essenziale per la termoregolazione a sua volta essenziale per la vita, sappiamo infatti dalla legge di Arrhenius che se la temperatura corporea si abbassa anche di 10 gradi, la velocità delle reazioni chimiche dimezza; se, al contrario, la temperatura aumenta anche di 10gradi le reazioni chimiche raddoppiano la loro velocità. Tale fattore si sfrutta in cardiochirurgia per inibire il SNC nell'inserzione della circolazione artificiale per esempio.

SI TRATTA per entrambi gli ormoni DI UN EFFETTO NEUROENDOCRINO ATTIVATO DA STIMOLI TATTILI DEL CAPEZZOLO, per questo sistema:

- la via afferente al SNC è NERVOSA, si tratta di fibre sensitive.
- la vie efferente al SNC è ENDOCRINA e si estrinseca appunto nella secrezione dei due ormoni.

SINTESI DELLA VASOPRESSINA:

anche in questo caso la sintesi dell'ADH vero e proprio parte dalla sintesi di un PREORMONE o di una forma antecedente l'ormone stesso in questo caso ESSENZIALE A GARANTIRNE IL TRASPORTO LUNGO L'ASSONE.

- VASOPRESSINA ASSOCIATA A NEUROFISINA: si tratta della forma, piuttosto voluminosa e complessa, che viene trasportata attraverso l'assone tramite trasporto assonico anterogrado; TALE SPOSTAMENTO AVVIENE:
  - tramite proteine dette DINEINE.

[6] È tuttora ignoto come sia possibile per il nostro corpo percepire la sensazione della soddisfazione della sete 20 minuti prima che di fatto l'acqua assunta tramite il cavo orale possa essere assorbita a livello intestinale.

    - grazie ad una differenza di potenziale PICCOLA ma essenziale presente tra le due parti dell'assone.

  la presenza di NEUROFISINA è essenziale ad incrementare il volume del complesso e come forma di segnale per l'associazione della proteina in questione alla DINEINA.
- NEL CORSO DEL TRASPORTO la molecola proteica SI FRAMMENTA e diviene via via più simile alla sua forma attiva.
- arriva a livello della NEUROIPOFISI dove viene escreta nella forma di granulo di Hering che si libera nel plasma.

LA SECREZIONE avviene grazie alla presenza di pH diverso:
- nel cervello il pH è 7,2.
- nel plasma il pH è 7,4.

i granuli vengono così riversati nel sistema portale ipofisario; ricordiamo che tale differenza di a livello di pH È DOVUTA ALLA MANCANZA DEL SISTEMA TAMPONE PROTEICO NEL LIQUOR.

AZIONE DELL'ADH SUL RIASSORBIMENTO DI ACQUA:

sappiamo che questo ormone agisce a livello del tubulo distale e presenta una emivita di 30 minuti:
- si associa ai recettori V2 dove si collocano i CAPILLARI PERITUBULARI.
- stimola la ESPOSIZIONE DI ACQUAPORINE tramite un sistema:
  - proteina G stimolante.
  - attivazione del complesso subunità ALFA GTP.
  - questa si lega alla ADENILATO CICLASI.
  - incremento del cAMP.
  - il cAMP attiva la proteina chinasi che provoca fosforilazione di proteine e fattori diversi all'interno della cellula.
  - si producono ACQUAPORINE che si portano SULLA MEMBRANA INCREMENTANDONE LA IDROFILIA.

LA STORIA DELLO STUDIO DELLE ACQUAPORINE:

lo studio delle acquaporine è uno dei fattori alla base della comprensione dei motivi per cui IL RENE pur compiendo meccanismi di riassorbimento così complessi, non sfrutti quantità di energia considerevoli.

1. INIZIALMENTE venivano semplicemente definiti sistemi proteici attivati dalle protein chinasi attivate dall'ADH, non era nota la loro effettiva funzione.
2. IN SEGUITO si passò alla definizione di complessi proteici detti CLUSTERS INTERMEMBRANA la cui funzione cominciava ad essere compresa.
3. OGGI queste proteine vengono definite AQP, acquaporine e sappiamo si colloca in svariati organi del nostro organismo e si distinguono in ben 12 tipi diversi, ricordiamo i principali:
   1. CHE SI COLLOCA:
      1. <u>nel tubulo prossimale.</u>
      2. <u>nella parte discendente dell'ansa di Henle.</u>
      3. NELL'APPARATO RESPIRATORIO: nell'endotelio dei capillari polmonari e nella pleura viscerale.
      4. NELL'OCCHIO: sclera cornea e iride.
   2. CHE SI COLLOCA:

    1. nel tubulo distale, nel dotto collettore.
3. CHE SI COLLOCA:
    1. nel cervello.
    2. nel dotto collettore.
    3. NELL'APPARATO RESPIRATORIO: trachea, bronchi, naso e faringe.
    4. NELL'OCCHIO in particolare nella congiuntiva.
4. CHE SI COLLOCA:
    1. nel fegato.
    2. nel dotto collettore.
    3. NELL'OCCHIO nella retina in particolare.
5. CHE SI COLLOCA:
    1. alveoli polmonari.
    2. A LIVELLO GHIANDOLARE: acini ghiandolari e ghiandola lacrimale.

acquaporine 7 e 8 si possono trovare nelle aree del TUBULO CONTORTO PROSSIMALE mentre le acquaporine di tipo 0 si collocano nell'area dell'occhio.
STRUTTURA:
possiamo dire che:

- si tratta di POLIPEPTIDI DI 269aa.
- peso molecolare di circa 28kD.
- sono pori di circa 3,5nm dentro cui passa unicamente una molecola di acqua: UNO IONE, che sarebbe di per se piccolo di suo, IDRATATO ASSUME DIMENSIONI NOTEVOLI, considerevoli; questi canali sono così piccoli da far passare unicamente l'acqua.

INSERIRE DISEGNO ACQUAPORINA

IL TURNOVER:
Come noto le acquaporine vengono esposte a livello di membrana in risposta alla stimolazione da ADH, ma una volta esposte queste proteine devono essere anche ELIMINATE: il turnover prevede che l'acquaporina venga assorbita in una vescicola e quindi degradata in forma di AMMINOACIDI che VENGONO POI RIUTILIZZATI.

IL CONTROLLO DELLA AZIONE DELL'ADH e LE PROSTAGLANDINE:

come qualsiasi altro ormone presente nel nostro organismo anche L'ADH presenta dei sistemi di controllo e autofeedback:
LE PROSTAGLANDINE:
le prostaglandine sono derivati dell'ACIDO ARACHIDONICO che agiscono nelle limitrofe vicinanze del loro luogo di produzione, non si tratta quindi di ormoni; in particolare possiamo distinguere:

- PGE che presentano azione di vasodilatazione.
- PGF che presentano invece azione vasopressica.

L'ARGININ VASOPRESSINA sappiamo presenta un effetto di tipo VASOPRESSICO rispetto ai vasi renali ma è molto interessante scoprire come PRESENTI UN SISTEMA A FEEDBACK che VADA AD ATTIVARE IN DEFINITIVA UNA PROSTAGLANDINA DI TIPO E:

- L'ADH si lega al suo recettore V1.
- attiva un meccanismo CHE PORTA A:
    - CONTRAZIONE DELLA MUSCOLATURA LISCIA.

    - SINTESI DI PGE che PORTA ALLA DILATAZIONE DELLE STRUTTURE ARTERIOLARI INTERESSATE.

SI TRATTA di fatto DI UN SISTEMA DI AUTOCONTROLLO E AUTOFEEDBACK molto importante.

L''OSMOLARITÀ MIDOLLARE:

L'effetto di autofeedback più interessate tuttavia è sicuramente il seguente: l'ADH presenta effetto sui recettori V2 producendo, come visto prima, ACQUAPORINE, ma il funzionamento delle acquaporine stesse è sotto il controllo dell'INTERSTIZIO: se vi fosse un eccessivo richiamo di acqua nell'interstizio CALEREBBE LA OSMOLARITÀ DELL'INTERSTIZIO STESSO con OVVIE CONSEGUENZE INIBITORIE SUL RIASSORBIMENTO.

Se quindi vi fosse in qualsiasi occasione una eccessiva produzione di ADH assisteremmo a:

- STIMOLAZIONE DEL RECETTORE V1 che tramite le prostaglandine di tipo E porta a vasodilatazione.
- STIMOLAZIONE DEL RECETTORE V2 che, se troppo stimolato, blocca di fatto la funzionalità dell'acquaporina e quindi dell'ADH.

I RECETTORI DELL'ADH:

- V1: espresso:
    - nel glomerulo dove provoca contrazione mesangiale ed elaborazione di prostaglandine.
    - nei vasa recta dove provoca contrazione.
    - nell'interstizio midollare dove stimola la produzione di prostaglandine.
- V2: espresso in strutture atte alla esposizione delle acquaporine, in particolare:
    - nell'area del TUBULO DISTALE dove provoca un incremento del trasporto di elettroliti.
    - nell'area del TUBULO COLLETTORE dove incrementa la permeabilità all'acqua come noto.

LA CODIFICAZIONE DI:

- ormone antidiuretico.
- acquaporine.

avviene grazie a sequenze presenti a livello del CROMOSOMA 7 che è essenziale a tutto il processo di riassorbimento di acqua facoltativo: malformazioni di questo cromosoma possono dare per esempio DIABETE INSIPIDO: può essere presente ADH ma può non essere presente l'ACQUAPORINA necessaria alla sua azione.

FATTORI CHE INFLUENZANO LA SECREZIONE DI ADH:

Possiamo individuare NUMEROSE variabili che possono influenzare LA SECREZIONE DI VASOPRESSINA:

- FATTORI OSMOTICI:
    - osmolarità del plasma:
        - modificazioni del VCE, che come sappiamo possono essere causate da ben 7 fattori principali, ma anche da normale neurodegenerazione che porta a perdita del SENSO DELLA SETE.
        - assunzione di soluzioni di diverso tipo:
            - ipotoniche che avviene molto raramente e porta eventualmente alla formazione di EDEMI e inibisce la secrezione di ADH.

        - ipertoniche molto più utilizzate in clinica: se somministrate tale soluzioni RICHIAMERANNO ACQUA DALL'INTERSTIZIO assorbendo EVENTUALI EDEMI; possiamo dire che ovviamente una iniezione di soluzioni di questo tipo porta alla formazione di ADH[7].
    - deficienza di insulina: come avviene per esempio in un diabete di primo tipo insulino dipendente: una iperglicemia porta a GLICOSURIA, come noto la presenza di glucosio nelle urine per effetto osmotico ASSORBE ACQUA e ABBASSA IL VCE, l'abbassamento del VCE porta alla SINTESI DI ADH.
- FATTORI EMODINAMICI:
    - rispetto al volume plasmatico totale o effettivo: parte del sangue, come noto, è contenuto in alcuni organi quali fegato, milza[8] e circolo polmonare; IL VOLUME CIRCOLANTE varia quindi in funzione di:
        - POSTURA: in risposta alla forza di gravità il nostro corpo si adatta e si muove, ma tale forza di gravità mantiene a presceindere dalla azione muscolare, circa mezzo litro di sangue al di sotto dell'OMBELICO[9]: assumendo una qualsiasi altra posizione, seduta o clinostatica, la GRAVITÀ SI RIDUCE e porta il MEZZO LITRO DI SANGUE VERSO LA PARTE SUPERIORE DEL CORPO[10].
        - emorragia sia visibile che non visibile inibisce la secrezione di ADH.
        - problemi legati all'ALDOSTERONE che possono essere di due tipi:
            - IPERALDOSTERONISMO: chiaramente un eccesso di aldosterone porta ad IPERTENSIONE con ovvie conseguenze percepite dalla macula densa che INIBISCE LA SECREZIONE DI ADH.
            - IPOALDOSTERONISMO: chiaramente viene meno l'azione sodio ritentiva dell'ormone in questione con conseguente IPOTENSIONE e STIMOLAZIONE ALLA SECREZIONE DI ADH.
        - GASTROENTERITE cioè perdita tramite le feci di una grande quantità di liquidi inibisce la secrezione di ADH.
        - CHF CIOÈ INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIZIA: tale patologia sappiamo coinvolge una serie di problemi legati a diversi ormoni, in caso di cronicità la dilatazione delle camere atriali e ventricolari porta a mancata secrezione di ANP e BNP, TUTTAVIA i volocettori a prescindere da questo continuano ad INVIARE STIMOLI DI INIBIZIONE ALLA SECREZIONE DI ADH.
        - CIRROSI di molti tipi: sovvertita la architettura del fegato questo non genera le

[7] Se un fenomeno di EDEMA si dovesse realizzare nel cervello assisteremmo a compressione delle strutture nervose, fattore molto pericoloso; che si risolve con la iniezione di soluzioni ipertoniche di GLUCOSIO

[8] Si tratta dell'organo della emocateresi: globuli rossi vecchi perdono cariche negative eliminando alcuni glucidi presenti nel loro glicocalice, se questi globuli non vengono eliminati si impilano e provocano seri problemi: le cariche negative stimolano in una situazione normale la reciproca repulsione fra gli eritrociti e repulsione rispetto alle cariche negative dell'endotelio dei vasi, alla perdita della carica negativa corrisponde quindi anche mancata repulsione rispetto all'endotelio sul quale si affacciano i sistemi emocateretici stessi

[9] Per questo motivo nelle vene sottodiaframmatiche si collocano le VALVOLE A NIDO DI RONDINE che consentono di spezzare tale colonna di sangue e riportarla verso l'alto.

[10] il medesimo meccanismo si instaura nel momento in cui si passi dalla posizione clino a quella ortostatica: nel caso in cui questo avvenga troppo velocemente si assiste a IPOTENSIONE CLINOSTATICA che può sfociare in una LIPOTIMIA DA IPOPERFUSIONE CEREBRALE.

proteine necessarie a garantire la proteinemia che sappiamo è del 7,2% (al quale le albumine contribuiscono per il 4,5), ma tali proteine sono essenziali al mantenimento della pressione oncotica del plasma quindi:
    - viene meno la pressione in entrata nel vaso sanguifero.
    - si scarica acqua nell'interstizio senza successivo riassorbimento.
    - SI FORMANO EDEMI DIFFUSI in particolare nelle REGIONI ADDOMINALI.
  - NEFROSI: assistiamo alla incapacità da parte del rene di riassorbire le albumine filtrate: tali proteine vengono normalmente riassorbite tramite pinocitosi, ma se c'è una deformazione tubulare e questo non avviene, si genera una serie di EDEMI IN PARTICOLARE NELLE AREE PERIMALLEOLARI.
  - VENTILAZIONE A PRESSIONE POSITIVA: la respirazione è quel fenomeno essenziale allo scambio dei gas a livello polmonare, la VENTILAZIONE è invece il processo fisico che consente l'ingresso di ARIA A LIVELLO POLMONARE tramite le VIE AEREE[11]; può succedere che l'attività ventilatoria del paziente CADA e si debba ricorrere per questo ad una macchina respirazione forzata inserita a livello TRACHEALE[12]: tale macchina invia attraverso i bronchi aria a livello alveolare, MA TALE RESPIRAZIONE NON È ATTIRATA DA PRESSIONE NEGATIVA DA INSPIRAZIONE, ma avviene A PRESSIONE POSITIVA, cioè forzata; questo tipo di ventilazione:
    - consente la respirazione.
    - secca le vie respiratorie.

    Il problema viene a generarsi in quanto normalmente in una giornata con la respirazione si perde circa mezzo litro di liquido, nel caso in cui la respirazione sia ARTIFICIALE si incrementa la perdita di acqua fino ad UN LITRO AL GIORNO portando ad ovvie conseguenze sulla riduzione della secrezione di ADH.
  - DIURETICI: ovviamente la perdita di acqua con le urine da DISIDRATAZIONE e quindi INIBIZIONE alla SECREZIONE DI ADH.
  - DIURESI OSMOTICA come per esempio un diabete mellito fuori controllo, può portare al medesimo problema.
- PRESSIONE SANGUIGNA:
  - IPOTENSIONE ORTOSTATICA come sopra descritto.
  - REAZIONE VASO VAGALE: normalmente un paziente presenta un polso di circa 70 battiti al minuto; per quanto concerne tale valore due organi sono sollecitabili a livello meccanico:
    - il polmone e vasi ad esso relativi.
    - il cuore e le coronarie.

    grazie alla COMPLIANZA dei vasi associati questi organo SONO SOGGETTI A VARIAZIONI MECCANICHE, una tachicardia a riposo di 80-90 pulsazioni al

[11] Se ho una ostruzione delle vie aeree la ventilazione avviene, ma non avviene respirazione per mancanza di materiale

[12] Per esempio in caso di anestesia (al contrario del ritmo cardiaco il respiro è controllato dai centri del respiro) in caso soprattutto di interventi prolungati la ventilazione può venire meno, nel caso in cui questo si verifichi, viene inserito preventivamente in trachea un tubo associato ad una macchina ventilatoria.

minuto può essere molto pericolosa per la compressione dei vasi degli organi in questione, per questo motivo possiamo dire che NORMALMENTE IL TONO VAGALE MANTIENE LA FREQUENZA CARDIACA A 70 BATTITI AL MINUTO; quindi normalmente ad un aumento della attività fisica corrispondono le seguenti modificazioni:

- INIZIALMENTE il tono vagale viene meno consentendo un incremento del battito cardiaco.
- SUCCESSIVAMENTE il simpatico si attiva ed incrementa ancora di più la frequenza cardiaca.

LA REAZIONE VASO VAGALE è un INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ DEL VAGO AL PUNTO DA PORTARE AL BLOCCO DEL CUORE; innescato tale meccanismo possono succedere due cose:

- un blocco del cuore.
- il fenomeni di fuga dal vago: il nodo senoatriale SFUGGE AL CONTROLLO DEL VAGO[13].

in situazioni di ATTIVAZIONE DEL VAGO possiamo assistere a:

- rallentamento del ritmo cardiaco.
- abbassamento della pressione.
- lipotimia eventualmente.
- incremento della secrezione di ADH per INCREMENTARE IL VCE.

- FARMACI molto diversi possono influenzare tale secrezione:
  - adrenalina e noradrenalina che presentano capacità vasopressica.
  - nicotina che aumenta la pressione cardiaca.
  - istamina e bradichinina che sono vasodilatatori.

- FATTORI EMETICI:
  - nausea di vario tipo.
  - MEDICINALI come la MORFINA PER ESEMPIO: si tratta di un analgesico che agisce sulle vie del dolore, in particolare sulle lamine I e II a livello del midollo spinale: l'area postrema stimolata dalla presenza di questo tipo di farmaci può stimolare il vomito con conseguenze sul VCE che portano ad una inibizione della secrezione di ADH.
  - CINETOSI: si tratta di sensazioni legate ad una interconnessione VESTIBOLOVAGALE che attiva l'area del flocullo cerebellare e tramite essa stimola, in dati casi, il VOMITO[14].
  - CHETOACIDOSI diabetica per esempio: lo stato di chetoacidosi è uno stato di emergenza e stimola di conseguenza la ATTIVAZIONE DEL SISTEMA RAAAS.
  - COLECISTOCHININA che fa contrarre la cistifellea che, come noto, secerne bile: riversando una quantità maggiore di bile a livello intestinale provoca una perdita di

[13] Nel caso di una lesione da arma da fuoco: il proiettile ruota in aria e si scalda, nel momento in cui penetra nel corpo, oltre alla forza lesiva del colpo, presenta una temperatura di 200 gradi centigradi e provoca un dolore ancora più forte sia fisico che emotivo, che può portare all'innescarsi di questa reazione

[14] Per quanto concerne la cinetosi prima del vomito vero e proprio si comincia ad avvertire qualcosa di non perfettamente comprensibile: la nausea, questa sensazione possiamo dire è preditiva rispetto alla perdita di LIQUIDI.

LIQUIDI e quindi stimola la attività dell'ADH.

- GLUCOPENIA in particolare:
  - ipoglicemia intracellulare provoca la attivazione di un sistema di questo tipo:
    - attiva il sistema ORTOSIMPATICO direttamente.
    - ATTIVA IL sistema RAAAS: l'attivazione del SIMPATICO è ATTIVATORIA RISPETTO AL RAAAS stesso in quanto indice di una emergenza.
  - farmaci vari come:
    - l'insulina per esempio, sia in positivo che in negativo come visto può portare a problemi a livello di secrezione di liquidi con le urine.
    - il due deossiglucosio è un derivato del GLUCOSIO che viene INTERNALIZZATO E NON UTILIZZATO NELLE CELLULE.
- ALTRE SITUAZIONI:
  - STRESS che come come sappiamo è attivatorio rispetto al sistema RAAAS.
  - temperatura che in modi diversi stimola il sistema di emergenza.
  - attivazione della angiotensina II.
  - variazioni di pressioni DEI GAS DELLA RESPIRAZIONE e del pH.
  - farmaci di vario genere con effetti molto diversi:
    - STIMOLATORI rispetto alla secrezione di ADH come:
      - nicotina.
      - adrenalina.
      - insulina.
      - angiotensina II.
    - INIBITORI come per esempio:
      - alchool per esempio ha un effetto diuretico, blocca la secrezione di ADH.
      - la morfina in piccole dosi.
      - i glucocorticoidi.

Possiamo ricordare sicuramente che in linea generale SITUAZIONI DI EMERGENZA ATTIVANO IL SISTEMA SIMPATICO CHE VA AD ATTIVARE IL SISTEMA RAAAS E QUINDI LA SECREZIONE DI ADH; come già accennato situazioni di emergenza tipiche sono:

4. IPOGLICEMIA.
5. IPOTENSIONE.
6. INCREMENTO DELLA OSMOLARITÀ DEL PLASMA.

è inoltre importante sottolineare il fatto che IN UNA SITUAZIONE DI NORMALITÀ ABBIAMO UNA SECREZIONE DI ADH DI 2pg/ml, la secrezione di tale ormone, come vale per tutti gli altri ormoni eccetto l'OSSITOCINA, è di tipo tonico.

IL MECCANISMO DI RIASSORBIMENTO CONTROCORRENTE

Come sappiamo esistono DIVERSI TIPI DI NEFRONI:

- NEFRONI **juxtamidollari** ad ansa di Henle lunga.
- NEFRONI **corticali** ad ansa di Henle corta.

OGGI SAPPIAMO CHE LA CAPACITÀ DI RIASSORBIMENTO DI ACQUA DALLE URINE nelle diverse specie È STRETTAMENTE CORRELATA ALLA PRESENZA DI NEFRONI AD ANSA DI HENLE LUNGA; in particolare ricordiamo che:

- l'UOMO È CAPACE DI CONCENTRARE DI 4 VOLTE LE URINE RISPETTO AL PLASMA.
- il RATTO DEL DESERTO È CAPACE DI CONCENTRARE DI 8 VOLTE LE URINE RISPETTO AL PLASMA.

IL MECCANISMO DI FILTRAZIONE CONTROCORRENTE:

La forma a forcina dei nefroni ad ansa lunga è essenziale a realizzare sistemi di concentrazione CONTROCORRENTE infatti:

- ansa di henle discendente = LA PREURINA SCENDE.
- ansa di henle ascendente = LA PREURINA SALE.
- tubulo collettore = LA PREURINA SCENDE.

ANALOGAMENTE I VASA RECTA presentano un andamento di questo tipo:

- nelle prima parte il sangue SCENDE.
- nella seconda parte il sangue SALE.

si tratta sostanzialmente quindi di sistemi nei QUALI I LIQUIDI VIAGGIANO CONTROCORRENTE CONTINUAMENTE.

SPERIMENTALMENTE si scoprì che nel segmento D2 L'URINA risultava MENO CONCENTRATA RISPETTO AI SEGMENTI PRECEDENTI, in questo modo si scoprì L'ESISTENZA DEL SEGMENTO DILUENTE D1 che diluisce, come noi oggi sappiamo, L'URINA, MA l'azione complessiva del D1 comprende:

- diluizione della urina.
- concentrazione dell'interstizio che diviene IPEROSMOTICO.

SPERIMENTALMENTE è possibile dimostrare tutto questo:

si utilizza una piastra con CO_2 in espansione che provoca congelamento delle superfici poste sopra di essa: scopriamo che rispetto alla distanza dalla corticale il PUNTO CRIOSCOPICO SI MODIFICA di modo che il congelamento proceda dalla CORTICALE ALLA MIDOLLARE. Questo significa, per la proprietà colligative delle soluzioni, che LA MIDOLLARE È PIÙ CONCENTRATA e che LA OSMOLARITÀ RISULTA VIA VIA SEMPRE PIÙ ALTA.

È importante infine considerare il fatto che il contributo delle diverse componenti osmoticamente attive è valutabile in questo modo:

- METÀ della pressione oncotica rispetto al tubulo È DATA DALL'UREA.
- L'ALTRA METÀ È DATA DALLA PRESENZA DI IONI.

ma il SEGMENTO D1 per le sue stesse capacità espulsive legate agli ioni, NON PUÒ ESSERE L'UNICO RESPONSABILE DI TALE GRADIENTE, nasce quindi la teoria della filtrazione

controcorrente secondo la quale la generazione di tale processo di riassorbimento in controcorrente avviene:

- nei segmenti S1 e S2 dove assieme all'acqua obbligatoria si riversa nella midollare, per allargamento dei pori, anche UREA.
- nel D1 dove esce in particolare il cloro accompagnato da potassio e sodio.
- nei segmenti C1 C2 e C3 dove tramite le acquaporine esce acqua MA L'UREA NON PUÒ USCIRE.
- nel segmento C4 dove ESCE L'UREA.
- NELLA PELVI ANCHE L'UREA PUÒ ENTRARE NELLA MIDOLLARE.

QUINDI PARTECIPANO ANCHE I SEGMENTI C4 ed S1-S2.

L'ANSA DI HENLE:

ANSA DI HENLE sappiamo che si sviluppa in due sensi opposti:

- DISCENDENTE che si presenta:
  - IMPERMEABILE AI SOLUTI
  - PERMEABILE AI SOLVENTI.
- ASCENDENTE che al contrario è:
  - IMPERMEABILE AI SOLVENTI.
  - PERMEABILE AI SOLUTI.

Il meccanismo con cui tale sistema a forcina possa generare tale gradiente è il seguente:

- LA BRANCA ASCENDENTE PRELEVA IONI DALLA PREURINA E LI SCARICA NELLA MIDOLLARE, soprattutto il segmento D1.
- LA BRANCA DISCENDENTE ASSORBE IL SOLVENTE DALLA PREURINA E LO SECERNE NELL'INTERSTIZIO INCREMENTANDO LA CONCENTRAZIONE DELLA PREURINA STESSA.

QUESTO SISTEMA genera UN INCREMENTO DEL GRADIENTE OSMOTICO tanto che si parla di GRADIENTE OSMOTICO CORTICO-MIDOLLARE CHE NELL'UOMO È DI 4 VOLTE: da 300meq a 1200meq[1].

Tale meccanismo di concentrazione in controcorrente è DA IMPUTARE TUTTAVIA UNICAMENTE ALLA AZIONE DEL SEGMENTO D1: il segmento H2 per esempio non ha capacità secretorie rispetto al tubulo, ma agisce unicamente sulla base della sua permeabilità.

tramite il segmento D1 IL RENE DILUISCE L'URINA di modo da consentirne, a livello dei segmenti C1, C2 e C3 successivi UNA ULTERIORE CONCENTRAZIONE:

- si diluiscono le urine nel tubulo ascendente.
- nel tubulo collettore SI COLLOCANO ACQUAPORINE che NELLA DISCESA SPINGONO L'ACQUA VERSO L'ESTERNO grazie, come accennato a proposito dell'ADH, a due meccanismi:
  - permeabilità all'acqua della membrana stessa.
  - iperosmoticità della midollare garantita proprio dal sistema del segmento D1.

tutto avviene gratuitamente: **si tratta di un meccanismo che consente DI CONCENTRARE LE URINE SENZA SPENDERE ENERGIA E SOPRATTUTTO IN MODO LIBERO**, quindi

[1] Come precedentemente sottolineato tutto dipende dalle anse e quindi dalla presenza di nefroni juxtamidollari tanto che l'effetto si moltiplica nel ratto del deserto fino a raggiungere i 1500meq

estremamente regolabile[2].

I VASA RECTA:

Sono possiamo dire delle trasformazioni particolari di CAPILLARI dotati di una NOTEVOLE SEMIPERMEABILITÀ essenziale alla loro funzione.

Nella parte MIDOLLARE del rene si collocano moltissime cellule che necessitano di essere nutrite, A QUESTO PROVVEDONO I VASA RECTA con la loro conformazione a forcina: se si sviluppasse in questo modo il vaso assorbirebbe una quantità enorme di soluti che sarebbero di conseguenza portati lontano dal rene; con la sua FORMA A FORCINA CONSENTE DI:

- NUTRIRE LA MIDOLLARE.
- SENZA ELIMINARE IL GRADIENTE OSMOTICO infatti:
  - nella parte DISCENDENTE ACQUISTA OSMOLARITÀ e RIVERSA NUTRIENTI nell'INTERSTIZIO.
  - nella parte ASCENDENTE PERDE OSMOLARITÀ e ACQUISISCE IONI DALLA MIDOLLARE.

la conformazione del sistema è quindi tale che arrivati all'ansa avremo, per quanto concerne il contenuto del vaso:

- MASSIMA PRESSIONE ONCOTICA.
- MINIMA PRESSIONE IDRAULICA.

Essenziali a garantire il meccanismo di filtrazione controcorrente appunto.

REGOLAZIONE DEL FLUSSO DEI VASA RECTA E SUA FUNZIONE:

in linea generale possiamo dire che i vasa recta sono parte di UN MECCANISMO DI OMEOSTASI: la pompa cloro scarica continuamente ioni nell'interstizio, NEL CASO IN CUI VI SIA UN ACCUMULO ECCESSIVO DI IONI LA CONFORMAZIONE DEI VASA RECTA PUÒ ELIMINARE TALE ACCUMULO (naturalmente allo stesso modo AL CONTRARIO).

Per quanto concerne la regolazione del flusso dei vasa recta è di nuovo necessario distinguere tra:

- VASA RECTA SPURI: originano da arteriole efferenti dei glomeruli, come i capillari peritubulari, SONO QUINDI SOGGETTI ALLE VARIAZIONI STIMOLATE DAGLI AGENTI PRESSORI CHE AGISCONO SUI GLOMERULI.
- VASA RECTA VERI: originano a livello delle arteriole arciformi, in una zona non controllata da ANP e altri fattori vasoattivi.

tale differenza si estrinseca nella diversa funzionalità regolativa dei due tipi di vasi: immaginiamo che vi sia un incremento del flusso di sangue nei vasa recta VERI, TALE INCREMENTO AVRÀ UN EFFETTO DI LAVAGGIO SULLA MIDOLLARE in quanto i vasi stessi PORTERANNO VIA GLI IONI INIBENDO LA FORMAZIONE E IL MANTENIMENTO DEL GRADIENTE OSMOTICO CORTICOMIDOLLRE E QUINDI IL RICHIAMO DALLE URINE DI ACQUA:

- incremento del volume circolante nei vasa recta e mantenimento della pressione di perfusione.
- incremento, vista la presenza di notevoli fenestrature, del passaggio di ioni pro gradiente all'interno.

[2] TUTTO QUESTO SISTEMA VENNE SCOPERTO VALUTANDO LA DIFFERENZA TRA IL CONSUMO STIMATO E IL CONSUMO EFFETTIVO DI OSSIGENO RENALE che differivano di ben 300 VOLTE: il rene consuma in effetti una quantità infinitesimale di ossigeno rispetto a quello che consumerebbe se vi fosse un assorbimento ATTIVO DI ACQUA.

- decremento della osmolarità della midollare.

l'IPERPERFUSIONE RENALE altro non è se non un SISTEMA A FEEDBACK infatti:

- si instaura una IPERVOLEMIA.
- INCREMENTA IL FLUSSO NEI VASA RECETA VERI.
- Si assiste a LAVAGGIO DELLA MIDOLLARE.
- abbiamo UN INCREMENTO DELLA DIURESI dovuto al MINOR RIASSORBIMENTO di liquidi vista la caduta di concentrazione della midollare stessa.

Possiamo quindi dire che sono tre i meccanismi complessivi di controllo del VCE:

- RAAAS che si attiva in caso di ipovolmia.
- ANP E BNP che si attiva in caso di ipervolmia.
- LAVAGGIO DELLA MIDOLLARE TRAMITE I VASA RECTA che:
  - si attiva in caso di incremento del VCE.
  - essendo un fenomeno puramente MECCANICO risulta ATTIVO ANCHE IN CASO DI CHF.

Un altro fattore da tenere in considerazione per quanto concerne questo tipo di vasi è sicuramente la DIMENSIONE DELLE ARTERIOLE DI ORIGINE che:

- i nefroni juxtamidollari devono perfondere vasa recta spuri che sono lunghi 7-8mm, ma possono arrivare fino a 10mm, E PRESENTANO per questo una ARTERIOLA EFFERENTE UGUALE in dimensioni ALLA AFFERENTE: la pressione risulta quindi la medesima nelle due arteriole cioè 60mmHg: ne consegue che i vasa recta spuri presentano una pressione idraulica in uscita maggiore.

possiamo quindi dire che TUTTO IL SISTEMA DEI TUBULI del nefrone È CREATO DI MODO DA POTER GESTIRE AL MEGLIO QUEL 20% DI RIASSORBIMENTO FACOLTATIVO che è ESSENZIALE AL CONTROLLO DELLA VOLEMIA.

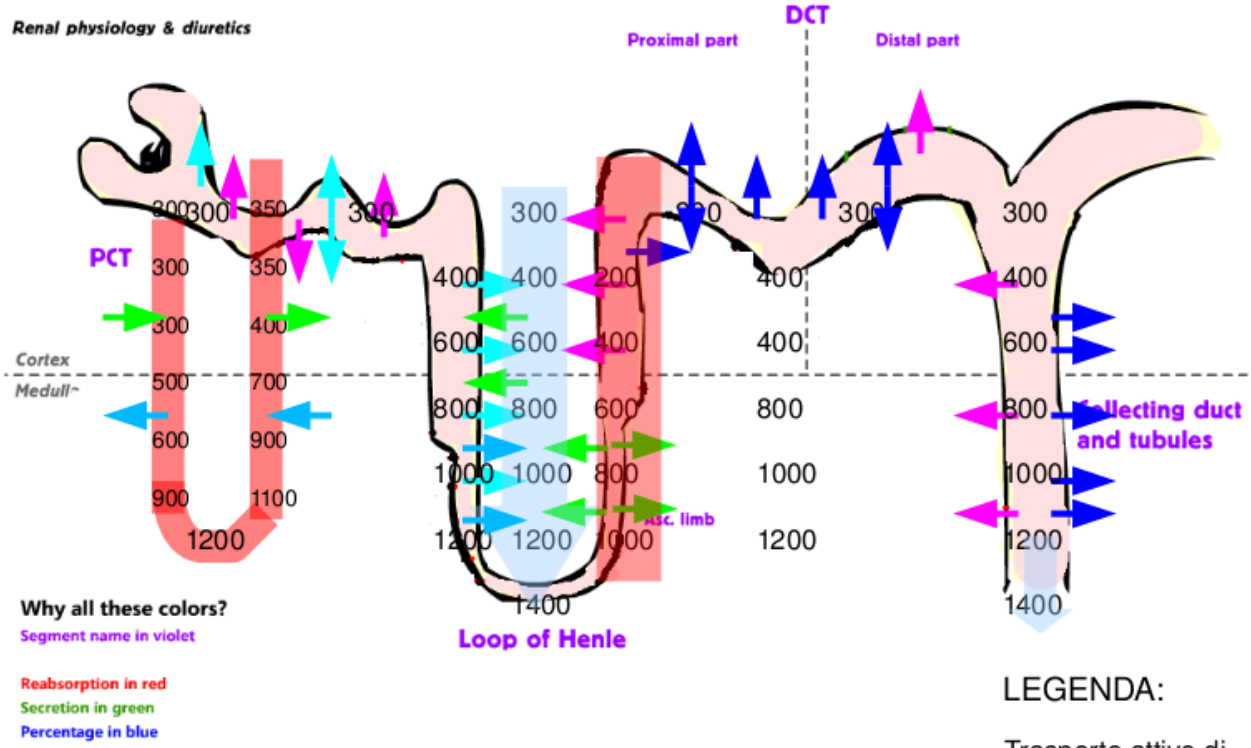
I VASI LINFATICI DEL RENE:

si tratta dei vasi LINFATICI che drenano l'INTERSTIZIO e PRESENTANO PER QUESTO una azione di LAVAGGIO SIMILE AI VASA RECTA VERI: nel momento in cui vi siano liquidi in eccesso a livello della midollare il gradiente oncotico del vaso linfatico tenderà ad assorbirli mantenendo il gradiente a livelli ideali, allo stesso modo nel caso vi sia un aumento del VCE tali vasi, perdendo il proprio gradiente oncotico, presenteranno effetto di lavaggio della midollare.

LA REALIZZAZIONE DI TALE MECCANISMO È VINCOLATA AL VERIFICARSI DI TRE IPOTESI FONDAMENTALI:

- la pressione osmotica deve essere uguale per ogni livello trasversale, FA ECCEZIONE IL D1 dove la concentrazione è minore.
- la pressione osmotica deve aumentare lungo l'asse corticopapillare.
- la pressione osmotica del liquido che lascia il sistema deve essere ipotonica rispetto a quella che entra nel sistema.

Il tutto risulta rappresentabile in uno schema di questo tipo:



LEGENDA:

- Trasporto attivo di sodio
- Trasporto passivo di sodio
- movimento di acqua legato ad ADH
- movimento passivo di acqua

Nel segmento D1 origina di fatto il meccanismo realizzazione del gradiente di osmolarità corticomidollare: gli ioni vengono riversati attivamente nell'interstizio tramite i diversi sistemi precedentemente citati e vanno ad incrementare la concentrazione della midollare, dalle regioni limitrofe, sia precedenti che successive, viene a riversarsi, di conseguenza, materiale nella midollare; in particolare:

- PARTE DISCENDENTE DELL'ANSA DI HENLE: in questa parte dell'ansa, impermeabile agli ioni, assistiamo ad un flusso di acqua passivo in uscita legato al gradiente midollare stesso, gli ioni quindi si concentrano per essere poi nuovamente espulsi a livello del D1 entrando in un sistema tale per cui la osmolarità midollare viene mantenuta costante.
- NEL TUBULO DISTALE: ioni ma soprattutto acqua in presenza di ADH si riversano nella midollare: si garantisce in questo modo il riassorbimento di acqua

I VASA RECTA penetrano nella midollare e:

- Nella parte discendente cominciano a rilasciare nutrienti e liquidi e acquisiscono ioni: tale comportamento è dato da un lato dalla la presenza di una pressione idrostatica forte dall'altro dal gradiente osmotico della midollare.
- a livello dell'ansa la pressione idrostatica è minima mentre la pressione oncotica, data dalla concentrazione di ioni acquisita durante la discesa, è massima.
- Nella risalita il vaso acquisisce acqua dalla midollare e rilascia per gradiente gli ioni che aveva recuperato nella sua discesa: questo è reso possibile dal fatto che portandosi verso la parte corticale del rene il vaso attraversa aree a osmolarità minore.

IL RUOLO DELL'UREA:

LA PERMEABILITÀ ALL'UREA è essenziale a garantire la osmolarità della midollare e quindi il gradiente corticomidollare stesso, in particolare ricordiamo:

- l'urea viene filtrata liberamente.
- viene riassorbita al 50%.
- viene portata in un sistema di ricircolo.

IL SEGMENTO DILUENTE è DI FATTO LA FONTE DI ENERGIA DI TUTTO IL SISTEMA del riassorbimento ed è in definitiva da imputare alla POMPA CLORO che SCARICA NELL'INTERSTIZIO SOLUTI OSMOTICAMENTE ATTIVI, quindi possiamo dire in definitiva

che:

- la pompa sodio potassio genera il gradiente tra interno ed esterno della cellula.
- il gradiente viene utilizzato per generare questo tipo di trasporto.

I MECCANISMI ATTIVI nel riassorbimento di acqua e soluti SONO SOLO DUE:

- A è la potente pompa cloro del segmento D1.
- B è L'INTERVENTO DELL'ADH la cui spesa energetica è legata alla sua sintesi e alla sua secrezione.

UNA VOLTA ATTIVATO TALE SISTEMA, TUTTI GLI ALTRI SISTEMI DIVENTANO automaticamente PASSIVI.

L'UREA viene riversata nell'interstizio anche nel segmento C4, nel tubulo collettore, tale secrezione è garantita dai processi di CONCENTRAZIONE CHE AVVENGONO NEI SEGMENTI SUCCESSIVI AL D1 a partire dal quale l'urea sestuplica la sua concentrazione (da 100 a 600milli molare): l'urea si CONCENTRA nelle aree ad essa impermeabili e successivamente, nel momento in cui l'epitelio ne consenta il passaggio, PASSA NELLA MIDOLLARE DOVE INCREMENTA LA OSMOLARITÀ della stessa.

IN FASI:

1. TUBULO DISCENDENTE: l'acqua vincolata esce e la preurina si concentra.
2. ALL'ANSA NaCl è:
    1. più concentrato nel tubulo.
    2. più diluito nella midollare.
3. TUBULO ASCENDENTE: i soluti escono spontaneamente incrementando l'osmolarità.
4. D1: SI DILUISCONO ANCORA DI PIÙ LE COMPONENTI.
5. C1 azione dell'ADH l'acqua ESCE.
6. C2, C3 si concentra l'UREA.
7. C4 l'urea ESCE incrementando la osmolarità della MIDOLLARE.

Possiamo dire insomma che LA OSMOLARITÀ DELLA MIDOLLARE genera L'USCITA DELL'UREA DAL TUBULO NELLA SUA PARTE PIÙ DISTALE che VA AD INCREMENTARE LA OSMOLARITÀ STESSA.

IL RUOLO DELLA PELVI NELLA GENERAZIONE DEL GRADIENTE CORTICO MIDOLLARE:

LA PELVI RENALE, come noto, è composta di tre parti distinte:

- bacincetto.
- calici maggiori.
- calici minori.

I CALICI MINORI costituiscono la prima via urinifera vera e propria e AVVOLGONO LA PARTE TERMINALE DELLA PAPILLA; possiamo dire che per quanto concerne la specie umana avvolgono anche per 1-2/3 la parte midollare con cui entrano in contatto: tale conformazione anatomica è essenziale a garantire il RICIRCOLO DELL'UREA a partire dalla PELVI VERSO LA MIDOLLARE.

L'OSMOLARITÀ DELLA MIDOLLARE È DATA COME NOTO:

- per il 50% dal ricircolo dell'urea.
- Per il 50% da altri ioni presenti nella midollare.

Per quanto concerne la OSMOLARITÀ garantita dall'urea POSSIAMO DISTINGUERE DUE

COMPONENTI DISTINTE:

- RICIRCOLO DELL'UREA propriamente detto, per l'urea che esce dal tubulo collettore e si riversa nella midollare.
- RETRO DIFFUSIONE che trae origine invece dai calici della pelvi.

Al fenomeni di RETRODIFFUSIONE contribuisce in modo significativo la motilità contrattile DEI CALICI MINORI che contribuisce alla REGOLAZIONE DEL FLUSSO DELL'URINA verso i calici maggiori:

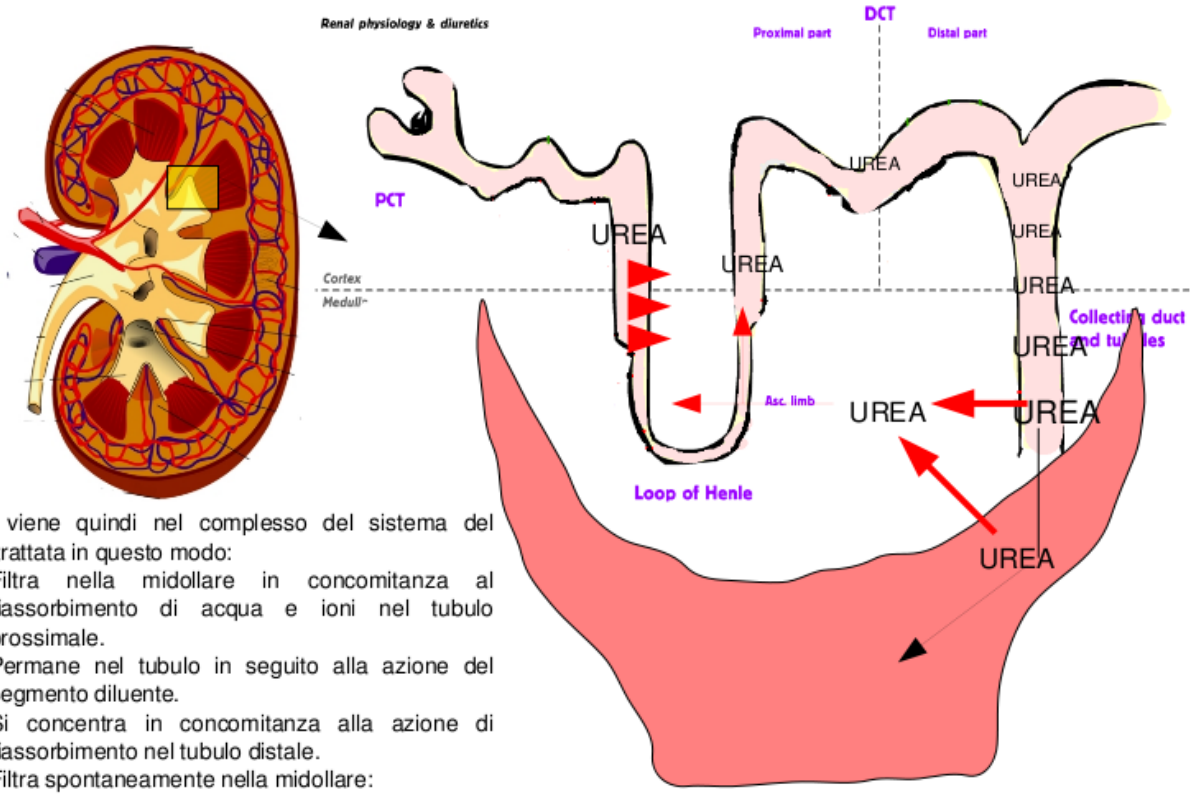
- se la muscolatura si rilascia il calice SI APRE e l'urina scende.
- Se la muscolatura si costringe il calice SI CHIUDE e l'urina scorre più lentamente.

Tramite il mantenimento della urina nei calici minori la pelvi CONTRIBUISCE AL MANTENIMENTO DELLA OSMOLARITÀ MIDOLLARE GARANTENDO ALLA UREA LA POSSIBILITÀ DI FILTRARE ATTRAVERSO SPAZI SUBEPITELIALI NELLA MIDOLLARE DEL RENE.

A dimostrazione della importanza di questa strutture possiamo ricordare che come per i nefroni anche la pelvi renale presenta delle differenze a livello filogenetico nei diversi animali, in particolare:

- ad una nicchia ecologica ricca di acqua corrisponde una pelvi semplice.
- Ad una nicchia ecologica povera di acqua corrisponde una pelvi sviluppata.

lo sviluppo della pelvi è quindi essenziale ALLA RETRODIFFUSIONE DELL'UREA.



L'UREA viene quindi nel complesso del sistema del nefrone trattata in questo modo:

- Filtra nella midollare in concomitanza al riassorbimento di acqua e ioni nel tubulo prossimale.
- Permane nel tubulo in seguito alla azione del segmento diluente.
- Si concentra in concomitanza alla azione di riassorbimento nel tubulo distale.
- Filtra spontaneamente nella midollare:
- Nel segmento C4 terminale e entra nel meccanismo del RICIRCOLO DELL'UREA.
- Nella PELVI RENALE grazie ad un meccanismo di RETRODIFFUSIONE al quale contribuisce la contrazione della pelvi.

IL RUOLO DEL RENE NELL'EQUILIBRIO ACIDO BASE

Sappiamo che la nostra dieta, se di natura onnivora come avviene nella gran parte dei casi, è ACIDOGENA, per questo motivo il pH delle urine va da 4,5 a 7,8.
Nel nostro organismo H_2O e CO_2 sono il prodotto finale del sistema di estrapolazione della energia dai nutrienti: come noto, attraverso la azione della ANIDRASI CARBONICA, questi possono dare ACIDO CARBONICO E QUINDI BICARBONATO E PROTONE.
VALUTAZIONE DEL pH DEL SANGUE:
possiamo dire in linea generale che il pH del nostro sangue è dato dal rapporto tra le componenti la coppia acido base più presente nel nostro organismo, cioè H+ e HCO3-:

$$H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons H_2CO_3$$

tuttavia sappiamo che l'acido carbonico, tramite l'azione della ANIDRASI CARBONICA è in equilibrio con acqua e anidride carbonica, possiamo quindi scrivere l'equazione come segue:

$$H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2$$

Possiamo a questo punto applicare la legge delle azioni di massa e otterremmo una equazione come segue:

$$H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons \cancel{H_2CO_3} \rightleftharpoons \cancel{H_2O} + CO_2 \quad \Longrightarrow \quad k = \frac{CO_2}{H^+ + HCO_3^-}$$

infatti:

- H_2CO_3 è un solido puro nell'equazione vale quindi 1.
- H_2O è un liquido puro e nell'equazione conta sempre come 1.

quindi possiamo dire estrapolare la concentrazione del protone tramite l'equazione di HANDERSON:

$$H^+ = K \frac{alfa * PCO_2}{HCO_3^-}$$

possiamo tradurre in termini più consoni alle consuetudini, cioè utilizzando la forma logaritmica, in questo modo, cioè l'equazione di HANDERSON ASSELBACH:

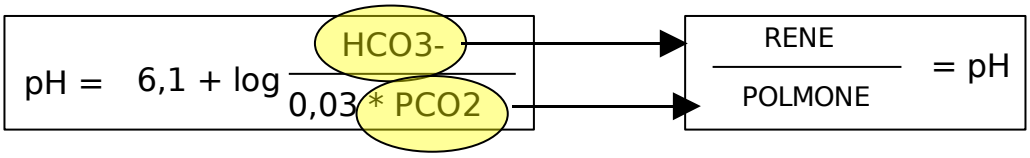
$$pH = 6{,}1 + \log \frac{HCO_3^-}{0{,}03 * PCO_2}$$

Tuttavia possiamo dire che in termini fisiologici, essendo:

- HCO3- controllato dal rene.

- PCO2 controllato dal polmone.

POSSIAMO SCRIVERE.



Quindi noi sappiamo che l'EQUILIBRIO ACIDO BASE NEL SUO COMPLESSO È GESTITO:

1. DA RENE E POLMONE come appena visto.
2. dalla presenza di SISTEMI TAMPONE EMATICI.

Sono tuttavia presenti altri fattori da prendere in considerazione nel momento in cui si considerano le variabili interessanti l'equilibrio acido base:

- muscoli producono per esempio glutamina che, tramite la azione della GLUTAMINASI produce AMMONIACA.
- il fegato sappiamo lega il protone alla ammoniaca formando NH4+.
- anche il CUORE partecipa al mantenimento dell'equilibrio acido-base: la contrazione stessa del cuore, che sappiamo è costante e continua, PRODUCE ACIDO LATTICO; MA IL CUORE STESSO SI NUTRE DELL'ACIDO LATTICO CHE PRODUCE e PER QUESTO ENTRA NELL'EQUILIBRIO ACIDO BASE, divenendo nella attività fisica IL TERZO ORGANO COINVOLTO NELLA ELIMINAZIONE DELL'ACIDO LATTICO STESSO.

IL RENE NEL MANTENIMENTO DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE:

il range del pH ematico sappiamo va da 7,35 a 7,43 mantenendosi normalmente a 7,4.

LA REGOLAZIONE DELLA ACIDIFICAZIONE DELLE URINE è un processo che coinvolge numerose e diverse variabili di diverso interesse, in particolare possiamo ricordare:

<u>fattori che agiscono sulla parte prossimale del nefrone:</u>

- FATTORI DI IMPORTANZA ELEVATA:
  - anuria o disuria che portano ovviamente ad accumulo di protoni nel sangue.
  - riduzione del GFR: si assiste di nuovo ad accumulo di protoni dovuto a mancata produzione di URINE.
  - riduzione dei bicarbonati filtrati: l'antiporto sodio idrogeno nel tubulo prossimale porta alla acidificazione delle urine; tale acidificazione dovrebbe essere in parte tamponata dal BICARBONATO, ma se diminuisce il livello di BICARBONATO nelle URINE tale effetto viene meno, inoltre il tubulo risulta meno negativo.
  - il pH ematico ovviamente influisce sul livello di acidità delle urine.
  - pCO2 come visto è direttamente correlata al pH, in linea generale possiamo dire che:
    - se cala la pCO2 si assiste ad alcalosi.
    - se aumenta la pCO2 si assiste ad acidosi.
  - angiotensina II: trattandosi di un sistema attivo rispetto al controllo del VCE ed essendo il VCE correlato, come visto, allo smaltimento degli scarti acidi, è direttamente coinvolta. Per quanto concerne la ACIDIFICAZIONE DIRETTA DELLE URINE la ANGIOTENSINA II porta alla ESCREZIONE DI PROTONI in antiporto con il sodio al POSTO DEL POTASSIO con conseguente ACIDIFICAZIONE DELLE URINE.
- FATTORI DI IMPORTANZA MINORE:
  - PTH: sappiamo che l'ormone paratiroideo è antagonista della angiotensina II, si tratta

infatti di un ormone ipercalcemizzante; come noto:
- aumenta la calcemia.
- il calcio entra nella cellula.
- il potassio si riversa all'esterno.
- si genera una IPERCALIEMIA SECONDARIA.
- incrementa la positività del tubulo.

GENERANDO ACIDOSI METABOLICA con urine a scarsa acidità o addirittura basiche in quanto il protone non viene espulso nel tubulo vista la sua positività.

- ATTIVITÀ DEL SISTEMA SIMPATICO: come accennato l'attività del sistema simpatico che ha lo stesso effetto della angiotensina II in quanto è rispetto ad essa ATTIVATORIO.
- DEPLEZIONE DI POTASSIO porta ad ALCALOSI IPOCALIEMICA con URINE ACIDE: per ogni H+ mandato nelle urine, abbiamo un HCO3- che entra in circolo.

<u>fattori che agiscono sulla parte distale del nefrone:</u>

- FATTORI DI PRIMARIA IMPORTANZA:
  - ALDOSTERONE: sappiamo che l'aldosterone in condizioni normali importa sodio ed esporta potassio nel tubulo; ma l'aldosterone presenta come effetto secondario quello di eliminare il protone tanto che possiamo distinguere due azioni diverse:
    - TRATTIENE SODIO ed ELIMINA POTASSIO con conseguente calo della attività della pompa protonica.
    - EFFETTO PARALLELO è di STIMOLO ALLA ELIMINAZIONE DEL PROTONE tramite incremento della attività della pompa protonica stessa.

  i due effetti sono affini tra loro: il sistema RAAAS viene attivato in caso di CALO DEL VCE, quindi ELIMINARE IL PROTONE, che normalmente in caso di calo dell'ossigeno ematico viene prodotto, È UN EFFETTO POSITIVO.

  L'IPERALDOSTERONISMO a livello clinico possiamo dire presenta effetti diversi:
  - iperladosteronismo PRIMARIO legato quindi a malfunzionamento surrenale porta di solito ad ACIDOSI.
  - se l'iperaldosteronismo è invece dato da calo del VCE, e si definisce SECONDARIO, si possono avere problemi di ALCALOSI
- AZIONE TAMPONANTE DI COMPOSTI PRESENTI NEL TUBULO è essenziale al mantenimento del pH:
  - AMMONIACA che con la sua azione tamponante diviene NH4+.
  - FOSFATI che in seguito alla acquisizione del protone danno H2PO4-.

  la mancanza di uno di questi sistemi porta a variazione del pH delle urine.
- trasporto del SODIO che va a modificare LA POSITIVITÀ DEL TUBULO.
- riassorbimento degli ANIONI che:
  - se incrementa porta a:
    - incremento della positività del tubulo.
    - decremento della secrezione di protoni.
    - ACIDOSI.
  - se diminuisce porta a:

- incremento della NEGATIVITÀ DEL TUBULO
- incremento della secrezione di protoni nelle urine.
- ALCALOSI CON URINE ACIDE.

LA RISPOSTA DELL'ORGANISMO ALLA VARIAZIONE DI ACIDITÀ:
in caso di un incremento della ACIDITÀ DEL SANGUE l'organismo cerca generalmente di incrementare LA VENTILAZIONE di modo da smaltire una maggiore quantità di anidride carbonica e quindi di alzare il pH tanto che possamo dire che:

- una ventilazione con più di 12 respiri al minuto è spesso un tentativo di bilanciare una acidosi metabolica.
- una ventilazione con meno di 12 respirazioni al minuto può presentare diverse cause, ma risulta a volte legata ad una alcalosi ematica.

VARIAZIONI DI PRESSIONI PARZIALI DI ANIDRIDE CARBONICA e DI BICARBONATO RISPETTO ALL'EQUILIBRIO ACIDO BASE:

- una IPERVENTILAZIONE porta a:
  - eliminazione della CO2.
  - calo dei protoni presenti nel sangue.

  ALCALOSI.
- una IPOVENTILAZIONE porta a:
  - incremento della CO2.
  - incremento dei protoni presenti nel sangue.

  ACIDOSI.
- CALO DEL pH porta a:
  - perdita di bicarbonati.

  IPERVENTILAZIONE compensatoria
- INCREMENTO DEL pH porta a:
  - perdita di protoni.

  IPOVENTILAZIONE compensatoria.

in ogni caso, SE LA FUNZIONALITÀ RENALE NON RISULTA ALTERATA, il rene CON LE URINE ELIMINA QUELLO CHE È PRESENTE IN ECCESSO NEL PLASMA:

- NEL PLASMA sappiamo troviamo:
  - ACQUA.
  - ANIDRIDE CARBONICA.

  che combinate tramite l'azione della ANIDRASI CARBONICA danno PROTONE e BICARBONATO.
- IL PROTONE viaggiando attraverso il plasma arriva AL RENE dove può essere eliminato tramite:
  - LA H+ ATP asi.
  - L'ANTIPORTO SODIO IDROGENO.

  Ed entra in un ambiente che presenta concentrazioni notevoli di SODIO, CLORO, BICARBONATO, FOSFATI E SOLFATI dove:
  - viene tamponato dall'HCO3- filtrato e viene poi riassorbito in forma di acqua e anidride carbonica per l'azione della ANIDRASI CARBONICA DI TIPO IV.
  - viene TAMPONATO DAI FOSFATI come visto prima; tale fenomeno viene detto

ACIDITÀ TITOLABILE.
    - viene TAMPONATO DALLA AMMONIACA formando ione ammonio.

Nelle diverse regioni del nefrone il protone viene trattato in modo diverso, in particolare ricordiamo:

NEL TUBULO PROSSIMALE il protone si associa ad una glicoproteina specifica, energizzata dal gradiente sodio, garantito dalla pompa sodio potassio ATP asi, e:

- viene portato fuori da un apposito carrier che:
    - separa sodio e bicarbonato di sodio.
    - espelle il protone.
- il protone viene combinato al bicarbonato libero e poi diviene substrato della azione della anidrasi carbonica dando:
    - acqua.
    - anidride carbonica.
- i due composti neoformati vengono assorbiti dalla cellula.
- divengono substrato della anidrasi carbonica di SECONDO TIPO che li trasforma in ACIDO CARBONICO e quindi ancora in BICARBONATO e PROTONE.
- il bicarbonato viene inviato in circolo tramite una pompa posta sul versante basolaterale della cellula che riversa:
    - tre bicarbonati nell'interstizio.
    - un sodio nell'interstizio.

NELLA PARTE ASCENDENTE DELL'ANSA DI HENLE nel segmento D1 agisce LA H+ ATP ASI che come sappiamo è soggetta a fattori molto diversi di attivazione ed inibizione a seconda della positività o negatività del tubulo.

NEL TUBULO COLLETTORE ricordiamo la presenza delle cellule INTERCALATE che influiscono sull'equilibrio acido base:

- cellule intercalate A che si occupano della ESPULSIONE DI PROTONI NEL TUBULO.
- cellule intercalate B che si occupano della ESPULSIONE DI BICARBONATI NEL TUBULO.

ALTRI SISTEMI DI CONTROLLO DELLA ACIDITÀ:

NEL RENE IL pH VIENE SEMPRE TENUTO SOTTO CONTROLLO; in particolare ricordiamo alcuni fattori significativi:

- un incremento della acidità metabolica per esempio porta ad un incremento della attività della ammoniaca sintasi funzionale al tamponamento del protone, possiamo dire che:
    - in una situazione normale di 4 protoni secreti:
        - 3 vengono tamponati dalla ammoniaca.
        - 1 viene tamponato dai fosfati.
    - ma nel caso di forti acidità plasmatiche di 10 protoni escreti:
        - 9 vengono tamponati dalla AMMONIACA.
        - 1 viene tamponato dai fosfati.

    PROPRIO grazie all'incremento della attività della ammoniaca sintasi.
- I MUSCOLI SONO ESSENZIALI ALLA PRODUZIONE DI GLUTAMINA CHE È ALLA BASE DELLA PRODUZIONE DI AMMONIACA: potremmo quindi dire che

l'organo che rifornisce la possibilità di tamponare l'acidità è IL MUSCOLO STESSO[1].
infine ricordiamo che IL FILTRATO GLOMERULARE PRESENTA pH DI 7,25 in quanto è APROTEICO: la mancaza di proteine nella soluzione porta ad un decremento del pH per mancata azione tamponante delle proteine[2].
LE VARIAZIONI DEL pH NEL TUBULO sono fenomeni normali legati alla diversa concentrazione degli acidi e delle basi che ivi si collocano, in particolare ricordiamo:

- TUBULO PROSSIMALE:
  - avviene qui escrezione di protoni in antiporto con il sodio.
  - i protoni escreti vengono tamponati tramite:
    - bicarbonati.
    - fosfati.
    - ammoniaca qui prodotta ed escreta come vedremo.

  il pH si colloca, al termine del tubulo prossimale, intorno a valori di 6,7-6,8.
- ANSA DISCENDENTE assistiamo in questa regione a:
  - riassorbimento di acqua.
  - utilizzo dei bicarbonati rimasti come tampone.

  il pH sale a 7,4 proprio grazie alla azione tamponante dei bicarbonati.
- ANSA ASCENDENTE in quest'area possiamo dire che:
  - lo ione ammonio risulta incrementato a livello di concentrazione dalla uscita di acqua avvenuta nell'ansa prossimale, per questo motivo incrementa la concentrazione delle sue componenti DISSOCIATE che:
    - NH3 filtra attraverso la midollare e viene riassorbita in seguito a livello del tubulo collettore nella parte terminale dello stesso.
    - H+ rimane nel tubulo.

  il pH quindi si abbassa nuovamente.
- TUBULO DISTALE:
  - il protoni vengono immediatamente vincolati a:
    - bicarbonati.
    - fosfati.

  tamponando l'acidità da essi prodotta e portando il pH a 6,5-6,7.
- TUBULO COLLETTORE qui intervengono diverse cellule con capacità attiva rispetto alla acidità del tubulo:
  - CELLULE INTERCALATE ALFA che espellono protoni tramite la H ATPasi, questi protoni:
    - vengono tamponati dai bicarbonati presenti, a tale combinazione consegue ovviamente della ANIDRASI CARBONICA e RIASSORBIMENTO delle componenti in questione.
    - vengono tamponati dai fosfati presenti: vista la scarsa presenza di bicarbonati, che sono stati come accennato sfruttati e riassorbiti, qui i fosfati si occupano del grosso

[1] Su tale capacità influisce fortemente il decadimento senile, se cala la massa muscolare non si produce più glutamina
[2] Si tratta della medesima ragione per cui il liquor è acido rispetto al plasma, tale differenza è essenziale: è l'acidosi che garantisce per esempio la continuità allo stimolo del respiro per esempio. Nelle malattie di tipo batterico nervoso che portano al riversarsi di residui proteici piccoli e acidogeni nel liquor, abbassano la acidità del liquor stesso e possono portare a inibizione dei centri respiratori.

del tamponamento.
    - CELLULE PRINCIPALI che sappiamo sono interessate dai meccanismi di stimolazione da parte dell'aldosterone cui consegue un incremento della secrezione di POTASSIO e sappiamo quanto questo possa influire sulle capacità secretive della pompa H ATPasi.

  Il pH arriva quindi in definitiva a livelli di circa 6,3.

Come noto l'intervallo di variabilità per il pH delle urine va da 8,0 a 4,5 a seconda, principalmente, della acidità della dieta; a riguardo è importante sottolineare il fatto che:

- un pH inferiore a 4,5 bloccherebbe la pompa protonica delle cellule intercalate alfa a causa dell'incremento della positività del tubulo.
- un pH di 8,0 o vicino a tale valore può per esempio essere dovuto alla presenza di potassio ematico[3]:
    - la presenza di potassio inibisce l'espulsione del protone nelle urine.
    - il potassio viene escreto nel tubulo e si associa all'NaHPO4- formando NaKPO4 che NON PRESENTA ACIDITÀ e di conseguenza il pH si ALZA.

IL RUOLO DELLE CELLULE INTERCALATE:

come noto le cellule intercalate ALFA e BETA presentano struttura e funzione diverse:

- cellule intercalate ALFA sono funzionali alla eliminazione dei protoni in eccesso tramite due sistemi:
    - pompa protonica.
    - antiporto potassio protone che elimina protoni e li secerne nel TUBULO[4].

  inoltre a livello della membrana basale troviamo l'antiporto bicarbonato cloro essenziale allo smaltimento delle componenti basiche prodotte con la escrezione del protone.
- cellule intercalate BETA atte alla eliminazione dei bicarbonati in eccesso tramite:
    - antiporto bicarbonato cloro che espelle il bicarbonato nel tubulo assorbendo cloro[5].

  inoltre analogamente alle cellule alfa sul versante BASOLATERALE troviamo la pompa protonica che porta alla eliminazione del protone nel sangue.

L'ACIDITÀ TITOLABILE è il nome che viene utilizzato per definire il metodo di formazione dell'H2PO4- a partire da HPO4-- e un protone; in particolare viene così definita in quanto distinguiamo:

- ACIDITÀ TITOLABILE: si tratta della acidità TITOLABILE EFFETTIVAMENTE in quanto formata da fosfati.
- ACIDITÀ NON TITOLABILE: si tratta della acidità assorbita dalla ammoniaca con formazione di ammonio che non è titolabile.

TUBULO PROSSIMALE:

dieta acidogena produce anidride carbonica, quindi:

- attivazione sodio idrogeno secerne nel tubulo il protone.
    - il protone viene tamponato da HCO3- in H2CO3 e tutto rientra recuperando il bicarbonato.
    - i bicarbonato viene riportato a livello ematico con un trasporto facilitato vista la

[3] Quasi tutti i tipi di frutta sono ricchi in POTASSIO per questo motivo le urine delle persone vegane sono spesso BASICHE.

[4] questo stesso sistema è importante nella ACIDIFICAZIONE GASTRICA.

[5] Tale metodo è essenziale per la alcalinizzazione dei nutrienti in arrivo all'intestino.

attrazione della membrana per HCO3-.

ma una parte dei protoni viene tamponata dal FOSFATO:

- il fosfato tampona il protone e lo porta avanti.

una parte dei protoni viene tamponata dall'AMMONIACA:

- l'ammonio è indiffusibile e rimane nel tubulo.

IL RUOLO DELL'AMMONIACA NELL'EQUILIBRIO ACIDO BASE:

Abbiamo visto quanto importante sia la presenza di AMMONIACA nel tubulo per tamponare la presenza di protoni; a testimoniare tale importanza ricordiamo che LA GLUTAMINASI, enzima che sintetizza l'ammoniaca dalla glutamina, VIENE STIMOLATA DA UN INCREMENTO DELLA ACIDITÀ METABOLICA[6].

IL CICLO DELL'AMMONIACA NEI TUBULI RENALI:

possiamo dire che l'ammoniaca a livello dei tubuli del rene subisce diversi processi di natura significativa, in particolare ricordiamo che:

- PRODUCTION: viene prodotta nel TUBULO PROSSIMALE a partire dalla GLUTAMINA grazie alla azione della GLUTAMINASI, dalla ammoniaca possiamo quindi dire che ricaviamo:
  - 85% di ammoniaca vera e propria.
  - 15% ione ammonio per associazione immediata con protoni presenti.
- TRANSPORT: a livello delle strutture tubulari l'ammoniaca subisce una serie di meccanismi di trasporto di questo tipo:
  - nel tubulo prossimale lo IONE AMMONIO DIFFONDE SPONTANEAMENTE NELL'INTERSTIZIO.
  - nella parte DISCENDENTE DELL'ANSA DI HENLE l'ammoniaca tende a fluire spontaneamente nell'interstizio.
  - nella parte ascendente dell'ansa:
    - nella prima parte l'ammoniaca tende a diffondere passivamente.
    - nella parte superiore l'ammoniaca e l'ammonio tendono a diffondere attivamente e passivamente verso la midollare.
- TRAPPING possiamo dire che lo ione ammonio e l'ammoniaca riversati nell'interstizio possono subire due destini differenti:
  - se si collocano nella parte profonda della MIDOLLARE vengono assorbiti dal TUBULO COLLETTORE ed ESPULSI CON LE URINE.
  - se si collocano nella parte più superficiale della MIDOLLARE possono essere:
    - prelevati da uno dei vasa recta.
    - prelevati dal tubulo collettore nelle sue parti più superficiali.

    ed ENTRARE A FAR PARTE DEI SISTEMI DI CONCENTRAZIONE CONTROCORRENTE.

CONTROLLO DELLA PRODUZIONE DI AMMONIO:

Oltre alla sopracitata produzione renale di AMMONIO e AMMONIACA è necessario citare

[6] Il meccanismo funziona allo stesso modo del 2,3DIFOSFOGLICERATO che eritrocitario che in caso di esposizione ad alte quote incrementa e:

- aumenta l'acidità dell'eritrocita.
- stimola la liberazione di ossigeno dall'eritrocita.

è normale quindi che gli enzimi siano sensibili alla acidità.

l'apporto di due strutture fondamentali alla produzione di ammoniaca quali:

- FEGATO dove durante la digestione si producono acidi come:
  - acido fosforico.
  - acido solforico.

  questi acidi dissociano ma I PROTONI VENGONO TAMPONATI DALLA PRESENZA DI RISERVE ALCALINE DI BICARBONATO escrete nel lume, a questo punto:
    3. l'azione della anidrasi carbonica produce ACQUA e ANIDRIDE CARBONICA all'esterno della cellula nel lume intestinale.
    4. una seconda anidrasi carbonica ricostituisce ACIDO CARBONICO NELLA CELLULA.
    5. la cellula epatica PRODUCE AMMONIACA grazie alla glutaminasi, questa ammoniaca:
       1. in parte viene immagazzinata come UREA ed escreta tramite le reni.
       2. in parte viene utilizzata in loco come segue.
    6. L'ACIDO CARBONICO DISSOCIA e:
       1. il protone viene TAMPONATO DALLO IONE AMMONIO e inviato al rene.
       2. il bicarbonato torna disponibile.

       Inoltre l'ammoniaca È ESSENZIALE ALLA ELIMINAZIONE DEGLI ACIDI DELLA DIETA.
- I MUSCOLI sono una fonte essenziale di GLUTAMINA essenziale a sua volta alla produzione di ammoniaca. Per quanto riguarda queste particolari strutture è importante sottolineare il fatto che:
  - IL MUSCOLO IN ATTIVITÀ è IL PRINCIPALE RESPONSABILE DELLA ACIDITÀ DEL METABOLISMO.
  - IL MUSCOLO FORNISCE ALL'ORGANISMO STESSO la POSSIBILITÀ DI TAMPONARE L'ACIDITÀ METABOLICA.

  Si tratta di una sorta di meccanismo di AUTOCONTROLLO.

SQUILIBRI ACIDO BASE

RELAZIONI TRA SQUILIBRI IONICI e SQUILIBRI ACIDO BASE:
Come noto sette ioni presenti nel nostro organismo presentano capacità diffusibile e possono quindi entrare ed uscire dalle cellule in risposta a variazioni della ionizzazione delle stesse o dell'ambiente extracellulare: tutti questi ioni, se presenti in quantità non fisiologiche, possono essere correlati a variazioni del pH molto pericolose, in particolare ricordiamo:

- <u>SQUILIBRI DELLO IONE SODIO:</u>
  il sodio è, come noto, il catione extracellulare, per quanto concerne tale ione possiamo riconoscere due possibili casi:
  - IPERNATRIEMIA: si tratta di un incremento della concrezione di sodio nel plasma, un evento del genere può essere scatenato per esempio da una massiccia perdita di liquidi non accompagnata da perdita di ioni come accade, per esempio, eseguendo sforzi fisici prolungati:
    - perdita di liquidi.
    - Incremento della concentrazione ematica di sodio.
    - L'incremento della concentrazione di sodio nel plasma stimola le cellule ad espellere acqua: lo ione sodio presenta infatti:
      - una diffusibilità attraverso la membrana relativamente bassa.
      - Un livello di idratazione molto elevato.
    - A seguito dell'uscita di liquido dalle cellule il POTASSIO intracellulare si concentra in modo molto forte.
    - L'incremento della concentrazione di potassio porta alla FUORIUSCITA DELLO STESSO nell'ambiente extracellulare.
    - IPERCALIEMIA SECONDARIA.
    - L'ipercaliemia stimola la produzione di ALDOSTERONE, tale ormone stimola, vista la pericolosità della ipercaliemia, la secrezione di potassio con le urine, in modo particolare a livello delle cellule PRINCIPALI DEL TUBULO DISTALE E COLLETTORE.
    - Incrementa il numero di cariche positive nel tubulo.
    - La pompa protonica, che dovrebbe espellere protoni nel tubulo, trova maggiore difficoltà nel vincere la resistenza ionica aumentata, e di conseguenza non riesce ad espellere normalmente il protone.
    - Assistiamo ad una ACIDOSI SECONDARIA.
  - IPONATRIEMIA: si tratta di un evento relativamente raro, si verifica nel momento in cui la concentrazione di sodio al di fuori delle cellule diminuisca senza variare la volemia complessiva, assistiamo quindi, ovviamente, ad un decremento della concentrazione di cariche positive all'esterno e di conseguenza ad una depolarizzazione della membrana cellulare, in risposta a questo tipo stimolazione la cellula:
    - il potassio tende ad uscire dalla cellula in quanto il calo di cariche positive all'esterno della cellula porta ad un incremento della negatività del plasma.
    - Si genera una IPERCALIEMIA SECONDARIA.

        - L'ipercaliemia stimola la produzione di ALDOSTERONE, tale ormone stimola, vista la pericolosità della ipercaliemia, la secrezione di potassio con le urine, in modo particolare a livello delle cellule PRINCIPALI DEL TUBULO DISTALE E COLLETTORE.
        - Incrementa il numero di cariche positive nel tubulo.
        - La pompa protonica, che dovrebbe espellere protoni nel tubulo, trova maggiore difficoltà nel vincere la resistenza ionica aumentata, e di conseguenza non riesce ad espellere normalmente il protone.
        - Assistiamo ad una ACIDOSI SECONDARIA.
- <u>SQUILIBRI DELLO IONE POTASSIO:</u> il potassio come noto è il catione intracellulare essenziale a garantire la stimolabilità delle cellule eccitabili, in particolare ricordiamo che:
    - una IPERCALIEMIA porta ad un incremento del potenziale di membrana tale per cui le cellule divengono di fatto molto più eccitabili: una ipereccitabilità cellulare porta ad un incremento della contrazione muscolare che, soprattutto nel cuore, è molto pericolosa in quanto può essere alla base di aritmie potenzialmente fatali.
    - Una IPOCALIEMIA al contrario porta ad un decremento della eccitabilità cellulare: un decremento dello ione potassio al di fuori della cellula ne facilita l'uscita dalla stessa portando ad una depolarizzazione inattivante.

  Di conseguenza questo tipo di squilibri sono estremamente pericolosi e potenzialmente letali, soprattutto a livello cardiaco, capiamo quindi quanto importanti possano essere i sistemi correttivi relativi:
    - IPERCALIEMIA porta a:
        - una attivazione della secrezione dell'aldosterne che si occupa un questo caso di ELIMINARE IL POTASSIO a livello renale, in particolare tramite la sua azione sulle cellule PRINCIPALI DEL TUBULO DISTALE E DEL TUBULO COLLETTORE.
        - Una secrezione di potassio a livello del tubulo va ad incrementare la positività dello stesso.
        - In seguito all'aumento della positività del tubulo la pompa protonica delle cellule intercalate alfa, essenziale alla eliminazione del protone con le urine, perde la sua capacità espulsiva.
        - Assistiamo ad una ACIDOSI SECONDARIA.
    - IPOCALIEMIA porta a:
        - inattivazione del sistema di secrezione del potassio nel tubulo.
        - Per bilanciare il riassorbimento di sodio, necessario al mantenimento della volemia, il potassio viene ad essere sostituito dal PROTONE che viene espulso nel tubulo.
        - Per ogni protone prodotto ed espulso nel tubulo viene ad essere prodotto, per azione della anidrasi carbonica, BICARBONATO che viene inviato in circolo.
        - Assistiamo ad una ALCALOSI SECONDARIA.
- <u>SQUILIBRI DELLO IONE CALCIO:</u> come noto il calcio è il bicatione extracellulre essenziale e svolge una serie di funzioni intracellulari come secondo e terzo messaggero, è inoltre molto importante per la contrazione muscolare, capiamo quindi come i sistemi di

controllo delle concentrazioni di questo ione siano fondamentali.

- IPERCALCEMIA:
  - l'incremento del calcio a livello plasmatico porta ad un incremento del calcio intracellulare per filtrazione del bicatione attraverso la membrana.
  - L'incremento del calcio intracellulare porta ad un incremento della positività all'interno della cellula.
  - La positività all'interno della cellula stimola la fuoriuscita di potassio provocando una IPERCALIEMIA SECONDARIA.
  - L'ipercaliemia stimola la produzione di ALDOSTERONE, tale ormone stimola, vista la pericolosità della ipercaliemia, la secrezione di potassio con le urine, in modo particolare a livello delle cellule PRINCIPALI DEL TUBULO DISTALE E COLLETTORE.
  - Incrementa il numero di cariche positive nel tubulo.
  - La pompa protonica, che dovrebbe espellere protoni nel tubulo, trova maggiore difficoltà nel vincere la resistenza ionica aumentata, e di conseguenza non riesce ad espellere normalmente il protone.
  - Assistiamo ad una ACIDOSI SECONDARIA.
- IPOCALCEMIA:
  - decremento del calcio extracellulare.
  - Il calcio intracellulare cala.
  - Il calo delle cariche positive nella cellula porta a:
    - incremento della ritenzione del potassio dentro la cellula.
    - Inattivazione dei CANALI POTASSIO calcio dipendenti che portano ad un CALO DEL POTASSIO EXTRACELLULARE.
  - Si genera un fenomeno di IPOCALIEMIA nel sangue.
  - L'ipocaliemia porta ad:
    - un incremento della secrezione di PROTONI nel tubulo in sostituzione del potassio onde continuare l'assorbimento di sodio.
    - La produzione di protoni porta ad un incremento ulteriore dei bicarbonati plasmatici.

    Generando una ALCALOSI con URINE ACIDE.

- <u>SQUILIBRI DELLO IONE MAGNESIO:</u> il magnesio è tipicamente il bicatione intracellulare
  - IPERMAGNESIEMIA:
    - il magnesio entra nella cellula e porta ad un incremento delle cariche positive all'interno.
    - L'incremento delle cariche positive all'interno della membrana stimola la fuoriuscita di potassio dalle cellule.
    - Si genera una IPERCALIEMIA SECONDARIA.
    - L'ipercaliemia stimola la produzione di ALDOSTERONE, tale ormone stimola, vista la pericolosità della ipercaliemia, la secrezione di potassio con le urine, in modo particolare a livello delle cellule PRINCIPALI DEL TUBULO DISTALE E

COLLETTORE.
        - Incrementa il numero di cariche positive nel tubulo.
        - La pompa protonica, che dovrebbe espellere protoni nel tubulo, trova maggiore difficoltà nel vincere la resistenza ionica aumentata, e di conseguenza non riesce ad espellere normalmente il protone.
        - Assistiamo ad una ACIDOSI SECONDARIA.
    - IPOMAGNESIEMIA
        - analogamente al calcio abbiamo un decremento delle cariche positive nel sangue.
        - Questo si traduce in un calo del magnesio all'interno della cellula.
        - Il calo di magnesio all'interno della cellula porta ad un incremento della ritenzione di POTASSIO.
        - Il tutto si traduce in una IPOCALIEMIA PLASMATICA.
        - Il potassio viene sostituito con il protone nella secrezione in associazione con il riassorbimento di sodio, abbiamo quindi una ALCALOSI data da:
            - incremento della secrezione di protoni.
            - Secrezione nel sangue di bicarbonati associati alla produzione di protoni.
- <u>SQUILIBRI DELLO IONE CLORO:</u>
    - IPERCLOREMIA può essere di due tipi:
        - PRIMARIA cioè incremento diretto della cloremia nel sangue, questo porta a:
            - incremento della secrezione di CLORO nel tubulo.
            - Incremento della negatività del tubulo.
            - Incremento della SECREZIONE DEL PROTONE.
            - Si genera di conseguenza una ALCALOSI AD URINE ACIDE.
        - SECONDARIA in caso di perdita di bicarbonati per diverse ragioni:
            - i bicarbonati vengono antiportati con il cloro che viene importanto.
            - La perdita di bicarbonati porta in ogni caso ad ACIDOSI.

        In particolare si parla di ACIDOSI con GAP ANIONICO NORMALE ed IPERCLOREMIA.
    - IPOCLOREMIA:
        - una caduta della concentrazione di cloro porta ad un calo dei meccanismi di antiporto con il BICARBONATO.
        - Il calo di bicarbonato nel sangue porta ad ALCALOSI.
- <u>SQUILIBRI DELLO IONE PROTONE:</u>
    - ACIDOSI porta ad un incremento delle cariche positive nel plasma.
        - INCREMENTA la CONCENTRAZIONE DI PROTONI NELLA CELLULA.
        - Si genera un fenomeno di IPERCALIEMIA:
            - per la secrezione di potassio legata all'incremento delle cariche positive nella cellula.
            - Per il calo di attività della pompa sodio potassio ATPasi.
        - La ipercaliemia porta, tramite i meccanismi sopra descritti, ad un INCREMENTO DELLA ACIDOSI.

    Inoltre ioni bicarbonato tamponando protoni presenti in circolo diminuiscono di

concentrazione portando ad un INCREMENTO DEL GAP ANIONICO che da 10 passa, per un calo dei bicarbonati da 25 a 15meq/L, a 20, assistiamo quindi ad UNA ACIDOSI CLORO NORMALE a GAP ANIONICO ALTERATO.
    - ALCALOSI da calo di protoni nel sangue per incremento della secrezione renale:
        - i protoni secreti nel tubulo portano ad un calo della concentrazione di protoni nel sangue.
        - La produzione di protoni che vengono secreti porta inevitabilmente ad UN INCREMENTO DELLA CONCENTRAZIONE DI BICARBONATI NEL PLASMA.
- <u>SQUILIBRI DELLO IONE BICARBONATO:</u>
    - ALCALOSI data da incremento della concentrazione di bicarbonati:
        - il calo della concentrazione di protoni nel sangue porta ad un decremento della concentrazione di potassio nel sangue in seguito al calo delle cariche positive cellulari che attira potassio.
        - Il calo della caliemia porta alla SOSTITUZIONE DEL POTASSIO CON IL PROTONE in antiporto con il sodio.
        - La secrezione del protone incrementa la ALCALOSI del sangue.
    - ACIDOSI data da calo di bicarbonati da secrezione per esempio intestinale:
        - la secrezione di bicarbonati porta a:
            - calo di bicarbonati plasmatici.
            - Incremento della produzione di acidi per la secrezione di bicarbonati.
        - Il bicarbonato viene in ogni caso secreto IN ANTIPORTO CON IL CLORO e questo porta ad ACIDOSI A GAP ANIONICO NORMALE CON IPERCLOREMIA.

RELAZIONI TRA SQUILIBRI DEL GAP ANIONICO ED EQUILIBRIO ACIDO BASE:
introduzione

- ACIDOSI IPERCLOREMICA CON GAP ANIONICO NORMALE: si genera in seguito ad elminazione di bicarbonati per esempio in caso di diarrea:
    - i bicarbonati vengono eliminati in antiporto con il CLORO.
    - Si assiste a:
        - calo dei bicarbonati che vengono secreti.
        - Incremento del cloro.
- ACIDOSI NORMOCLOREMICA CON GAP ANIONICO ALTERATO: si verifica in seguito ad un incremento della concentrazione di protoni per esempio legata a CHETOACIDOSI DIABETICA, si assiste a:
    - i protoni nel sangue salgono.
    - I bicarbonati tamponano la acidosi andando a saturare tali protoni.

  Si assiste quindi ad una ACIDOSI CLORO NORMALE a GAP ANIONICO ALTERATO: i bicarbonati possono passare, in una situazione del genere, da concentrazioni di 25meq a concentrazioni di 15meq/L incrementando il GAP anionico di 10 meq.
- ALTRI TIPI DI DISORDINI LEGATI A VARIAZIONI DEL GAP ANIONICO: sono numerosi, in generale ricordiamo che nel plasma sono presenti anioni e cationi in misure diverse e molti di essi NON VENGONO MISURATI SOLITAMENTE, in particolare:

- PRINCIPALI CATIONI comunemente misurati:
  - CALCIO: 5meq/L.
  - MAGNESIO: 2meq/L.
  - POTASSIO: 4meq/L.
  - GAMMA GLOBULINE.
- PRINCIPALI ANIONI comunemente misurati:
  - SOLFATO: 1meq/L.
  - LATTATO: 1-2meq/L.
  - FOSFATO: 2meq/L.
  - ALBUMINE: 2meq/L per ogni g/dl nel sangue.
  - ANIONI ORGANICI: 3-4meq/L.

Gli squilibri ionici possono essere di natura molto diversa quindi associati a diversi anioni e cationi non misurati, in generale diciamo che:

- DECREMENTO DEL GAP ANIONICO può essere associato a due cause principalmente:
  - INCREMENTO DI UN CATIONE NON MISURATO che si ripercuote in una diminuzione della concentrazione di ione SODIO.
  - CALO DI UN ANIONE NON MISURATO che si ripercuote in un incremento degli ANIONI MISURATI.

  Un caso particolare è dato dalla ACIDOSI: i protoni vanno ad associarsi alle ALBUMINE presenti nel sangue ANNULLANDO IL LORO CONTRIBUTO NEGATIVO AL GAP ANIONICO di conseguenza è come se venissero perse cariche negative e si avrà un calo del GAP anionico per incremento degli anioni misurati.
- INCREMENTO DEL GAP ANIONICO può essere associato associato, analogamente al caso precedente, a due cause:
  - DECREMENTO DI UN CATIONE NON MISURATO che si ripercuote in un incremento della concentrazione di ione sodio e quindi in un incremento del GAP.
  - INCREMENTO DI UN ANIONE NON MISURATO che si ripercuote IN UN CALO della concentrazione dei due anioni misurati e quindi in un incremento del GAP.

  Possiamo individuare anche in questo caso alcune situazioni particolari:
  - una ALCALOSI consumando protoni, porta ad un INCREMENTO DEL LIVELLO DI DISSOCIAZIONE DELLE ALBUMINE DAL PROTONE INCREMENTANDO QUINDI IL LIVELLO DI CARICHE NEGATIVE NEL PLASMA, quindi si assiste ad un calo degli anioni non misurati e ad un incremento del gap anionico.
  - Nel caso in cui una acidosi sia provocata dall'incremento della concentrazione di ACIDO CLORIDRICO nel sangue avremo una situazione di questo tipo:
    - INCREMENTO DELLA CONCENTRAZIONE DI PROTONI che in associazione con il BICARBONATO portano ad un calo della concentrazione di bicarbonati.
    - PARALLELO INCREMENTO DELLO IONE CLORO per cui il GAP ANIONICO resta normale, ma ASSISTIAMO AD UNA ACIDOSI CON

IPERCLOREMIA simile a quella vista in precedenza per la secrezione di bicarbonati.

Ricordiamo infine che a livello CLINICO generalmente si verificano casi di questo tipo:

- incremento del GAP anionico è causata spesso da:
  - acidosi da acido lattico.
  - Chetoacidosi.
  - Ingestione di tossine o abuso di farmaci.
- Calo del GAP anionico è causato spesso da un calo della ALBUMINEMIA che rappresenta l'80% degli anioni non misurati.

RELAZIONI TRA SQUILIBRI ORMONALI ED EQUILIBRIO ACIDO BASE:

- ANGIOTENSINA II: rappresenta il principale attore della azione di incremento del VCE in caso di emergenza, viene mobilitata in seguito ad un calo dello stesso, possiamo dire che a livello renale STIMOLA IL RIASSORBIMENTO DI SODIO:
  - in antiporto con il POTASSIO andando a generare una IPOCALIEMIA.
  - In antiporto con il protone andando a generare una ALCALOSI.

  I due fenomeni sono strettamente associati tra loro, un calo della caliemia porta inevitabilmente ad un incremento della alcalosi per una diminuzione della carica negativa del tubulo e per la sostituzione del protone nei fenomeni di antiporto.

  Tale fenomeno risulta tuttavia nel complesso PROTETTIVO infatti:
  - un calo del VCE porta ad un CALO DELLA PERFUSIONE TISSUTALE con conseguente ACIDOSI,
  - la azione della ANGIOTENSINA, potenzialmente alcalemica, TAMPONA ALMENO PARZIALMENTE LA ACIDOSI PERIFERICA.
- ALDOSTERONE: presenta una azione fondamentale nel controllo della diuresi; per quanto concerne l'equilibrio acido base possiamo distinguere due casi distinti:
  - IPERALDOSTERONISMO PRIMARIO dato da un incremento patologico della secrezione di ALDOSTERONE che comporta:
    - eliminazione eccessiva di potassio nel tubulo renale.
    - Incremento della positività del tubulo.
    - Incremento della ritenzione di protoni e quindi ACIDOSI.
  - IPERALDOSTERONISMO SECONDARIO dato da un incremento da calo di VCE dell'aldosterone plasmatico, in una situazione come questa, molto variabile in ogni caso, possiamo dire che PREVALE L'EFFETTO SECONDARIO DELL'ALDOSTERONE STESSO:
    - incremento della secrezione di PROTONI.
    - Alcalosi metabolica.
- ADH: secreto anche in questo caso in risposta ad un CALO DEL VCE, presenta una azione associata alla ESPOSIZIONE DI ACQUAPORINE e qundi di riassorbimento di acqua non legata, l'effetto è complessivamente analogo a quello di aldosterone e angiotensina II anche se non influsce direttamente sul metabolismo ionico.
- ANP e BNP: bloccano il riassorbimento di SODIO dal tubulo di conseguenza incrementano il livello di CARICHE POSITIVE DEL TUBULO e questo rende ovviamente

maggiormente difficoltosa la SECREZIONE DEL PROTONE e quindi ACIDOSI.

- IL PTH: il paratormone come noto è IPERCALCEMIZZANTE e favorisce il riassorbimento del CALCIO dalle ossa e dalle urine, e di fosfato dalle urine stesse, in particolare possiamo dire che:
  - AGISCE BLOCCANDO L'ANTIPORTO SODIO-IDROGENO e quindi incrementando la concentrazione di SODIO NEL TUBULO CHE VIENE ANTIPORTATO CON IL CALCIO.
  - AGISCE STIMOLANDO LA POMPA CLORO e in generale INCREMENTANDO IL RIASSORBIMENTO DI CLORO portando quindi ad un CALO DELLE CARICHE NEGATIVE CHE TRATTERREBBERO IL CALCIO.

  Presenta quindi un effetto FORTEMENTE ACIDOGENO in quanto INCREMENTA LE CARICHE POSITIVE PRESENTI NEL TUBULO e di conseguenza RENDE DIFFICOLTOSA LA SECREZIONE DEL PROTONE.

  Inoltre il PTH è attivato da elevate concentrazioni di FOSFATO nel sangue e uno degli effetti del PTH stesso è di INCREMENTARE LA FOSFATURIA, che come sappiamo è fisiologica, riportando il fosfato a livelli normali nel sangue.

  Essendo infine il magnesio molto simile al calcio e presentando i medesimi sistemi di riassorbimento, IL PTH È ANCHE IPERMAGNESEMIZZANTE.

RELAZIONI TRA UTILIZZO DI ALCUNI DIURETICI ED EQUILIBRIO ACIDO BASE:

- DIURETICI CHE AGISCONO SU TUBULO PROSSIMALE O SUL TUBULO COLLETTORE presentano azione di tipo ACIDOGENO:
  - ACETAZOLAMIDE agisce a livello del TUBULO PROSSIMALE BLOCCANDO LA ANIDRASI CARBONICA: il blocco della anidrasi carbonica porta ad un calo del riassorbimento del BICARBONATO parallelo ad un decremento del sistema di eliminazione del PROTONE tramite i meccanismi SECRETIVI DEL TUBULO PROSSIMALE; si instaura quindi un fenomeno di ACIDOSI.

    La acetazolamide viene utilizzata quindi nel caso in cui il paziente sia per esempio IPERVENTILANTE e di conseguenza IN POTENZIALE ALCALOSI.
  - AMILORIDE blocca invece il canale sodio del tubulo distale, questo blocco porta a INCREMENTO DELLA POSITIVITÀ DEL TUBULO con conseguente DIFFICOLTÀ NELLE ESCREZIONE DI PROTONI che diviene in conseguenza ACIDOGENA.
- DIURETICI CHE AGISCONO SUL SEGMENTO D1: con il LASIX, molto maneggevole, può essere potenzialmente ALCALOGENO, questo va infatti a STIMOLARE LA POMPA CLORO che INCREMENTA LA CONCENTRAZIONE DI CLORO NEL TUBULO, l'incremento di tale concentrazione, considerando i fattori associati al riassorbimento potassio e sodio, INCREMENTA LA NEGATIVITÀ DEL TUBULO anche se in piccola parte INCREMENTANDO LA SECREZIONE DI PROTONI, risulta quindi POTENZIALMENTE ALCALOGENA.

ALTRI CASI SIGNIFICATIVI DI SQUILIBRI PATOLOGICI LEGATI ALL'EQUILIBRIO ACIDO BASE:

- RENAL TUBULAR ACIDOSIS: acidosi metabolica di origine unicamente RENALE, possiamo distinguere in particolare:
  - RTA di origine PROSSIMALE che può essere causata da:

        - sindrome di FANCONI per calo della attività dell'antiporto sodio idrogeno.
        - Un difetto di riassorbimento del BICARBONATO con effetto simile a quello della ACETAZOLAMIDE che blocca la anidrasi carbonica.
        - Mancata operatività della pompa sodio potassio ad ATP con tutti gli squilibri ionici che comporta.
        - Mancata attività del sistema RAAAS in particolare in relazione alla angiotensina II e alla eliminazione del protone in antiporto con il SODIO.
    - RTA di origine DISTALE che può essere causata da:
        - mancata attività della H ATPasi.
        - Difetto dell'antiporto cloro-bicarbonato della parte basale della cellula intercalata A.
        - Aumento della permeabilità al protone che viene riassorbito facilmente, si tratta di una eventualità molto RARA.
        - Mancata attività dell'aldosterone che NON ELIMINA POTASSIO in antiporto con il sodio e non elmina PROTONI in antiporto con il sodio generando, inoltre, una ipercaliemia.
        - Malfunzionamento del canale SODIO e conseguente incremento della positività del TUBULO con DIFFICOLTÀ CONSEGUENTI NELLA SECREZIONE DEL PROTONE.
        - IPOCLOREMIA: vengono meno le cariche negative del tubulo e di conseguenza incrementa la POSITIVITÀ DELLO STESSO con difficoltà conseguenti nella secrezione del PROTONE.
- ALTRE CAUSE DI ACIDOSI O ALCALOSI METABOLICA SONO:
    - PERDITA GASTROINTESTINALE DI PROTONI legata per esempio al VOMITO: tutte le secrezioni che derivano dal tratto gastrico sono fortemente acide e la loro ricostituzione porta ad un decremento dei protoni ematici e quindi ALCALOSI.
    - TRASFUSIONE DI SANGUE MOLTO CONSISTENTE: il sangue viene conservato in un liquido ricco di BICARBONATO DI SODIO e di conseguenza una trasfusione massiva di sangue può portare ad alcalosi.
    - UN CALO DELLA PRODUZIONE DI AMMONIACA legata a:
        - inattività della produzione di GLUTAMINA da parte del muscolo.
        - Inattività della produzione di AMMONIACA da parte del fegato.

      Porta ad un mancato tamponamento del protone plasmatico e di conseguenza ad un INCREMENTO DELLA ACIDOSI METABOLICA.

2

fisiologia dell'apparato genitourinario

LE VIE URINARIE E LO STIMOLO MITTORIO:

Le vie urinare sono le vie che rendono possibile il passaggio a partire dalle strutture renali fino all'uretra dell'urina, in particolare ricordiamo che sono composte da:

- BACINETTO.
- CALICI RENALI MINORI.
- CALICI RENALI MAGGIORI.
- URETERI.
- VESCICA.
- URETRA.

LA PELVI RENALE:

LA PELVI RENALE è quella struttura comunemente considerata come composta da:

- bacincetto.
- calici maggiori.
- calici minori.

Come noto dalla fisiologia renale, I CALICI MINORI AVVOLGONO LA PARTE TERMINALE DELLA PAPILLA anche 1-2/3 della sua struttura midollare: tale conformazione è essenziale a garantire, come noto, i fenomeni di RETRODIFFUSIONE DELL'UREA a partire dalla PELVI VERSO LA MIDOLLARE. A contribuire a tale funzione, essenziale alla creazione del gradiente corticomidollare, i calici minori sono dotati di motilità contrattile che consente un miglior controllo DEL FLUSSO DELL'URINA:

- la pelvi si APRE e l'urina scende.
- La pelvi si CHIUDE scorre più lentamente.

Come i nefroni anche la pelvi renale presenta delle differenze a livello FILOGENETICO legate di nuovo alla diversa nicchia ecologica che l'animale occupa, in particolare:

- ad una nicchia ecologica ricca di acqua corrisponde una pelvi semplice.
- Ad una nicchia ecologica povera di acqua corrisponde una pelvi sviluppata.

GLI URETERI:

si tratta di strutture a conformazione tipicamente tubulare, in particolare presentano:

- dimensioni maggiori nella donna: tale differenza è fondamentale per evitare la compressione delle strutture ureterali con la crescita dell'utero durante la gravidanza.
- dimensioni minori nell'uomo.

Nell'uretere il flusso delle urine verso la vescica è garantito dalla contrazione spontanea dell'uretere stesso e procede grazie alle contrazioni peristaltiche da esso garantite[1]; complessivamente il gioco esercitato da tali strutture muscolari è quello di:

- restringere il raggio della struttura tubulare.
- incrementare la pressione laterale.

Il tutto si realizza grazie alla presenza di tre strati muscolari:

- longitudinale INTERNO.

1 Nell'apparato urinario le strutture muscolari sono organizzate in senso contrario rispetto a quelle dell'apparato digerente dove lo strato circolare è interno e il longitudinale esterno

- circolare INTERMEDIO.
- longitudinale ESTERNO.

nonostante le differenze rispetto alla disposizione delle fibre muscolari, il flusso peristaltico è molto simile a quello dell'esofago[2].
LA GIUNZIONE PIELOURETERALE È da considerarsi:

- la giunzione tra le strutture della pelvi e dell'uretere.
- L'origine della CONTRAZIONE PERISTALTICA URETRALE e allo stesso tempo della sua RITMICITÀ.

Si tratta infatti di un'area nella quale delle cellule dotate di AUTORITMICITÀ intrinseca si eccitano 7 VOLTE AL MINUTO garantendo:

- il flusso del liquido dalle vie urinarie intrarenali all'uretere.
- La formazione di un ONDA MECCANICA DI CONTRAZIONE PERISTALTICA sopracitata CHE SPREME L'URETERE E PORTA L'URINA IN VESCICA.

È possibile valutare sperimentalmente tutto questo tramite un UROGRAMMA DELLA PELVI: si inserisce un catetere nelle vie urinarie tramite guida radiografica vincendo il riflesso di guardia; risalito l'uretere per circa 30cm, attraversati i 5 cm di vescica e, nel maschio i 15cm, nella femmina i 3cm di uretra, ci si trova nella PELVI dove si INIETTA UN LIQUIDO RADIOPACO di modo da ottenere un immagine della pelvi stessa. Possiamo a questo punto vedere che:

- LA PELVI SI CONTRAE presenta infatti, come accennato, MOTILITÀ, non è un semplice contenitore.
- presenta variazioni di forma considerevoli che, come accennato influiscono sui meccanismi di RETRODIFFUSIONE.

È possibile valutare tramite l'inserimento di un TRASDUTTORE le variazioni di pressione della PELVI stessa, registriamo che:

1. la pressione non è mai nulla.
2. varia ma sempre mantenendo un TONO DI BASE.
3. In seguito alla contrazione presenta un picco pressorio evidente.

si tratta DELL'EFFETTO delle ONDE DI PRESSIONE NATE DALLA GIUNZIONE PIELOURETERALE CHE FA GENERA UNA ATTIVITÀ CONTRATTILE NELLA ZONA 7 VOLTE AL MINUTO in modo ESTREMAMENTE REGOLARE[3].
É l'onda peristaltica che porta il flusso alla vescica che scatena questo ACCOPPIAMENTO ELETTROMECCANICO che porta l'urina dalla PELVI ALLA VESCICA.

<u>LA VESCICA:</u>

si tratta di una struttura sferica caratterizzata dalla presenza di una tonaca muscolare molto vasta organizzata in MODO UNITARIO: presenta cioè una serie di connessine e connessoni CHE TRASFORMA LA STRUTTURA DELLE SINGOLE CELLULE MUSCOLARI IN UN SINCIZIO FUNZIONALE tanto che queste si comportano come se fossero una unica grande fibra, sono elettricamente accoppiate.

2 Per quanto concerne invece la peristalsi del tenue abbiamo il RIFLESSO MIOENTERICO DI BAYLISS STARLING: si tratta di un onda di contrazione preceduta da un onda di rilassamento operata grazie al riflesso dei plessi nervosi adiacenti contenenti quasi due miliardi di neuroni

3 Tramite questo tipo di tecnica è possibile inserire farmaci direttamente nella pelvi renale, si tratta di un metodo essenziale alla cura per esempio delle PIELOURETRITI.

Per quanto concerne lo svuotamento della vescica sappiamo che prima che lo stimolo venga avvertito dall'individuo in modo cosciente, la vescica si riempie per una certa quantità, fino a 300cm cubici, quindi I RECETTORI MECCANOSENSIBILI per lo stiramento si attivano unicamente ad un certo livello di tensione stimolando il RIFLESSO DELLA MINZIONE:

- si tratta di un riflesso in quanto non avviene in modo propriamente volontario: è possibile ritardare volontariamente la sua realizzazione, ma si tratta di un ATTO MOTORIO INVOLONTARIO INNATO in quanto non è possibile bloccarlo completamente.
- Nell'età adulta lo stimolo diviene controllabile: risulta possibile trattenere lo stimolo, come sottolineato, ma NON È POSSIBILE ELIMINARLO COMPLETAMENTE né eliminare la SPONTANEITÀ DELL'ATTO[4].

il MUSCOLO DETRUSORE della vescica è, come accennato, la principale componente a livello strutturale della vescica stessa, tale muscolo presenta, ad una osservazione del punto di vista superiore, una forma ROTONDA, ma le strutture SFERICHE e dotate di capacità ESTENSIBILE RISPONDONO A QUELLA CHE VIENE DEFINITA LEGGE DI LAPLACE[5]:

$$\text{Tensione} = T = P*r = \text{pressione}* \text{raggio}$$

Possiamo quindi sottolineare una implicazione logica fondamentale di tale legge: se immetto un fluido in una struttura espandibile, fintanto che tale struttura incrementa il suo raggio in modo proporzionale, la pressione non subirà variazioni, nel momento in cui il raggio cessi di incrementare la sua lunghezza, la pressione sulle pareti aumenterà in modo considerevole.

Risulta tuttavia necessario, per quanto concerne le strutture reali quali sono gli organi presenti nel nostro organismo, inserire un fattore aggiuntivo relativo allo spessore della parete della struttura presa in considerazione:

$$P = \frac{T\,2\,h}{r}$$

Il fattore in questione è proprio 2h.

IL MUSCOLO DETRUSORE presenta una struttura organizzata in tre strati muscolari distinti, in particolare:

- longitudinale INTERNO.
- circolare INTERMEDIO.
- longitudinale ESTERNO.

la muscolatura della vescica è costituita in modo analogo e si continua da quella dell'uretere e condivide di conseguenza con esso LA CAPACITÀ CONTRATTILE PERISTALTICA.

4 Il concetto è simile a quello della respirazione, si tratta di un riflesso motorio involontario innato: anche in questo caso è possibile inspirare volontariamente, ma non è possibile controllare l'atto in modo volontario

5 Tutte le strutture cave sferiche del nostro corpo sono soggette a questa legge:
- alveoli polmonari.
- stomaco.
- cuore.
- ampolla rettale.

DIMOSTRAZIONE CON CISTOMETRIA DELLA LEGGE DI LAPLACE

La CISTOMETRIA è uno strumento utile allo studio della CAPACITÀ VASOELASTICA DELLA VESCICA: si ratta di un grafico che mette a confronto la PRESSIONE ENDOVESCICALE con IL VOLUME DI URINE PRESENTE NELLA VESCICA STESSA valutando cioè al sua capacità di espandersi rispetto al volume immesso; naturalmente per eseguire tale operazione si usa un catetere doppio che presenti un barometro e un iniettore di liquidi a livello vescicale. Eseguita l'operazione di inserimento riconosciamo un quadro di questo tipo:

- TRATTO 1: inizialmente la pressione endovescicale sale.
- TRATTO 2: per un certo volume iniettato, fino a 300-400mL, la pressione non sale LA VESCICA SI ADATTA AI VOLUMI CRESCENTI.
- TRATTO 3: Superato tale limite la pressione comincia ad AUMENTARE.

il tratto intermedio detto SEGMENTO DUE si spiega naturalmente grazie alla LEGGE DI LAPLACE: con l'incremento del volume delle urine la vescica si allarga di modo da mantenere il gradiente pressorio interno stabile; tale distensione presenta natura duplice:

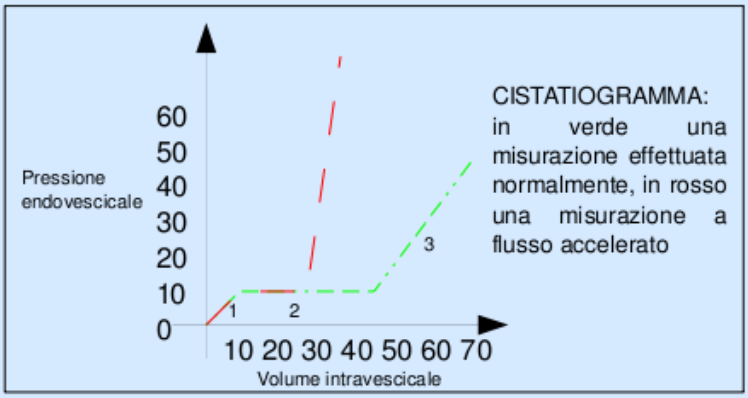
- Avviene grazie alle proprietà fibroelastiche intrinseche della vescica.
- Avviene grazie alla azione del nervo ileopiogastrico che agisce sui recettori beta due adrenergici.

In questo modo si garantisce che ad un aumento del VOLUME corrisponda sempre un aumento del RAGGIO consentendo il mantenimento della pressione endovescicale. Naturalmente tale legge risulta applicabile unicamente fino al raggiungimento del raggio massimo tanto che raggiungi i 400mL LA PRESSIONE ENDOVESCICALE COMINCIA AD AUMENTARE.

NATURALMENTE il CISTOISTOGRAMMA deve essere eseguito tramite riempimento GRADUALE della vescica, in caso contrario infatti:

- La pressione endovescicale incrementa improvvisamente.
- I recettori percepiscono uno stiramento eccessivo,
- Viene inescato lo stimolo della minzione.
- Il detrusore si contrae.

Risulta quindi impossibile valutare quali siano le effettive proprietà vasoelastiche della vescica stessa.



GLI SFINTERI URINARI:

LO SFINTERE LISCIO INVOLONTARIO INTERNO:

si tratta di una struttura muscolare liscia estremamente importante, si colloca al di sopra della prostata[6]; tale sfintere è essenziale per due motivi:

6 Tale ghiandola è estremamente importante durante la fase di orgasmo maschile in quanto produce e secerne parte del liquido seminale e in particolare la sua componente alcalina: riduce l'impatto della acidità dell'ambiente vaginale proteggendo gli spermatozoi; nonostante questo ogni eiaculazione si secernono da 1 a 2 milioni di spematozoi e questi subiscono il processo di insemenzamento (immissione in vagina) e solo uno sopravvive e diviene, eventualmente, fecondo.

- da un lato contribuisce ANCHE SE IN MINIMA PARTE al controllo del flusso dell'urina dalla vescica all'uretra: tale funzione è svolta dallo sfintere striato dell'uretra tuttavia tale sfintere garantisce un controllo incosciente del flusso urinario prima che lo stimolo sia avvertito.
- Per quanto concerne il maschio SVOLGE UNA FUNZIONE ESSENZIALE: se il liquido seminale deve entrare nell'uretra comune durante l'eiaculazione, non deve in ogni caso risalire verso la vescica, per questo motivo lo SFINTERE LISCIO al momento dell'orgasmo maschile, SI CONTRAE impedendo flusso nella direzione sbagliata. Tale contrazione è essenziale a garantire la capacità riproduttiva dell'individuo che altrimenti dimezzerebbe[7].

LO SFINTERE STRIATO ESTERNO:

si tratta dello sfintere muscolare che consente il controllo intenzionale dello stimolo mittorio, risulta controllato, come noto, dal PLESSO PUDENDO che sappiamo:

- origina dai mielomeri sacrali da S2 a S4.
- Innerva i muscoli dell'area pelvica come i muscoli del perineo ed elevatore dell'ano nonché ENTRAMBI GLI SFINTERI STRIATI VESCICALE E ANALE.
- origina da un nucleo DETTO DI ONUF che si colloca nei segmenti sacrali da S2 a S3: con lo sviluppo tale sfintere acquisisce capacità contrattile tonica essenziale alla continenza dei liquidi, tale capacità viene detta RIFLESSO DI GUARDIA DELLO SFINTERE.

Per quanto concerne LA MINZIONE normalmente in seguito al rilascio volontario dello sfintere l'atto si realizza qualche secondo dopo il rilascio[8]: tale ATTESA È NECESSARIA in quanto ESSENZIALE ALLA INIBIZIONE DEL TONO DELLO SFINTERE STRIATO a partire dal NUCLEO DI ONUF E DEL NERVO AD ESSO CORRELATO. Il meccanismo di controllo dello sfintere striato è molto particolare, infatti:

- il nucleo di ONUF può essere attivato in modo rapidissimo, quasi istantaneo.
- in nucleo di ONUF necessita di circa 4 secondi per essere inibito a partire dal centro VOLONTARIO DI CONTROLLO dello stesso che si COLLOCA NELLA PARTE MEDIANA DELLA SCISSURA DI ROLANDO nel telencefalo.

LA MINZIONE presenta filogeneticamente tanti e diversi meccanismi di controllo in quanto in natura presenta una funzione essenziale:

- nelle specie animali in generale gli odori associati alle urine sono legati all'atto sessuale e quindi alla SOPRAVVIVENZA DELLA SPECIE.
- l'odore delle urine è essenziale a marcare il TERRITORIO[9] e di conseguenza per CONTROLLARE LE FONTI ALIMENTARI.

L'INNERVAZIONE DELLA VESCICA e DELLE ZONE LIMITROFE:

per comprendere a pieno quali siano i meccanismi che stanno alla base della stimolazione alla minzione è essenziale ricordare che la vescica risulta strutturalmente innervata in questo modo:

- **sistema simpatico** origina dal plesso ipogastrico e con il nervo ipogastrico di destra e

7 Nel caso in cui un paziente sia soggetto alla eliminazione della prostata può venire meno l'azione contrattile di tale sfintere e quindi venire meno tale essenziale funzione.

8 Questo si realizza a meno che la vescica non sia tanto piena da portare ad un MITTO ESPLOSIVO.

9 Un caso emblematico interessa sicuramente i cani: cani diversi presentano urine con odori diversi, l'odore di tale secreto è dato dalla presenza di batteri a livello del glande del pene del cane, essendo tali batteri diversi da cane a cane, conferiscono alle urine un odore caratteristico.

sinistra si porta alla vescica, possiamo dire che:
  - origina dai segmenti T10-L2.
  - assicura lo STORAGE della vescica.
  - agisce tramite recettori adrenergici di tipo:
    - beta 2 con effetto calcio sequestrante dilatatorio sul muscolo DETRUSORE.
    - alfa 1 che generano sullo sfintere liscio interno la CONTRAZIONE necessaria a garantire la fertilità dell'individuo maschile come sottolineato.
  - agisce inoltre in senso inibitorio rispetto al sistema parasimpatico che genera, al contrario, contrazione del muscolo detrusore della vescica.
  - INOLTRE I NERVI IPOGASTRICI OSPITANO FIBRE DI NATURA NOCICETTIVA[10].
- **sistema parasimpatico** si porta alla vescica grazie al nervo PELVICO che viene considerato l'equivalente pelvica del nervo vago, è il secondo grande nervo parasimpatico dell'organismo:
  - origina nei segmenti S2-S4.
  - ha effetto di stimolazione contrattile sul muscolo detrusore della vescica.
  - agisce tramite sinapsi colinergiche.
- **sistema somatico sensitivo** dato dal nervo PUDENDO che innerva tutto il pavimento pelvico:
  - origina dai mielomeri sacrali da S2 a S4.
  - è essenziale per la percezione in particolare MECCANICA di tale area[11].
- **sistema motore somatico** del nucleo di ONUF essenziale per il controllo dello sfintere striato dell'uretra.

IL SISTEMA MOTORE VISCERALE orto e para simpatico esprime la sua azione tramite vie nervose che in ogni caso sono FORMATE DA DUE NEURONI distinguibili in particolare in:
- pregangliare.
- postgangliare.

Presenta quindi delle stazioni GANGLIARI, tuttavia riconosciamo a questo livello delle differenze tra i due sistemi nervosi:
- i gangli parasimpatici si collocano direttamente sul VISCERE che provvedono ad innervare.
- i gangli ortosimpatici si collocano in altre parti del corpo più prossime al SNC e lontane dai visceri innervati.

L'AZIONE di questo tipo di sistemi si estrinseca tramite sostanzialmente due NEUROMEDIATORI, acetilcolina e noradrenalina, la cui diversa funzionalità è data dal RECETTORE CHE INCONTRA[12]; complessivamente possiamo schematizzare in questo modo:
- il sistema PARASIMPATICO agisce:
  - sulla sinapsi pregangliare utilizzando ACETILCOLINA associata ad un recettore NICOTINICO.

10 Tanto che nel momento in cui sia necessario svolgere una anestesia epidurale si esegue una puntura a questo livello.
11 Come sottolineato la percezione nocicettiva è ospitata dal simpatico.
12 Ricordiamo per esempio la presenza di recettori di tipo muscarinico e di tipo nicotinico per la acetilcolina con effetti rispettivamente stimolatori e inibitori.

    - Sulla sinapsi postgangliare utilizzando acetilcolina associata ad un recettore che può essere:
        - NICOTINICO formando sinapsi INIBITORIE.
        - MUSCARINICO formando sinapsi STIMOLATORIE.
- Il sistema ORTOSIMPATICO agisce invece:
    - sulle sinapsi pregangliari utilzzando ACETILCOLINA associata a recettore NICOTINICO.
    - Sulle sinapsi postgangliari utilizzando noradrenalina associata ad un recettore variabile:
        - alfa 1 o 2.
        - beta 1, 2 o 3.

        con diverso effetto ovviamente.

A livello delle strutture muscolari della VESCICA possiamo applicare quanto detto in precedenza, in particolare possiamo ritrovare:

1. RECETTORI ALFA1 ADRENERGICI con capacità STIMOLATORIA:
    1. nello sfintere liscio della uretra: sono come sottolineato essenziali per la contrazione involontaria di tale muscolo durante l'orgasmo maschile[13].
2. RECETTORI BETA2 ADRENERGICI con capacità RILASSANTE.
    1. si collocano SUL MUSCOLO DETRUSORE DELLA VESCICA: sono essenziali per il fenomeno di adattamento della vescica a volumi crescenti[14].
3. RECETTORI COLINERGICI M3: in particolare di tipo muscarinico stimolatorio rispetto alla contrazione e all'empting della vescica:

    il sistema di attivazione è ovviamente CALCIO RILASCIANTE: attiva infatti IL MESSAGGERO INTRACELLULARE DAG-IP3 che agisce rilasciando calcio dal reticolo endoplasmatico[15].

Come noto la VESCICA URINARIA presenta forti proprietà vasoelastiche[16] essenziali all'adattamento della vescica a volumi di urina crescenti in sinergia con il sistema nervoso ortosimpatico con i suoi recettori BETA 2.

Come sottolineato in precedenza la VESCICA risponde alla legge di Laplace e risponde quindi in modo elastico all'incremento della pressione interna; ricordiamo per quanto riguarda le pressioni endovescicali, essenziali a garantire un corretto funzionamento della vescica, che:

- in situazioni normali si colloca sui 20-40mmHg.
- in condizioni di ostruzione varia da 50 a 120mmHg.
- in condizioni di ipertrofia prostatica si aggira da 40 a 120 mmHg.

Ovviamente MAGGIORE PRESSIONE significa MINORE ESTENSIBILITÀ IN RELAZIONE AL RIEMPIMENTO: la pressione elevata stimola lo stiramento delle pareti anche a vescica non

13 È importante sottolineare come la contrazione della muscolatura liscia durante l'orgasmo femminile presenti la medesima funzionalità.

14 Il meccanismo di adattamento è il medesimo che si verifica rispetto all'allargamento intestinale in seguito a pasti molto abbondanti, l'adattamento dello stomaco e della vescica sono quindi associati a recettori beta 2

15 Si tratta del medesimo metodo costrittorio utilizzato nell'apparato gastrointestinale per la contrazione gastrica.

16 La cistite, portando a fibrosi delle strutture vescicali elastiche, porta ad una diminuita estendibilità della vescica stessa che genera una stimolazione pressoria e di stiramento a volumi di riempimento molto inferiori tanto da incrementare in modo molto considerevole lo stimolo mittorio.

piena, di conseguenza lo stimolo MITTORIO È MOLTO PIÙ FREQUENTE.

I RECETTORI ADRENERGICI:
Esistono ben 5 tipi di recettori adrenergici con diverse funzioni:

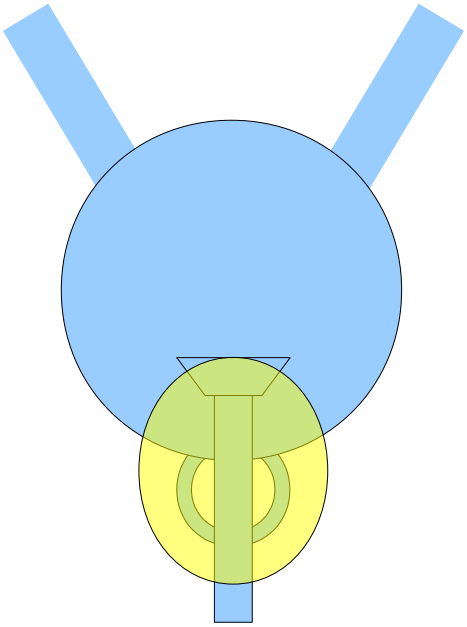
RECETTORE	TESSUTO	RISPOSTA
Alfa 1	vasi	contrazione
	genitourinario	contrazione
	fegato	glicogenolisi glucoeogenesi
	intestinale	rilassamento
	cuore	aumento forza contrattile
Alfa 2	isole di langherans	calo secrezione di insulina
	piastrine	aggregazione
	terminazioni nervose	calo della neurotrasmissione
	sfintere liscio vescicale	contrazione
	muscolatura liscia vasale	contrazione
beta 1	cuore	aumento della forza e frequenza
	juxtaglomeruari	secrezione di renina
beta 2	gastrointestinale	rilassamento
	bronchiale	rilassamento
	genitourinaria	rilassamento
	vascolare	rilassamento
	muscolo scheletrico	glicoggenolisi e captazione di potassio
	fegato	glicogenolisi gluconeogenesi
beta 3	tessuto adiposo	lipolisi

I RECETTORI BETA 3 sono recettori per la mobilizzazione delle riserve adipose, sono essenziali per ricavare energia:

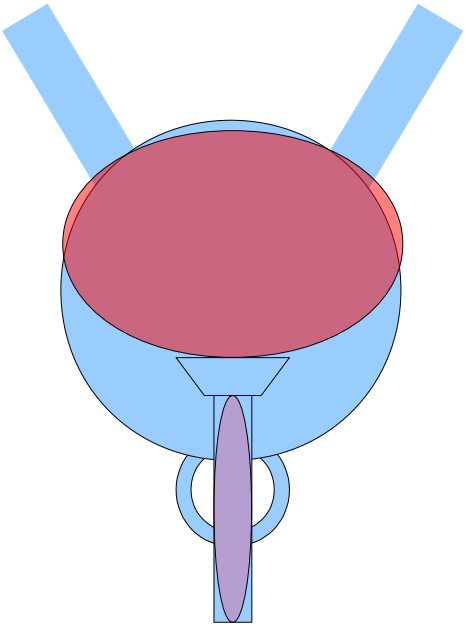
- nel momento in cui sia necessaria energia in forma utile alle cellule.
- nel momento in cui sia necessario nel bambino andare incontro a cali di temperatura notevoli, garantisce la termogenesi.

I RECETTORI COLINERGICI:
Esistono fondamentalmente due tipi di recettori colinergici:

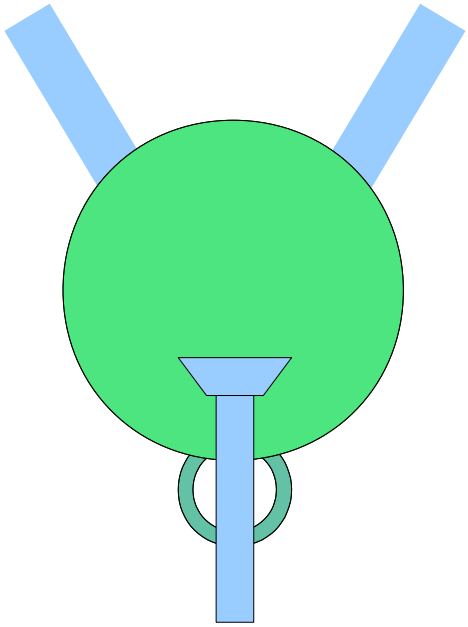
RECETTORE		TESSUTO	RISPOSTA
nicotinici			
	Muscolari Nm	giunzione neuromuscolare	depolarizzazione placca motrice (contrazione)
	neuronali Nn	SNC	non definito
		midollare del surrene	secrezione di catecolamine
		gangli del SNA	depolarizzazione e attivazione
muscarinici			
	M1	gangli	depolarizzazione
	M2	cuore	effetto cronotropo negativo.
	M3	muscolo liscio	contrazione
		ghiandole esocrine	incemento secrezione



Recettori alfa1 adrenergici



recettori beta2 adrenergici



recettori muscarinici colinergici

IL RIFLESSO DI BARRINGHTON:

come sottolineato la minzione È UN RIFLESSO INNATO composto, per quanto concerne le nostre attuali conoscenze, di quattro distinti riflessi ciascuno caratterizzato dalla presenza di:

- un recettore.
- Una via afferente.
- Un centro di controllo.
- Una vie efferente.
- Un effettore.

secondo la DEFINIZIONE DI BARRINGHTON il riflesso della minzione sarebbe composto di 7 riflessi distinti, tuttavia oggi sappiamo che tali riflessi sono unicamente quattro e strettamente interconnessi tra loro (tra parentesi riporto il numero del riflesso secondo barringhton):

RIFLESSO	STIMOLO	Via afferente	Centro di controllo	Via efferente	EFFETTORE
1 (V)	Distensione della vescica.	Nervo pelvico	Midollo sacrale	Nervo pudendo	Rilassamento dell'uretra
2 (I)	Distensione della vescica	Nervo pelvico	encefalo	Nervo pelvico	Contrazione della vescica
3 (II)	Flusso di urine attraverso l'uretra	Nervo pudendo	encefalo	Nervo pelvico	Contrazione della vescica
4 (VII)	Flusso di urine	Nervo pelvico	Midollo	Nervo pelvico	Contrazione

	attraverso l'uretra		sacrale		della vescica

I 4 riflessi sopra descritti sono strettamente interconnessi tra loro e finemente regolati; in particolare ricordiamo che:

- il primo riflesso preso in considerazione interessa una via riflessa spinale che porta all'adattamento non volontario ma spontaneo della dimensione della vescica all'incremento del volume urinario in accumulo: tale riflesso sarà quindi presente a livello sia dell'individuo adulto che dell'infante.
- Il secondo e terzo riflesso interessano invece una via encefalica e sono indispensabili a garantire il controllo volontario, con i limiti sopra descritti, della minzione.
- Il quarto riflesso interessa di nuovo unicamente il midollo spinale e di conseguenza non risulta controllabile a livello volontario.

Nell'infante molto piccolo si passa direttamente dal primo all'ultimo riflesso, è cioè assente il controllo cosciente della minzione.

Come accennato il controllo della minzione è associato a centri di controllo diversi:

- esistono dei centri che si collocano nella spina dorsale e che si presentano attivi anche nel bambino e nel paraplegico (a meno che la lesione non interessi direttamente i mielomeri sacrali).
- esistono dei centri che si collocano nell'encefalo e che sono essenziali a garantire:
  - recezione sensitiva diretta dello stimolo alla minzione.
  - Controllo volontario dello sfintere striato.

È infine interessante notare come i riflessi 3 e 4 siano di fatto fattori che agiscono a FEEDBACK POSITIVO: nel momento in cui vi sia INIZIO DELLA MINZIONE con flusso del mitto attraverso l'uretra, SI ATTIVI UN SISTEMA CHE VA AD INCREMENTARE ANCORA DI PIÙ la CONTRAZIONE DELLA VESCICA (tale evento si verifica tanto a livello encefalico quanto a livello spinale) tanto che possiamo dire che la minzione è un riflesso a feedback positivo.

LA COORDINAZIONE DEI RIFLESSI MITTORI:

come accennato i quattro riflessi sopra descritti prevedono un elevato livello di integrazione e coordinazione reciproca; possiamo dire che NELLA VESCICA L'AUMENTO DI VOLUME DATO DALL'ACCUMULO DELLE URINE PORTA NEL TEMPO AD UNA SEQUENZA DI QUESTO TIPO:

- SVUOTAMENTO DELLA VESCICA.
- ASSENZA DELLO STIMOLO: come noto l'urina va accumulandosi a velocità i 1,1ml/min, di conseguenza per un primo periodo successivo alla minzione, variabile come visto in base al livello di idratazione, non viene percepito alcuno stimolo.
- PRIMA PERCEZIONE DELLO STIMOLO: viene percepito a livello nervoso un primo stimolo alla minzione anche se effettivamente non è necessaria distensione del detrusore per contenere l'urina.
- PROCRASTINARE: si tratta di un momento in cui non è ancora percepito come fortemente necessario lo stimolo alla minzione.
- INCREMENTO DELLO STIMOLO: con l'accumulo della urina nella vescica e la maggiore

distensione del detrusore si assiste ad un incremento dello stimolo.

- MINZIONE, a questo punto si attiva la via nervosa necessaria ad attivare l'atto mittorio, in particolare:
  - INIZIA LO SVUOTAMENTO: origina lo stimolo coordinato dai centri pontini
  - CONTRAZIONE ISOMETRICA DEL DETRUSORE: assistiamo alla azione coniugata di due vie nervose:
    - INIZIA LA CONTRAZIONE DEL MUSCOLO DETRUSORE.
    - INIZIA L'INIBIZIONE DELLO SFINTERE STRIATO ESTERNO tramite il QUINTO RIFLESSO DI BARRINGHTON.

    Si tratta del periodo di circa 4 secondi che intercorre tra l'intenzionalità della minzione e l'inizio della minzione vera e propria.
  - CONTRAZIONE SOSTENUTA DEL DETRUSORE: si tratta di una fase durante la quale la pressione all'interno della vescica si mantiene costante nonostante lo svuotamento della vescica stessa; durante questa fase agisce il SOPRADESCRITTO MECCANISMO A FEEDBACK POSITIVO.
  - FASE DI RILASSAMENTO che avviene in parte anche durante la minzione.
- TERMINE DELLA MINZIONE.

IL CONTROLLO ENCEFALICO DELLA MINZIONE:

I centri di controllo encefalici della minzione si collocano in particolare a livello di **ipotalamo mesencefalo e ponte**; a tale proposito possiamo rileggere quanto sopra descritto sottolineando il ruolo delle singole componenti nervose rispetto ai riflessi mittori:

- la vescica si riempie.
- LO STIMOLO GIUNGE AI **NEURONI SENSITIVI PRIMARI** che si collocano nel ganglio spinale della radice posteriore.
- si attiva **L'ARCO RIFLESSO SPINALE** che porta alla contrazione dello sfintere esterno uretrale.
- Con l'incremento del riempimento della vescica lo stimolo **RAGGIUNGE IL NERVO IPOGASTRICO** a livello LOMBARE che:
  - FACILITA LA DILATAZIONE DEL MUSCOLO DETRUSORE DELLA VESCICA agendo tramite le sinapsi adrenergiche a recettore beta 2.
  - contrazione dello SFINTERE LISCIO tramite stimolazione delle sinapsi adrenergiche a recettore alfa 1.
- Con l'incremento del volume della vescica lo stimolo sale verso **IL CENTRO PONTINO DI BARRINGHTON** detto **CENTRO DELLA MINZIONE**; tale centro si porta a:
  - <u>Inibire</u> il **NERVO IPOGASTRICO** e quindi la distensione del detrusore.
  - <u>Inibire</u> il **nucleo di ONUF** stimolando il rilascio dello sfintere esterno dell'uretra.
  - <u>Stimolare</u> il **NERVO PELVICO** la cui azione è COSTRITTORIA rispetto al muscolo detrusore della vescica.
- La vescica si svuota, MINZIONE.

Per quanto concerne i centri encefalici ricordiamo la presenza di:

- CENTRI PONTINI che si collocano nel ponte, in particolare:

- CENTRO PONTINO MEDIALE: stimola la minzione stimolando il nervo PELVICO. Tale centro si colloca in un'area coinvolta nei meccanismi nervosi di inibizione del movimento: per questo motivo nel caso in cui l'individuo sia fermo lo stimolo mittorio viene percepito in modo molto più forte.
- CENTRO PONTINO LATERALE: stimola il nucleo di ONUF inibendo i meccanismi della minzione; tale centro si colloca nell'area coinvolta in processi di STIMOLAZIONE rispetto al MOVIMENTO: per questo motivo nel momento in cui si sia sottoposti a stress fisico di movimento o a sforzi di genere diverso lo stimolo della minzione sparisce.

Questi due nuclei complessivamente vanno a costituire il cosiddetto NUCLEO DI BARRINGTON essenziale al controllo della minzione.

- ALTRI SISTEMI DI CONTROLLO ENCEFALICI DELLA MINZIONE:
  Sul NUCLEO DI BARRINGHTON agiscono in modo diverso e molto complesso numerosissimi centri presenti a livello encefalico la cui attività è legata generalmente alla AREA SOMATOSENSITIVA PRIMARIA ma non solo, in particolare ricordiamo:
  - nucleo bulbare della minzione: individuato dagli studiosi tramite la tecnica del doppio stimolo[17], presenta azione INIBITORIA rispetto alla minzione.
  - nuclei presenti a livello del CERVELLETTO presentano azione diversa, sia inibitoria che stimolatoria: tale azione è associata prevalentemente alla assunzione di una corretta postura precedente all'atto mittorio e in generale alla coordinazione dello stimolo con la attività motoria.
  - GANGLI DELLA BASE che sembra presentino una funzione correlata alla assunzione di una corretta postura in senso preparatorio rispetto alla attuazione della minzione.
  - nucleo PREOTTICO che si colloca nell'area preottica ipotalamica ed è coinvolto nei meccanismi della sete, presenta azione INIBITORIA.
  - AREA PREOTTICA nel suo complesso: risulta coinvolta sicuramente nella attività sessuale e analogamente al nucleo PARAVENTRICOLARE inibisce la minzione.
  - AMIGDALA che consente la correlazione tra il sistema dei sentimenti e il sistema mittorio, presenta azione STIMOLATORIA[18].
  - il giro frontale superiore: consente nel bambino il riflesso di continenza; tale zona delle aree prefrontali è una zona evolutivamente molto recente
  - lobulo paracentrale: che presenta funzione inibitoria prevalentemente.
  - giro cingolato anteriore con funzione stimolatoria.
  - area subcallosale.
  - area settale.
  - nucleo preottico.

17 la tecnica del DOPPIO STIMOLO prevede la stimolazione dei due nuclei sotto esame onde determinare la loro interelazione: si stimolano a distanze via via maggiori i due nuclei CONDIZIONATO (cioè quello su cui si pensa il nucleo condizionante abbia effetto) e CONDIZIONANTE; se tra i due nuclei c'è una relazione, man mano che si allontanano i due stimoli l'influenza del nucleo condizionante diminuisce il nucleo condizionato torna al suo comportamento normale. Per quanto concerne tale caso sappiamo che se i due stimoli sono più distanti di mezzo secondo, l'interrelazione non si verifica.

18 Il sistema limbico negli animali presenta sviariate funzioni associate sia alla minzione che alla riproduzione.

Giordano Perin; fisiologia I: fisiologia dell'apparato genitourinario: le vie urinarie e lo stimolo mittorio

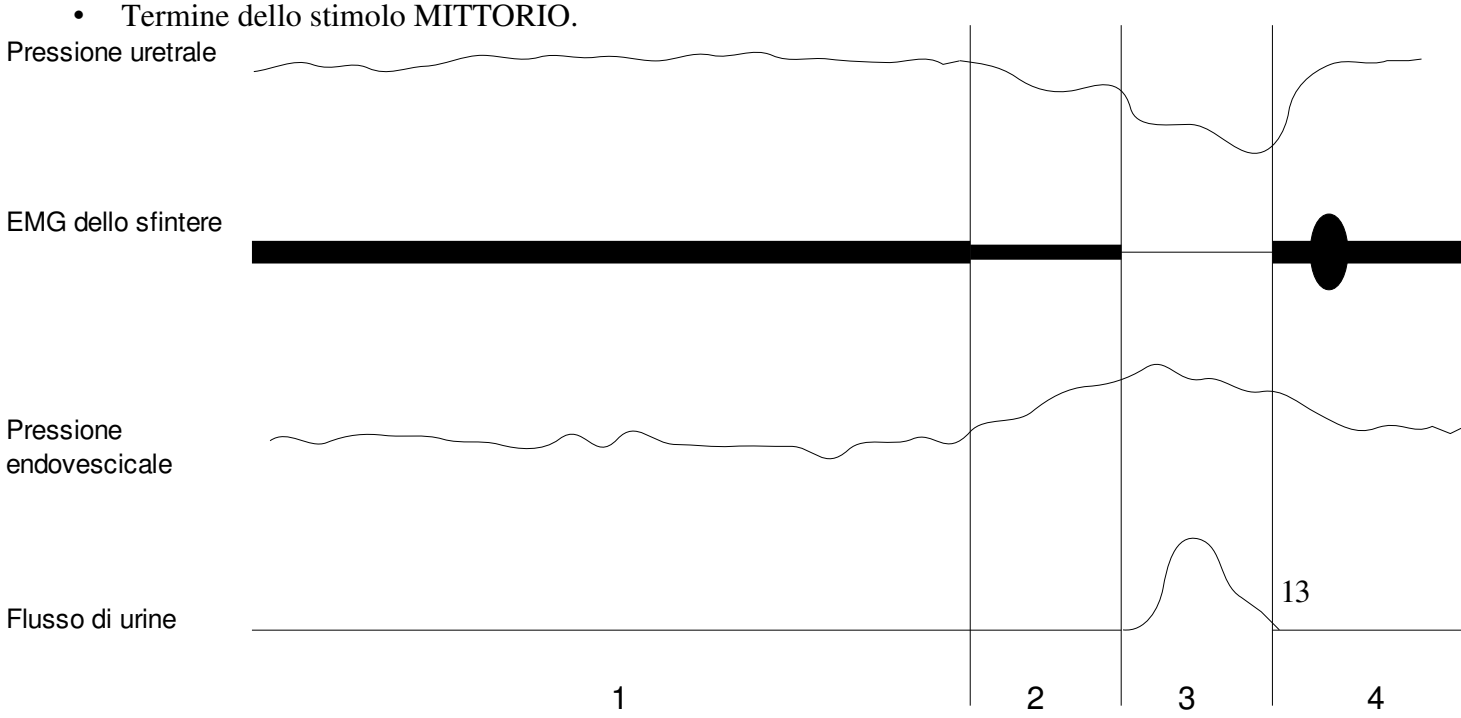
Fondamentalmente si tratta di regioni che interessano per la componente corticale unicamente il LOBO FRONTALE, e non altri lobi. Possiamo dire che complessivamente la funzionalità del controllo mittorio da parte delle varie parti dell'encefalo è vincolata al funzionamento di due vie di comunicazione:

1. tra il LOBO FRONTALE e l'IPOTALAMO.
2. Tra il LOBULO PARACENTRALE e IL TRONCO ENCEFALICO.

DIMOSTRAZIONI SPERIMENTALI DEL FUNZIONAMENTO DELLO STIMOLO MITTORIO:

CISTOMETROGRAMMA E EMG: si tratta di un sistema di misurazione endoscopico che va a valutare la PRESSIONE ENDOVESCICALE e allo stesso tempo il TONO MUSCOLARE DELLO SFINTERE STRIATO; tale strumento consente di valutare come varino nel tempo il tono muscolare dello sfintere e la pressione endovescicale rispetto allo stimolo mittorio nonchè l'importantissimo meccanismo di contrazione isometrica della vescica. Attraverso un test di questo tipo possiamo riconoscere un andamento di questo genere:

- Aumento della pressione nella vescica, tale aumento è causato normalmente dalla MANOVRA DEL VALSALVA: si tratta di una compressione dei visceri dovuta alla contrazione del muscolo diaframma.
- per prima cosa diminuisce elettrocardiomiografia dello sfintere: lo sfintere striato comincia a rilassarsi e il suo tono contrattile diminuisce in modo considerevole.
- calo della pressione URETRALE in quanto il tono muscolare dello sfintere, come appena accennato, si abbassa.
- Inibizione completa del nucleo di ONUF: la contrazione del muscolo sfintere cessa completamente.
- Contrazione del DETRUSORE con conseguente AUMENTO DELLA PRESSIONE ENDOVESCICALE.
- Si innesca il sistema di FEEDBACK POSITIVO della minzione che porta a:
  - fuoriuscita di urina.
  - Incremento della contrazione del detrusore.
  - Incremento della fuoriuscita di urina.
- Termine dello stimolo MITTORIO.



Giordano Perin; fisiologia I: fisiologia dell'apparato genitourinario: le vie urinarie e lo stimolo mittorio

CONFRONTO TRA INFANTE ADULTO E PARAPLEGICO:
possiamo riconoscere per quanto concerne in particolare l'INFANTE, che non ha ancora capacità di controllo del proprio sfintere striato, e il PARAPLEGICO che ha perso tale controllo volontario, quadri cistatiogradici diversi:

- IL BAMBINO come noto non ha il controllo dello sfintere striato quindi:
  - incrementa lo stimolo con conseguente contrazione involontaria dello sfintere.
  - si alza il livello di urina nella vescica fino al limite consentito dalla contrazione non volontaria dello sfintere.
  - minzione.
- paraplegico:
  - aumenta lo stimolo che non viene percepito consciamente in quanto le vie ascendenti al nucleo di ONUF e a tutto il sistema della PROPRIOCEZIONE è alterato.
  - lo sfintere mantiene un tono muscolare che incrementa in modo relativamente costante con il riempimento della vescica anche se presenta alcuni picchi contrattili anormali.
  - DISSINERGIA DELLA CONTRAZIONE: al momento della minzione sfintere e detrusore non lavorano in modo coordinato generando una azione mittoria dissinergica:
    - si contrae il muscolo detrusore.
    - Non si rilassa il muscolo sfintere.

    Portando a MITTO DOLOROSO.

È importante sottolineare il fatto che I MOTONEURONI CHE CONTROLLANO IL TONO DEGLI SFINTERI ANALE E URETRALE vanno FILOGENETICAMENTE UNENDOSI: nel gatto, per esempio, si presentano separati, mentre nella scimmia e nell'uomo risultano UNITI. In ogni caso le fibre, continuando nel nervo pudendo, si dividono per portarsi ai distretti di competenza; tuttora la funzione di tale differenziazione non è completamente chiara.
A LIVELLO ENCEFALICO sappiamo che in prossimità della scissura di rolando si collocano le cosiddette aree della SENSITIVA PRIMARIA e MOTRICE PRIMARIA: nell'ambito di tali aree le regioni specifiche per il controllo genitale e urinario si affacciano sulla SCISSURA INTEREMISFERICA, sulla superficie MEDIALE. Tali aree SONO LEGATE, IN CASO DI DANNO, AD INCONTINENZA.

I MECCANISMI DI ATTIVAZIONE NEURONALE DURANTE LA MINZIONE NELL'UOMO sono stati esplorati in modo particolare dal 1990 in poi grazie all'avvento di tecniche di video imaging quali PET, SPECT, MR e molte altre (BOLD TECNIQUES consentono di distinguere tramite RM la presenza a livello di un vaso di sangue più o meno ossigenato valutando quindi l'attività delle cellule raggiunte dal vaso in esame); attraverso tali studi è stato possibile determinare cause di INCONTINENZA URINARIA associate a lesioni o sisfunzioni nervose:

- ACCIDENTE CEREBROVASCOLARE o ICTUS, indifferentemente che si parli di ictus emorragico (legato cioè ad emorragia cerebrale) o ictus trombotico (legato alla presenza di trombi venosi e carenza di sangue).
- ALZHEIMER che porta ad una perdita di NEURONI molto più rapida di quella fisiologica.
- LESIONE TRAUMATICA non di tipo emorragico ma di altra natura.
- PARKINSON.

a livello urinario tali patologie si possono manifestare appunto con INCONTINENZA ma anche con DISSINERGIA SFINTERE-DETRUSORE e quindi mitto doloroso.

APPLICAZIONI CLINICHE

UROFUSSIMETRIA:
Si tratta dell'esame più semplice ed economico nel controllo della funzionalità vescicale o ESAME URODINAMICO, tale esame pervede generalmente:

- iniezione di una soluzione fisiologica in vescica.
- inserimento di fussimetri essenziali alla misurazione del flusso.
- si fa eseguire una minzione al paziente.

Tale esame ci consente di determinare in base alla qualità e quantità del flusso la funzionalità del tratto urinario terminale: una ipertrofia prostatica o una qualsiasi patologia ostruttiva o una cistite (con fibrosi della parete vescicale) determina delle difficoltà mittorie.
L'ECOGRAFIA:
Tramite una non invasiva osservazione tramite ultrasuoni consente di VALUTARE SE SUCCESSIVAMENTE ALLA MINZIONE VI SIA URINA RESIDUA NELLA VESCICA; la presenza di residui può essere infatti un sintomo di lesioni di natura nervosa in modo particolare a livello di MIELOLESIONE TORACICA e risulta estremamente importante in quanto può portare, nel caso in cui si generino fenomeni di stagnamento, ad un incrementanto rischio di INFEZIONI (frequenti nella ipertrofia prostatica).
ELETTROMIOGRAFIA:
Si tratta di un esame che prevede la valutazione elettrica della attività muscolare del piano perineale ma soprattutto, per quanto concerne l'esame URODINAMICO, dello SFINTERE STRIATO DELL'URETRA.
LA CISTOMANOMETRIA:
si tratta di un esame che comprende di fatto la misurazione contemporanea di:

- pressione endovescicale.
- pressione addominale.
- flusso delle urine.

consente di fatto di dare una VALUTAZIONE COMPLETA e PRECISA DELLA FUNZIONALITÀ VESCICALE osservando tutto il ciclo mittorio e soprattutto valutanto la COMPLIANZA: si tratta di una misurazione della capacità elastica della parete vescicale e si esprime come il rapporto tra la differneza di volume dell'oggetto e la pressione itnerna allo stesso. Tale fattore viene alterato ovviamente dalla presenza di:

- ostruzioni.
- fibrosi della parete.
- ipertrofia prostatica.

sostanzialmente qualsiasi cosa possa andare ad influire a livello pressorio o a livello della elasticità della parete vescicale.
la misurazione delle capacità elastiche della vescica viene eseguita generalmente prendendo in considerazione alcuni punti fondamentali:

- 1 = FIRST SENSATION: lo stimolo comincia a sentirsi, in una situazione normale, generalmente circa 3 ore dopo la minzione precedente (salvo alterazioni patologiche); per quanto concerne l'esame in questione si parla di 200mL; da questo momento in poi lo sfintere striato si contrae sempre di più: l'individuo volontariamente contrae il muscolo e la attività elettrica dello stesso INCREMENTA (questo effetto è dovuto all'incremento del reclutamento di entità contrattili: si tratta di un processo molto complesso legato alla regolazione della contrazione muscolare).
- 2 = a 600ml LA VESCICA HA ESAURITO LE SUE CAPACITÀ CISTATIOMETRICHE: fino a questo momento, in virtù di tali capacità, non ci sono stati incrementi pressori a livello endovescicale.
- TOSSE o SPINTA: il paziente tossisce, si tratta di una manovra analoga alla manovra del VALSALVA, si incrementa cioè la pressione sulla VESCICA generando l'onda pressoria di compressione addominale; in tutto il periodo successivo al termine della capacità CISTATIOMETRICA DELLA VESCICA la pressione VA AUMENTANDO anche se lievemente, INCREMENTANDO IL LIVELLO DI STIMOLAZIONE SULLA PARETE VESCICALE.
- MINZIONE: di conseguenza si attivano i processi di barringhton:
  - quinto riflesso di Barringhton: inibizione del tono dello sfintere.
  - primo riflesso di Barringhton: contrazione vescicale.
  - secondo e settimo riflesso di Barringhton fino a termine della minzione.

Possiamo ricordare infine che complessivamente il sistema di innervazione della VESCICA può subire delle trasformazioni a livello di PLASTICITÀ NEURONALE: le sinapsi a livello delle spine dendritiche soprattutto, possono modificarsi in relazione a eventi di vario genere.
IL RABDOSFINTERE o SFINTERE STRIATO DELL'URETRA:
si tratta di un muscolo striato scheletrico e come tale presenta, ovviamente, sarcomeri di dimensioni notevoli; in particolare ricordiamo che possiamo riconoscere, per questo muscolo come per molti altri, due contingenti differneti di fibre presenti ovviamente in quantità differenti:

- FIBRE BIANCHE rapide per attività contrattile rapida ma poco duratura nel tempo.
- FIBRE ROSSE più lente ma molto più resistenti ed essenziali per la capacità contrattile a lungo termine.

La presenza di FIBRE ROSSE è ESSENZIALE A GARANTIRE LA CONTRAZIONE TONICA DELLO SFINTERE STRIATO: come noto tali fibre utilizzano, grazie alla mediazione della MIOGLOBINA, ossigeno e possono quindi garantire al muscolo una autonomia maggiormente duratura.
Un altro interessante aspetto da prendere in considerazione è sicuramente relativo alla dimensione delle fibre nervose che si portano al RABDOSFINTERE, in particolare ricordiamo che le dimensioni delle FIBRE NERVOSE sono correlate alla eccitabilità delle stesse e di conseguenza alla diversa funzione della muscolatura da esse innervata:

- neuroni GRANDI sono correlati alla contrazione FASICA rapida e potente ed essenziale per esempio per sforzi muscolari esplosivi.
- neuroni PICCOLI sono correlati a contrazioni TONICHE prolungate e costanti: viene richiesta una eccitabilità maggiore di modo da garantire una ciclicità molto rapida della contrazione muscolare.

I NEURONI CUI FA CAPO IL RABDOSFINTERE SONO QUINDI MOLTO PICCOLI proprio per garantire una contrazione costante nel tempo.
IL MUSCOLO DETRUSORE LISCIO DELL'URETRA:
IL MUSCOLO DETRUSORE sappiamo è un muscolo liscio involontario UNITARIO e presenta di conseguenza una struttura caratterizzata da connessine e connessoni: si tratta di canali proteici di comunicazione che vanno a mettere in connessione cellule limitrofe garantendo un sistema di intercomunicazione essenziale alla contrazione unitaria e coordinata del muscolo stesso.
Come noto il muscolo DETRUSORE della vescica presenta diversi tipi di sinapsi:

- COLINERGICHE, tali sinapsi:
  - sono istologicamente riconoscibili in quanto ricche di vescicole rotonde e chiare contenenti acetilcolina
- NORADRENERGICHE, che:
  - come le sinapsi che presentano come neurotrasmettitore ammine biogene, presentano vescicole rotonde e scure.
- del sistema NANC (non adrenergic non colinergic) detto anche purinergico o vipergico o nitrergico: si tratta di sinapsi che sfruttano derivati della ADENOSINA e in particolare presentano generalmente funzione INIBITORIA.

è importante sottolineare che ciascuna sinapsi coinvolta in questo sistema di innervazione presenta un SISTEMA DI REUPTAKE del NEUROTRASMETTITORE: tale sistema sappiamo è essenziale

a garantire da un lato un RISPARMIO ENERGETICO e di materiali, dall'altro una regolazione della ATTIVITÀ SINAPTICA[19].

Nel momento in cui un chirurgo debba operare a livello encefalico lesioni o neoplasie che si collochino in profondità agirà in questo modo:

- aprendo il cranio creando una finestra di accesso.
- aspirando la componente cellulare tumorale tramite un ago aspirante.

per poter operare in modo corretto e senza rischi il chirurgo utilizza la STEREOTASSI, una tecnica che prevede:

- fissazione del cranio del paziente in posizione adeguata.
- localizzazione delle aree interessate tramite ATLANTI DEL CERVELLO: si tratta di atlanti che attraverso punti di riferimento FISSI consentono al chirurgo di potersi orientare attraverso rapporti fissi.

al momento esistono tre tipologie di atlanti del cervello orientati secondo tre piani differenti e che richiedono quindi posizioni della testa del paziente diverse:

- PIANO DI FRANKFURTER: teso tra i forami acustici (piano binaoriale) e la arcata sovraorbitaria.
- PIANO CANTOMEATALE: il neurochirurgo trova spesso difficoltà ad orientarsi rispetto al piano di frankfurter in quanto l'arcata sovraorbitaria non è VISIBILE IN MODO CHIARO; per questo motivo spesso si utilizza come secondo punto di riferimento la linea INTERPARPEBRALE formando io cosiddetto piano CANTOMEATALE; tale piano risulta però INCLINATO rispetto alla perpendicolarità del piano frankfurter.
- PIANO INTERCOMMESSURALE: tale piano sfrutta la linea che congiunge le due linee commessurali che risultano visibili unicamente tramite risonanza magnetica, l'UTILIZZO CHIRURGICO avviene quindi tramite stereotassi rispetto ad una linea tracciata in RM precedentemente alla operazione.

a livello anatomico possiamo dire che L'ATLANTE viene PREPARATO a partire da SEZIONI ESTREMAMENTE RAVVICINATE ed eseguite A CERVELLO CONGELATO e, ovviamente, PARALLELAMENTE AL PIANO DI RIFERIMENTO.

PER QUANTO CONCERNE I CENTRI GENERATORI DELLA ATTIVITÀ CONTRATTILE SFINTERIALE e del DETRUSORE ricordiamo che questi SI COLLOCANO NEL MIDOLLO SPINALE a livello lombare e sacrale; in particolare possiamo fare riferimento alle lamine di REXED:

- I MOTONEURONI DEL PUDENDO si collocano nella LAMINA IX.
- I NEURONI PREGANGLIARI DEL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO ORTOSIMPATICO si collocano nel corno laterale della farfalla visibile in particolare tra T10 e L1[20].
- I NEURONI PREGANGLIARI DEL SISTEMA PARASIMPATICO SACRALE si collocano NELLA LAMINA VI dei mielomeri sacrali DA S2 a S4.

I NEURONI CHE COMPONGONO QUESTE VIE SONO ovviamente di NATURA MULTIPOLARE in quanto ricevono diversi tipi di stimoli, I NEURONI DEL NUCLEO DI ONUF

19 Tanto che inibendo il REUPTAKE del neurotrasmettitore è possibile incrementare in modo sensibile la attività della sinapsi; tale concetto vale tanto per queste sinapsi tanto per sinapsi interessate da fenomeni di depressione: il prozac agisce per esempio su sinapsi SEROTONINERGICHE bloccando in reuptake della serotonina.

20 La localizzazione di questi neuroni è stata possibile tramite iniezione nel pelvico di HRP horsed radish peroxidasi (o perossidasi di rafano) che risale la fibra nervosa e va ad portarsi ai nuclei di origine del nervo in questione rendendoli visibili, colorati; tale tecnica fu particolarmente importane negli anni 70 per descrivere in modo preciso diverse vie nervose

in particolare si collocano nel segmento S2, come accennato, nella lamina IX del corno anteriore; si tratta come sottolineato di neuroni piccoli e tonici, facilmente eccitabili.
ATTIVAZIONE DELLE FIBRE NERVOSE DEL NUCLEO DI ONUF:
come noto le fibre nervose del nostro organismo divengono attive unicamente in seguito al completamento del processo di mielinizzazione: la mielinizzazione è infatti essenziale a garantire l'isolamento delle fibre nervose rispetto ai circuiti ad esse circostanti. Attorno al secondo anno di età LE FIBRE NERVOSE DEL NUCLEO DI ONUF E DEL NERVO PELVICO SI COMPLETANO e DIVENGONO FUNZIONALI.
PER QUANTO CONCERNE LA STIMOLAZIONE DELLA MINZIONE è importante sottolineare alcuni fatti:

- viene accesa dalla sensazione della vescica piena: per lo stiramento delle strutture muscolari del detrusore lo stimolo viene portato a livello cosciente, il fulcro del controllo volontario DELLO SFINTERE È LA PERCEZIONE STESSA DELLA VESCICA.
- IL POSTPONMENT è una azione facoltativa caratteristica del controllo cosciente dello sfintere che consente di effettuare la minzione eseguendo una MANOVRA DI VALSALVA:
  - si contrae il diaframma.
  - incrementa la pressione intraaddominale.
  - si abbassa il pavimento pelvico.
  - incrementa lo stiramento recettoriale.

ma in questo modo L'INDIVIDUO INCREMENTA LO STIMOLO consentendo LA ATTIVAZIONE DEL RIFLESSO CHE RIMANE IN OGNI CASO INNATO: l'individuo non controlla il riflesso mittorio direttamente, in nessun caso.
I MUSCOLI DEL PERINEO sono innervati, come noto, dal nervo PUDENDO, tali muscoli partecipano in qualche modo tutto allo svolgimento della azione mittoria:

- elevatore dell'ano: coinvolto nel controllo della posizione del collo della vescica:
  - la sua contrazione tonica genera una piega a livello del collo vescicale che inibisce lo stimolo mittorio.
  - il rilassamento, ovviamente, stiomola la minzione.

  durante la tosse si contrae per bloccare la minzione.
- pubovescicali che facilitano l'apertura del collo della vescica e la sua chiusura in collaborazione con l'elevatore dell'ano.
- sfintere interno la cui azione è stata descritta in precedenza.
- sfintere esterno la cui azione è stata descritta in precedenza.

Nella donna STRUTTURE MUSCOLARI SCHELETRICHE parte dello sfintere striato uretrale SI PORTANO AD AVVOLGERE SIA L'URETRA CHE LA VAGINA formando LO SFINTERE URETROVAGINALE.
LA COPIA EFFERENTE O SCARICA COROLLARIA:
Al riempimento della vescica i meccanorecettori che si collocano sulla superficie della stessa si eccitano incrementando la sensazione della minzione; tuttavia il nostro sistema nervoso è grado di PERCEPIRE QUALE SIA LA DIFFERENZA TRA:

- UN INCREMENTO DI PRESSIONE DOVUTO AD UN RIEMPIMENTO DELLA

VESCICA.

- UN INCREMENTO DI PRESSIONE DATO DALLA AZIONE DEL MUSCOLO DETRUSORE.

questa fine capacità percettiva è data dal fenomeno della COPIA EFFERENTE: nel momento in cui la vescica sia piena, il SNC riceve unicamente lo stimolo dai recettori della vescica stessa, ma nel momento in cui la vescica si contrae, alla sensazione di pienezza si aggiunge la sensazione di SVUOTAMENTO DELLA VESCICA. Questo fenomeno è legato alla presenza a livello sensitivo di una PERCEZIONE AGGIUNTIVA LEGATA AL E INVIATA DAL COMANDO MOTORE VESCICALE, tale sensazione ci consente di distinguere la differenza tra:

- vescica in estensione per un normale riempimento.
- vescica in svuotamento per azione del muscolo detrusore.

possiamo dire che IL MESSAGGIO CONTRATTILE viene ad essere percepito come SENSAZIONE DI SVUOTAMENTO in ASSOCIAZIONE ALLO STIMOLO PRESSORIO RICEVUTO DAI MECCANORECETTORI per la presenza di una SCARICA COROLLARIA DATA DAL COMANDO MOTORE e che si porta a livello dell'area SOMATOSENSITIVA[21].

21 Il medesimo meccanismo è associato per esempio alla VISIONE e alla OCULOMOZIONE: nel momento in cui percepiamo il movimento di un'immagine sulla retina siamo in grado di discernere se sia l'immagine a muoversi o se sia il nostro corpo a muoversi, anche in questo caso si parla di copia efferente che in questo caso sarebbe però generata dai muscoli OCULOMOTORI.

LA VESCICA PARALITICA

In caso di trauma con SEZIONE DEL MIDOLLO si parla di soggetto mieloleso; a seconda della localizzazione delle lesione i sintomi possono essere diversi, in particolare possiamo riscontrare:

- PARAPLEGIA dovuta a rottura del midollo a livello sacrale lombare o toracico.
- TETRAPLEGIA rottura del midollo a livello cervicale.

Nel caso in cui il paziente con lesione lombare o toracica non sia manovrato a dovere la lesione può spostarsi e giungere a livello cervicale provocando tetraplegia.
In seguito al trauma assistiamo a quello che viene definito SHOCK SPINALE: al di sotto della lesione non c'è più tono muscolare, si perde non solo l'attività motoria ma anche quella tonica; lo STATO DI SHOCK tonico si risolve generalmente in un mese. Lesioni di questo tipo alla colonna vertebrale possono interessare le funzioni mittoria e sessuale le cui terminazioni nervose spinali ricordiamo si collocano:

- T10-L2.
- S2-S4.

Nel caso in cui la lesione toracica, come avviene nella maggior parte dei casi, non interessi i mielomeri in questione, le funzioni mittoria e sessuale, entro certi limiti, SI POSSONO RIPRESTINARE. Per quanto concerne la vescica è necessario distinguere due casi distinti:

- vescica PARALITICA che presenta perdita del controllo volontario della muscolatura striata, cioè lo sfintere striato.
- Vescica DENERVATA cioè priva di terminazioni nervose attive e di conseguenza non recuperabile.

La vescica PARALITICA recupera nel tempo quello che viene definito CONTROLLO SEGMENTARIO cioè il controllo involontario legato alla colonna vertebrale (così definito in antitesi al controllo soprasegmentario relativo alle strutture encefaliche che viene in questo caso perduto).
l'APPARATO UROGENITALE è sottoposto al controllo di due settori distinti:

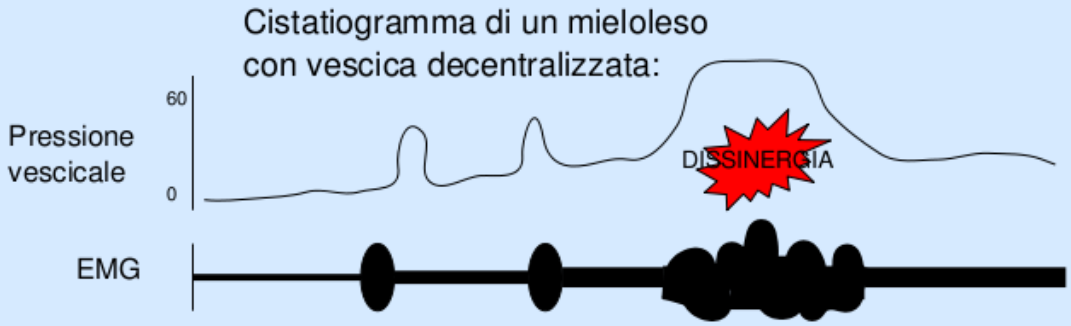
- parte LOMBARE CHE AGISCE TRAMITE IL NERVO IPOGASTRICO e fornisce l'innervazione adrenergica necessaria alla azione dei recettori:
  - beta 2.
  - alfa 1.
- parte SACRALE dove originano i nervi:
  - PELVICO.
  - PUDENDO.

A LIVELLO DEL PLESSO PELVICO si riuniscono tutti e TRE i nervi e i sistemi motore somatico e viscerale orto e parasimpatico anastomizzano tra loro.
Tale organizzazione nervosa genera ovviamente delle risposte diverse a diverse lesioni della colonna vertebrale, in particolare lesioni:

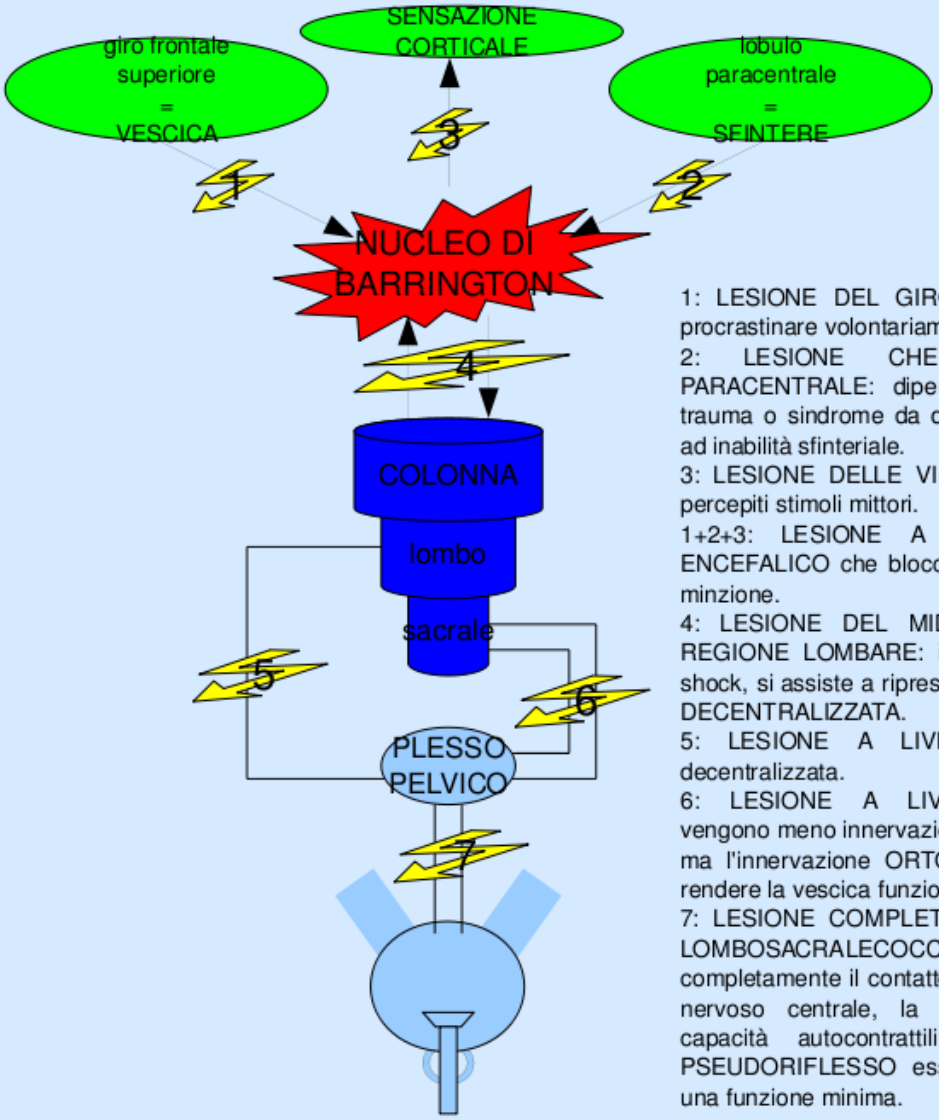
- LESIONE ALTA TORACICA: il paziente perde le attività motorie e sensitive rispetto alla parte inferiore alla lesione e di conseguenza rispetto alla vescica; la minzione diviene quindi incontrollata e no percepita come nel neonato: si parla quindi di VESCICA AUTOMATICA o COMPLETAMENTE RIFLESSA.
- LESIONE MOLTO ALLARGATA a tutte le aree TORACICA LOMBARE E SACRALE: la vescica diviene completamente priva di comunicazione con strutture del sistema nervoso centrale e funziona unicamente tramite PSEUDORIFLESSO: la vescica invia stimoli nervosi che non vengono però percepiti in quanto mancano le terminazioni nervose ad essi relativi; tuttavia sappiamo che a livello della vescica stessa si collocano GANGLI NERVOSI di natura AUTONOMA, tali gangli sono in grado DI RISPONDERE AGLI STIMOLI CHE RICEVONO generando una MINZIONE.
- LESIONE BASSA a livello SACRALE: i sistemi dell'ipogastrico, che si collocano a livello lombare, sono ANCORA ATTIVI, non sono stati colpiti dalla lesione, quindi la situazione è la seguente:
  - il sistema parasimpatico e motore somatico è assente.
  - il sistema ortosimpatico è ancora attivo è può di fatto CONTROLLARE ENTRO CERTI LIMITI LO STIMOLO MITTORIO.

  Con il tempo in caso di lesione di questo tipo il controllo della minzione È PARZIALMENTE RECUPERABILE: la VESCICA È INFATTI ANCORA INNERVATA anche se unicamente a livello dell'ipogastrico.

- LESIONE INTERMEDIA a livello LOMBARE: la vescica funziona in modo DECENTRALIZZATO non controllabile volontariamente.
- LESIONE LOMBOSACRALE INTERMEDIA: la situazione è difficile da interpretare, a seconda delle aree danneggiate è possibile che il caso rientri in uno di quelli precedentemente descritti.



RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DELLE POSSIBILI LESIONI E LORO CONSEGUENZE:



1: LESIONE DEL GIRO FRONTALE: impedisce il procrastinare volontariamente la minzione.
2: LESIONE CHE ISOLA IL LOBULO PARACENTRALE: dipendententemente dal tipo di trauma o sindrome da dissinergia di vario livello fino ad inabilità sfinteriale.
3: LESIONE DELLE VIE SENSITIVE, non vengono percepiti stimoli mittori.
1+2+3: LESIONE A LIVELLO DEL TRONCO ENCEFALICO che blocca il controllo volontario della minzione.
4: LESIONE DEL MIDOLLO SUPERIORE ALLA REGIONE LOMBARE: in seguito al recupero dallo shock, si assiste a ripresa della funzione vescicale ma DECENTRALIZZATA.
5: LESIONE A LIVELLO LOMBARE: vescica decentralizzata.
6: LESIONE A LIVELLO SACROCOCCIGEO: vengono meno innervazione somatica e parasimpatica ma l'innervazione ORTOSIMPATICA è sufficiente a rendere la vescica funzionante.
7: LESIONE COMPLETA DEL MIDOLLO SPINALE LOMBOSACRALECOCCIGEO: viene perso completamente il contatto della vescica con il sistema nervoso centrale, la vescica acquisisce minime capacità autocontrattili e innesta processi di PSEUDORIFLESSO essenziali al mantenimento di una funzione minima.

FISIOLOGIA DELL'EREZIONE:

L'erezione peniena è un tipico fenomeno di integrazione essenziale a garantire la CAPACITÀ RIPRODUTTIVA DELL'INDIVIDUO. Possiamo dire che si tratta di un complesso sistema PSICOFISIOLOGICO che interessa in modo particolare diversi apparati e sistemi del nostro organismo:

- IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE in particolare quella parte che viene definita SISTEMA IPOTALAMICO IPOFISARIO GONADICO; anche l'ossitocina, infatti, partecipa come NEUROMODULATORE essenziale per questo tipo di meccanismi. Si parla di due tipi di erezione:
  - EREZIONE RIFLESSA attivata dal sistema nervoso spinale.
  - EREZIONE EROGENA attivata invece dal sistema nervoso centrale.
- IL SISTEMA VASCOLARE sia arterioso che venoso; è importante sottolineare il fatto che gli organi erettili sono caratterizzati da un sistema vascolare organizzato come segue:
  - arteriole.
  - corpi cavernosi.
  - venule.

manca cioè un circolo capillare intermedio che viene sostituto in questo caso dalla presenza dei cosiddetti CORPI CAVERNOSI che come sappiamo presentano una struttura per certi versi paragonabile a quella dei CAPILLARI SINUSOIDI.

IL CONTROLLO NERVOSO DELLA EREZIONE:

SISTEMI PERIFERICI DI CONTROLLO DELLA EREZIONE:

Come la vescica, anche l'apparato genitale maschile partecipa della triplice innervazione mediata dai nervi IPOGASTRICO, PELVICO E PUDENDO; in particolare possiamo ricordare

- SISTEMA SIMPATICO mediato dal nervo IPOGASTRICO origina a livello dei mielomeri da L1 a L3.
- SISTEMA PARASIMPATICO mediato dal nervo PELVICO origina a livello dei mielomeri SACRALI.
- SISTEMA SOMATOSENSITIVO mediato dal nervo PUDENDO origina a livello dei mielomeri SACRALI.

Gli organi erettili sono organi tipici degli apparati genitale maschile e femminile e presentano, a livello fisiologico, il medesimo sistema di funzionamento: durante l'eccitamento il sangue fluisce tramite apposite strutture vascolari nei corpi cavernosi caratteristici di tali tessuti provocando l'erezione degli stessi.

Per quanto concerne tali fibre nervose è importante sottolineare alcuni aspetti anatomici:

- FIBRE ORTOSIMAPTICHE si portano al pene tramite due vie differenti:
  - TRAMITE IL NERVO IPOGASTRICO che anastomizza a livello del plesso PELVICO con le restati strutture nervose e si porta al pene; viaggia veicolato a strutture vascolari.
  - TRAMITE IL NERVO PUDENDO: la catena del simpatico si porta caudalmente nel suo sviluppo rispetto alla origine del nervo IPOGASTRICO e alcune fibre originarie dei gangli ortosimpatici SI PORTANO IN CONTATTO CON IL NERVO PELVICO e tramite esso giungono al PENE[1].

1 Le fibre nervose del sistema simpatico non viaggiano mai nel nostro corpo isolate, sono sempre, ad eccezione dei nervi SPLANCNICI che partecipano alla innervazione dell'apparato digerente, ma seguono sempre il decorso di altri nervi associandosi ad essi, in alternativa, come avviene a livello encefalico, si associano a vasi sanguiferi.

- FIBRE PARASIMPATICHE si portano al PENE tramite il nervo PELVICO che si getta nel plesso pelvico, se sue sinapsi secernono:
  - ACETILCOLINA.
  - VIP che come vedremo è coinvolto nella vasodilatazione dei corpi cavernosi.

I meccanismi nervosi che presiedono questo tipo di funzione possiamo dire fanno capo, come accennato, a diverse STRUTTURE NERVOSE e a DIVERSI NEUROTRASMETTITORI; in particolare ricordiamo:

1. ACETILCOLINA: neurotrasmettitore tipico del sistema parasimpatico presenta funzione ATTIVANTE l'erezione peniena. Possiamo dire che complessivamente tale neurotrasmettitore agisce:
   1. A LIVELLO DI GANGLI PERIFERICI tramite recettori NICOTINICI con funzione ATTIVATORIA.
   2. A LIVELLO DELLE CELLULE MUSCOLARI LISCE delle STRUTTURE VASCOLARI PENIENE tramite recettori MUSCARINICI M2 o M3 con funzione DILATATORIA e di conseguenza stimolante l'erezione.
2. NORADRENALINA: neurotrasmettitore tipico del sistema nervoso ORTOSIMPATICO; anche in questo caso, come per la vescica, a recettori diversi corrisponde funzione diversa:
   1. RECETTORI ALFA: presentano azione COSTRITTIVA e di conseguenza INIBENTE l'erezione.
   2. RECETTORI BETA: presentano al contrario azione VASODILATATORIA e di conseguenza risulta stimolatori rispetto alla erezione.

È importante sottolineare il fatto che i recettori BETA risultano essere in numero decisamente inferiore rispetto ai recettori ALFA (1:10); inoltre nei recettori ALFA si registra una decisiva predominanza dei recettori ALFA1 rispetto agli alfa 2.

1. OSSIDO NITRICO: come noto si tratta di un fattore ENDOTELIALE DI VASODILATAZIONE MOLTO POTENTE, per quanto concerne il sistema della EREZIONE questo fattore:
   1. PRESENTA UNA AZIONE STIMOLATORIA MOLTO FORTE: vasodilata in modo molto forte i corpi cavernosi del pene.
   2. FA PARTE DEL SISTEMA NANC: questo significa che la sua secrezione non è di natura epiteliale, ma nervosa; da esperimenti condotti tramite annullamento della azione secernente endoteliale (distruzione dello stesso) emerge che l'OSSIDO NITRICO risulta comunque presente e sembra quindi che agisce come NEUROMEDIATORE.
2. VIP: peptide intestinale vasoattivo; si tratta ancora di un sistema di tipo stimolatorio rispetto alla erezione, in particolare tale peptide AGISCE PROVOCANDO VASODILATAZIONE dei corpi cavernosi penieni. Ricordiamo che:
   1. tale composto favorisce la trasmissione nervosa COLINERGICA.
   2. Viene secreto e agisce sinergicamente ALLA ACETILCOLINA.
   3. Si pensa si tratti di un fattore SINERGICO ESSENZIALE STIMOLAZIONE E AL MANTENIMENTO DELLA EREZIONE.
3. NEUROPEPTIDE Y: si tratta di un neuropeptide coinvolto nel nostro organismo in diverse e varie funzioni, tale composto è stato identificato nel pene umano e in particolare sembra che:
   1. presenti azione stimolatoria CONTRATTILE rispetto alle miocellule dei corpi cavernosi E CHE INIBISCA QUINDI L'EREZIONE.
   2. Viene secreto dalle SINAPSI ORTOSIMPATICHE e sembra quindi agisca in modo

sinergico rispetto ad esse.
3. Gli effetti di questo neuromediatore sono tuttora poco chiari e discordanti.
4. SEROTONINA: come neuromediatore PERIFERICO presenta una azione tipicamente INIBITORIA RISPETTO ALLA EREZIONE.
5. SOSTANZA P e PEPTIDE CORRELATO AL GENE DELLA CALCITONINA, individuati a livello della struttura del pene, sembra siano COINVOLTI PRINCIPALMENTE IN FENOMENI DI NATURA RECETTORIALE legati quindi al NERVO PUDENDO.

EFFETTI PARTICOLARI LEGATI A QUESTI NEUROMEDIATORI:
CROSS-TALK: si tratta di un fenomeno di reciproca influenza tra SINAPSI COLINERGICHE E SINAPSI ADRENERGICHE:

- le sinapsi ADRENERGICHE di tipo ALFA 2 agiscono in particolare a livello delle SINAPSI COLINERICHE in questo modo:
  - attivazione della sinapsi colinergica → EREZIONE.
  - Attivazione della sinapsi ADRENERGICA che provoca:
    - AZIONE DIRETTA sulla MUSCOLATURA LISCIA GENERANDO CONTRAZIONE.
    - AZIONE INDIRETTA agendo sulle SINAPSI COLINERGICHE che vengono inibite.
- Le sinapsi COLINERGICHE allo stesso modo oltre ad agire direttamente generando VASODILATAZIONE vanno ad agire sulle sinapsi ADRENERGICHE INIBENDONE L'ATTIVITÀ SECRETORIA.

AZIONE DEI NEUROMEDIATORI DEL SISTEMA NANC:
come sottolineato due neuromediatori del sistema NANC presentano azione significativa a livello del tessuto penieno, in particolare:

- OSSIDO NITRICO: agisce sulle cellule muscolari lisce attivando una via che interessa:
  - ATTIVAZIONE DELLA GUANILATO CICLASI.
  - SINTESI DI cGMP.
  - DISTENSIONE DELLE CELLULE MUSCOLARI LISCE tramite LA RIDUZIONE DEI LIVELLI DI CALCIO INTRACELLULARI.
- Su questo meccanismo di azione si stanno studiando farmaci per la disfunzione erettile che vadano ad inibire la FOSFODIESTERASI che degrada il GMP ciclico.
- VIP: agisce in modo ANALOGO ALL'OSSIDO NITRICO ma attivando la ADENILATO CICLASI con conseguente produzione di AMP CICLICO; l'effetto finale è il medesimo: viene sequestrato il calcio con conseguente decremento della CONTRATTILITÀ.

IL GLANDE:
il GLANDE è una parte del pene estremamente particolare: non solo è parte di un organo erettile, ma è anche fornito di particolari TERMINAZIONI SENSORIALI LIBERE, non capsulate, la ESSENZIALI PER LA PERCEZIONE DELLO STIMOLO TATTILE: nelle terminazioni nervose sensoriali si assiste generalmente ad un tipico fenomeno di ADATTAMENTO che in un certo senso blocca la trasmissione nervosa sensitiva nel momento in cui questa sia costante e prolungata nel tempo, nel caso del GLANDE la presenza di terminazioni non capsulate (80-90% delle terminazioni nervose) è ESSENZIALE per IMPEDIRE CHE VI SIANO TALI FENOMENI DI ADATTAMENTO che potrebbero portare durante l'atto sessuale a desensibilizzazione dell'organo stesso.
È infine importante sottolineare il fatto che L'EREZIONE PENIENA È UNO DEI DUE PROCESSI

RIFLESSI, con la secrezione delle ghiandole salivari. CHE RICHIEDE PER POTER AVVENIRE ALMENO UNO STIMOLO VISCERALE: in caso di denervazione del pene non è possibile in alcun modo una erezione.

SISTEMI DI CONTROLLO ENCEFALICI DELLA EREZIONE:

IL SISTEMA NERVOSO CENTRALE presenta una azione fondamentale in tutto il sistema di controllo della attività sessuale, in particolare per quanto concerne l'erezione: possiamo dire che il controllo della attività sessuale caratteristico dell'uomo è dato dalla presenza di dispositivi neuronali di comunicazione tra IL SISTEMA LIMBICO, che produce ed estrinseca le emozioni, e LA CORTECCIA TELENCEFALICA che di fatto ci consente di controllarle. Coinvolta nel meccanismo di controllo di tale sistema è sicuramente l'AREA ORBITOFRONTALE: si tratta dell'area in assoluto più evoluta del nostro cervello e recente quindi, si tratta di strutture sostanzialmente utili alle funzioni tipiche dell'uomo:

- comunicazione.
- affettività.
- controllo degli istinti.

Il sistema LIMBICO fa invece capo alla AMIGDALA: si tratta di quella parte del sistema nervoso essenziale alla produzione e alla propagazione controllata degli stimoli emozionali e istintivi: tale area risulta importantissima per il controllo dello stimolo sessuale e di molte altre funzioni primarie. nelle scimmie LESIONI DELLA AMIGDALA DIVENTANO POTENZIALMENTE PERICOLOSISSIME PER IL COMPORTAMENTO SOCIALE, IN PARTICOLARE le scimmie con amigdala lesa divengono sessualmente disinibite, iperfagiche e violente. Per quanto concerne l'uomo possiamo ipotizzare che in assenza di amigdala il comportamento sia simile vista la stretta connessione tra le componenti del controllo dello stimolo della FAME e del DESIDERIO SESSUALE[2].

Un aspetto importante per la comprensione del controllo nervoso della erezione sono sicuramente le EREZIONI SPONTANEE DURANTE IL SONNO: si tratta di erezioni che avvengono spontaneamente durante il risposo notturno e la cui presenza o assenza è utile a discriminare tra una disfunzione erettile di tipo PSICOGENO o di tipo FISIOLOGICO. Oggi in particolare si utilizza il cosiddetto sistema Holter: tale sistema prevede la misurazione nelle 24 ore della attività dell'organo; la registrazione avviene tramite la applicazione di due elettrodi associati ad un recettore apposito e le erezioni si registrano come picchi della recezione della pressione da parte degli elettrodi stessi. L'erezione notturna tuttavia è legata in modo molto stretto al SONNO REM; durante tale fase del sonno si hanno modificazioni di:

- respirazione.
- battito cardiaco.
- Attività erettile del pene.

Si estrinseca tramite la presenza di movimenti oculari molto rapidi a palpebre chiuse (REM è acronimo di RAPID EYE MOVEMENT).

Per quanto concerne tali fasi del sonno si parla di neuroni REM ON e REM OFF: ogni ora e mezza si presentano delle FASI REM periodiche date dalla attivazione di neuroni REM ON che si interrompono per la attivazione di fasi REM OFF; complessivamente si tratta di quello che viene definito sonno paradosso infatti il tracciato encefalico durante queste fasi appare come un TRACCIATO DA VEGLIA.

2 Si ricorda il caso di Phineas Gage, capocantiere che in seguito ad una lesione che lo lasciò vivo per miracolo ma distrusse l'amigdala mutò completamente il suo comportamento assumendo atteggiamenti socialmente disinibiti uno stile di vita completamente diverso a quello precedente l'incidente.

I SISTEMI ENCEFALICI DI CONTROLLO DELLA EREZIONE:
A livello encefalico si collocano sostanzialmente quattro centri interessanti a livello del controllo della EREZIONE: si tratta di sistemi nucleari che si collocano a livello TALAMICO e DEL TRONCO ENCEFALICO:

- CENTRI PRESENTI A LIVELLO DEL TRONCO ENCEFALICO presentano CONTROLLO NEGATIVO SULLA EREZIONE: sono due grossi centri i tipo SEROTONINERGICO che presentano AZIONE INIBITORIA RISPETTO ALLA EREZIONE, in particolare sono:
  - LOCUS CERULEUS noradrenergico.
  - NUCLEO PARAGIGANTOCELLULARE serotoninergico.

  Tali centri vengono BLOCCATI durante la FASE REM di modo da generare una EREZIONE SPONTANEA.
  Appare chiaro che un potenziamento della attività serotoninergica possa portare a disfunzione erettile: i farmaci antidepressivi più diffusi sono BLOCCANTI IL REUPTAKE DELLA SEROTONINA, di conseguenza la loro azione va a potenziare l'attività di queste sinapsi PORTANDO A VOLTE A DISFUNZIONI ERETTILI che dal punto di vista psicologico possono essere deleterie.
- CENTRI TALAMICI si occupano del CONTROLLO POSITIVO DEL FENOMENO ERETTILE: si tratta anche in questo caso di due strutture nervose distinte:
  - VPN nucleo paraventricolare: si tratta del nucleo talamico che produce OSSITOCINA, neuromodulatore con effetti molto importanti di attivazione rispetto alla erezione.
  - MPOA o medial pre optica area: si tratta di un centro ESTREMAMENTE PARTICOLARE che negli animali viene definito nucleo sessualmente dimorfico dell'area preottica. Con il termine DIMORFICO si intende sottolineare il fatto che tali nuclei si presentano differenti nel sesso maschile e nel sesso femminile: tale differenza è particolarmente visibile a livello animale, ma è particolarmente visibile (e controversa) anche nell'uomo.

Tali centri sono OVVIAMENTE in STRETTA COMUNICAZIONE CON LE STRUTTURE DELLA CORTECCIA TELENCEFALICA che consente il reciproco controllo e stimolazione.
Molto significativo a questo proposito è sicuramente il CENTRO TELENCEFALICO DI COORDINAZIONE che si colloca a livello delle aree 11 e 12 DI BRODMANN nella corteccia sovraorbiatria, in questa zona possiamo assistere alla interazione tra:

- NUCLEO MEDIALE DORSALE TALAMICO che veicola stimoli di natura fisica provenienti dall'esterno.
- FASCIO MAMMILLOTALAMICO DI VICKTAZIR attraverso il quale vengono giungono sensazioni di NECESSITÀ FISIOLOGICHE tradotte IN SENSAZIONI EMOTIVE.

In quest'area i due stimoli si incontrano andando poi a comunicare con l'area PREFRONTALE dove avviene la pianificazione del movimento essenziale a dare una risposta a questo tipo di stimoli.

PES potenziali evocati standard

Uno dei metodi maggiormente utilizzati per l'analisi della funzionalità del pene è sicuramente quello del PES tramite il quale risulta possibile valutare la funzionalità della attività del nervo PUDENDO, in particolare:

- Si stimola elettricamente il nervopudendo tramite due elettrodi ad anello, uno apre l'altro chiude il circuito.
- Viene inserito un elettrodo utile a percepire l'attività muscolare evocata nel muscolo BULBOSPONGIOSO.

Se il circuito funziona correttamente, una volta inviato lo stimolo elettrico, questo si deve portare al midollo spinale dove genera un IMPULSO DI RISPOSTA che va ad interessare anche l'attività del muscolo BULBOSPONGIOSO.
La LATENZA è l'intervallo di tempo che intercorre tra la stimolazione elettrica che viene inviata attraverso gli elettrodi e la risposta alla stimolazione, si tratta di un arco di tempo di circa 28millisecondi, tale intervallo risulta variabile da 25 a 32 millisecondi. Il fenomeno in questione si verifica ovviamente per ogni tipo di stimolazione nervosa, alterazioni di tale tempo di latenza possono essere utlili per determinare per esempio SE IL NERVO SOTTO ANALISI ABBIA SUBITO FENOMENI DI SCHIACCIAMENTO o se la SUA STRUTTURA SIA IN QUALSIASI MODO ALTERATA A LIVELLO DI CAPACITÀ DI TRASMISSIONE.
Per quanto riguarda i PES questi possono essere classificati in due categorie fondamentalmente:

- POTENZIALI SPONTANEI come quelli che si attivano costantemente nella corteccia telencefalica.
- POTENZIALI EVOCATI DA STIMOLI SPECIFICI soggetti, come sottolineato in precedenza, a fenomeni di LATENZA.

I potenziali evocati di natura SOMATOSENSITIVA sono potenziali che interessano, come nel caso del muscolo bulbospongioso, FENOMENI DI NATURA SOMATOSENSITIVA e danno una risposta quantificabile, in particolare possiamo distinguere:

- PES corticale che valuta la velocità con cui lo stimolo viene propagato fino alla CORTECCIA TELENCEFALICA, per esempio:
  - Stimolo il nervo pudendo.
  - Valuto la velocità con cui tale stimolo giunge alla corteccia telencefalica.

Ottengo un tempo di circa 30 millisecondi necessario unicamente al raggiungimento della corteccia, non ad ottenere una risposta.

- PES spinale che valuta la velocità con cui lo stimolo giunge a livello spinale, per esempio:
  - Stimolo il nervo pudendo.
  - Valuto il tempo che impiega lo stimolo a giungere al midollo spinale.

Ottengo un tempo di circa 7millisecondi.
IL RIVERBERO è un fenomeno che si osserva tipicamente nei PES corticali: si tratta di un fenomeno di dispersione del segnale legato alla presenza di moltissimi segnali vicini, tale fenomeno è fondamentale a livello encefalico per la PERCEZIONE DELLO STIMOLO NERVOSO:

- LO STIMOLO viene PERCEPITO IMMEDIATAMENTE IN SENSO INCOSCIENTE.
- IL RIVERBERO consente un RAPIDO RICONOSCIMENTO ANCHE A LIVELLO COSCIENTE DELLO STIMOLO STESSO.

AVARGING: si tratta di una tecnica che consente la valutazione del POTENZIALE REALE eliminando il FATTORE DEL RIVERBERO semplicemente eseguendo circa 300 volte la medesima stimolazione, in questo modo è possibile “normalizzare” lo stimolo elettrico ed estrpolarlo; naturlamente la valutazione si esegue tramite un numero molto alto di elettrodi, due per ogni lobo encefalico, in modo simile a quanto avviene per un elettroencefalogramma normale.
ATTENZIONE SELETTIVA: viene valutato il POSTPONMENT relativo a stimolazioni di cui una ATTESA l'altra NON ATTESA.

L'MPOA O NUCLEO SESSUALMENTE DIMORFICO:
come sottolineato si tratta di nuclei nervosi estremamente importanti per quanto concerne la regolazione della attività sessuale; IL DIMORFISMO SESSUALE per quanto concerne l'uomo è

relativo alla diversità anatomica del nucleo: i nuclei in questione, spesso detti NUCLEI INA, si collocano tra i nuclei PARAVENTRICOLARE E SOPRAOTTICO, vicino alla zona di produzione della ossitocina, questi:

- SONO NETTAMENTE PIÙ EVIDENTI NELL'UOMO.
- SONO NETTAMENTE MENO VISIBILI NELLA DONNA, presentano una dimensione di circa 1/3 rispetto a quelli degli individui di sesso maschile.
- SEMBRA SIANO altrettanto POCO VISIBILI NEGLI UOMINI OMOSESSUALI: in tal caso non si parla però di DIMORFISMO ma di ALLOMORFISMO anche se la situazione è identica di fatto a quella che si presenta tra uomo e donna.

INAH è acronimo di nuclei interstiziali dell'ipotalamo anteriore, in particolare possiamo dire che riconosciamo la presenza di QUATTRO GRANDI NUCLEI IPOTALAMICI DI QUESTO TIPO:

1. INAH 1: si colloca tra i nuclei sopraottico e polo rostrale del paraventricolare.
2. INAH 2: si colloca ventromedialmente all'INAH1.
3. INAH 3: si colloca due millimetri superiormente al nucleo paraventricolare.
4. INAH 4: si colloca sopra il polo rostrale del nucleo paraventricolare.

STIMOLAZIONE DELLE AREE NERVOSE nella EREZIONE PSICOGENA:
È possibile tramite l'esecuzione di una Positron Emission Tomography VALUTARE LE AREE DELL'ENCEFALO attivate dalla visione di immagini sessualmente esplicite, in particolare possiamo registrare:

- L'attivazione, ovviamente, dei centri visivi.
- L'attivazione del LOBO DELL'INSULA: si tratta di un centro di corticalizzazione legato al GIRO DEL CINGOLO e all'AMIGDALA e quindi al sistema LIMBICO.

Quindi nella visione di immagini sessualmente esplicite piuttosto che di qualsiasi altro tipo si registra l'ATTIVAZIONE DI AREE CORTICALI PECULIARI e soprattutto STRETTAMENTE ASSOCIATE A SISTEMI DI PERCEZIONE DELLE EMOZIONI come l'amigdala appunto.
È inoltre importante sottolineare il fatto che L'ATTIVAZIONE SI COLLOCA UNICAMENTE A LIVELLO DELL'EMISFERO DESTRO, NON DEL SINISTRO: tale area sembra essere particolarmente sensibile rispetto A STIMOLI PERCETTIVI come l'aspetto prosodico delle frasi tutti i tipi di sensazioni in generale.
la disfunzione erettile può essere dovuta a numerosissimi fattori diversi, sia fisici che psicologici, anzitutto possiamo definire la DISFUNZIONE ERETTILE come una patologia prolungata nel tempo per cui l'individuo non sia in grado di avere o mantenere una erezione in modo sufficiente a poter avere un rapporto sessuale; per quanto concerne la terapia farmacologica è importante sottolineare il fatto che durante l'atto sessuale la pressione saguifera sistemica sale e di conseguenza la prescrizione di dati farmaci è vincolata alla presenza o meno di problemi vascolari.
Ricordiamo infine per quanto concerne la regolazione della attività sessuale da parte del sistema nervoso centrale che la sensazione dell'orgasmo altro non è se non una particolare percezione di stimoli contrattili dei muscoli delle aree genitali, sia per il maschio che per la femmina:

- EIACULAZIONE: si tratta della contrazione delle strutture muscolari che portano attraverso le vie spermatiche lo sperma all'esterno; possiamo dire che viene ad attivarsi un sistema nervoso che coinvolte tutti i segmenti DA T5 AL TERMINE DELLA COLONNA VERTEBRALE e che lo stimolo da essi inviato sia alle fibre nervose che all'encefalo provoca la sensazione dell'ORGASMO.
- ORGASMO FEMMINILE: si tratta di uno stimolo contrattile che coinvolge UTERO, VAGINA e PAVIMENTO PELVICO e si attua, ovviamente, attraverso il NUCLEO DI ONUF e il NERVO PELVICO; analogamente al maschio anche nella femmina è la

percezione di tale contrazione a generare la sensazione di piacere.[3]

L'EREZIONE NEL PARAPLEGICO

Analogamente a quanto avviene nel sistema del controllo MITTORIO nel paraplegico, possiamo distinguere, essendo il sistema di innervazione estremamente simile, alcuni casi come:
SEZIONE TORACICA con paraplegia alla quale conseguono:
- shock spinale e conseguente annullamento di tutti i riflessi.
- dopo un mese i fenomeni di plasticità neuronale da neurodegenerazione valleriana, portano al riprestino di strutture nervose e all'instaurarsi di RIFLESSI AUTOMATICI e AUTONOMI, INFATTI:
  - la sezione blocca le vie ascendente e discendente e di conseguenza blocca qualsiasi sensazione fisica cosciente che non consente l'attivazione degli stimoli.
  - la sezione consente PERÒ LA PERCEZIONE SENSIBILE DELLO STIMOLO FISICO DA PARTE DEL MIDOLLO SPINALE, vengono ad attivarsi i mielomeri lombosacrali che portano alla attivazione di un arco RIFLESSO che consente l'erezione.

Non è in alcun modo possibile una erezione di natura erogena, permane unicamente una EREZIONE di natura RIFLESSA.
SEZIONE LOMBOSACRALE:
in questo caso l'unico sistema di controllo è relativo alla VIA SIMPATICA che porta a:
- assenza della erezione riflessa.
- presenza della erezione erogena.

Tale fatto è dato dal fatto che anche se il sistema del nervo PUDENDO degenera, il sistema è affidato alla attivazione di un altro PSEUDORIFLESSO che interessa i neuroni che si collocano nella regione peniena e che non sono deceduti ovviamente.

LA CHEMOTASSI:
Si tratta di quel meccanismo per cui lo spermatozoo viene attratto da molecole chimiche che vengono secrete dal CUMULO OOFORO che sappiamo accompagna l'ovulo stesso; in particolare possiamo ricordare, per quanto concerne la sopravvivenza degli spermatozoi all'ambiente vaginale femminile che:

- in vagina, in seguito al rapporto sessuale e alla eiaculazione, si collocano all'incirca 10 milioni di spermatozoi.
- tali spermatozoi sono attratti dal tappo di muco che si colloca a livello della cervice uterina e cominciano a risalire verso il collo dell'utero: in particolare verso l'apice del canale vaginale arrivano circa 7milioni di spermatozoi.
  Gli spermatozoi che non risalgono le vie genitali femminili permangono a livello vaginale nel gubernaculum seminis: si tratta di pieghe della mucosa vaginale nelle quali gli spermatozoi possono sopravvivere per qualche giorno.
- giungono in numero di 1 milione a livello della cervice uterina.
- sono all'incirca centomila circa a livello del corpo dell'utero.
- diecimila a livello dell'inizio della tuba.
- diminuiscono percorrendo la tuba uterina.
- divengono circa un centinaio a livello della regione ampollare della tuba dove avviene la fecondazione.
- solo uno può giungere a fecondare l'ovulo.

MA IL FULCRO DI TUTTI QUESTI MOVIMENTI È LEGATO AL FATTO CHE LO

3 la funzione dell'orgasmo femminile è un tema tuttora molto discusso nella comunità scientificca: sappiamo che l'orgasmo non è associato in senso stretto alla riproduzione, tuttavia è importante sottolineare il fatto che la liberazione di OSSITOCINA legata all'orgasmo stesso porti ad un incremento della affettività e di conseguenza ad un incremento della stabilità della coppia-famiglia.

SPERMATOZOO È ATTRATTO DALLA CHEMOSECREZIONE DEL CUMULO OOFORO.
Con l'incontro delle due componenti spermatica e ovulata si ha la FECONDAZIONE: si tratta del momento in cui la testa dello spermatozoo penetra la parete dell'ovulo; a seguito di tale processo si avrà la unificazione dei due patrimoni genetici a formare lo ZIGOTE MATURO.
Per quanto concerne l'attività sessuale, sappiamo che questa è in buona parte sotto il controllo del sistema nervoso e di conseguenza lo sviluppo del cervello può giocare, a riguardo, un ruolo importante; in particolare possiamo riassumere le fasi di sviluppo del cervello in questo modo:

1. PERIODO EMBRIONALE GIORNI da 1 a 60: in questo periodo il cervello maschile e femminile sono identici, non ci sono differenze legate alla presenza di ormoni specifici.
2. PERIODO FETALE GIORNI da 60 a TERMINE GRAVIDANZA: dal centesimo giorno in poi il cervello fetale comincia a divenire SENSIBILE ALLA DIFFERENZA TRA ESTROGENI E PROGESTERONE E TESTOSTERONE e inizia ad assumere di conseguenza caratteri specifici.

È a questo punto importante sottolineare il fatto che GLI ORMONI SESSUALI, lipofili, ENTRANO IN CONTATTO CON LA COMPONENTE ENCEFALICA TRAMITE i 5 PUNTI DEL COMPLESSO ENCEFALICO PRIVI DI BARRIERA EMATOENCEFALICA.
In linea generale possiamo dire che intorno al quarto mese il corpo del maschio SI MASCOLINIZZA e comincia ad assumere i caratteri tipici dell'individuo di sesso maschile.

FISIOLOGIA VASCOLARE DELL'EREZIONE:

possiamo dire che complessivamente l'erezione è un evento vascolare molto complesso che interessa sia il distretto venoso che il distretto arterioso, in particolare possiamo dire che il pene risulta organizzato come un complesso di corpi cavernosi con capacità estensibili notevoli:

- TRE grosse cavità disposte due superiormente e una inferiormente (quest'ultima ospitante l'uretra).
- ciascuna cavità è percorsa da numerose TRABECOLE costituite in gran parte da TESSUTO MUSCOLARE LISCIO.
- le cavità sono in contatto e rivestite di TONACA ALBUGINEA: si tratta di un tessuto ESTENSIBILE ed ELASTICO.

nel complesso, come sottolineato a proposito della regolazione nervosa della erezione, IL SISTEMA È REGOLATO DALLA CONTRAZIONE O MENO DELLE MIOCELLULE CONTRATTILI DEI CORPI CAVERNOSI che:

- rilassate portano alla TUMESCENZA DELL'ORGANO.
- contratte portano alla DETUMESCENZA DELL'ORGANO.

il rilassamento di tali componenti porta a notevoli variazioni della pressione intravascolare dei corpi cavernosi:

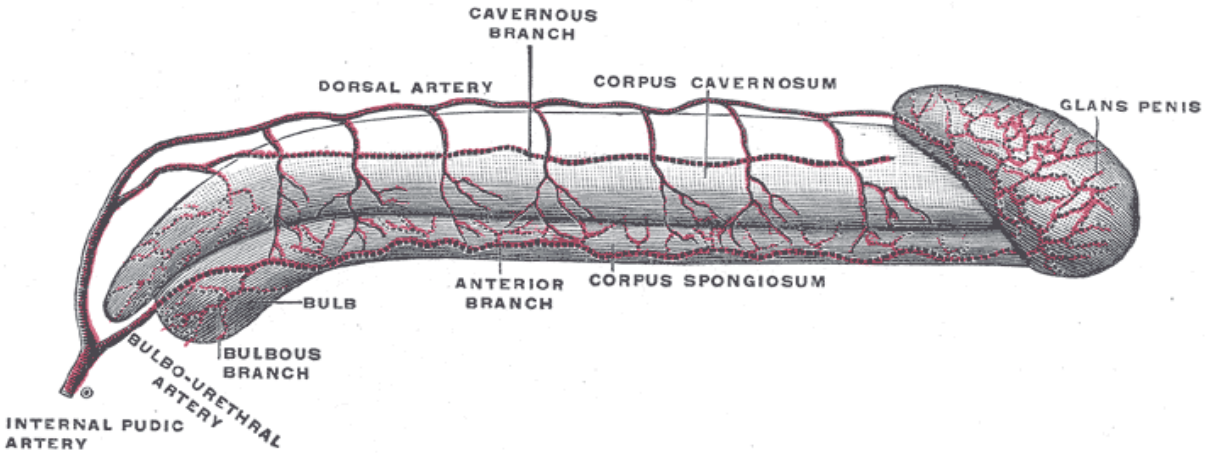
- CORPI CAVERNOSI CONTRATTI: il flusso sanguifero arterioso non può penetrare liberamente all'interno dei corpi cavernosi stessi, di conseguenza la pressione vascolare risulta minore rispetto a quella ARTERIOSA SISTEMICA.
- CORPI CAVERNOSI DILATATI: possiamo dire che con la dilatazione dei corpi cavernosi il flusso di sangue aumenta e:
  - i corpi cavernosi si ampliano.
  - incrementa la pressione portandosi ai livelli di quella arteriosa.
  - la tonaca albuginea incrementa la sua DISTENSIONE e fino al suo massimo livello.
  - a questo punto la CONTRAZIONE DEI MUSCOLI ISCHIOCAVERNOSO e BULBOSPONGIOSO PORTANDO AD UN INCREMENTO DELLA PRESSIONE PUÒ INCREMENTARE LA RIGIDITÀ DELL'ORGANO.

I corpi cavernosi del pene in stato non tumefatto:

ovviamente fenomeni di incremento della pressione nel momento in cui la tonaca albuginea non sia alla sua massima estensione portano ad una difficoltà erettile.
ORGANIZZAZIONE DEL SISTEMA VASCOLARE DEL PENE:
il pene riceve le sue affluenze sanguifere arteriose a partire dalla arteria PUDENDA INTERNA, branca finale della arteria ILIACA INTERNA; nel suo decorso verso il pene l'arteria pudenda interna diviene arteria PENIENA COMUNE che a sua volta si divide in tre rami:

1. bulbo uretrale.
2. Cavernosa.
3. Dosale del pene.

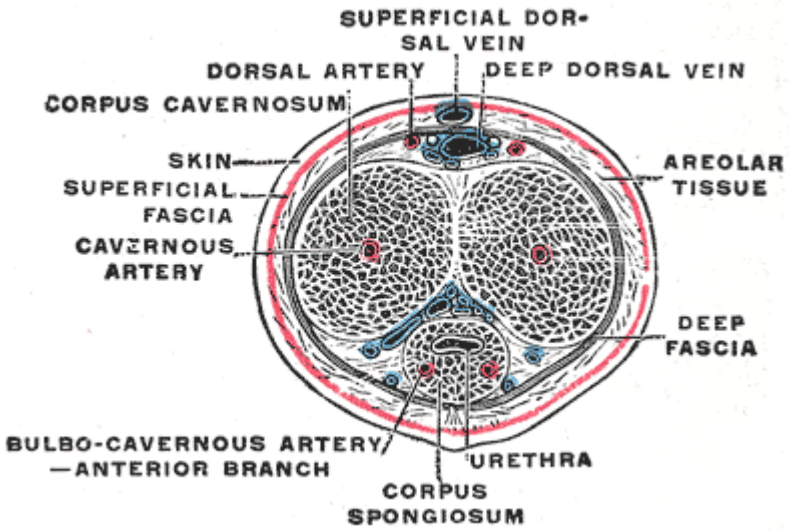
La arteria CAVERNOSA è la principale responsabile della irrorazione dei corpi cavernosi che si divide a sua volta nelle ARTERIE ELICINE.
Arterie elicine e cavernosa sono soggette alla azione regolativa da parte di diverse sinapsi correlate alla funzionalità erettile del pene.



LE STRUTTURE VENOSE che si collocano a valle delle strutture dei corpi cavernosi SONO

INVECE ASSOCIATE AD UN FENOMENO DI TIPO CORPOROVENO OCCLUSIVO: l'espansione dei corpi cavernosi durante l'erezione rende possibile la compressione dei vasi venosi a valle INIBENDO IL DEFLUSSO SANGUIFERO e quindi GARANTENDO IL MANTENIMENTO DELLA EREZIONE.
LO SCARICO VENOSO è un processo che deve essere controllato in modo preciso il più possibile, se eccessivo porta a EREZIONI PARZIALI tanto che si parla di FUGA VENOSA PATOLOGICA: si tratta di uno scarico repentino venoso con apertura delle vene a valle; il sangue a partire dai corpi cavernosi:

- normalmente presenta una velocità di deflusso di 7-12ml/min.
- In caso di scarico assume una velocità superiore a 13ml/min; se questo avviene durante il rapporto sessuale si parla appunto di FUGA VENOSA PATOLOGICA.



LE FASI DELLA EREZIONE possiamo distinguere alcune fasi vascolari della erezione, in particolare:

- FASE 0: detumescenza, durante questo stadio
  - le arterie elicine e cavernose risultano poco ricche di sangue.
  - i corpi cavernosi risultano contratti e poveri di sangue, la vascolarizzazione è quella necessaria alla sopravvivenza delle cellule peniene.
  - le venule ricevono pochi millilitri di sangue al minuto e di conseguenza non si presenta particolarmente dilatate.

  Tale fase è indotta e garantita per quanto concerne la contrazione TONICA della muscolatura dalla innervazione ORTOSIMPATICA ADRENERGICA.
  durante questa fase.
  - la pressione arteriosa è simile alla pressione venosa sistemica, 5-7mmHg.
  - la pressione parziale di ossigeno risulta abbastanza bassa, ai livelli della pressione di ossigeno venosa.
- FASE 1: latente o di riempimento, possiamo dire che in questa fase:
  - arterie elicine e cavernose si dilatano incrementando il FLUSSO SANGUIFERO AI CORPI CAVERNOSI.
  - i corpi cavernosi cominciano A RIEMPIRSI, MA ANCORA NON SI DILATANO.

  Ricordiamo che in questa fase;

  - è indotta dalla secrezione di OSSIDO NITRICO principalmente e, sembra, da altri neuromediatori del sistema NANC come il VIP CHE AGISCONO SULLE ARTERIE provocando la loro DILATAZIONE.
  - la pressione risulta ancora piuttosto BASSA, a livello venoso.
  - la pressione pariziale di ossigeno si porta a livelli simili a quella ARTERIOSA, 90-100mmHg.
- FASE 2: tumescenza, possiamo dire che complessivamente durante questa fase l'ORGANO SI DILATA CONSIDEREVOLMENTE in particolare:
  - INCREMENTA IL VOLUME DEI CORPI CAVERNOSI e SI DILATA LA MUSCOLATURA LISCIA TRABECOLARE grazie alla azione:
    - di fattori dilatatori presenti a livello del sangue stesso.
    - di fattori che vengono a liberarsi in RISPOSTA ALL'INCREMENTO DELLO SHEAR STRESS causato dall'afflusso di sangue ai corpi cavernosi stessi; sicuramente predomina l'OSSIDO NITRICO.
  - VIENE A DIMINUIRE IL DEFLUSSO VENOSO: la dilatazione dei corpi cavernosi porta rapidamente ad una CONTRAZIONE DA PRESSIONE DELLE VENULE A VALLE che porta ad un DECREMENTO DEL DEFLUSSO DEL SANGUE che incrementa ancora di più la pressione interna al corpo cavernoso.

  durante questa fase:
  - La pressione è simile a quella arteriosa, sui 100mmHg.
  - la pressione di ossigeno anche si mantiene a livelli elevati, paragonabili a quelli arteriosi di circa 90-100mmHg.
- FASE 3: piena erezione, possiamo dire che complessivamente questa fase:
  - si verifica nel momento in cui il sistema corporoveno-occlusivo si sia instaurato.
  - È caratterizzata dalla presenza di un flusso netto CONTINUO dato dal continuo scarico venoso e ricarico arterioso: tale sistema è fondamentale, ovviamente, ad evitare fenomeni di COAGULAZIONE.

  Durante tale fase possiamo dire che:
  - la pressione intracavernosa si stabilizza a livelli paragonabili con quelli della pressione arteriosa.
  - Possiamo riscontrare due momenti:
    - DIASTOLE CARDIACA durante la quale la pressione cala lievemente.
    - SISTOLE CARDIACA durante la quale la pressione invece incrementa lievemente.
- FASE 4: erezione rigida; possiamo dire che:
  - durante questa fase la pressione intracavenosa incrementa oltre i livelli di pressione arteriosi.
  - Durante la fase precedente la TONACA ALBUGINEA ha raggiunto la sua massima espandibilità, l'incremento di pressione è dato dalla CONTRAZIONE DEI MUSCOLI BULBOSPONGIOSO ED ISCHIOCAVERNOSO dovuta a:
    - riflesso.
    - Stimolazione della cute del glande o del pene.

  Possiamo dire che in questa fase, essendo essa di durata molto breve, risulta molto difficile la valutazione dei livelli di pressione di ossigeno.
- FASE 5: detumescenza; durante questa fase possiamo dire che:
  - il diametro delle arteriole cala portando ad un CALO DEL FLUSSO DI SANGUE.
  - Diminuisce il volume dei CORPI CAVERNOSI e di conseguenza LA

COMPRESSIONE SULLE STRUTTURE VENOSE.

- Le venule INCREMENTANO IL LORO VOLUME e DRENANO IL SANGUE DAI CORPI CAVERNOSI.

I parametri pressori e di pressione parziale si ossigeno si abbassano raggiungendo quelli della FASE 0.

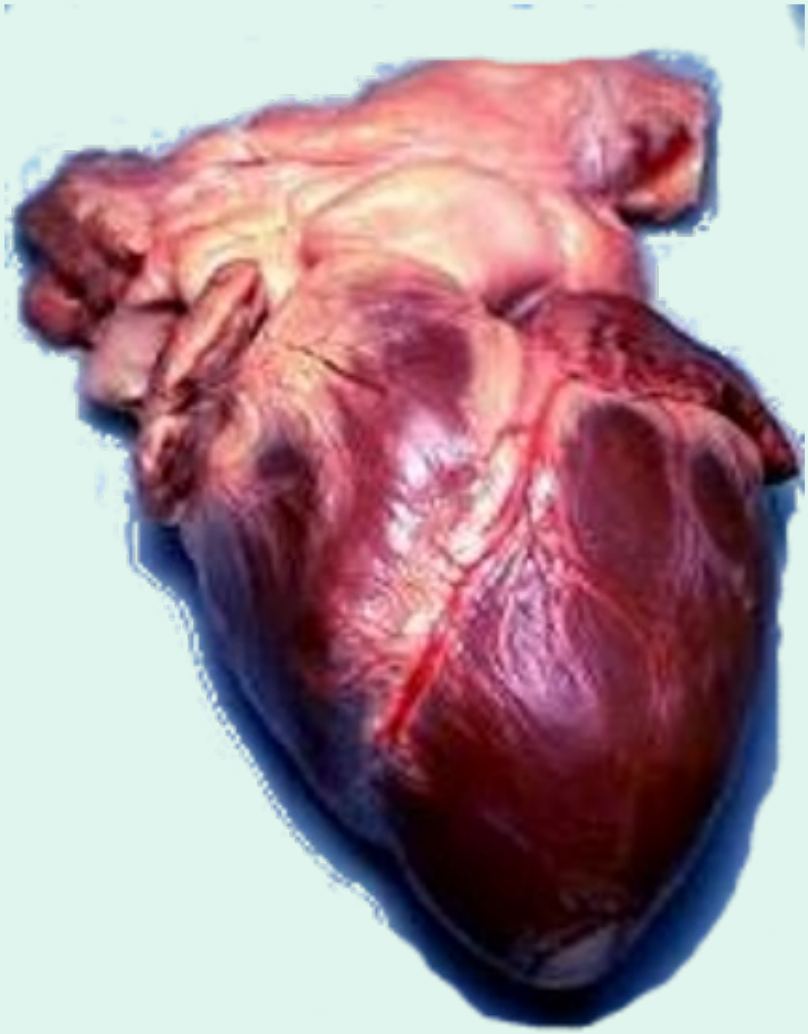
possiamo dire che si individuano tre fattori fondamentali per quanto concerne la RIGIDITÀ del PENE DURANTE LA EREZIONE, in particolare:

1. elevati valori di pressione intracavernosa il cui valore è correlato in maniera ESPONENZIALE con la rigidità del pene.
2. Il rapporto tra LUNGHEZZA e DIAMETRO del pene stesso, estremamente variabile.
3. Una elevata espandibilità del tessuto: ESPANDENDOSI IL TESSUTO RAGGIUNGE PRIMA IL SUO LIVELLO DI MASSIMO VOLUME a regime di pressione più basso, di conseguenza all'aumento della pressione intracavernosa acquisisce maggiore rigidità.

Infine ricordiamo che le erezioni notturne non durano mai molto tempo, 10-12 minuti, e che sono utili in quanto portano ossigeno alle strutture del pene; mai una erezione deve essere superiore alle 4 ore, può divenire pericolosa e anche lesiva per tutto il sistema vascolare del pene che, come si può immaginare, è estremamente delicato. Nel caso si verifichino fenomeni di questo tipo SI PARLA DI PRIATISMO.

3

fisiologia dell'apparato cardiocircolatorio



NOTA INTRODUTTIVA

Giusto per evitare che chiunque utilizzi questi miei appunti abbia problemi di comprensione rispetto la metodo che ho utilizzato:

- IL TESTO NORMALE è di fatto il contenuto della lezione vera e propria (o almeno spero).
- I RIQUADRI CON SFONDO AZZURRO contengono divagazioni del professore che, ritenendo interessanti, ho scritto e sistemato in questo modo, non sono fondamentali per la comprensione dell'argomento, ma possono essere utili credo.
- I RIQUADRI DI COLORI DIVERSI DALL'AZZURRO sono aggiunte mie personali che o per interesse o per curiosità ho tratto da fonti attendibili (generalmente wikipedia in inglese...il che abbassa un po'l'attendibilità viste le mie capacità di comprensione dell'inglese...).

Per quanto riguarda i contenuti ho diviso il contenuto delle lezioni in CAPITOLI in modo molto arbitrario, quindi non seguono linearmente le spiegazioni del professore.

Se avete consigli / idee / qualsiasi altra cosa su come migliorare il lavoro o renderlo più comprensibile scrivetemi senza problemi a
pperin@alice.it

resta sempre valido l'invito:
SE HO SCRITTO CAZZATE MANDATEMI UNA MAIL CHE CORREGGO :)
buono studio

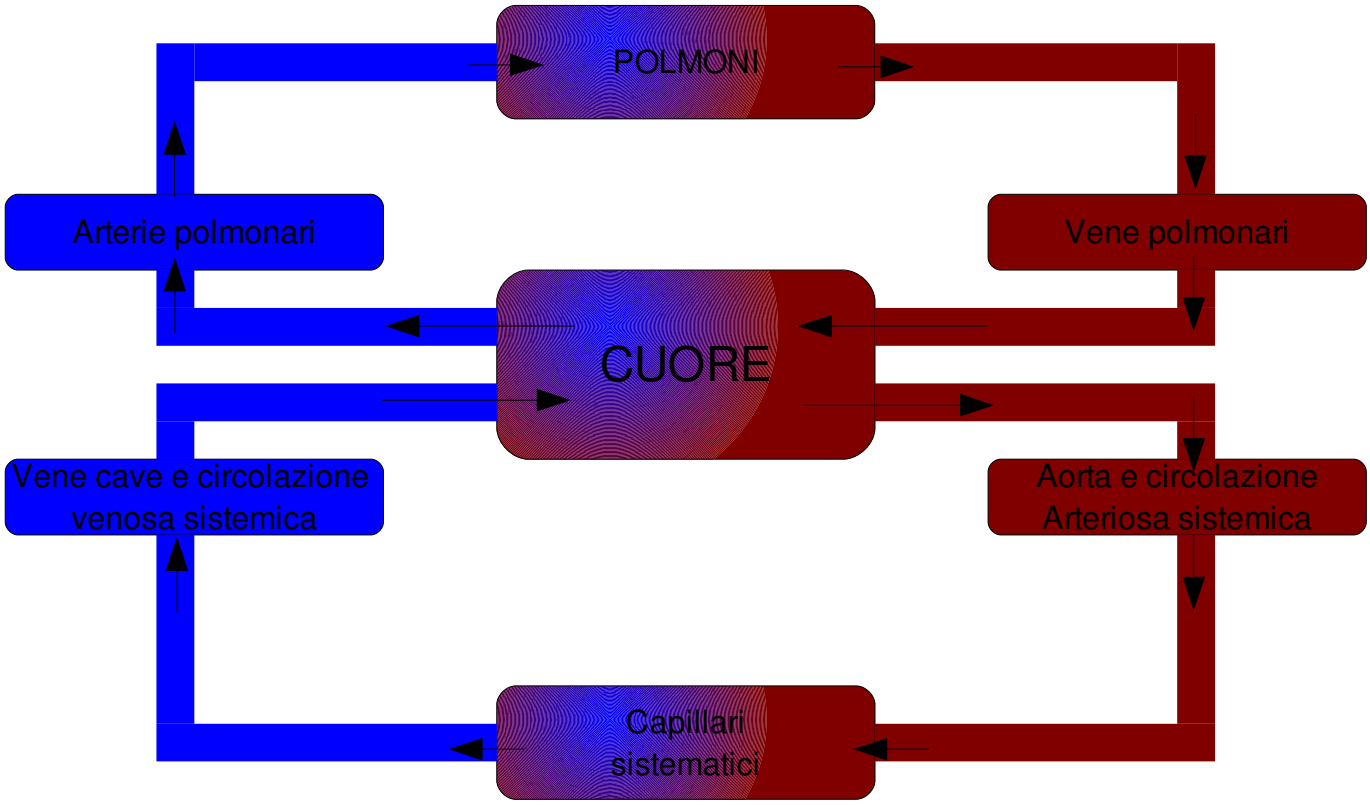
Giordano

APPARATO CARDIOVASCOLARE

L'apparato cardiovascolare è formato da:

- UNA POMPA, il cuore, con funzione PROPULSIVA, non aspirante in quanto tale funzione è garantita dalla pressione NEGATIVA che caratterizza le strutture che si collocano nel mediastino.
- TUBI E TUBULI: si tratta ovviamente dei VASI che compongono il sistema vascolare cioè arterie, capillari e vene.

Nel complesso queste strutture costituiscono un sistema CHIUSO CON SCORRIMENTO DEL SANGUE A DIREZIONE OBBLIGATORIA.
EVOLUTIVAMENTE PARLANDO la nostra circolazione è doppia e completa e chiusa: si tratta infatti di una circolazione composta di due circoli distinti, polmonare e sistemico, e nella quale il sangue venoso e il sangue arterioso sono SEPARATI TRA LORO[1].



LA FUNZIONE DEL SANGUE:
il sangue presenta, essendo di fatto un fluido corporeo praticamente obiquitario, un discreto numero di funzioni, in particolare deve:

1. assicurare l'apporto di:
    1. OSSIGENO.

1 Per quanto concerne la regolazione della circolazione sanguifera negli animali possiamo dire che PIÙ PICCOLO È L'ANIMALE PIÙ LA SUPERFICIE INCIDE rispetto al VOLUME: ad un animale di piccole dimensioni coincide una frequenza cardiaca decisamente elevata in quanto la termodispersione deve essere il più rapida possibile e si deve provvedere alla irrorazione della maggiore superficie possibile.

    2. SOSTANZE NUTRITIVE.
    3. PRINCIPI ATTIVI.

    Funge inoltre come una via di comunicazione per molecole ORMONALI.
2. prelevare i PRODOTTI DI SCARTO DEI PROCEDIMENTI CELLULARI: tali molecole devono essere poi convogliate a POLMONI e RENE che si occupano della eliminazione delle componenti chimiche nocive.
3. CONTROLLO DELLA TEMPERATURA:
    1. tramite l'irraggiamento legato alla circolazione superficiale cutanea.
    2. tramite l'incremento della contrazione muscolare e della compressione delle arteriole che, inibendo il flusso sanguifero alla periferia, porta ad un CALO DELLA DISPERSIONE.

È infine importante sottolineare il fatto che è la perdita di energia del flusso che FA SCORRERE IL SANGUE: CON LA FRIZIONE RISPETTO ALLE PARETI DEI VASI, IL SANGUE PERDE ENERGIA che viene dispersa in forma di CALORE.

Complessivamente possiamo dire che sono tre le forze che consentono al sangue di muoversi all'interno dell'apparato cardiocircolatorio:

1. VIS A LATERE cioè la spinta esercitata lateralmente dalle strutture muscolari delle arteriole e dalle strutture muscolari scheletriche nelle venule per esempio.
2. VIS A TERGO cioè la forza che spinge alle spalle il sangue e che è legata si alla forza muscolare delle arteriole, ma SOPRATTUTTO ALLA DIFFERENZA DI ENERGIA TRA IL SANGUE CHE STA A MONTE E QUELLO CHE STA A VALLE.
3. VIA A FRONTE cioè la forza esercitata anteriormente per esempio dalla azione di RISUCCHIO che le pressioni respiratorie esercitano[2].

Con questi termini si indicano in ogni caso delle forze che hanno una data direzione, per quanto riguarda il sangue le cause principali sono quelle sopra descritte.

Il cuore, la pompa premente che consente tutto questo, nell'embrione si presenta come un tubo, ma nel corso dello sviluppo e della vita fetale si vengono a formare delle strutture diverse CORRISPONDENTI A FUNZIONALITÀ, ovviamente, DIVERSE:

- VENTRICOLO SINISTRO: deve pompare sangue nella circolazione arteriosa sistemica di conseguenza deve vincere una RESISTENZA CONSISTENTE.
- VENTRICOLO DESTRO: deve pompare sangue a livello della PICCOLA CIRCOLAZIONE che presenta, fisiologicamente, una pressione decisamente più bassa e per questo risulta meno trofico dovendo vincere una RESISTENZA INFERIORE.

Come noto il polmone è l'unico organo DISPOSTO IN SERIE CON LA CIRCOLAZIONE SISTEMICA, tutti gli altri si collocano in parallelo, questo ha delle conseguenze significative tanto che il circolo polmonare viene ritenuto un CIRCOLO A SE STANTE; si tratta di un circolo CORTO e di conseguenza presenta una BASSA RESISTENZA, tanto che:

- NEL GRANDE CIRCOLO sappiamo sono presenti sia scambi gassosi che scambi liquidi con le strutture tissutali circostanti infatti la pressione idraulica è di 32mmHg contro i 28mmHg della pressione oncotica.
- i capillari polmonari presentano una PRESSIONE DI 8mmHg, un quarto di quella sistemica, di conseguenza NON SONO PRESENTI NEL CIRCOLO POLMONARE SCAMBI

2 Ricordiamo che anche a riposo la pressione intrapleurica è di -5mmHg.

LIQUIDI ma SOLO GASSOSI.

Tale differenza fisiologica è legata, ovviamente, alla struttura anatomica che si associa al circolo polmonare, molto più corto di quello sistemico.

LA DESATURAZIONE DEL SANGUE:

come noto il sistema vascolare è essenziale a garantire il fabbisogno di ossigeno a livello tissutale, in particolare possiamo CONFRONTALE LA GITTATA CARDIACA E IL CONSUMO DI OSSIGENO del nostro corpo: mentre la gittata cardiaca può aumentare fino a 6 volte, anche se solo per un tempo limitatissimo, il consumo di ossigeno può aumentare, durante l'attività, di 12 volte, in particolare per quanto concerne il fabbisogno muscolare; complessivamente possiamo dire che:

- il muscolo a riposo consuma circa il 40% dell'ossigeno prelevato totalmente dal sangue.
- la cute si ne consuma solo il 5%[3].

LEGGE DI EQUIVALENZA DELLE ATTIVITÀ DI EFFLUSSO DEI VENTRICOLI:

Nei due circoli ARTERIOSO AORTICO e ARTERIOSO POLMONARE, le due gittate DEVONO ESSERE IDENTICHE onde garantire il corretto funzionamento del sistema vascolare stesso: nel momento in cui tale legge sia sovvertita, ad OGNI BATTITO SI ACCUMULA DEL SANGUE A LIVELLO POLMONARE con conseguente STASI DI SCARICO ed eventuale EDEMA POLMONARE. I due fenomeni possono divenire estremamente pericolosi se si pensa che per un solo 1cc a battito di differenza, moltiplicato per 70 battiti al minuto, in un minuto si accumulano 70cc nel circolo polmonare.

3 Anche tante altre componenti del nostro corpo richiedono quantità limitate di ossigeno: rene, cervello e cuore assorbono unicamente il 10%; ricordiamo che IL RENE PRESENTA LO STESSO APPORTO DI OSSIGENO DEL CERVELLO, CHE PESA 4 VOLTE DI PIÙ e del CUORE CHE PESA DUE VOLTE TANTO: questo è legato principalmente la fatto che

- IL RENE deve ULTRAFILTRARE CONTINUAMENTE.
- il CUORE SI CONTRAE SEMPRE E COMUNQUE, a prescindere dallo stato di riposo o di veglia.

CENNI ORGANOGENTICI:

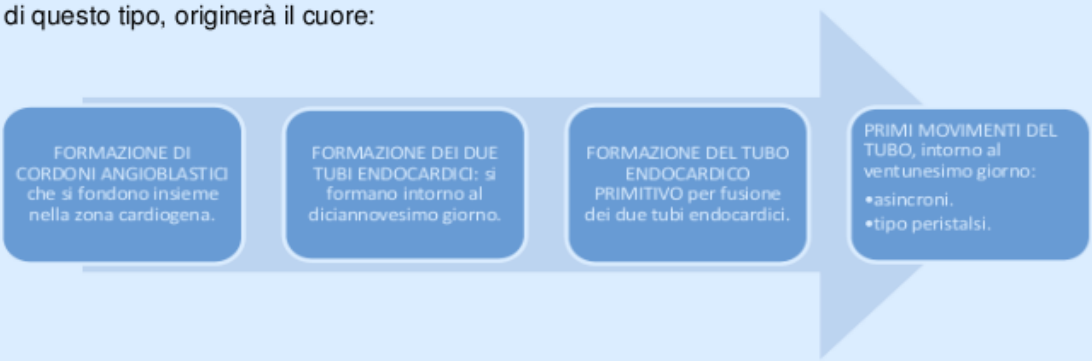
Nel periodo EMBRIONALE:
L'apparato circolatorio embrionale si sviluppa intorno alla TERZA -QUARTA settimana grazie alla partecipazione di strutture quali:

- SPLANCNOPLEURA.
- PEDUNCOLO D'ATTACCO.
- CORION E VILLI CORIALI.
- ALLANTOIDE.

Il complesso delle strutture dell'apparato vascolare si sviluppa, riassumendo, in questo modo:

- Isole di wolf: si tratta di zone a bottone caratterizzate dalla presenza dei primi ANGIOBLASTI.
- Tali isole subiscono un fenomeno di CAVITAZIONE che porta alla formazione di sistemi simili a VASI SANGUIFERI.
- Le cellule di tali cordoni andranno quindi a formare due citotipi distinti con funzioni diverse:
  - ENDOTELIALE che manterranno nella vita adulta.
  - EMOPOIETICA che verrà invece persa con il tempo.

Con lo sviluppo del sistema vascolare si sviluppa anche la zona CARDIOGENA dalla quale, secondo uno schema di questo tipo, originerà il cuore:



Nello stadio FETALE:
In seguito alla formazione del TUBO ENDOCARDICO possiamo dire che il sistema si sviluppa in questo modo:

- MIOCARDIO PRIMORDIALE: un tubo muscolare discretamente sviluppato che darà origine al miocardio vero e proprio.
- STRATO GELATINOSO: formato dalla cosiddetta GELATINA CARDIACA.
- STRATO ENDOTELIALE: che formerà l'endocardio vero e proprio.

Il PERICARDIO origina dalla migrazione di strutture mesenchimali circostanti.
Ricordiamo infine la formazione della U bulboventricolare la cui formazione è alla base della disposizione postnatale del cuore.
IL BAMBINO nella pancia della mamma percepisce il battito cardiaco della madre ma anche tutti i movimenti intestinali e digestivi: l'ambiente è di conseguenza estremamente RITMICO, soprattutto per quanto concerne il cuore della madre. La frequenza cardiaca del FETO è doppia rispetto a quella della madre, di conseguenza misurando la frequenza cardiaca della madre tramite il polso è possibile identificare senza problemi quale sia il battito cardiaco materno e quale quello fetale.

IL SISTEMA VASCOLARE:
si tratta del sistema dei vasi presenti nel nostro organismo, in particolare possiamo ricordare che:

- NUMERICAMENTE:
  - miliardi sono i capillari presenti nel nostro organismo.
  - IL NUMERO DELLE VENULE È DOPPIO RISPETTO A QUELLO DELLE ARTERIOLE: un milione contro due milioni.
- DIAMETRO MEDIO:
  - di una arteriola = 3mm.

  - Dei capillari = 8 micron.
  - Delle vene = 6mm.

  Anche a livello di diametro, quindi, le venule presentano una capacità decisamente maggiore.
- SEZIONE TOTALE relativa alla arteria mesenterica del cane e alle sue diramazioni:
  - arteriole = **0,07 mq**.
  - venule = **0,28 mq**.

  Anche in questo caso a livello di volume prevale decisamente il sistema venoso, tuttavia è importante sottolineare il fatto che I CAPILLARI PRESENTANO UNA SEZIONE TOTALE ENORME, **23,78mq**, possiamo dire insomma che IL CIRCOLO CAPILLARE CORRISPONDE IN SEZIONE A 350 VOLTE IL CIRCOLO ARTERIOSO CUI FA, ovviamente, CAPO.
- VELOCITÀ relativa alla arteria mesenterica del cane e alle sue diramazioni:
  - in una ARTERIA 16,80 cm/s.
  - In un CAPILLARE 0,05 cm/s.

  LA VELOCITÀ DIMINUISCE DI 350 VOLTE, in modo quindi DIRETTAMENTE PROPORZIONALE AL DIAMETRO.
  rispetto alle vene possiamo dire che la LA SEZIONE AUMENTA DI QUATTRO VOLTE, di conseguenza la VELOCITÀ SI RIDUCE A UN QUARTO, da 16 a 4 cm/s.
  Tale fattore è razionalizzato dalla equazione del FLUSSO:

$$Q° = \text{sezione} * \text{velocità} = A * v = \text{Konst}$$

  Dove ovviamente deve essere presa in considerazione la SEZIONE TOTALE delle strutture vasali prese in considerazione: appare quindi chiaro che maggiore è la sezione complessiva della categoria di vasi, minore è la velocità del sangue al loro interno.
- CADUTA DI PRESSIONE, si tratta di un aspetto fondamentale a garantire i fenomeni di perfusione; i dati sono relativi alla arteria mesenterica del cane e alle sue diramazioni:
  - ARTERIE: il sangue scorre ad elevate velocità e la frizione arteriosa è elevata, si parla di pressioni che si aggirano intorno ai 90mmHg.
  - TRA ARTERIE E CAPILLARI assistiamo ad un calo considerevole di ben 58mmHg.
  - VENE il sangue scorre a pressioni decisamente basse, questo è dovuto al fatto che IL SANGUE DEVE ANDARE A SCORRERE NELLE DIVERSE COMPONENTI VASALI VIA VIA PIÙ STRETTE allontanandosi dal cuore e per questo la pressione cala. Il calo rispetto al microcircolo è di circa 5-6mmHg nella vena mesenterica.

  In ogni caso la perdita di pressione più considerevole si registra, ovviamente, con il passaggio del sangue attraverso il circolo CAPILLARE.

TOTAL CROSS SECTIONAL AREA:

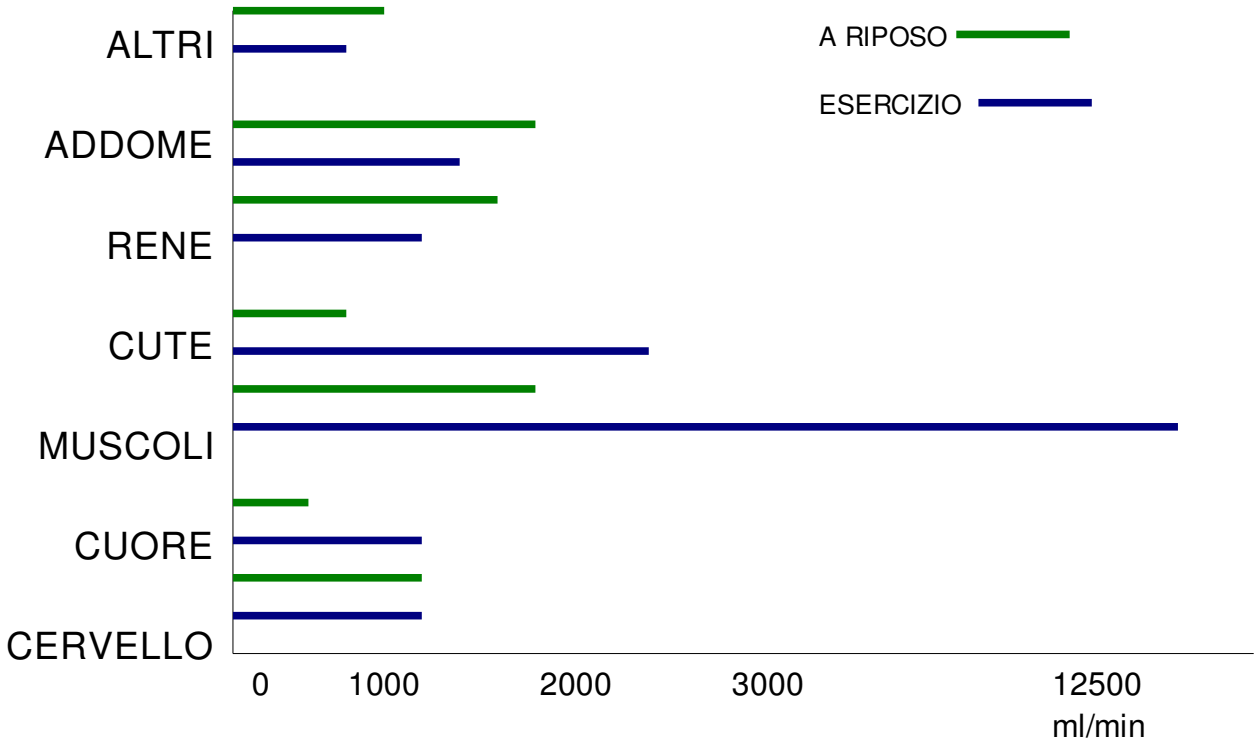
Come descritto in precedenza c'è un rapporto inverso tra area di un sistema di vasi e velocità del flusso sanguifero al loro interno: se aumenta l'area di sezione totale, il flusso diminuisce in modo molto deciso di velocità, anche se le singole arteriole sono più piccole rispetto a quelle che si collocano a monte, la valutazione della velocità va fatta, infatti, sulla superficie totale di un sistema di vasi:

- AORTA presenta:
  - 50cm/s di media.
    - Il flusso arriva fino a 100cm/s in attività fisica strenua.
  - L'area di sezione aortica è di 2,5cm quadrati.
- CAPILLARI: con lo sviluppo del sistema vascolare l'area di sezione totale incrementa fino a portarsi a 2500cm quadrati NEI CAPILLARI.

di conseguenza essendo il diametro totale di 2500cm quadrati e quello della aorta 2,5cm quadrati, LA VELOCITÀ SI RIDUCE AD UN MILLESIMO: a circa 0,4-0,5mm/sec.
Un capillare di media presenta una lunghezza di 0,3-1mm, quindi il sangue permane in essi per circa un secondo, capiamo quindi come il controllo della velocità dei globuli rossi nel sangue sia essenziale per diversi fattori:

- La relazione tra globulo rosso e ossigeno richiede 0,2s di tempo, il fattore di sicurezza è di ben 5 volte, e mai in nessun caso il tempo di percorrenza cala sotto gli 0,2s, arriva al minimo a 0,3s. In questo modo la OSSIGENAZIONE è in ogni caso garantita.
- allo stesso modo per uscire dai capillari le sostanze nutritizie hanno un secondo di tempo così come le sostanze che devono essere riversate nel plasma dall'INTERSTIZIO.

Tutto questo ovviamente è regolato dalla legge del flusso di Leonardo precedentemente riportata.
AUMENTO DELLA GITTATA CARDIACA e CONSEGUENZE SUI CIRCOLI PERIFERICI:
Come noto, i circoli cerebrale e renale PERMANGONO COSTANTI, non possono variare MAI; al contrario il nostro amico cuore riceve dalle coronarie SEMPRE IL 5% DELLA GITTATA CARDIACA IN QUEL MOMENTO.
Nel grafico sono rappresentate le variazioni relative alla irrorazione dei distinti organi del nostro corpo relativamente ai diversi stati di riposo o esercizio (approssimativamente):



MISURAZIONI PRAGMATICHE DI VALORI PRESSORI:
la misurazione di valori di vario genere legati principalmente alle strutture arteriose della aorta o dell'arteria polmonare o ventricolare avviene tramite CATETERISMO CARDIACO: si tratta di un tubo di materiale apposito inserito all'interno delle strutture vascolari e fatto fluire a livello della localizzazione interessata; in particolare tali pratiche si utilizzano per:

- misurare valori di vario tipo.
- iniettare farmaci.
- prelevare campioni.

In particolare ricordiamo per la sua importanza il catetere di SCHWAN-GANZ: viene immesso nella circolazione venosa in particolare dalla vena cava inferiore, tale catetere tramite la circolazione venosa e il ritorno venoso si porta nel CUORE e quindi nella CIRCOLAZIONE POLMONARE dove è possibile prelevare il sangue misto della circolazione polmonare: nell'atrio destro non è misto in modo attendibile per l'afflusso del sangue più deossigenato della circolazione cardiaca; in questo modo possiamo valutare problemi legati a IPOSSIEMIA.
un cateterismo arterioso è molto più pericoloso, si utilizza l'arteria femorale, tramite essa è possibile raggiungere le ARTERIE CORONARIE:

- raggiunte tali arterie si possono secernere farmaci particolari che rendono radiopache le coronarie e quindi rendono possibile la ANGIOGRAFIA.
- Allo stesso modo è possibile eseguire interventi di ANGIOPLASTICA per ostruzioni coronariche.

il cateterismo cardiaco fruttò il nobel a FORSMANN nel 1929: lo scienziato, non potendo utilizzare altri soggetti sperimentali, eseguì l'intervento su sé stesso.

LA SATURAZIONE DEL SANGUE:
IL SANGUE DI RITORNO AL CUORE dal circolo SISTEMICO risulta desaturato al 25% dell'ossigeno che potrebbe contenere, di conseguenza risulta ancora saturo per il 75%, questo è dovuto al fatto che le strutture del nostro corpo, salvo ovviamente situazioni non di riposo, presentano un consumo di ossigeno decisamente inferiore rispetto a quanto il sangue veicola. A livello di organizzazione possiamo dire che:

- le componenti corpuscolate presenti nel sangue ammontano a circa il 45% del volume totale.
- in 100ml di sangue possono essere contenuti 15g di emoglobina.
- In una molecole di emoglobina possono essere contenute quattro molecole di OSSIGENO.

Di conseguenza IL SANGUE CONTIENE QUANTITÀ LIMITATE DI OSSIGENO.
Per quanto concerne la DESATURAZIONE del sangue possiamo ricordare che:

- solo il CIRCOLO CORONARICO PRESENTA UNA CAPACITÀ DI DESATURAZIONE DEL 75%, tre volte quella del circolo SISTEMICO.
- IL PARENCHIMA POLMONARE viene ALIMENTATO DAI VASI BRONCHIALI della aorta addominale che assorbono circa il 2% DELLA GITTATA CARDIACA apportando complessivamente 100cc ai due polmonri, 50cc per polmone (1% circa); tuttavia la circolazione VENOSA polmonare fa capo a due strutture differenti:
  - ALLE VENE BRONCHIALI e da esse alle VENE AZYGOS.
  - DIRETTAMENTE ALLE VENE POLMONARI che si portano all'ATRIO DI SINISTRA per poi continuare nella circolazione ARTERIOSA.

  Si tratta della CAUSA PRINCIPALE DELLE CADUTA DELLA PRESSIONE DI OSSIGENO a livello dell'ATRIO SINISTRO, il secondo fattore di diminuzione della pressione di ossigeno è dato dal fatto che le VENE DI TEBESIO, che raccolgono parte del sangue refluo dalla circolazione CORONARICA, SCARICANO DIRETTAMENTE

NELL'ATRIO SINISTRO.
Per la presenza di questi due fattori, detti FATTORI SHUNT, la PRESSIONE PARZIALE DI OSSIGENO ATRIALE SINISTRA CALA DA 100mmHg a 95mmHg.

- Inoltre è importante sottolineare il fatto che il sistema vascolare delle arterie bronchiali non è fondamentale PER LA VASCOLARIZZAZIONE DEL POLMONE: il sangue che viene immesso nella arteria polmonare con il suo 75% di ossigeno, è più che sufficiente a garantire il fabbisogno POLMONARE.

LA PRESSIONE MEDIA:
la pressione media non è semplicemente data dalla media dei due valori pressori di massima e minima, ma è data da una equazione di questo tipo:

$$P_{media} = P_{diastolica} + 1/3\ P_{differenziale}$$

$$P_{differenziale} = P_{sistolica} - P_{diastolica}$$

con l'età incrementa tipicamente LA PRESSIONE DIFFERENZIALE e questo è dovuto alla presenza di problemi legati al CALO DELLA COMPLIANZA ARTERIOSA e al CALO DELLA ESPANDIBILITÀ DELLA AORTA che porta ad una IMPEDENZA AORTICA.
I livelli di pressione delle diverse aree del sistema vascolare possono essere riassunti in questo modo:

<u>CUORE DESTRO:</u>

- durante la contrazione del cuore ventricolare si assiste ad incremento della pressione intraventricolare fino a 120mmHg.
- Durante la dilatazione del cuore ventricolare, essenziale al riempimento, LA PRESSIONE DEVE ARRIVARE A 0mmHg, in caso contrario non avviene riempimento.

<u>ARTERIE</u>:

- la pressione sistolica ovviamente è elevata e va calando con la distanza.
- la pressione diastolica NON CALA in quanto LE STRUTTURE ELASTICHE ARTERIOSE CIRCOSTANTI DANNO UN EFFETTO DI RISPOSTA ELASTICA essenziale: si parla di CUORE ACCESSORIO DIASTOLICO, essenziale al mantenimento della pressione indispensabile a garantire a sua volta la PERFUSIONE.

A questo livello possiamo registrare complessivamente valori quali:

- pressione sistolica 120.
- pressione diastolica 80.
- pressione media 93,2mmHg[4].

<u>CUORE SINISTRO:</u>
la pressione nel cuore sinistro È MOLTO PIÙ BASSA, questo è dovuto alle caratteristiche pressorie del CIRCOLO POLMONARE:

- PRESSIONE SISTOLICA di 25mmHg.
- PRESSIONE DIASTOLICA di 8mmHg.
- PRESSIONE MEDIA di 14mmHg.

la pressione infatti nel circolo polmonare è molto inferiore come molto inferiore è la resistenza del

4 Diastolica + 1/3 differenziale = 60 + [1/3*(120-80)] = 93,2.

circolo polmonare stesso: ipertensione polmonare è un fattore molto pericoloso per L'EDEMA POLMONARE in quanto l'incremento del flusso sanguifero al circolo polmonare può portare a gravi problemi legati alla trasudazione di liquido dai capillari.

DISTRETTO CAPILLARE E ARTERIOLARE:

la pressione in questa sede è piuttosto bassa, ma possiamo dire che VIENE MANTENUTA COSTANTE DALLA PRESENZA DI UN TONO ARTERIOLARE CONTRATTILE: si parla di TONO ARTERIOLARE SIMPATICO che smorza il calo di pressione che verrebbe a generarsi con la perdita di energia da attrito del sangue sulle pareti e mantiene il flusso costante nonostante il calo diastolico della pressione arteriosa.

Quando aumenta la pressione differenziale, tale aumento si ripercuote alla periferia e si vede che il letto CAPILLARE OSCILLA IN MODO ANOMALO; tale fattore risulta particolarmente visibile a livello del letto capillare ungueale: alla compressione è visibile il diverso colore del letto durante la sistole e durante la diastole.

Naturalmente a livello delle strutture vascolari POLMONARI tale fenomeno di oscillazione si verifica sempre: non ci sono infatti dispositivi muscolari a contrazione tonica che stimolino il flusso di sangue.

I GRANDI SCIENZIATI DELLA CIRCOLAZIONE:

WILLIAM HARVEY: fu il primo ad intuire il concetto di CIRCOLAZIONE; le teorie GALENICHE, precedenti ad Harvey, sostenevano il fatto che il sangue si muovesse in modo libero con correnti all'interno del corpo; egli diede una prima definizione della circolazione e delle strutture ad essa associate, compresi i capillari, questi tuttavia, vennero scoperti 100-150 anni dopo a MALPIGHI, di conseguenza l'ipotizzato passaggio del sangue dalle strutture delle arterie alle vene, da Harvey unicamente ipotizzato, trovò riscontro pragmatico.

CLAUDE BERNARD: come visto per il rene fu colui che intuì l'esistenza dell'AMBIENTE INTERNO, in particolare possiamo dire che complessivamente ipotizzò la funzione del CUORE come pompa funzionale per l'ambiente interno.

STEPHEN HALES: misurò il volume del ventricolo sinistro, di 140cc, ma commise un errore, nella morte, infatti, il cuore si restringe fino a dimezzare il suo volume; in ogni caso egli venne a misurare i seguenti valori:

- 70 battiti al minuto.
- 70cc di volume.

quindi:

70 * 70 = 4900

misurò una quantità di circa 5 litri, il calcolo risulta corretto ma unicamente per il fatto che Hales non prese in considerazione due fattori: il fatto che in VIVO il cuore presenta un volume doppio, ma che espelle la metà del volume di sangue contenuto in esso (RESIDUO POST SISTOLICO). Egli fu inoltre li primo a misurare la GITTATA SISTOLICA: lui e i suoi assistenti stordirono un cavallo con dell'alchool, il ricercatore inserì quindi un catetere nella carotide dell'animale, e lo ATTACCÒ AD UN TUBO: la pressione arrivava a 120mmHg, fu la prima misurazione della pressione ESISTENTE NEI VASI SANGUIFERI.

Stephen Hales che esegue l'operazione sul cavallo in un dipinto dell'epoca (l'esperimento venne condotto nel 1710)

LA STRUTTURA DEI VASI:
naturalmente come per tutte le strutture del nostro corpo, ad una diversa struttura molecolare e macroscopica, corrispondono funzioni diverse: non fanno eccezione le strutture del sistema vascolare, per ciascuna categoria di vasi possiamo individuare una particolare organizzazione strutturale il cui mantenimento è alla base della funzionalità.
LA COMPLIANCE DELL'AORTA:
Se l'aorta fosse un tubo rigido, la pressione diastolica sarebbe 0, in particolare la COMPLIANCE del vaso è essenziale a garantire tale effetto:

- l'aorta riceve una spinta pressoria durante la SISTOLE ventricolare.
- Tale spinta pressoria DILATA LA PARETE ELASTICA della aorta stessa.
- La parete della AORTA risponde CON UNA CONTRAZIONE che genera una spinta pressoria che consente la propagazione del sangue anche durante la diastole ventricolare.

Possiamo quindi capire come di fatto con il tempo con la PERDITA ATEROSCLEROTICA DELLA COMPLIANCE DELLA AORTA, la pressione DIASTOLICA CALA in modo considerevole, anche fino a 50mmHg.
WINDKESSEL: si tratta dell'effetto che contribuisce a garantire il ciclo di svuotamento e di riempimento del cuore:

- SISTOLE: il cuore si comprime ed espelle il liquido.
- L'AORTA risponde grazie alla sua COMPLIANZA DILATANDOSI e funzionando come un CUORE ACCESSORIO che consente:
  - da un lato di trasmettere lo stimolo contrattile alle strutture arteriose successive.
  - Dall'altro di stimolare la DIASTOLE VENTRICOLARE per il regime di pressione che si viene a creare.

La complianza di un vaso come noto è legata alla componente elastica della parete dello stesso:

4. AORTA = ½ tessuto elastico.
5. ARTERIA RENALE, ma vale per tutte le arterie di conduzione = 1/3 tessuto elastico.

L'ARTERIA presenta un sistema costitutivo essenziale:

- la componente ELASTICA consente la compliance essenziale alla risposta dilatatoria e costrittiva.
- la componente FIBROSA che da alla AORTA UNA CERTA RIGIDITÀ è necessaria AD IMPEDIRE UNA ECCESSIVA ESPANSIONE DELLA AORTA.

Infatti:

$$\text{Complianza} = \frac{\text{Differenza di volume}}{\text{Differenza di pressione}} = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

la perdita di complianza è dovuta alla frammentazione delle fibre elastiche: la frammentazione delle fibre elastiche viene supplita dai FIBROBLASTI che sintetizzano però tessuto FIBROSO portando ad un incremento della rigidità; INOLTRE SI POSSONO FORMARE DELLE PLACCHE CALCIFICATE dovute a precipitazione di calcio nel tessuto connettivo neoformato.
Nell'invecchiamento possiamo dire che la caduta di complianza interessa anche:

- LA PELLE dove si estrinseca nelle le rughe.

- I POLMONI che perdono espandibilità.
- ANCHE MOLTI ALTRI DISTRETTI.

In linea generale possiamo dire che incrementa la rigidità di tutte le strutture del corpo.
STRUTTURA DEI VASI che compongono il sistema vascolare:
Le strutture vascolari che presentano nomi diversi sono costituite in modo diverso e presentano di conseguenza caratteristiche diverse, in particolare relative alla parete ma anche alla dimensione del LUME:

- AORTA diametro di 2,5cm, ma la parete della aorta presenta uno spessore di 2,5mm: lo spessore della parete è un decimo del diametro.
- ARTERIA POLMONARE presenta un diametro inferiore, 1,8mm.

questo è legato alla diversa funzione delle due arterie: devono infatti supportare un effetto WINDCASSEL su due circoli estremamente diversi, la pressione laterale che agisce sulla parete è molto maggiore nella aorta e molto minore quindi nella polmonare.
MAN MANO CHE CI SI SPOSTA VERSO LA PERIFERIA si cominciano a modificare le composizioni delle strutture vascolari:

- diminuisce la struttura elastica.
- incrementa la componente fibrosa.
- COMINCIA A COMPARIRE UNA DISCRETA QUANTITÀ DI FIBRE MUSCOLARI MULTIUNITARIE.

inoltre spesso comunicano ad essere associate a fibre di natura ORTOSIMPATICA che si occupano sia di restringere che dilatare con diversi mediatori le strutture arteriolari; si tratta in ogni caso di un tessuto muscolare di tipo MULTIUNITARIO, ogni fibrocellula è innervata da una singola fibra nervosa; in ogni caso la peculiarità ovviamente è che a questo livello È POSSIBILE UN CONTROLLO CONTRATTILE, al contrario i tessuti elastico e fibroso non danno possibilità di controllo attivo, ma solo passivo. Quindi man mano che ci allontaniamo dalla aorta, incrementa il sistema contrattile muscolare e SI FORMANO DISPOSITIVI DOTATI DI VASOMOTILITÀ.
Man mano che aumenta la contrattilità, aumenta lo spessore della parete fino ad ARRIVARE AD UN RAPPORTO DI 0,5 TRA PARETE E LUME dove la parete arriva a misurare quanto il raggio del vaso stesso; a questo conseguono fattori molto particolari: l'incremento dello spessore, comporta variazioni considerevoli di calibro e quindi della RESISTENZA: la resistenza al diminuire del lume AUMENTA.
In definitiva possiamo dire che con le arteriole passiamo a:

- un tessuto dotato di VASOMOTILITÀ.
- Un incremento della RESISTENZA.

IL TONO MUSCOLARE CONTINUO INCREMENTA LA RESISTENZA e soprattutto consente LA REGOLAZIONE DELLA STESSA: per questo motivo le arteriole divengono dei RUBINETTI essenziali ad assicurare

1. la regolazione del FLUSSO a livello CAPILLARE.
2. Il regime PRESSORIO a livello ARTERIOLARE.

Questa seconda funzione è fondamentale, ricordiamo infatti il livello DELLA CADUTA PRESSORIA DEL SANGUE nelle diverse strutture vasali:

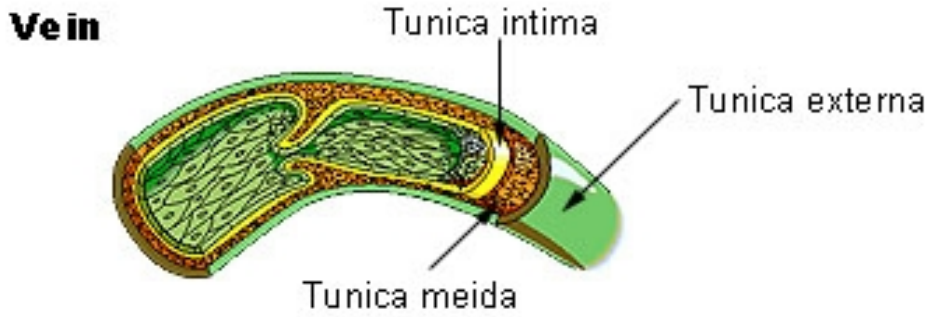
- 93mmHg iniziali.
- 50mmHg nelle arteriole: trattandosi di vasi dotati di capacità vasomotorie sono uno snodo

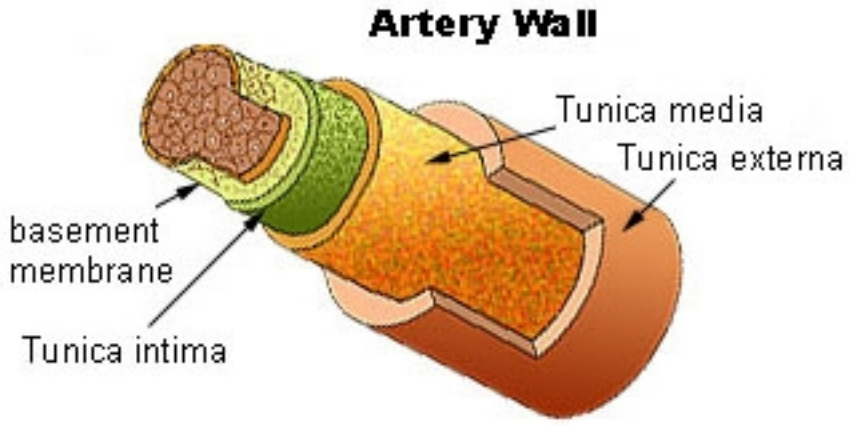
fondamentale di controllo della pressione arteriosa.
- 32mmHg a livello della parte iniziale dei capillari.
- 15mmHg a livello della parte iniziale delle venule: si tratta, come noto, della pressione minima necessaria a garantire il ritorno venoso al cuore.

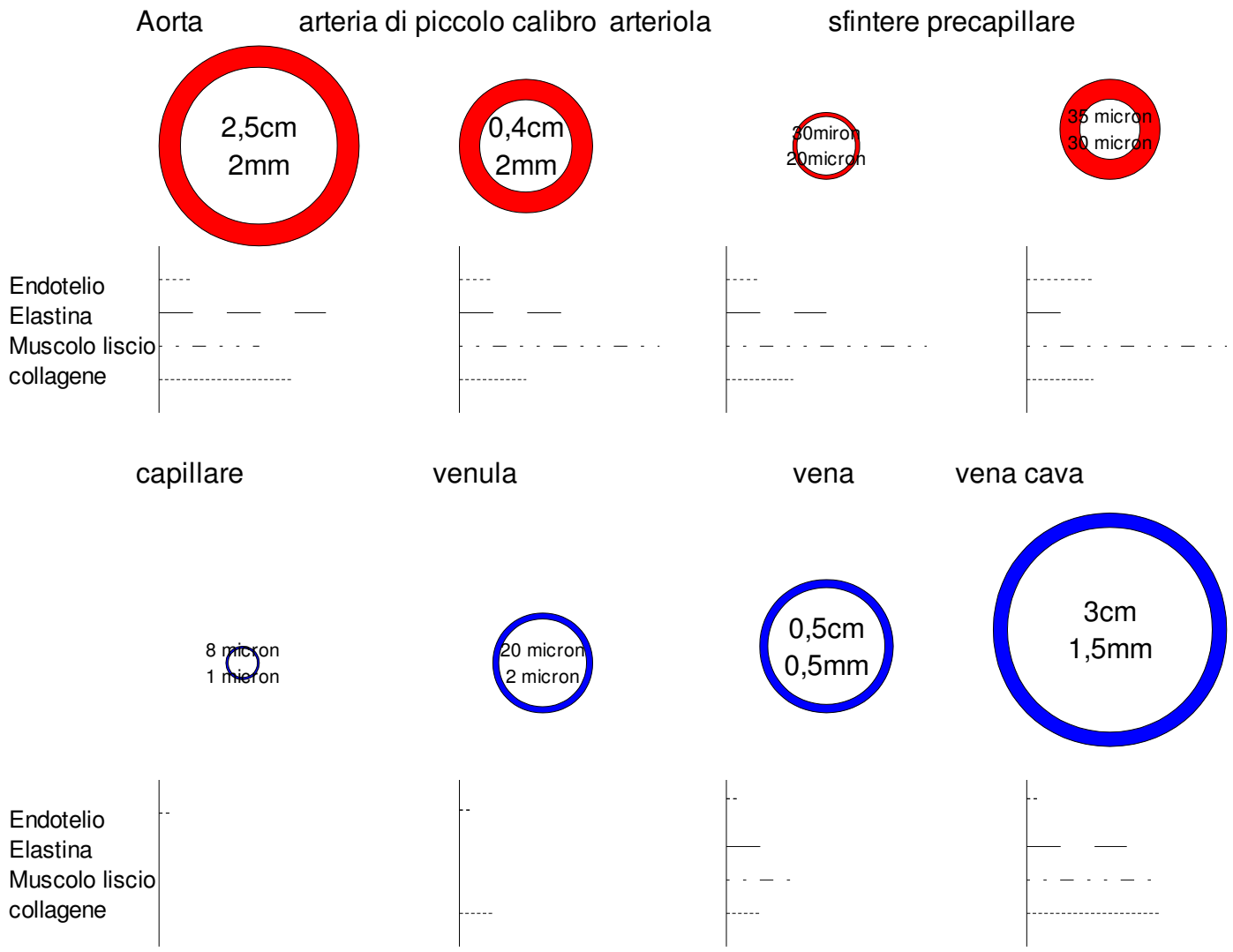
IL TONO CONTRATTILE È CONTROLLATO DA:
- centro vasomotore bulbare.
- ormoni come la ANGIOTENSINA II con i suoi effetti vasocostrittivi, o il PAN con il suo effetto vasodilatatore, ma anche molti altri fattori.
- FATTORI LOCALI come l'endotelio che secerne OSSIDO NITRICO ma anche ENDOTELINA.
- La azione locale di farmaci come IL VIAGRA che stimola la liberazione di ossido nitrico.

LA COMPOSIZIONE ISTOLOGICA DEI VASI:
- ENDOTELIO: sempre presente in tutti i vasi, in particolare è essenziale per LA REGOLAZIONE di fattori quali:
  - DIMENSIONI DEL VASO rispetto alla sua capacità di secrezione di ossido nitrico ed endotelina.
  - ANTICOAGULANTI come la eparina e molti altri.
- MUSCOLO LISCIO: che aumenta sempre di più man mano che ci si allontana dalla AORTA fino a raggiungere un rapporto di 0,5 rispetto allo spessore della parete come sottolineato in precedenza a livello della arteriola.
- COLLAGENE tende a ridursi a livello delle arterie ed aumenta a livello delle strutture venose.

le vene non sono infatti vasi di pressione, sono VASI DI VOLUME dove la PRESSIONE È BASSA, la pressione di ritorno è, infatti, 15mmHg, il minimo indispensabile per raggiungere le strutture L'ATRIO DEL CUORE.







LA MUSCOLATURA LISCIA DELLE ARTERIOLE non una muscolatura di tipo unitario: se così fosse il sistema di contrazione di una arteriola porterebbe alla contrazione di tutte le altre, OGNI CELLULA MUSCOLARE LISCIA DELLE ARTERIOLE DI CONTRAE IN MODO INDIPENDENTE E HA UNA PROPRIA INNERVAZIONE, quindi si parla mi MUSCOLATURA LISCIA MULTIUNITARIA; le cellule muscolari lisce delle arteriole:

6. sono innervate unicamente dal sistema simpatico.
7. possono presentare due diversi recettori per la noradrenalina:
    1. ALFA 1 con conseguente vasocostrizione come nella cute e nell'intestino.
    2. BETA 2 con conseguente vasodilatazione come nel caso delle CORONARIE e del MUSCOLO.

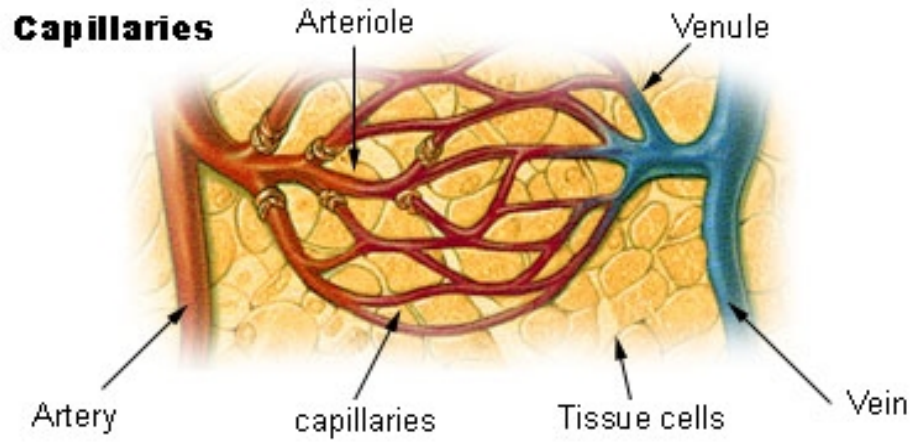
Queste cellule sono caratterizzate ovviamente da un sistema contrattile di actina e miosina, in particolare organizzato in questo modo:

- ACTINA E MIOSINA si trovano in contatto ma SPARSE A LIVELLO DELLA CELLULA.
- Sono associate strettamente a STRUTTURE DI CONNESSIONE ALLA MEMBRANA.
- VESCICOLE SARCOPLASMATICHE organizzate in modo sparso ma presenti, immagazzinano il calcio e lo rilasciano quando necessario per la contrazione.

IL MICROCIRCOLO:
la ragion d'essere di tutto il sistema vascolare è il MICROCIRCOLO che sappiamo è formato di tre strutture fondamentali: arteriole capillari e venule; si tratta dell'area dove di fatto VIENE UTILIZZO IL MATERIALE TRASPORTATO DAL SISTEMA VASCOLARE. La regolazione del flusso, affidata come visto alla contrattilità delle arteriole, è essenziale al trasporto delle componenti ai tessuti e allo stesso tempo al prelievo delle componenti di scarto.
I DIVERSI MICROCIRCOLI possono essere:

- profondi come i circoli muscolare e mesenterico per esempio.
- superficiali come QUELLO UNGUEALE: di conseguenza il microcircolo in questa regione si rapporta con l'ambiente esterno: man mano che il sangue si porta verso la superficie del corpo, che presenta una TEMPERATURA INFERIORE, SUBISCE UN PRERAFFREDDAMENTO:
  - IL SANGUE IN ARRIVO VERSO LA CUTE si RAFFREDDA CEDENDO CALORE AL SANGUE FREDDO CHE STA TORNANDO DALLA CUTE.
  - IL SANGUE IN ARRIVO DALLA CUTE, ricevendo calore dal sangue in arrivo, SI RISCALDA e in questo modo NON DA IMPATTO di RAFFREDDAMENTO SULLE STRUTTURE INTERNE.

  Tale SCAMBIO IN CONTROCORRENTE è essenziale per garantire la funzionalità del complesso vascolare.



LEGGE DI POISEUILLE:
tale legge vale naturalmente per i liquidi newtoniani, cioè liquidi la cui velocità è viscosità INDIPENDENTE: indipendentemente dalla velocità il fluido scorre in modo costante. Sappiamo, tuttavia, che IL SANGUE non è un liquido newtoniano: la velocità del flusso, andando ad influire sulla distribuzione delle strutture corpuscolari, INFLUISCE UN MODO MOLTO CONSISTENTE SULLE VISCOSITÀ DEL LIQUIDO; inoltre i vasi sanguigni presentano calibro variabile, fisso

come il sistema di tubi sperimentali su cui lavorava poiseuille.
In ogni caso possiamo riassumere l'equazione di POISEUILLE in questo modo:

$$F = (P1 - P2)\ \frac{Л * r^4}{8 * L * eta}$$

il flusso risulta quindi proporzionale alla differenza delle pressioni ai due capi del tubo moltiplicata per il rapporto tra il prodotto del raggio alla quarta per 3,14 e il prodotto tra otto volte la lunghezza del tubo e il viscosità del liquido (eta).
Tuttavia se:

$$R = \frac{(P1 - P2)}{F}$$

allora possiamo dire che:

$$R = \frac{8 * L * eta}{Л * r^4}$$

allora possiamo dire che la resistenza è direttamente proporzionale al rapporto tra il prodotto del raggio alla quarta per 3,14 e il prodotto tra otto volte la lunghezza del tubo e il viscosità del liquido (eta).
Capiamo quindi quanto rilevanti siano le variazioni di diametro del raggio rispetto alla resistenza: ad un aumento del raggio si ha una decremento considerevole della resistenza offerta dal vaso (rapporto alla quarta potenza).
LA LEGGE DI STEVINO:
si tratta della legge che prende in considerazione il fattore altezza: L'ALTEZZA GENERA UNA ENERGIA, questo è dimostrato dal fatto che un liquido che presenti un fattore ρgh diverso da un ALTRO SCORRE IN MODO DIVERSO.
LA PRESSIONE IDROSTATICA non viene generalmente considerata nel sistema circolatorio in quanto tutti i vasi si portano dal cuore a ad esso ritornano, fa eccezione la piccola circolazione dove il fattore di altezza influisce.
VOLUME SANGUIGNO, RITORNO VENOSO E RIEMPIMENTO DEL CUORE:
La gittata cardiaca è, normalmente, identica al ritorno venoso: il grado di riempimento diastolico del cuore è infatti strettamente legato dalla legge di FRANK STARLING alla GITTATA CARDIACA tanto che potremmo dire che LA GITTATA CARDIACA È DIPENDENTE DAL RITORNO VENOSO tanto che in cuore sano, appunto, i due valori coincidono.
LA DISTRIBUZIONE DEL SANGUE NEL CORPO:
LE VENE HANNO UNA FUNZIONE IMPORTANTE di CONTENIMENTO rispetto ad un grande volume di sangue, in particolare:

- il 70% DEL SANGUE SI COLLOCA NELLE VENE.
- Il 15% SI COLLOCA NELLE AREE DEL CUORE E DEI POLMONI.
- Il 10% NEL SISTEMA ARTERIOSO.
- Il 5% NEL SISTEMA CAPILLARE.

Inoltre esistono tre serbatoi molto grandi:

- MILZA essenziale per la emocateresi.
- FEGATO essenziale per la emocateresi e i processi di secrezione.
- POLMONE il quale presenta, ricordiamo, un ruolo fondamentale nel bilanciare il VCE nelle posizioni orto e clino statica: esso assorbe il mezzo litro di sangue refluo nel momento in cui si passi alla posizione clinostatica.

la pressione di riempimento: si tratta della pressione esercitata dal ritorno venoso, è il VCE che TORNA AL CUORE e al quale il CUORE DEVE FAR FRONTE di modo da NON DILATARSI eccessivamente e non divenire INSUFFICIENTE:

- L'ATTIVITÀ TISSUTALE controlla il livello di sangue ALLA PERIFERIA.
- Il livello di sangue presente alla PERIFERIA influenza il livello del RITORNO VENOSO.
- il RITORNO VENOSO controlla il RIEMPIMENTO DELLA POMPA CARDIACA e quindi LA ATTIVITÀ DELLA POMPA CARDIACA STESSA.

Potremmo quindi affermare che È L'ATTIVITÀ TISSUTALE STESSA, anche se indirettamente, A REGOLARE L'ATTIVITÀ CARDIACA.

LE COMPONENTI DEL SANGUE:

Come sappiamo il SANGUE è un liquido NON NEWTONIANO, la velocità del suo scorrimento è strettamente legata alla sua densità e varia con essa; in particolare ricordiamo che il sangue risulta composto:

- PER IL 45% DA COMPONENTI CORPUSCOLATE.
- PER IL 55% DA PLASMA.

L'EMOGLOBINA:

sicuramente una delle componenti più significative del sangue è l'EMOGLOBINA, si tratta della proteina cui è affidato il compito di trasportare L'OSSIGENO e di RILASCIARLO A LIVELLO TISSUTALE; risulta presente in una quantità di **15g/100ml.**

LA SATURAZIONE DELLA EMOGLOBINA:

L'emoglobina se esposta ad ossigeno a livello degli alveoli polmonari, si associa ad esso saturandosi; tale curva di saturazione può essere influenzata in modo molto significativo da fattori quali:

- EFFETTO BOHR relativo alla concentrazione di anidride carbonica e di protoni.
- Concentrazione di 2,3 DIFOSFOGLIERATO.
- TEMPERATURA.

E molti altri.

IL GRADIENTE DELLA CO2:

dall'interno della cellule la anidride carbonica si sposta verso l'esterno, quindi verso il sangue, per gradiente, essendo essa un prodotto catabolico, per essere espulso; LA CO2 NEL SANGUE si sposta quindi in tre modi distinti sostanzialmente:

- <u>18% come soluzione fisica</u>, disciolto nel sangue, è più liposolubile dell'ossigeno e per questo si associa nelle componenti lipidiche che nel sangue si collocano[1].
- <u>65% NEL GLOBULO ROSSO</u> dove troviamo una anidrasi carbonica che assorbe la anidride carbonica, si tratta di:
  - un metalloenzima a zinco.
  - È la anidrasi carbonica di primo tipo.

  la CO2 si idrata e forma, come di consueto:
  - protone.
  - bicarbonato.

  A TAMPONARE IL PROTONE PROVVEDE IL SISTEMA TAMPONE PROTEICO DELLA EMOGLOBINA STESSA in particolare con L'ISTIDINA.

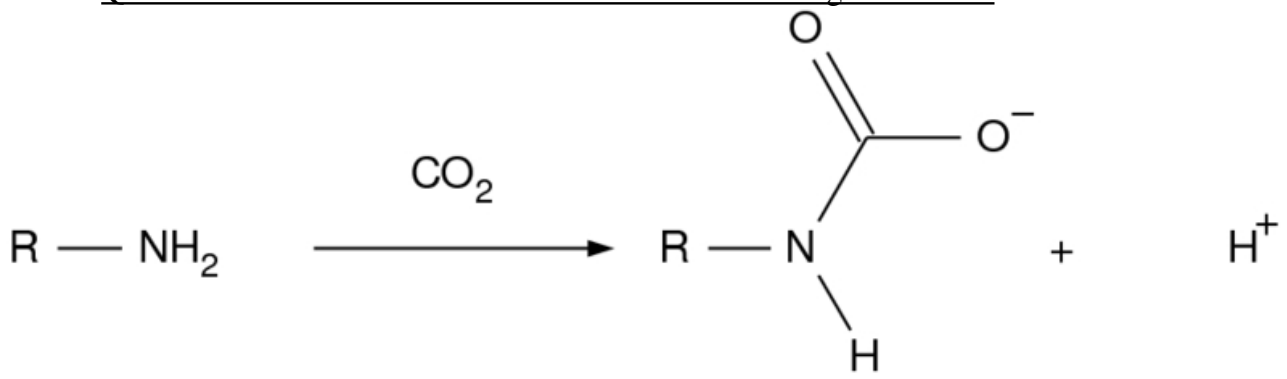
  Tale fattore ha ovviamente delle influenze forti sul sistema di trasporto della emoglobina, in particolare POSSIAMO DIRE CHE:
  - HbO2 è acida e trova DIFFICOLTÀ A LEGARE IL PROTONE.
  - Hb è molto meno acida e LEGA IL PROTONE senza problemi.

  IL BICARBONATO VIENE ESPULSO: per tamponare l'uscita di BICARBONATO questo viene antiportato con una molecola di CLORO CON UN FENOMENO DETTO SHIFT DEI

1 L'ossigeno ha una solubilità dell'1%, per trasportare l'ossigeno necessario al nostro organismo senza l'emoglobina doveremmo avere una gittata cardiaca di 1000 litri minuto, una quantità impossibile

CLORURI. È importante sottolineare tuttavia il fatto che il cloro è idratato di conseguenza, espulso il bicarbonato, il GLOBULO ROSSO SI GONFIA circa del 3%, QUESTO PORTA AD UN PICCOLO VANTAGGIO: nel momento in cui il globulo rosso rilasci il suo ossigeno rallenta rallentando anche i globuli rossi che si collocano posteriormente e INCREMENTANDO IL TEMPO UTILE AL RILASCIO DELL'OSSIGENO A LIVELLO DELLE CELLULE LIMITROFE.

- Quanto resta è associato in CARBAMMIDI associate ai globuli rossi:

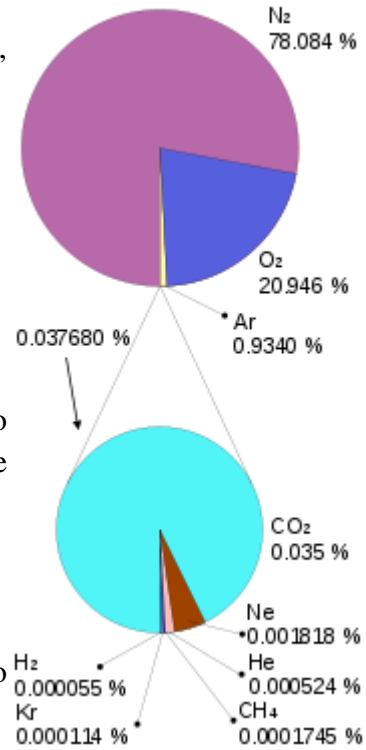


Al contrario L'OSSIGENO VIENE TRASPORTATO PER LEGAME DIRETTO CON L'EME.
LA CURVA DI SATURAZIONE DELLA EMOGLOBINA:
possiamo ricordare alcune cose importanti, negli alveoli l'aria viene modificata, rispetto a quella atmosferica dove troviamo:

- azoto 592mmHg o 78,1%.
- ossigeno 159,6mmHg o 20,95%.
- anidride carbonica 0,26mmHg o 0,035%.

Per un totale di circa 760mmHg.
Naturalmente vale la regola:
pressione parziale = frazione molare * pressione totale

$$Pi = Xi * Ptot$$



Negli alveoli assistiamo ad una variazione considerevole soprattutto per quanto concerne le concentrazioni di ossigeno che si portano a 100mmHg; la distribuzione è tuttavia anomala:

- 100mmHg è il valore medio.
- superiormente è maggiore.
- inferiormente è maggiore.

Questo è dovuto, ovviamente, alla posizione ortostatica infatti il sangue dall'ilo polmonare si porta verso l'alto presenta un fattore di altezza maggiore da vincere.
Possiamo eseguire alcuni calcoli:

- **Hb = 15mg/100ml.**
- moltiplicando per **1,37** che sono i millilitri di ossigeno che un mg di Hb lega, abbiamo: **15*1,37 = 19,4ml/100ml.**

In realtà in 100ml di sangue si trovano 19,7ml di ossigeno in quanto 0,3ml del gas sono disciolti direttamente nel plasma; in ogni caso diciamo che la percentuale di saturazione del sangue è circa 20%.

Con 5 litri di sangue ossigenato, essendo la saturazione del **20%,** possiamo facilmente calcolare che l'ossigeno in esso contenuto è circa 1 litro.
Tale fattore può essere alterato per esempio da variazioni di concentrazione dell'1,3 difosfoglicerato:

- in alta quota la concentrazione di 2,3 DPG sale a 1,39, si tratta di un fenomeno di acclimatazione:
  - l'ipossia abbassa la pO2 nel polmone a 80mmHg: anche in questa situazione, tuttavia, la saturazione è completa lo stesso, infatti la curva di saturazione è piatta nella parte superiore, da 80 a 100mmHg di ossigeno; per questo motivo fino a 3000m non ci sono generalmente problemi[2].
  - sopra i 4200m chiunque. se non acclimatato, può avere problemi molto molto seri: a questo livello la pressione parziale di O2 è a livelli di 50mmHg; in ogni caso anche in questa situazione L'EMOGLOBINA È SATURA ANCORA ALL'80%.
  - sull'EVEREST la pressione di ossigeno è di 25mmHg, un quarto di quella normale, ma anche in questa condizione l'emoglobina è saturata al 47%.

  una DIMINUZIONE DEL 2,3DPG porta ad un INCREMENTO DELLA LIBERAZIONE TISSUTALE DI OSSIGENO per diminuzione della affinità della emoglobina per lo stesso; tale sistema quindi FAVORISCE LA ATTIVITÀ DELLA EMOGLOBINA anche in situazioni di ipossia.

  l'eritropoietina viene liberata dal rene e stimola la produzione di GLOBULI ROSSI così che la conentrazione può arrivare a 8000 per mm cubo. ma questo influsice sulla viscostià del sangue, l'adattamento ad alte quote si vive sul filo del rasoio: la vita è pericolosa, l'ossigeno viene portato, ma il rischio trombotico è estremamente pericoloso e soprattutto problemi di filtrazione
- a quote basse la concentrazione di 2,3DPG arriva a 1,34.

LA COMPOSIZIONE DEL SANGUE:
ematocrito sappiamo ha normalmente un valore di 45 variabile fino a:

- EMATOCRITO: normalmente il valore è di 45. Si definisce una concentrazione di 58-60% come fisiologica: valori superiori possono portare a problemi seri, si parla di VISCOELASTICITÀ o CAPACITÀ REOLOGICA DEI GLOBULI ROSSI, con un ematocrito di 60 se i globuli rossi non fossero particelle adattabili tra loro, si respingono infatti per la presenza di cariche negative reciproche, il sangue averebbe la consistenza di SOLIDO tanto che:
  - VISCOSITÀ DEL SANGUE FUORI DAI VASI che non scorre è **4-5 volte l'acqua**.
  - VISCOSITÀ DEL SANGUE CHE SCORRE che è di **1,5 volte l'acqua** e si parla di VISCOSITÀ ASSOLUTA.

  ANCHE IL FREDDO può portare ad incremento della viscosità del sangue e quindi a blocco circolatorio.

  I TIPI CELLULARI compresi nell'ematocrito sono:
  - GLOBULI ROSSI nell'ordine di 5milioni per mm cubo, in particolare ricordiamo che si occupano di:

2 Questo ragionamento non vale per tutti, possono capitare edemi polmonari ad alta quota sopra i 3000m: l'unico modo possibile per evitare problemi è scendere più in fretta possibile

        - trasporto di ossigeno.
        - contributo al trasporto di CO_2.
    - LEUCOCITI molto numerosi e diversi, da 5 a 10 mila per mm cubo(1 leucocita ogni mille globuli bianchi circa); si occupano di:
        - difesa dalle infezioni.
        - Anticorpi.

        In particolare possiamo ricordare che si classificano in questo modo:
        - GRANULOCITI:
            - neutrofili: 50-70%.
            - eosinofili: 2-3%.
            - basofili: 0,1-1%.
        - AGGRANULATI:
            - monociti: 3-8%.
            - linfociti: 20-30%.

        presentano ovviamente funzione molto differente.
    - PIASTRINE circa una ogni 30 globuli rossi una piastrina, sono 250 mila - 500 mila per mm cubico di sangue, DERIVANO DALLA FRAMMENTAZIONE DEI MEGACARIOCITI. Le piastrine sono importanti in quanto costituiscono la base del sistema DELLA COAGULAZIONE dall'inizio alla fine, un PIASTRINOPENIA porta chiaramente a disturbi della coagulazione.
- ACQUA.
- SALI.
- PROTEINE DEL PLASMA, sono circa il 7%:
    - albumina.
    - globuline.
    - fibrinogeno.
    - immunoglobuline.

IL SANGUE E LA VISCOSITÀ:

Come sottolineato in precedenza, ogni grammo di emoglobina trasporta 1,37ml di ossigeno, nel momento in cui un terzo di questo grammo fosse desaturato, il sangue diviene PORPORA BLUASTRO e mostra i sintomi di un FENOMENO CIANOTICO, SI TRATTA DI UNA IPOSSIEMIA dovuta al fatto che in tali condizioni di ipossiemia l'emoglobina risulta:

- per 1/3 associata a ANIDRIDE CARBONICA.
- Per 2/3 solo associata ad ossigeno.

Tali problemi possono essere dovuti a fattori legati a due organi principalmente:

- IL CUORE: se questo non invia sangue abbastanza al circolo polmonare, il sangue non viene ossigenato e il sistema si blocca; in questo caso la DISPNEA è più difficile da prevedere.
- IL POLMONE e le VIE AEREE che devono in ogni occasione GARANTIRE LA VENTILAZIONE e la RESPIRAZIONE; in questo caso la CIANOSI si presenta con DISPNEA.

Si parla infatti di RAPPORTO PERFUSIONE VENTILAZIONE garantite dai due organi.

<u>LE PIASTRINE:</u>

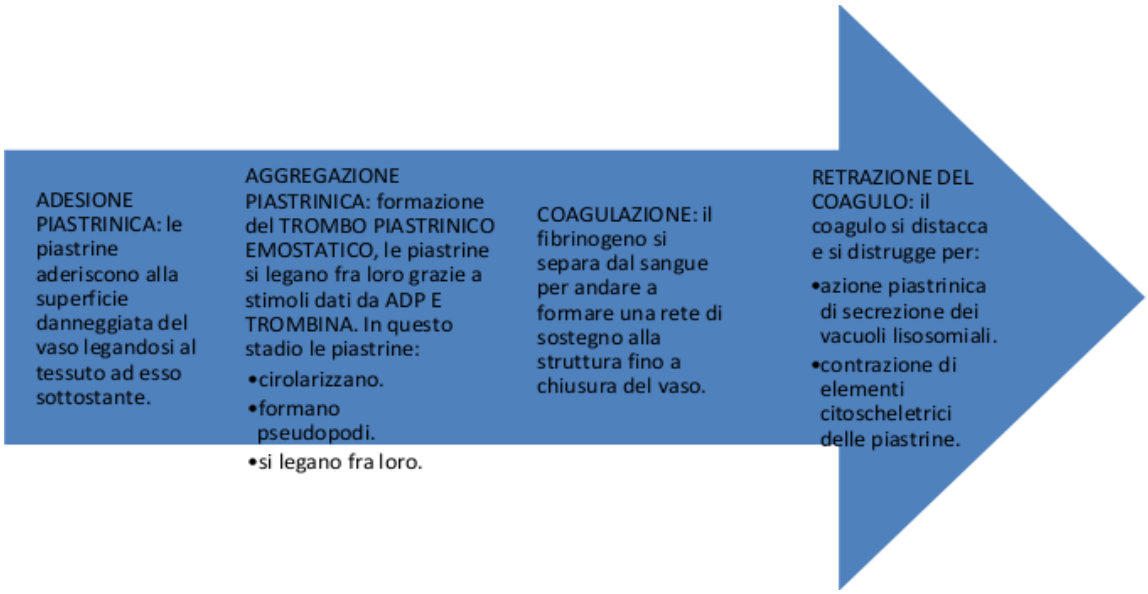
sono strutture importanti per la coagulazione, vengono dette anche trombociti in quanto sono alla base della formazione di TROMBI, molto pericolosi per la potenziale INFARTUAZIONE del tessuto a valle dovuta alla ostruzione del vaso; le piastrine contengono nei granuli:

- serotonina che assicura la retrazione del COAGULO con formazione del TAPPO EMOSTATICO FINALE.
- ADP adenosina, vasodilatatore essenziale a mantenere dilatato il lume del vaso.
- FATTORI DI CRESCITA FIBROBLASTICI essenziali a garantire la chiusura della FERITA.
- ENZIMI indispensabili per catalizzare tutte le reazioni necessarie alla coagulazione del sangue.

LE FASI DELLA COAGULAZIONE.

1. comincia la contrazione con la formazione del TROMBO.
2. il coagulo occlude la ferita aperta.
3. Il coagulo si RETRAE.

Possiamo riassumere il processo in uno schema di questo tipo:



<u>LE PROTEINE:</u>

rappresentano il 7,2% delle componenti plasmatiche; sono formate principalmente dal FEGATO con un rapporto albumine globuline di due a uno; è molto importante il mantenimento di tale livello di concentrazione per il fatto che le ALBUMINE rappresentano la BASE DELLA PRESSIONE ONCOTICA, le globuline sono invece importanti per LA FUNZIONE DI TRASPORTO E RISPOSTA IMMUNITARIA.

<u>LA VISCOSITÀ DEL PLASMA:</u>

sappiamo che la viscosità di un liquido è strettamente legata alla LEGGE DI POISEUILLE:

$$R = \frac{8 * L * eta}{Л * r^4}$$

a livello di tale equazione:

- non possiamo modificare il livello della LUNGHEZZA DEL VASO.
- possiamo modificare il CALIBRO DEI VASI tramite l'azione dei sistemi muscolari CONTRATTILI delle ARTERIOLE.
- La viscosità del plasma risulta MODIFICABILE: la velocità del plasma è strettamente correlata, per la presenza di componenti corpuscolate, alla densità del plasma stesso. Se la velocità si RIDUCE abbiamo ovviamente:
  - incremento della VISCOSITÀ.
  - incremento della RESISTENZA.

  L'EMATOCRITO è molto rilevante a questo proposito: 8 milioni i GLOBULI ROSSI per mm cubo è un valore molto pericoloso per il livello di viscosità del sangue stesso[3].

  Influiscono inoltre, ovviamente:
  - IL CALIBRO DEI PICCOLI VASI.
  - ORIENTAMENTO ASSIALE DEI GLOBULI ROSSI rispetto al flusso, strettamente legato alla VISCOSITÀ.
  - LA MODIFICABILITÀ DEI GLOBULI ROSSI che sappiamo si possono deformare in modo molto repentino, influisce a questo proposito per esempio L'ACIDITÀ DEL PLASMA che rende le cellule rosse più rigide.

Il soffio al cuore:
si tratta di un quadro patologico legato proprio alla VISCOSITÀ DEL PLASMA, il plasma scorre, in situazioni normali, in maniera silenziosa: se viene ad essere modificata la velocità del flusso, il sangue modifica il suo scorrimento LAMINARE comincia a generare RUMORE da TURBOLENZA, estremamente deleterio per l'endotelio dei vasi:

- POLICITEMIA: incremento del numero di globuli rossi, viene a incrementare la densità del plasma, e si generano fenomeni di TURBOLENZA che possono divenire anche OCCLUSIVI.
- ANEMIA: decremento del numero di globuli rossi nel plasma, l'ematocrito si abbassa e possono generarsi dei problemi relativi a carenza di trasporto di ossigeno.

VARIAZIONI DELLA VISCOSITÀ e EFFETTO SULLE STRUTTURE DEI VASI SANGUFERI:

IL CONCETTO DI VISCOSITÀ di un liquido si esprime come un flusso di lamine tra loro adiacenti e associate e si traduce nella maggiore o minore facilità delle lamine adiacenti una all'altra di scorrere una sopra l'altra:

- elevata viscosità: le lamine trovano difficoltà a scorrere una sull'altra.
- Bassa viscosità: le lamine trovano minore difficoltà a scorrere una sull'altra.

SHEAR STRESS:

Il concetto di viscosità si esprime praticamente con **LO SHEAR STRESS** cioè lo stress di taglio che il liquido esercita sul vaso sanguifero e, quindi, sull'endotelio. Trattandosi di una forza il suo effetto è relativo al rapporto forza su superficie: se la superficie è molto grande, lo stress è molto basso, se invece la forza è concentrata lo stress sarà molto maggiore.

3 Un livello di globuli rossi così elevato si riscontra unicamente in caso di:
1. quadri patologici.
2. Ematocrito alterato.
3. Adattamento ad alte quote.

SHEAR RATE:
velocità alla quale lo shear stress viene applicato sia rispetto alle lamine vicine sia soprattutto rispetto alla PARETE DEL VASO, possiamo dire che è dato DALLA VELOCITÀ CON CUI LA LAMINA SCORRE RISPETTO ALLA SUPERFICIE DEL VASO E ALLA LAMINA VICINA.
Complessivamente possiamo dire che più aumenta la velocità di una lamina rispetto all'altra, maggiore è la distanza fra due lamine di un liquido, tuttavia:

- ad uno SHEAR STRESS ELEVATO corrisponde una viscosità elevata.
- Ad uno SHEAR RATE ELEVATO corrisponde una VISCOSITÀ BASSA in quanto il liquido scorre rapidamente.

Per un liquido non newtoniano, ma approssimativamente possiamo dire anche per il sangue, definiamo:

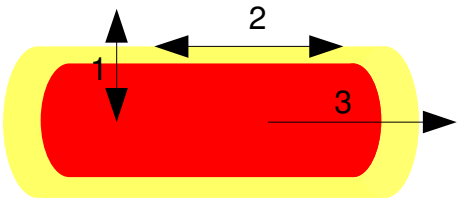
$$\text{Viscosità} = \frac{\text{Shear stress}}{\text{Shear rate}}$$

LA RISPOSTA ALLO SHEAR:
Ogni liquido che percorre un vaso esercita uno shear stress e presenta uno shear rate, in ogni caso il tessuto che deve impattare e rispondere allo stress del liquido è L'ENDOTELIO, se questo, in seguito a stress elevati legati alla turbolenza per esempio, si rompe:

- non risponde più in senso anticoagulante.
- le piastrine si depositano e portano alla formazione di TROMBI.

inoltre se lo shear stress diviene eccessivo e le cellule endoteliali producono ENDOTELINA che va a stimolare la vasocostrizione.
DIVERSI FATTORI DI STRESS CHE AGISCONO SULLA PARETE DI UN VASO:
Lo scorrimento del sangue nei vasi, oltre ad essere un parametro importante di tipo fisico assume significato fisiopatologico, in particolare RICORDIAMO CHE SULLA STRUTTURA DEL VASO SANGUIFERO AGISCONO DIVERSI TIPI DI STRESS:

1. TENSIONE: forza che agisce perpendicolarmente alla parete del vaso.
2. STRESS LONGITUDINALE che agisce parallelamente alla struttura del vaso sanguifero dall'esterno.
3. STRESS DI SCORRIMENTO che agisce sull'endotelio ed è lo SHEAR STRESS.



UN INCREMENTO DELLA PRESSIONE del sangue all'interno del vaso provoca ovviamente incremento del flusso con conseguente elevato shear stress e incremento della pressione sulle pareti del vaso; se tale stress incrementa in modo eccessivo possiamo assistere ad ESPANSIONE DEL VASO CON POSSIBILE ANEURISMA DELLO STESSO: il vaso si amplia per la presenza della pressione incrementata rispetto alla parete fino, in casi estremi, a perdere la propria integrità (aneurisma della aorta).

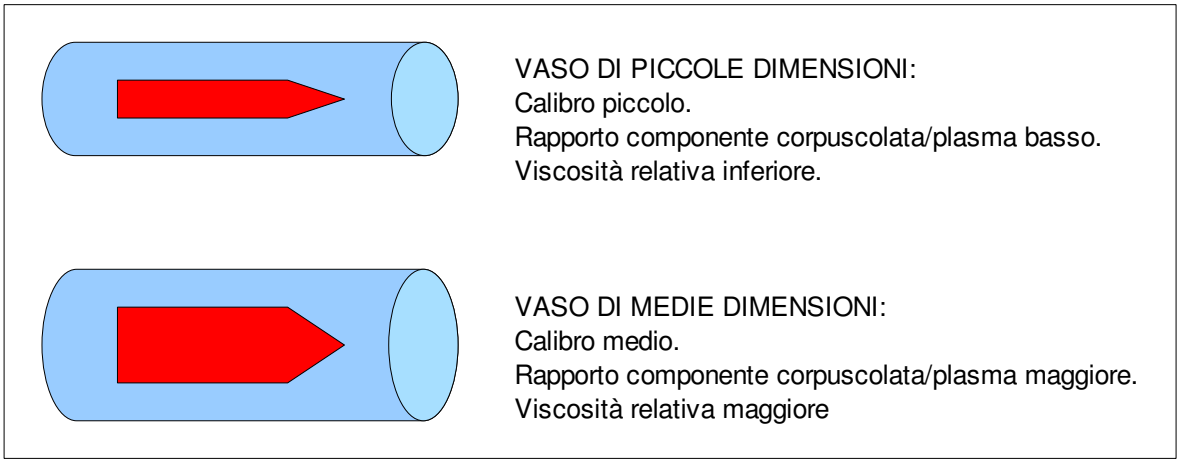
LA VISCOSITÀ DEL SANGUE IN PERIFERIA e l'EFFETTO FAHREUS LINDQVIST:
man mano che ci si porta verso la periferia, con la diminuzione del calibro dei vasi sanguiferi, ci si aspetterebbe un incremento della VISCOSITÀ del plasma, viste:

- il minore calibro del vaso.
- La minore velocità dello scorrimento del plasma.

Che dovrebbero stimolare la presenza di un flusso non ordinato, TUTTAVIA QUESTO NON SI VERIFICA per un effetto definito DI FAHREUS-LINDQVIST:

- spostandosi verso la periferia incrementa il livello plasma a scapito delle componenti corpuscolate.
- Il calibro del vaso diminuisce da 1mm a 300micormetri.

Possiamo dire che LO STRATO PERIFERICO DI PLASMA permane COSTANTE a 2-4micormetri, DI CONSEGUENZA AUMENTA IN PERCENTUALE DELLO STESSO RISPETTO ALLA COMPONENTE CORPUSCOLATA, che come noto viaggia al centro del vaso, portando quindi ad un DECREMENTO DELLA VISCOSITÀ APPARENTE.



I PRINCIPI CHE REGOLANO LO SCORRIMENTO DEL SANGUE RISPETTO ALLA SUA DENSITÀ:

- LA LEGGE DI POISEUILLE che stabilisce una relazione tra la viscosità del liquido e la RESISTENZA che questo applica sulle pareti.
- PRINCIPIO DI BERNOULLI: dove incrementa la velocità del flusso, diminuisce la pressione; tale principio è alla base del posizionamento delle componenti corpuscolate al centro del vaso.
- EFFETTO MAGNUS: una particella posta in una corrente all'interno di un tubo subisce una spinta rotazionale complessa che si associa alla forza di bernoulli nel portare al centro del vaso la particella in questione.

IL SANGUE COME CORPO DI BINGHAM:
in condizioni di flusso molto rallentato del sangue, come avviene costantemente nei letti capillari per esempio ungueale o della tonaca vascolare dell'occhio, assistiamo alla formazione di AGGREGATI ERITROCITICI detti ROULEAX:

- i globuli rossi scaricano l'ossigeno assorbito a livello alveolare.

- Acquisiscono anidride carbonica che, come noto, per gran parte viene trasformata in bicarbonato e protoni.
- I PROTONI vengono associati al sistema tampone della EMOGLOBINA, composto principalmente dall'amminoacido ISTINDINA, che perde la sua NEGATIVITÀ.

Possiamo dire che L'EMOGLOBINA perde la sua NEGATIVITÀ per la IPOSSIA PERIFERICA FISIOLGICA; il problema che viene a crearsi è il seguente:

- i globuli rossi non si respingono più e tendono ad accollarsi:
  - sia perché hanno perso la carica negativa.
  - Sia perché la velocità è decisamente diminuita.
- Si impilano tra loro formando i ROULEAUX che bloccano il flusso sanguifero e scorrono lenti.
- per riavviare il flusso sanguifero nel capillare BISOGNA quindi, oltre a vincere la forza di viscosità, ANCHE ROMPERE LA COLONNA DEI GLOBULI ROSSI.

Tale fenomeno si verifica costantemente:

- nei letti capillari come quello ungueale.
- Nelle strutture venose, soprattutto sottodiaframmatiche, di piccolo calibro.

Dove il flusso è INTERMITTENTE e SI BLOCCA COSTANTEMENTE anche per la formazione dei rouleax. Quindi possiamo dire che il sangue:

1. È VISCOSO come visto e la forza pressoria è essenziale per farlo muovere in circolo.
2. È ELASTICO quantomeno IN RELAZIONE ALLA FORMAZIONE DEI ROULEAUX: è infatti necessario applicare una forza che vinca la resistenza elastica (cioè di deformazione senza spostamento) che il ROUELAX offre allo scorrimento.

IL SANGUE COME LIQUIDO NEWTONIANO:

il sangue come noto è un liquido NON NEWTONIANO o TIXOTROPO, tuttavia, in dato condizioni, può ESSERE CONSIDERATO COME UN LIQUIDO NEWTONIANO, questo si verifica SOLO IN CASO DI STRENUO ESERCIZIO FISICO E NEL MOMENTO IN CUI IL SANGUE RAGGIUNGA IL METRO A SECONDO DI VELOCITÀ NELLA AORTA (cioè raddoppiando la sua velocità); in questa situazione abbiamo:

- passaggio verso il centro dei globuli rossi che incrementa la velocità.
- Incremento della temperatura del sangue che sappiamo è proporzionale alla velocità.

In tutte le altre situazioni il sangue È UN LIQUIDO NON NEWTONIANO.

LA VES velocità di eritrsedimentazione:

IL FIBRINOGENO è una proteina della coagulazione essenziale, può diventare un fattore di aumento della viscosità attirando i globuli rossi in gruppi, IL FIBRONGENO AUMENTA PER ESEMPIO A CAUSA DI MALATTIE INFETTIVE.

Un AUMENTO DEL LIVELLO PLASMATICO DI FIBRINOGENO implica un AUMENTO DELLA VES, velocità di eritrosedimentazione.

SPERIMENTALMENTE ponendo un campione di sangue in una provetta, i globuli rossi tendono a depositarsi: si parla di velocità di eritrosedimentazione cioè della velocità alla quale tali globuli si depositano sul fondo della provetta. Tale fenomeno è regolato dalla LEGGE DI STOCKES, QUANDO UN CORPO ENTRA IN UN FLUIDO VIENE SOTTOPOSTO A DELLE FORZE, in particolare forze viscose di un liquido possono opporsi alle forze gravitazionali imposte all'oggetto dalla forza di gravità appunto; il tutto è esprimibile come segue:

$$vt = 2/9\ a^2 \frac{(\rho 1 - \rho 2)\ g}{\eta}$$

possiamo quindi ricordare che:

- la velocità terminale di discesa è legata in modo stretto alla densità (rho) dell'oggetto e del mezzo in cui esso si colloca, si tratta, in ogni caso, a parità di materiali, di COSTANTI.
- È inversamente proporzionale alla VISCOSITÀ DEL LIQUIDO.
- È correlata in modo molto stretto con il a, il RAGGIO della particella, TANTO DA DIPENDERE DA ESSO AL QUADRATO.

Di conseguenza, con la formazione di ROULEAX, incrementando chiaramente IL RAGGIO della particella, INCREMENTA SENSIBILMENTE LA VELOCITÀ DI SEDIMENTAZIONE.

ALTERAZIONI DEL FLUSSO NEWTONIANO:

Si tratta di fattori che implicano una decisa deviazione del comportamento del sangue rispetto al comportamento newtoniano preso in considerazione in precedenza; in particolare si tratta di fattori per cui I GLOBULI ROSSI SI INDURISCONO e diminuisce la velocità:

- anemia falciforme che porta alla formazione di globuli rossi a falce, alterati, e quindi DI PROBLEMI DI SCORRIMENTO MOLTO SIGNIFICATIVI.
- acidosi da diminuzione del VCE per esempio che porta ad un irrigidimento del globulo stesso.
- Incremento dell'EMATOCRITO: quando l'ematocrito passa a 60 il comportamento del plasma diviene decisamente NON NEWTONIANO e si formano ROULEAX che incrementano la viscosità portandola ai livelli di quella ASSOLUTA, cioè 4-5 volte più dell'acqua[4].

LA DEFORMAZIONE REOLOGICA e IL FLUSSO DEL SANGUE:

il flusso SANGUIGNO NORMALE è un flusso che agisce in due sensi:

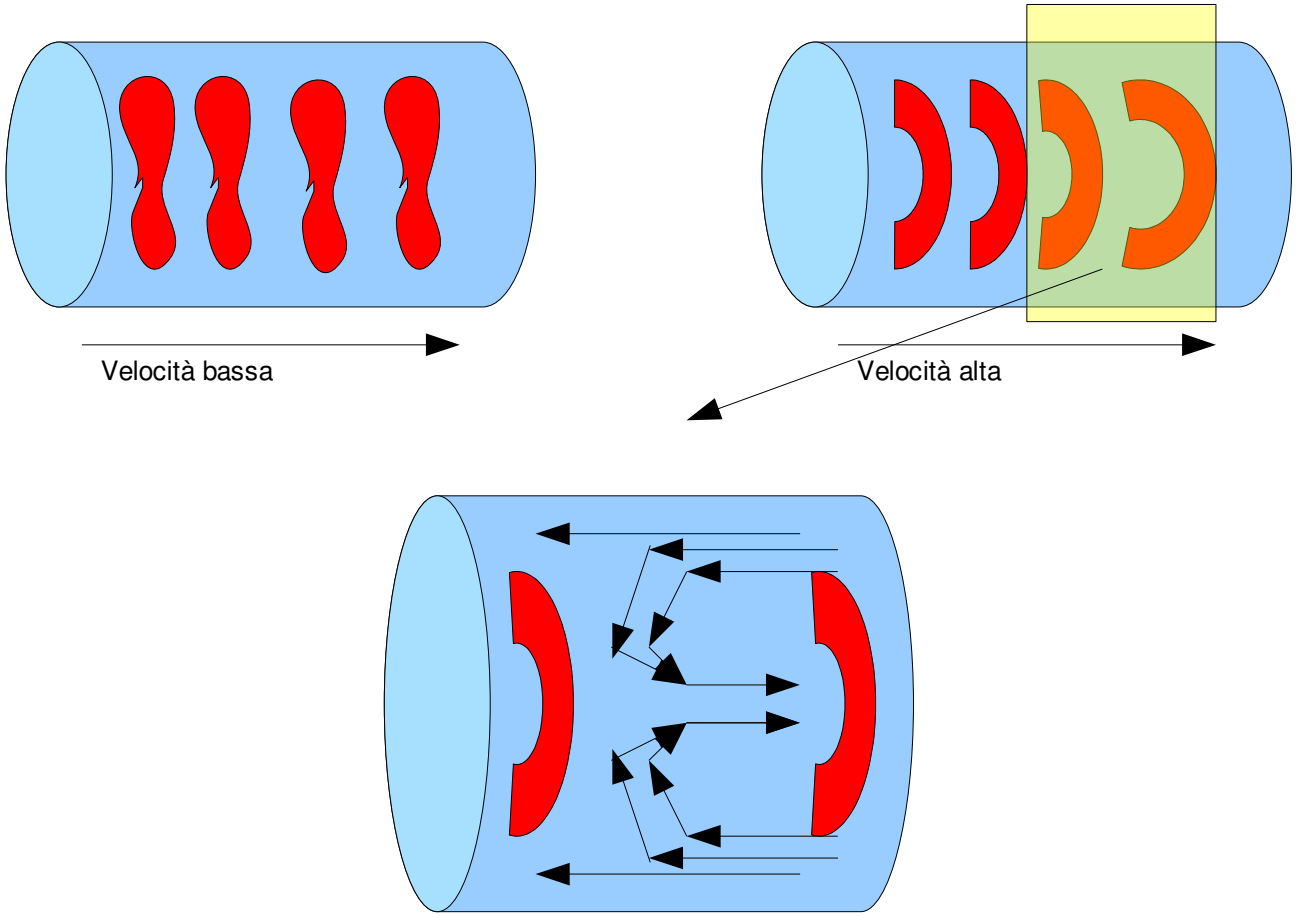
- anteriormente la molecola fende il fluido.
- posteriormente si viene a generare una SPINTA che SPINGE LA CELLULA ANTERIORMENTE.

Si tratta di un fattore fondamentale per cui IL GLOBULO ROSSO VIENE SPINTO IN AVANTI DAL FLUSSO CHE IL SUO STESSO MOTO GENERA: naturalmente più elevato è il flusso più tale effetto risulta significativo.

Quindi possiamo dire che il GLOBULO ROSSO tanto più velocemente si muove, tanto più viene spinto in avanti dal moto che egli stesso genera.

Possiamo dire che complessivamente tale fenomeno è alla base della DEFORMAZIONE che il GLOBULO ROSSO, ad alte velocità SUBISCE, tutto è raffigurabile in questo modo:

4 Chi sopravvive a quote elevate con tale ematocrito lo fa unicamente perché il SANGUE HA UNA VISCOELASTICITÀ ELEVATISSIMA, si tratta in ogni caso di una situazione LIMITE estremamente pericolosa.


Velocità bassa
Velocità alta

L'ENDOTELIO

LA TURBOLENZA è sempre un fatto deleterio: nel momento in cui venga ad instaurarsi un moto turbolento, la pressione diviene proporzionale non più al flusso, ma al FLUSSO AL QUADRATO, quindi lo shear stress AUMENTA CONSIDEREVOLAMENTE e a farne le spese è sempre L'ENDOTELIO.
L'ENDOTELIO È ESSENZIALE AL MANTENIMENTO DEL SANGUE FLUIDO con la produzione di diversi tipi di fattori; possiamo quindi capire cosa implichi una rottura di questa struttura:

- le piastrine si posizionano a livello della rottura del vaso.
- Si forma un trombo.
- Se il trombo si espande incrementando in volume può portare prima ad ischemia e quindi ad infarto, in caso di rottura del trombo si può arrivare anche a embolia.

tutte le modificazioni DI VELOCITÀ, e quindi DI CALIBRO, DEL VASO PORTANO A VARIAZIONI DEL MOTO CHE DIVIENE TURBOLENTO.
L'ICTUS:
con il termine ICTUS si indica una VASCULOPATIA CEREBRALE, in particolare si distinguono:

- <u>trombotico</u>: si tratta di una occlusione lenta, questa risulta asintomatica fino al 50%, DIMEZZATA LA SEZIONE LA VELOCITÀ AUMENTA E SI GENERA UN MOTO TURBOLENTO con CONSEGUENTE ISCHEMIA A VALLE, in particolare si hanno:
  - riduzione del nutrimento a valle.
  - riduzione dell'apporto di ossigeno.

  L'INTERRUZIONE COMPLETA DEL FLUSSO porta ad INFARTO: il tessuto a valle muore per mancanza di ossigeno; si può anche avere ROTTURA DEL TROMBO che provoca la nascita di un EMBOLO che viaggia nel sangue portando ad occlusione di un vaso che sia sufficientemente piccolo da impedirne l'avanzata.
- <u>Embolo:</u> occlusione di una arteria o vena data da un corpo estraneo, diversa quindi dalla trombosi, può essere:
  - embolia GASSOSA data da una occlusione gassosa.
  - Embolia SOLIDA data dal distacco di parte di un trombo.
- <u>emorragico</u>: i vasi lesi da turbolenza divengono meno elastici e sclerotici, incrementando la loro probabilità di rottura, nel caso in cui un vaso del circolo cerebrale si ROMPA IL VASO assistiamo a morte di:
  - tessuto circostante.
  - tessuto a valle.

  l'emorragia cerebrale è devastante per la particolare consistenza spugnosa del cervello umano: il tessuto circostante si impregna di sangue e muore.

AREE A RISCHIO:
si individuano tramite criteri sia empirici sia di natura fisiologica delle aree a rischio, in particolare ricordiamo:

- dove si hanno improvvisi aumenti di dimensione del diametro del vaso, si assiste a turbolenza.

- Dove si hanno distacchi a 90°, in analogia ai meccanismi di plasma skimming renale, si viene a generare un sangue meno vischioso e più veloce con conseguente incremento del livello di TURBOLENZA.

In particolare possiamo individuare per il circolo CEREBRALE:

- LE ARTERIE PONTINE che si staccano a 90° dalla arteria basilare, si viene a creare turbolenza per la diminuita densità del sangue.
- ARTERIE LENTICOLOSTRIATE che si portano ai nuclei grigi della base, anche in questo caso assistiamo ad un distacco a 90° dalla ARTERIA CEREBRALE MEDIA, portandosi verso i nuclei della base.

In caso di crisi ipertensiva si possono avere dei problemi associati alla rottura di vasi associati al circolo cerebrale, in particolare in caso di lesioni, come avviene relativamente i frequente, alle arterie lenticolostratali, si possono avere seri problemi legati alla FUNZIONALITÀ DEI NUCLEI DELLA BASE con tutto quello che ne consegue.

Ricordiamo invece per quanto concerne il circolo CORONARICO la presenza di numerose DIRAMAZIONI A 60°:

sono particolarmente rilevanti per quanto concerne le diramazioni delle arterie CORONARIE, in particolare molto soggetta a fenomeni di natura trombotica è sicuramente la ARTERIA CORONARIA SINISTRA.

LO SHEAR STRESS e L'ENDOTELIO:

nel nostro organismo esistono alcuni particolari tipi di microcircoli, in particolare ricordiamo:

- ENDOTELIO RENALE:
  - lamina basale spessa.
  - fenestrature particolari.
- ENDOTELIO CEREBRALE:
  - i vasi sono circondati da cellule particolari cioè gli astrociti.
  - giunzioni stette.
  - lamina basale molto stretta.
- EPATICO sinusoidi molto permeabili per la presenza di numerose fenestrature.
- CORPI CAVERNOSI DEL PENE che non presentano capillari.

FUNZIONI DELL'ENDOTELIO:

- REGOLAZIONE DELLA PERMEABILITÀ DEL VASO SANGUIFERO in particolare in relazione a due fattori:
  - alle fenestrature presenti sulla superficie endoteliale.
  - Ai fenomeni di TRANSCITOSI essenziali al passaggio delle molecole da una parte all'altra della superficie del vaso.
- PROTEGGERE IL VASO DALLO SHEAR STRESS: in particolare ricordiamo che le cellule endoteliali sono cellule piatte a nucleo emergente, si tratta della struttura citotipica ideale a resistere in modo ottimale allo stress che altro non è se non FORZA SU SUPERFICIE; inoltre ad incrementare la COMPATTEZZA DEL TESSUTO tra le cellule endoteliali sono presenti NUMEROSI SISTEMI GIUNZIONALI:
  - tight junction.
  - gap junction.
- REGOLAZIONE DELLA CONTRAZIONE MUSCOLARE DELLE ARTERIOLE:

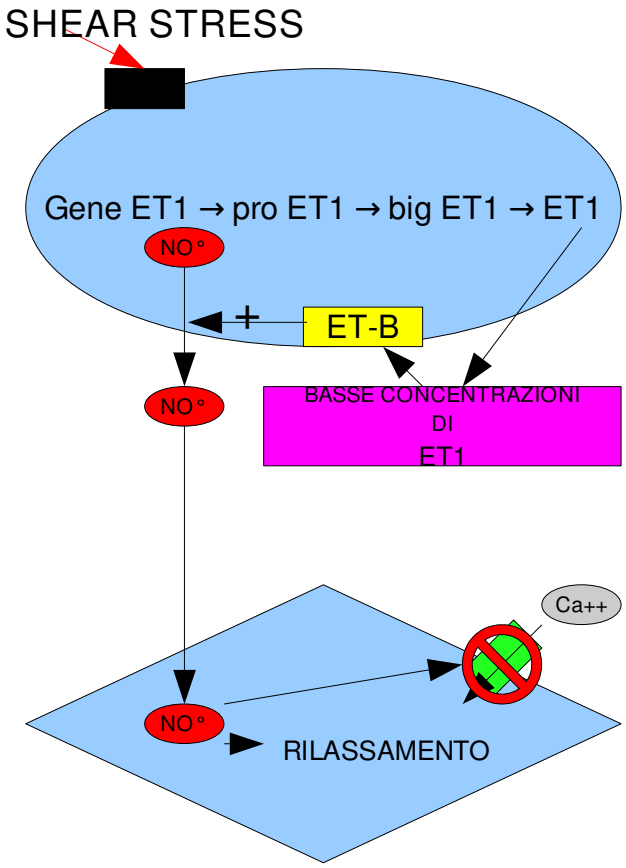
l'endotelio è un fattore essenziale di regolazione della attività contrattile delle arteriole, in particolare si tratta di un sistema SHEAR STRESS SENSIBILE che agisce in modo diverso a seconda della frizione che lo stress stesso esercita sulla parete:
- ad una FRIZIONE CONTROLLATA corrisponde liberazione di OSSIDO NITRICO che agisce in senso VASODILATATORIO.
- Ad una FRIZIONE NOTEVOLE consegue liberazione di ENDOTELINA che RISPONDE IN SENSO VASOCOSTITTORE.

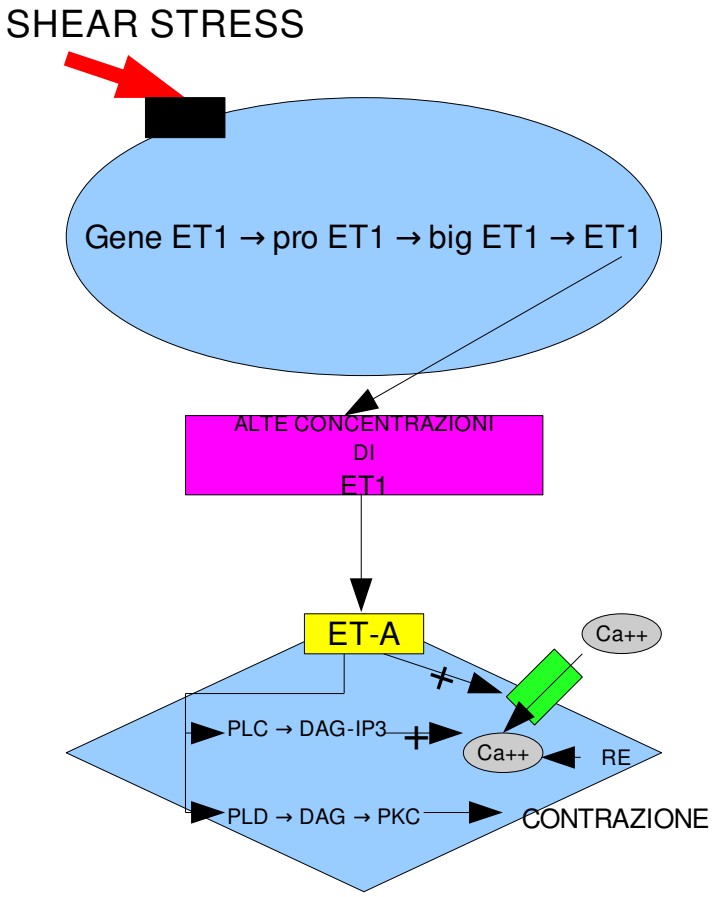
ATTIVITÀ PARACRINA DELL'ENDOTELIO:

Come accennato si sa che l'endotelio presenta una funzione essenziale nella regolazione del VOLUME dei vasi sanguiferi, in particolare si pensa esista uno shear stress receptor la cui azione attiva una pathway di questo tipo:
- stimola la attività di ET1 gene della endotelina.
- SI FORMA LA PROENDOTELINA.
- si forma l'ENDOTELINA BIG.
- Viene a questo punto attivato un enzima detto ECE, cioè endotelial converting enzyme, che converte l'endotelina BIG in ENDOTELINA.
- L'endotelina ET1 viene secreta nel sangue fino a raggiungere concentrazioni di 1 PICOGRAMMO PER MILLILITRO.

Per quanto concerne l'azione di tale molecola possiamo dire che complessivamente si riconoscono due possibili vie di attivazione per questa molecola:
in caso di SHEAR STRESS LEGGERO assistiamo a:
- produzione di quantità LIMITATE di endotelina ET1 tramite il sistema di attivazione sopra descritto.
- recezione da parte della cellule ENDOTELIALI STESSE un apposito recettore detto RECETTORE ETB.
- PRODUZIONE E SECREZIONE DI NO OSSIDO NITRICO NO°.
- attivazione sulla CELLULA MUSCOLARE di un sistema GMP ciclico DIPENDENTE e conseguente SEQUESTRO DEL CALCIO.

In caso di SHEAR STRESS PESANTE assistiamo a SECREZIONE DI ENDOTELINA ET1 in quantità discrete, in particolare possiamo dire che complessivamente:
- produzione abbondante di endotelina ET1.
- recezione della stessa da parte questa volta di un recettore ETA associato alla FIBROCELLULA MUSCOLARE LISCIA che costituisce la tonaca muscolare della arteriola.
- Attivazione di due vie intracellulari distinte:
  - attivazione della fosfolipasi C e di conseguenza delle molecole DAG IP3 che mobilita le riserve di calcio.
  - Attivazione del sistema fosfolipasi D e quindi mobilitazione del DIACIL GLICEROLO e della protein chinasi C e stimolo alla contrazione muscolare.
- CONTRAZIONE delle fibrocellule muscolari lisce della arteriola.





Il fatto che LE DUE STRADE ABBIANO UNA SOLA ENDOTELINA COMUNE MA RECETTORE DIVERSO è un meccanismo di SICUREZZA essenziale:

- se lo shear stress è leggero il vaso risponde dilatandosi e adattandosi.
- Se lo shear stress è invece consistente, il vaso DEVE rispondere con una contrazione, in caso contrario rischia la formazione di un aneurisma.

L'ossido nitrico presenta un tempo di azione di un centesimo di secondo, per questo la sua individuazione come FATTORE DI VASODILATAZIONE è stata tanto problematica.

La secrezione di ENDOTELINA da parte dell'endotelio può anche essere attivata da centri VASOMOTORI ENCEFALICI non solo da fattori di stress locali.

ENDOTELINE ET 1-2-3:

come sottolineato in precedenza, esistono TRE DIVERSI TIPI DI ENDOTELINA, in particolare riconosciamo:

- ET1.
- ET2.
- ET3.

Tutte sintetizzate a partire da una apposita pre pro endotelina diversa attraverso tre pathway estremamente simili: Queste tre molecole possono poi andare ad agire a diversi livelli su diverse componenti del SISTEMA VASCOLARE associandosi A DUE DISTINTI RECETTORI, in particolare:

- ETA associato per esempio a PROTEINA Gs e proteina Gq
- ETB associato per esempio a PROTEINA Gq e proteina Gi.

Tali recettori sono attivati in modo diverso dai diversi tipi di endotelina, in particolare ET1 ed ET2 attivano entrambi i recettori, ET3 attiva unicamente il recettori ETB.
L'ENDOTELIO CONTIENE ANCHE ACE: le cellule endoteliali possono convertire in diversi settori la ANGIOTENSINA I in ANGIOTENSINA II portando ad un incremento della contrazione delle strutture vascolari, si tratta del meccanismo principale secondo cui la angiotensina II attiva gli incrementi di pressione arteriosa necessari ad impedire fenomeni di SHOCK IPOVOLEMICO[1].

MONOSSIDO DI CARBONIO:

Si tratta di un composto ad attività VASODILATATORIA, scoperto negli ultimi anni viene anch'esso SECRETO DALL'ENDOTELIO.

- NELL'ARIA: se presente a livello alveolare il MONOSSIDO DI CARBONIO presenta una affinità 200 volte superiore all'OSSIGENO per l'emoglobina, generalmente si forma nel momento in cui avvenga una combustione in una atmosfera scarsa di ossigeno
- NEL SANGUE: IL CO DERIVA DALLA CATABOLIZZAZIONE DELL'EME in particolare tramite la L'EME OSSIGENASI che dall'EME GENERA:
  - BILIVERDINA che partecipa quindi alla formazione della bile.
  - FERRO che viene vincolato alla ferritina e riversato in circolo.
  - MONOSSIDO DI CARBONIO essenziale per:
    - la catena delle MAP chinasi.
    - Il funzionamento dei canali calcio e potassio.
    - VASODILATAZIONE tramite un meccanismo che prevede l'attivazione di:
      - guanilil ciclasi.
      - CGMP.
      - Sequestro del calcio intracelllare.
      - VASODILATAZIONE.

IL MONOSSIDO DI CARBONIO È COMPETITIVO RISPETTO ALL'OSSIDO NITRICO: TALE COMPETITIVITÀ È ESSENZIALE A GARANTIRE IL NON INSTAURARSI DI FENOMENI DI ECCESSIVA DILATAZIONE, in particolare LA CO va ad inibire la ATTIVITÀ DELLA OSSIDO NITRICO SINTASI (NOS).
Possiamo quindi dire che L'EFFETTO SUL TONO VASCOLARE dell'OSSIDO NITRICO:

- se presente SOLO da VASODILATAZIONE.
- se ACCOPPIATO AD OSSIDO NITRICO COMPETE con esso E PORTA A VASOCOSTRIZIONE.
- NEL SNC in particolare associato al NUCLEO DEL TRATTO SOLITARIO, importantissimo centro di afferenza VISCERALE, in particolare associato in particolare a:
  - barocettori aortici e carotici.
  - Chemocettori aortici e carotici.

  Facenti capo ai nervi VAGO (nervo di Sion) e GLOSSOFARINGEO (nervo di Hering); complessivamente in questa sede presenta EFFETTO VASODILATATORE.

AZIONE METABOLICA DELL'ENDOTELIO:

1 L'enzima ACE se presente geneticamente in localizzazioni particolare può portare a problemi di natura ipertensiva e conseguente danno vascolare nonostante l'assenza di altri fattori di rischio.

L'endotelio non solo produce monossido di carbonio, ossido nitrico ed endotelina, fattori ad azione LOCALE, ma SVOLGE UN RUOLO METABOLICO SIGNIFICATIVO in particolare a livello dei VASI POLMONARI dove RISIEDONO, come noto, ENZIMI ATTIVANTI FATTORI VASOATTIVI:

- essendo il circolo polmonare in serie ci deve passare TUTTO IL SANGUE.
- Essendo nel complesso costituito di 70 mq di SUPERFICIE i diversi fattori hanno grande probabilità di incontrare gli enzimi adatti alla loro azione.

Per quanto riguarda la specifica abilità dell'endotelio nella manipolazione di fattori vasoattivi ricordiamo che l'endotelio polmonare:

- tramite l'enzima ACE può attivare l'angitensina I ad angiotensina II.
- Elimina tramite la monoamino ossidasi:
  - noradrenalina.
  - Serotonina.
- Presenta capacità di degradazione rispetto agli AUTOCOIDI, molecole prodotte dal nostro organismo a potere vasoattivo, a tale categoria appartengono:
  - istamina.
  - Serotonina.
  - Noradrenalina.
  - Prostaglandine.

  E altri composti.

LA REAZIONE ALLERGICA:
altra funzione metabolica del circolo polmonare è relativa alla sua capacità di mediare reazioni allergiche tramite la secrezione di fattori quali:

- istamina.
- Prostaglandine.
- Precursori delle prostaglandine che a livello locale vengono poi elaborati.

JUXTAPULMONARY CAPILLARY RECEPTOR:
si tratta di un recettore che si colloca in prossimità dei capillari e degli alveoli, in particolare si ATTIVA IN RISPOSTA AD AUMENTI DEL FLUSSO DI LIQUIDI AL DI FUORI DEI CAPILLARI POLMONARI, possiamo dire che NORMALMENTE:

- l'acqua che esce, in alcuni tratti del circolo polmonare e IN MINIMA QUANTITÀ e viene in ogni caso DRENATA A LIVELLO LINFATICO.
- In caso appunto di riversamento di liquido al di fuori del vaso SI ATTIVANO QUESTI RECETTORI interstiziali CHE:
  - inviano fibre nervose che si portano in contatto con i nervi GLOSSOFARINGEO E VAGO.
  - Lo stimolo viene pertanto portato a livello encefalico.
  - Viene inviata a livello CARDIACO una stimolazione che porta a PRODUZIONE E SECREZIONE DI ANP E BNP A LIVELLO DEL POLMONE.

IN CASO DI UNA SITUAZIONE DI PRE EDEMA QUINDI QUESTI RECETTORI STIMOLANO LA PRODUZIONE DI ANP E BNP e quindi NATRIURESI E DIURESI.

AZIONE ANTICOAGULANTE DELL'ENDOTELIO:

le cellule ENEDOTELIALI secernono:

- PROSTACICLINA: si tratta di un fortissimo inibitore della coagulazione.
- EPARINA.
- ANTITROMBINA sintetizzata anche da fegato.

Per quanto concerne l'attività coagulante del plasma possiamo distinguere alcune definizioni fondamentali, in particolare:

1. TEMPO DI EMORRAGIA: che è il tempo necessario al temine della emorragia CHE È CIRCA 2-3 MINUTI.
2. TEMPO DI COAGULAZIONE: che è il tempo necessario alla formazione del COAGULO che è CIRCA IL DOPPIO rispetto al tempo di emorragia.

GLI ANTICOAGULANTI:
nel sistema della coagulazione e nella prevenzione, soprattutto, alla formazione di TROMBI si parla di tre fattori, in particolare:

- fattore piastrinico.
- fattore tissutale.
- fattore plasmatico.

Fondamentali sono due FATTORI DERIVATI DI PROSTAGLANDINE:

- LA PROSTACICLINA: agisce a livello della piastrina stimolando la FORMAZIONE DI AMP CICLICO E INIBENDO QUINDI LA AGGREGAZIONE DELLE PIASTRINE.
- TROMBOSSANO: viene prodotto dalle piastrine grazie alla CICLOOSSIGENASI a partire da acido arachidonico che porta ad AGGREGAZIONE PIASTRINICA.

Può succedere che in alcuni casi NON SIA PRODOTTA PROSTACLICLINA, questo può essere dovuto a:

- trauma o ferita che provoca uscita di sangue.
- Danneggiamento o eliminazione dell'endotelio dovuto shear stress.

PREVALE L'ATTIVITÀ DEL TROMBOSSANO CHE INCREMENTA LA COAGULAZIONE.
LA COAGULAZIONE DEL SANGUE NECESSITA DI FATTORI INTRINSECI ED ESTRINSECI, in particolare:

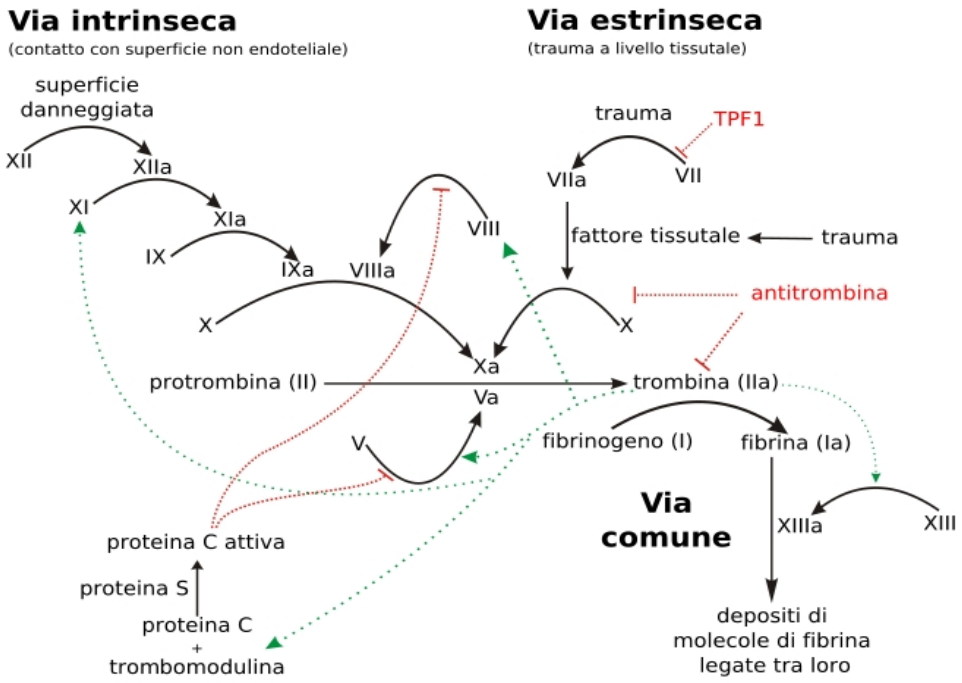
- FATTORI INTRINSECI PIASTRINICI come il TROMBOSSANO.
- FATTORI INTRINSECI PLASMATICI.
- FATTORI ESTRINSECI TISSUTALI legati alle cellule lese stesse.

naturalmente l'endotelio non partecipa in quanto a seguito di una lesione con sanguinamento è stato completamente rotto.
TUTTO CONVERGE NELLA FORMAZIONE DI TROMBOPLASTINE CHE VENGONO LIBERATE NEL PLASMA e ATTIVANO IL SISTEMA DELLA COAGULAZIONE:

- PROCONVERTINA che attiva
- PCE protrombin converting enzyme che collabora con:
  - vitamina K.
  - calcio.
- PCE TRASFORMA PROTROMBINA In TROMBINA.
- la TROMBINA trasforma il FIBRONOGENO IN FIBRINA.

Infine LA FIBRINA FORMA UNA RETE che IMBRIGLIA le molecole piastriniche FORMANDO IL COAGULO. Al termine della emorragia e in concomitanza con la riparazione del vaso LE

PIASTRINE secernono SEROTONINA che stimola la RETRAZIONE DEL COAGULO.



IL CUORE

Come noto il cuore è un organo contrattile costituito strutturalmente da quattro cavità organizzate a coppie, in particolare ricordiamo si parla di DUE ATRI e DUE VENTRICOLI che complessivamente vengono raggruppati a formare cuore di destra e cuore di sinistra.
I VENTRICOLI:

- VENTRICOLO SINISTRO al quale fa capo la GRANDE CIRCOLAZIONE presenta:
  - uno spessore di 1,5 cm.
  - forma a V.
- VENTRICOLO DESTRO al quale fa capo la PICCOLA CIRCOLAZIONE presenta:
  - spessore di 1cm.
  - forma a U.

per quanto concerne il VENTRICOLO DI SINISTRA si parla di una ipertrofia FISIOLOGICA dovuta alla pressione che deve vincere per spingere il sangue nell'aorta.
LA LEGGE DI LA PLACE: tale legge giustifica la particolare FORMA A V del ventricolo sinistro: **man mano che i raggi si riducono in un sistema elastico la pressione aumenta,** per questo il ventricolo sinistro presenta questa forma:

- ha una parete più spessa.
- diminuendo il SUO RAGGIO DALLA BASE VERSO L'APICE LA PRESSIONE AUMENTA PER QUESTO A FORMA A V; al contrario l'ATRIO DESTRO presenta una forma a U vista la relativamente bassa pressione che deve vincere.

È IL MEDESIMO MOTIVO UN CUORE DILATATO È PERICOLOSO, il gradiente di pressione è infatti determinato dalla LEGGE DI LA PLACE:

$$P = \frac{T * 2h}{r}$$

È quindi evidente che al DIMINUIRE DEL RAGGIO si avrà un DECREMENTO DELLA PRESSIONE.
Tale legge si applica a diversi casi, in particolare:

- dilatazione patologica del cuore che porta ad una INSUFFICIENZA CARDIACA.
- Ipertrofia cardiaca da incremento della massa muscolare, avviene tipicamente nel CUORE DA ATLETA e porta ad UN INCREMENTO POSITIVO DELLA GITTATA.

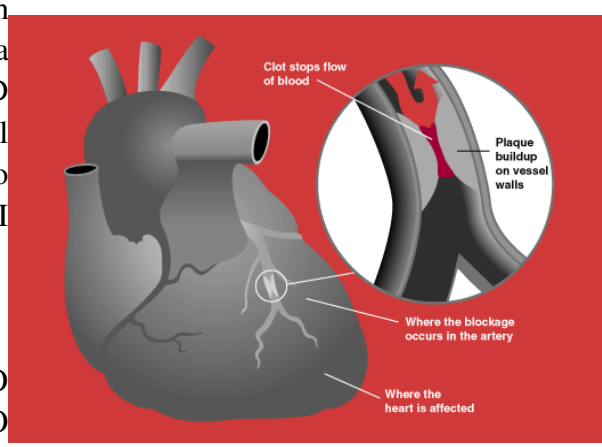
IL PERICARDIO:
si tratta della tonaca fibrosa che circonda e riveste il CUORE e consente la LUBRIFICAZIONE DEI MOVIMENTI AD ESSO ASSOCIATI grazie ai 30ml di liquido contenuti tra i due foglietti di rivestimento e drenati continuamente dal circolo linfatico.
<u>TAMPONAMENTO CARDIACO:</u>
A seguito di un trauma si può formare una MICROFESSURAZIONE VENTRICOLARE: questa porta sangue all'interno del pericardio, il sacco pericardico si amplia e comincia a generare una compressione del cuore stesso che se non viene prontamente corretta porta a DECREMENTO DELLA GITTATA SISTOLICA DA COMPRESSIONE che può essere fatale, si parla in questi

casi di TAMPONAMENTO CARDIACO. Si tratta di un quadro che avviene tipicamente in caso di:

- lesione delle strutture costali dell'aia cardiaca può portare alla incisione di una microferita sul cuore che porta a MICROFESSURAZIONE VENTRICOLARE.
- Ferite da coltello, lunghi aghi o simili.
- IL TAMPONAMENTO CARDIACO può avvenire, anche in maniera FULMINANTE, in caso di rottura della struttura cardiaca in seguito ad INFARTO.

<u>INFARTO:</u>

Si tratta di un quadro patologico per cui si chiude una coronaria e il tessuto a valle perde le sue capacità contrattili trasformandosi in un tessuto viscoelastico; in caso di infarto massiccio che interessi tutta la parete sinistra assume una particolare importanza la LEFT VENTRICLE END DIASTOLIC PRESSURE: si tratta della pressione diastolica del ventricolo sinistro a fine diastole, tale valore è significativo perché mette in TENSIONE LE COMPONENTI VISCOELASTICHE DEL VENTRICOLO formato da:



- componenti muscolari attive.
- componenti fibroelastiche passive.

Durante la fase di DIASTOLE quindi IL VENTRICOLO ACCUMULA ENERGIA, ALL'EFFETTO MECCANICO DELLE FIBRE DI ACTINA E MIOSINA SI SOMMA QUELLO DELLE FIBRE ELASTICHE CHE RESTITUISCONO L'ENERGIA RICEVUTA incrementando la PRESSIONE USCENTE; mutando il rapporto tra le componenti CONTRATTILE ed ELASTICA si viene a creare, ovviamente, uno scompenso.

Per quanto concerne tale QUADRO PATOLOGICO possiamo individuare, in seguito all'evento cardiaco, la presenza di risposte date dal tessuto in seguito alla lesione:

1. LA PARETE INFARTUATA SI ESPANDE COME SE FOSSE ELASTICA IN RISPOSTA ALLA PRESSIONE DIASTOLICA, ma:
    1. le fibre elastiche NON HANNO LA STESSA CAPACITÀ DI RISPOSTA delle fibre muscolari.
    2. Viene a crearsi un meccanismo DILATATORIO.
    3. Il cuore entra una fase di SVANTAGGIO MECCANICO per ECCESSIVA DILATAZIONE.
2. RIDUZIONE DELLO SPESSORE DELLA PARETE: DEGENERANDO LE FIBRE MUSCOLARI, LA PARETE SI ASSOTTIGLIA e il ventricolo si dilata a causa, come visto, di una FIBROSI, una cicatrice; tuttavia:
    1. IL TESSUTO CONNETTIVALE È SOTTILE ma RESISTENTE quindi la parete mantiene la sua integrità.
    2. SE DIMINUISCE LO SPESSORE DELLA PARETE, INCREMENTA, per la legge di La Place, la TENSIONE:

$$T = \frac{P * r}{2h}$$

Possiamo quindi dire che questa fase COMPENSA LA PRECEDENTE portando ad un

VANTAGGIO MECCANICO; si parla di RIMODELLAMENTO DEL VENTRICOLO. L'incremento della tensione è in questo caso positivo in quanto la parte non risponde più in modo muscolare, dove quindi un incremento della tensione imporrebbe un incremento della forza contrattile, ma in modo elastico e quindi PASSIVO.

3. ULTERIORE DILATAZIONE: SI PUÒ AVERE UNA ULTERIORE FASE DI DILATAZIONE del ventricolo sinistro che porta ad un incremento della probabilità di CHF.

LA STRUTTURA DEL MIOCARDIO:

Ricordiamo che il tessuto muscolare del cuore, detto MIOCARDIO, presenta una struttura peculiare, il miocardio risulta infatti composto di due citotipi distinti:

- miocardio specifico, a sua volta suddivisibile in:
  - nodale.
  - di conduzione.
- miocardio comune o di lavoro.

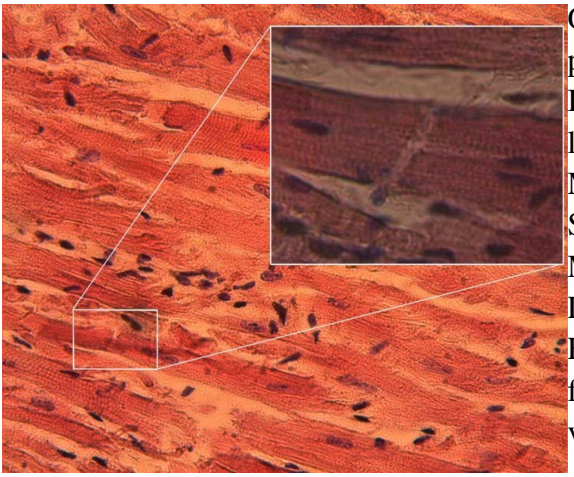
In linea generale possiamo dire che il MIOCARDIO COMUNE esegue l'ordine ritmico fornito dal miocardio nodale e di conduzione.

Ricordiamo inoltre la possibilità che si vengano a creare i cosiddetti FOCOLAI ECTOPICI DELLE FIBRILLAZIONI VENTRICOLARI: si tratta di aree ectopiche che possono nascere nel miocardio comune, se il miocardio comune SI DEPOLARIZZA può divenire AUTORITMICO e GENERARE EXTRASISTOLI o addirittura FIBRILLAZIONI O TACHICARDIE PAROSSISTICHE. Normalmente il potenziale di membrana delle cellule cardiache è mantenuto dalla pompa sodio potassio che necessita per funzionare di energia e quindi di ossigeno: se la POMPA NON FUNZIONA si assiste a DEPOLARIZZAZIONE che porta il potenziale di membrana da -90 millivolt a -65 millivolt e le cellule divengono AUTORITMICHE.

<u>LA STRUTTURA MUSCOLARE DEL MIOCARDIO:</u>

IL MIOCARDIO è un muscolo striato:

- anatomicamente è assimilabile ad un muscolo striato.
- funzionalmente è assimilabile ad un muscolo liscio.



Queste particolarità funzionali sono legate alla presenza di particolare strutture di connessione dette DISCHI O STRIE INTERCALARI: si tratta di ponti elettrici che consentono l'ACCOPPIAMENTO ELETTRICO DELLE CELLULE DEL MIOCARDIO che fa si che il cuore si comporti come un SINCIZIO FUNZIONALE, un unica grande gigantesca FIBRA MUSCOLARE.

LE FIBRE MUSCOLARI si associano a livello del SETTO FIBROSO di comunicazione tra atri e ventricoli: tale struttura è funzionalmente per il muscolo un TENDINE FIBROSO tra atri e ventricoli.

IL SISTEMA DI CONDUZIONE DEL MIOCARDIO SPECIFICO:

il miocardio specifico, intercalato strutturalmente al miocardio comune, risulta organizzato in strutture particolari identificabili per la loro attività elettrica spontanea, in particolare ricordiamo:

<u>IL NODO SENOATRIALE:</u>

si tratta del primo grande nodo del sistema autoritmico, possiede le cosiddette P CELLS, cellule multipolari formate da ACTINA E MIOSINA, presentano le caratteristiche striature e sono quindi delle cellule muscolari modificate, L'AUTOMATISMO CARDIACO è infatti una ATTIVITÀ MIOGENA INTRINSECA AL TESSUTO MUSCOLARE DEL CUORE.

IL NODO ATRIOVENTRICOLARE:

TRA ATRIO E VENTRICOLO SI TROVA IL PASSAGGIO FRA LE FIBRE MUSCOLARI ATRIALI E VENTRICOLARI, in particolare lo stimolo deve passare attraverso il setto fibroso del cuore al quale si associano, come noto, le fibre muscolari. Strutturalmente il NODO ATRIOVENTRICOLARE media tale COMUNICAZIONE, possiamo dire che risulta costituito di TRE COMPONENTI:

- COMPONENTE ATRIALE.
- COMPONENTE VENTRICOLARE.
- COMPONENTE NODALE.

IL NODO ATRIOVENTRICOLARE presenta una struttura A RETE: tale organizzazione ha una funzione di RALLENTAMENTO rispetto all'impulso nervoso che viene RALLENTATO, IN QUESTO MODO:

- L'ATRIO SI DILATA e poi si svuota riversando il sangue nel
- VENTRICOLO che, mentre l'atrio si contrae, SI DILATA per poi svuotarsi nelle strutture arteriose.

Il rallentamento è quindi essenziale per LA REGOLAZIONE DELL'IMPULSO NERVOSO DI CONTRAZIONE.

IL SISTEMA DI TRASMISSIONE NELLE CELLULE DEL MIOCARDIO COMUNE:

il miocardio comune altro non è se non un muscolo striato scheletrico caratterizzato da sistemi di actina e miosina correlati tra loro e associati a formare le caratteristiche striature; complessivamente le fibre muscolari sono organizzate a formare IL SARCOMERO: si tratta di quella distanza di 2,2 micron compresa tra due linee zeta, esistono numerosissimi sarcomeri associati tra loro che accorciandosi di un micron ciascuno rendono l'accorciamento contrattile MACROSCOPICO.

IL POTENZIALE di AZIONE DELLA FIBRA MUSCOLARE DECORRE LUNGO IL SARCOLEMMA che sappiamo si INVAGINA NEI TUBULI T scatenando la seguente reazione INTRACELLULARE:

- il canali al sodio voltaggio dipendenti si aprono.
- la membrana si depolarizza.
- la depolarizzazione arriva ai TUBULI T.
- si scatena un POTENZIALE ELETTROTONICO che si propaga nei SISTEMI DELLE FIBRE NERVOSE.

L'ELETTROTONO: oltre a propagare i potenziali attivamente, i tessuti eccitabili possono propagare anche fenomeni di tipo passivo che prendono il nome di FENOMENI ELETTROTONICI, analogamente a quanto avviene per i corpi dei neuroni, tali fenomeni si propagano per pochi micron, tali stimoli possono o meno eccitare, ovviamente in relazione alla loro intensità, la attivazione delle strutture contrattili propagandosi nei tubuli del SARCOPLASMA e stimolando la LIBERAZIONE DEL CALCIO.

LA MIOSINA NON SCORRE sulla actina MA RUOTA, per questo abbiamo un fenomeno di accorciamento.

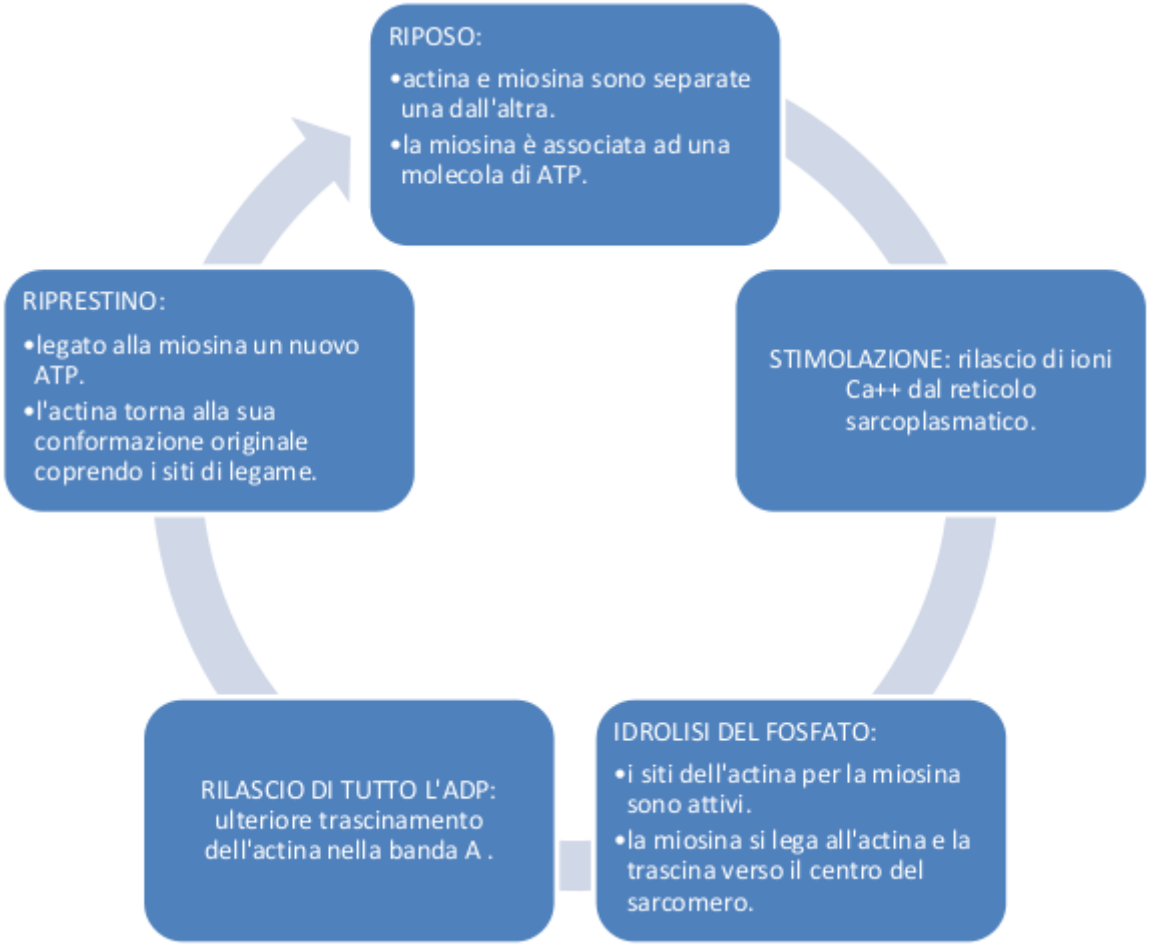
ACTINA E MIOSINA E SISTEMA MUSCOLARE:
il tessuto muscolare contrattile è formato, come noto, da due grandi molecole proteiche actina e miosina.
LA MIOSINA:
si tratta di una proteina composta di due parti:

- merosmiosina leggera.
- meromiosina pesante che costituisce, di fatto, la parte funzionale della molecola.

la testa della meromiosina pesante si associa alla actina per la presenza del calcio: IL CALCIO RENDE DISPONIBILE UN SITO PRECEDENTEMENTE NASCOSTO mobilitando una proteina, la TROPONINA, posta a protezione del sito in questione. Come accennato in precedenza la TESTA della miosina, CHE È LA PARTE ENZIMATICA della molecola, presenta:

- IL SITO ATP asico.
- IL SITO DI LEGAME PER LA MIOSINA.
- È LA COMPONENTE PROTEICA CHE RUOTA GARANTENDO LA CONTRAZIONE.

Le due molecole di ACTINA E MIOSINA, scoperto il sito attivo, SI ASSOCIANO TRA LORO FORMANDO IL COMPLESSO ACTINA-MIOSINA. In tale ciclo, è importante sottolinearlo, L'ATP HA UNA AZIONE PLASTIFICANTE: serve sia per associare actina e miosina, sia per staccarle.

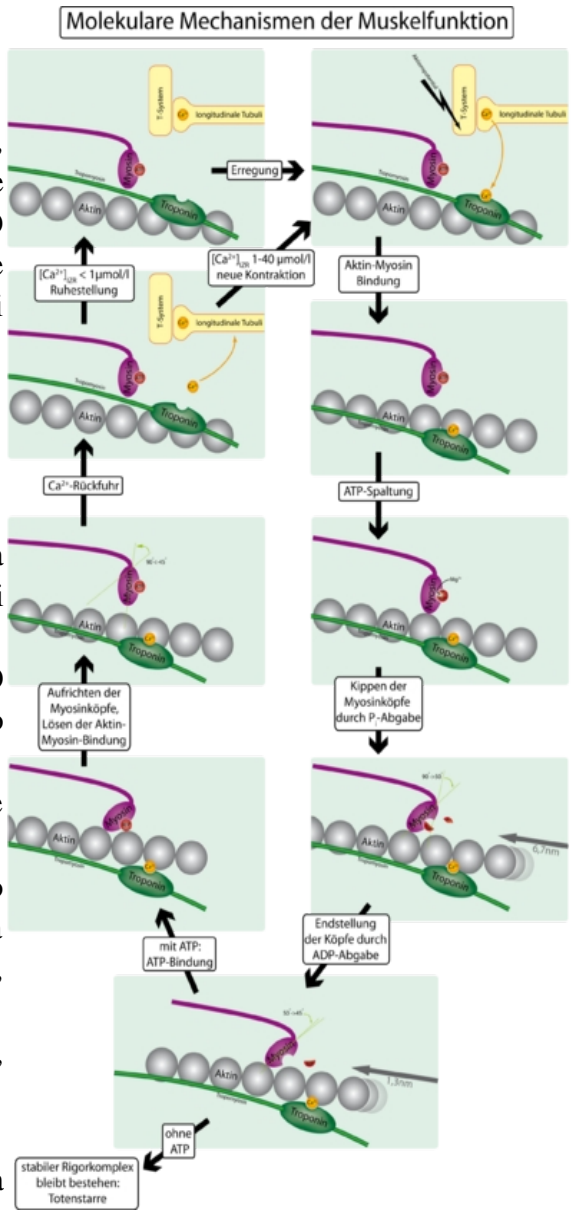


Il sistema di contrazione della muscolatura liscia, soprattutto quello arteriolare, dipende principalmente dalla azione di neurotrasmettitori del sistema ORTOSIMPATICO, in particolare NORADRENALINA, ricordiamo a tal proposito che I RECETTORI ALFA 1 ADRENERGICI, tra i più presenti nelle strutture muscolari lisce, portano:

- alla esalata associazione CALCIO TROPONINA tramite la attivazione della adenilato ciclasi e quindi produzione di cAMP.
- Ad un INCREMENTO DELLA RICAPTAZIONE DEL CALCIO.

L'ESPULSIONE DEL CALCIO è ovviamente successiva alla attività di contrazione e quindi alla stimolazione elettrica, in una situazione normale il calcio:

1. RIENTRA NEL RETICOLO SARCOPLASMATICO.
2. ESCE GRAZIE AD UN SISTEMA DI ANTIPORTO CON IL SODIO in particolare:
    1. esce uno ione calcio.
    2. entrano tre ioni sodio.



L'ANTIPORTO SODIO CALCIO:
si tratta di un antiporto CRITICO a livello farmacologico-clinico, dosando opportunamente farmaci digitalici è possibile bloccare parzialmente la pompa sodio potassio ATPasi, BLOCCANDO METÀ DELLE POMPE SODIO POTASSIO in particolare BLOCCANDO L'USCITA DEL SODIO otteniamo un effetto di questo tipo:

- la cellula non riesce ad espellere il sodio.
- inverte l'antiporto SODIO CALCIO di modo da:
    - far entrare calcio.
    - far uscire sodio.

    La cui espulsione è fondamentale per la funzionalità cellulare: è uno ione depolarizzante e quindi pericolosissimo.

in questo modo viene a crearsi un effetto INOTROPO POSITIVO essenziale in quanto, incrementando la concentrazione di calcio nella cellula, si incrementa la contrattilità del muscolo cardiaco.
Due fenomeni fisiologici associati al ciclo contrattile di actina e miosina sono IL CRAMPO e il RIGOR MORTIS:

- RIGOR MORTIS: le fibre di actina e miosina si associano tra loro in modo molto forte, nel momento in cui la cellula esaurisce la sua dose di ATP, che non viene più ricambiato, le fibre non si separano più
- IL CRAMPO: se un muscolo presenta flusso insufficiente, si assiste a:
    - mancato afflusso di ossigeno e nutrienti.
    - La cellula comincia a sintetizzare ATP per via anaerobica.
    - Viene prodotto meno ATP e viene prodotto acido lattico.

    Si viene quindi a creare una situazione simile al rigor mortis.

IL MOVIMENTO È, in ogni caso, GARANTITO DALLA ROTAZIONE DELLA MEROMIOSINA PESANTE, con questa rotazione vengono messi in tensione:

- titina.
- tubulina.

si tratta di elementi elastici che si associano tramite la testa delle miosina alla actina, con il loro movimento si muove tutto il sistema.
La lunghezza ideale per garantire un corretto accoppiamento ACTINA-MIOSINA è di circa 2,2 nanometri, se la lunghezza è superiore lo sforzo per avvicinare le due estremità diviene eccessivamente dispendioso, se invece la lunghezza è inferiore l'accorciamento non è efficace al 100%.

LA CONTRATTILITÀ CARDIACA:

come visto a proposito della funzione contrattile delle strutture muscolari la presenza del calcio all'interno della cellula è un fattore fondamentale per quanto concerne la sua capacità contrattile. Per la presenza di un PLATEAU elettrico successivo alla stimolazione, fattore tipico delle cellule del miocardio, è impossibile generare nelle cellule del miocardio fenomeni di POTENZIAMENTO TETANICO. È tuttavia possibile, per la peculiare utilizzazione del calcio che la cellule del miocardio ha, andare ad alterare un altro fattore, la CONTRATTILITÀ CARDIACA: si tratta di un fattore relativo alla capacità della cellula di utilizzare il CALCIO che ha a disposizione e può interessare:

- l'intensità del periodo di eccitabilità delle fibre muscolari.
- Il tempo per cui le fibre contrattili risulta stimolate dalla secrezione di calcio.

Possiamo identificare due fenomeni fondamentali per quanto riguarda la attività contrattile del miocardio:

- SCALA POSITIVA: un incremento della frequenza cardiaca in una situazione di riposo porta ad un incremento della contrattilità legato a:
  - incremento dell'ingresso di calcio.
  - Decremento del tempo di fuoriuscita del calcio dalla cellula.
- SCALA NEGATIVA: si riscontra invece nel momento in cui si abbia un incremento della frequenza cardiaca a partire da una frequenza già elevata, in una situazione di questo tipo SI VERIFICA UN CALO DELLA CONTRATTILITÀ legato al fatto che viene AD ACCORCIARSI IL TEMPO DI RICICLO DEL CALCIO NEGLI APPOSITI CONTENITORI INTRA ED EXTRA CELLULARI.

Con la legge di starling, che stabilisce l'incremento della forza contrattile in risposta ad un incremento del riempimento cardiaco, la CONTRATTILITÀ è l'unico fattore capace di incrementare la forza della contrazione. Possiamo dire che la contrattilità è stimolata da:

1. adrenalina.
2. Noradrenalina.
3. Tirosina.

ACCOPPIAMENTO ELETTROMECCANICO:

si tratta del fenomeno che consente l'accoppiamento dello stimolo elettrico con quello contrattile meccanico, avviene unicamente in presenza di calcio e il calcio viene liberato unicamente grazie al potenziale di membrana. Tra evento elettrico e meccanico intercorrono 20 millesimi di secondo che sono il tempo necessario alla “trasformazione” dello stimolo da una differenza di potenziale ad una

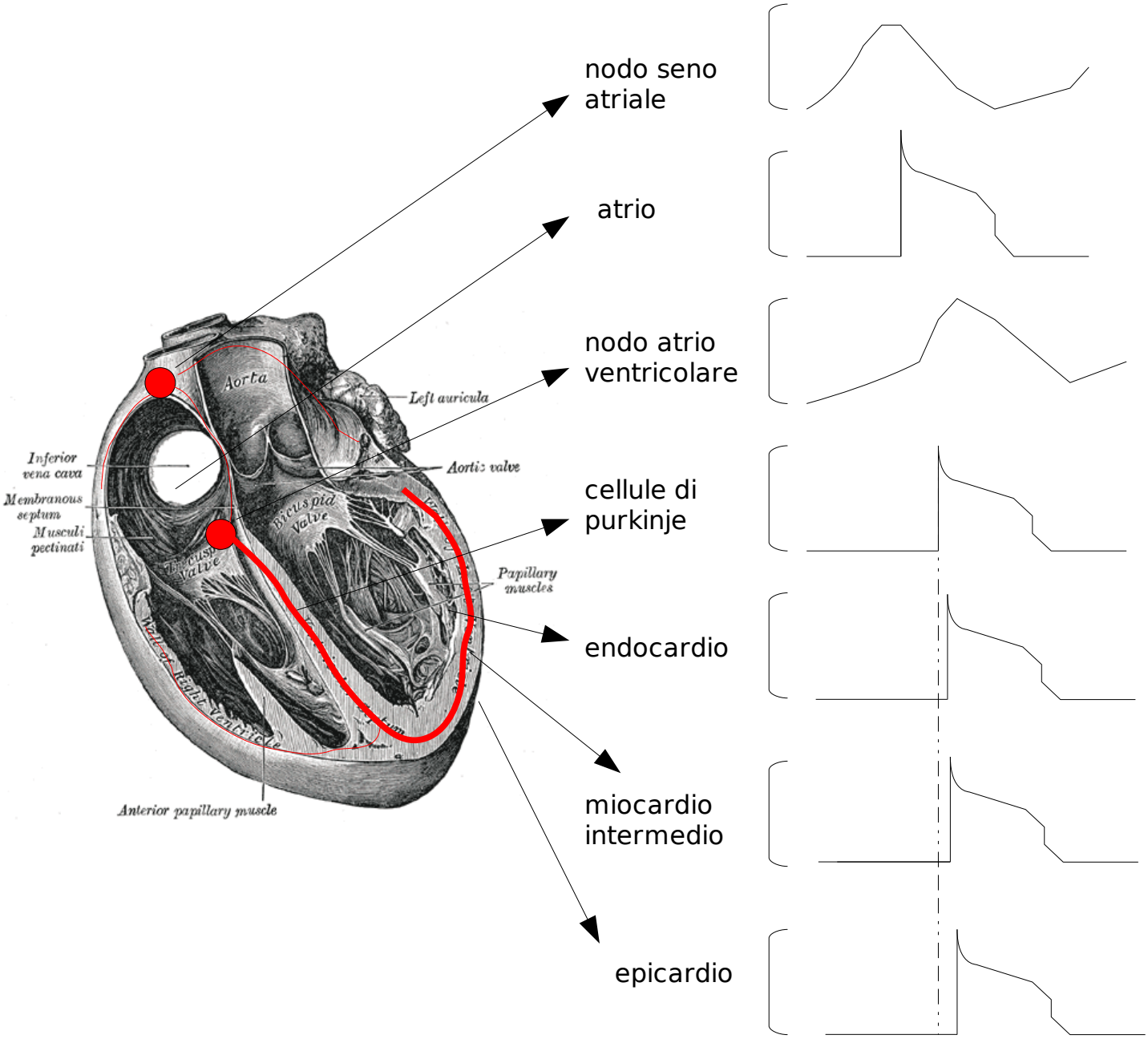
differenza di concentrazione, cioè una liberazione di calcio.
IL POTENZIALE DI AZIONE:
LE STRUTTURE DEI NODI PRESENTANO CAPACITÀ DI AUTOECCITANTI, tuttavia notiamo un'altra differenza:

- le cellule di purkinje presentano un potenziale di membrana di -95millivolt.
- le cellule dei nodi presentano un potenziale di membrana di circa -65millivolt che consente LA AUTOCONTRAZIONE E AUTOECCITABILITÀ che si esprime in una attività elettrica normale di:
    - 70 stimolazioni al minuto nel nodo senoatriale.
    - 50 stimolazioni al minuto nel nodo atrioventricolare.
    - 30 stimolazioni al minuto nel fascio di Hiss.

questa AUTOSTIMOLAZIONE, tipica delle cellule P o pacemaker, è dovuta al fatto che tali cellule NON SONO CAPACI DI MANTENERE UN POTENZIALE DI RIPOSO STABILE: i –65 millivolt dopo pochi secondi salgono depolarizzando la membrana; possiamo dire che l'attività del MIOCARDIO SPECIFICO È DATA PROPRIO DA TALE INSTABILITÀ tanto che QUESTE CELLULE DI FATTO NON HANNO UN POTENZIALE DI RIPOSO.
INSERISCO UNA SERIE DI MICROELETTRODI NEL CUORE e misuro la serie di potenziali di azione che vengono a crearsi, in particolare:
I POTENZIALI DI AZIONE DELLE DIVERSE CELLULE CARDIACHE sono molto importanti ai fini di una corretta propagazione dello stimolo contrattile, in particolare ricordiamo che:

- il NODO DEL SENO è potenziale segnapassi e presenta una certa velocità di propagazione, relativamente lenta.
- Le CELLULE MIOCARDICHE DELL'ATRIO presentano uno schema di propagazione completamente diverso.
- Le cellule del NODO ATRIOVENTRICOLARE infine presentano un sistema di conduzione ancora diverso.
- Le CELLULE DI PURKINJE cominiciano a presentare il caratteristico plateau tipico delle cellule del ventricolo.
- LUNGO IL SISTEMA DEL FASCIO DI HISS e delle cellule del Purkinje IL POTENZIALE SI PROPAGA IN MODO MOLTO PIÙ VELOCE e sempre presentando il tipico plateau.

Rappresentazione schematica della attività delle cellule cardiache:



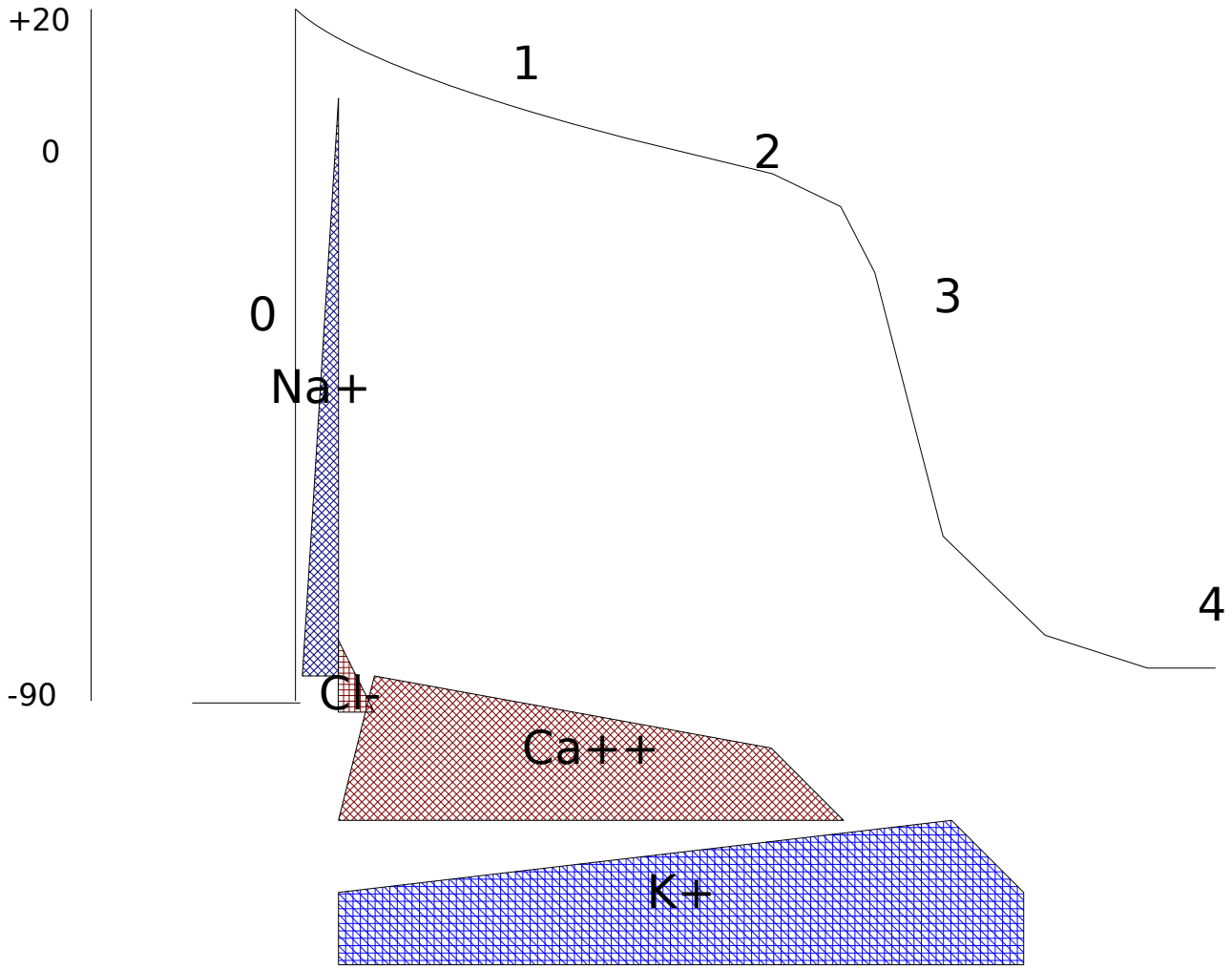
I POTENZIALI DI AZIONE DELLE CELLULE CARDIACHE devono avvenire in questo modo: il ritorno del potenziale bioelettrico può infatti interferire con gli stimoli elettrici dando aritmie molto pericolose, per questo la presenza, soprattutto a livello VENTRICOLARE di PLATEAU tanto lunghi è ESSENZIALE PERCHÉ LO STIMOLO NON TORNI INDIETRO.
LA CELLULA MIOCARDICA DI LAVORO presenta una attività regolata DALLA AZIONE DEPOLARIZZANTE DEL NODO SENOATRIALE che si PROPAGA A TUTTO IL SINCIZIO, in particolare possiamo riconoscere a tal proposito delle FASI:

- FASE ZERO:
  - origine dell'onda di depolarizzazione da parte del nodo, si ha un un brusco ingresso di SODIO:

        - attivato dalla apertura SELETTIVA DEI CANALI SODIO VOLTAGGIO DIPENDENTI.
        - il sodio entra:
            - per GRADIENTE che è, come in tutto l'organismo, di 126 meq.
            - per GRADIENTE IONICO che è negativo nella cellula.
    - il potenziale sale vertiginosamente da -90 a +20 millivolt.
    - infine il CLORO ENTRA per il gradiente POSITIVO DELLA MEMBRANA che la depolarizzazione stessa crea portando il POTENZIALE A ZERO millivolt.
- FASE UNO:
  si tratta della fase di PALTEAU, tale plateau è dovuto a due fattori:
    - SI APRONO I CANALI CALCIO AD ALTO VOLTAGGIO che rendono DIFFICILE LA RIPOLARIZZAZIONE DELLA CELLULA.
    - I CANALI POTASSIO VOLTAGGIO DIPENDENTI SI APRONO ma PER L'INGRESSO DEL CALCIO IL POTENZIALE NON VARIA e il potassio esce in modo LIMITATO.

  si assiste ad una STABILIZZAZIONE DEL POTENZIALE che rende possibile la formazione del PLATEU sopra descritto: le due correnti entrante e uscente si annullano, questo non avviene nelle cellule del muscolo scheletrico perché a quanto pare LE CELLULE CARDIACHE NON HANNO UNA RISERVA INTRINSECA DI CALCIO.
- FASE DUE: con il tempo la permeabilità della MEMBRANA PER I DUE ELEMENTI COMINCIA A VARIARE e si assiste ad un fenomeno di questo tipo:
    - la permeabilità del calcio diminuisce.
    - La permeabilità del potassio aumenta.

  Ci si porta verso il TERMINE DELLA FASE DI PLATEAU.
- TRE : IL POTASSIO ESCE e la cellula PERDE CARICHE POSITIVE e DIVIENE PIÙ NEGATIVA ripristinando il proprio potenziale di membrana.
- QUATTRO: periodo supernormale di eccitamento, si tratta di un punto importantissimo di iperpolarizzazione della CELLULA cui segue il RITORNO ALLA NORMALITÀ.



Ricordiamo due aspetti particolari di questo ciclo ionico:

- PRIMA DEL POTENZIALE DI AZIONE VERO E PROPRIO ABBIAMO IL VERIFICARSI DI UN FENOMENO PASSIVO: si tratta di un minimo incremento del potenziale poco precedente alla fase zero, si tratta di un FATTORE TONICO dato dalle proprietà di condensatore della membrana,
- IL PERIODO SUPERNORMALE DI ECCITABILITÀ, un fenomeno non sempre presente associato alla ripolarizzazione, può innescare fenomeni di aritmia.

L'ISCHEMIA e IL CUORE:

come di consueto un fenomeno di natura ISCHEMICA porta a:

- mancato ossigeno a valle della ostruzione parziale.
- Produzione di acido lattico.
- Acidosi locale.
- il protone entra nella cellula che per sua natura presenta potenziale negativo.
- il potassio esce dalla cellula per la variazione di potenziale della membrana.
- LA CONDUTTANZA AL POTASSIO RISULTA ALTERATA.

Con la conduttanza al potassio risulta alterata ovviamente anche la conduttanza elettrica del sistema.

L'ISCHEMIA quindi:

1. depolarizza le cellule rendendole più eccitabili per l'ingresso di protoni.
2. producendo l'acidosi blocca la sodio potassio ATPasi incrementando la alterazione della conduttanza.
3. DURANTE LA RIPOLARIZZAZIONE, inoltre, SI ATTIVA UN SISTEMA DI TRASPORTO CHE ESPORTA IL POTASSIO DALLA CELLULA e CHE OPERA IN MODO INVERSAMENTE PROPORZIONALE ALLA PRESENZA DI ATP NELLE CELLULE; in una situazione ischemica quindi:
   - siamo in anaerobiosi, di conseguenza c'è meno ATP e il sistema di espulsione del potassio risulta più attivo.
   - inoltre la cellula risulta maggiormente positiva all'interno per la filtrazione dei protoni prodotti dal metabolismo anaerobio.

Complessivamente possiamo dire che QUINDI che le ripolarizzazioni sono PIÙ VELOCI e possono INNESCARE IL PERIODO SUPERNORMALE CHE ALTRO NON È SE NON UNA RIPOLARIZZAZIONE PIÙ RAPIDA DELLE MEMBRANE.

IL METABOLISMO DEL MIOCARDIO:

il miocardio lavora in modo incessante, l'attività del cuore nel corso di una vita è equivalente a portare una tonnellata sulla vetta dell'Everest; per poter eseguire un tale lavoro, il miocardio contrattile presenta un metabolismo del tutto particolare. Per comprendere a pieno l'attività metabolica del cuore è necessario ricordare quale sia IL RENDIMENTO DELLE DIVERSE MOLECOLE:

- GLUCOSIO in GLICOLISI ANAEROBICA = 3ATP.
- GLUCOSIO in GLICOLISI AEROBICA = 38ATP.
- ACIDI GRASSI COME IL PALMITATO (beta ossidazione) = 95ATP.

MA IL CUORE PRESENTA UNA CAPACITÀ PROPRIA DI UTILIZZARE L'ACIDO LATTICO: il cuore metabolizza l'acido lattico che produce contribuendo in modo considerevole, dopo il rene e il polmone e il muscolo (con la glutamina) alla regolazione dell'equilibrio acido base.

A livello metabolico IL CUORE UTILIZZA:

- ACIDI GRASSI LIBERI che danno una resa di 95 ATP, la più alta in assoluto.
- GLUCOSIO: entra, come avviene praticamente in tutte le cellule, in simporto con il SODIO.

Il metabolismo cardiaco è inoltre correlato alla attività noradrenergica del recettore BETA 1: in particolare in questa sede la sua stimolazione ATTIVA LA GLICOGENOLISI che incrementa la disponibilità energetica della cellula.

Più precisamente possiamo stabilire della PERCENTUALI DI CONSUMO:

- 25% lattato.
- 34% acidi grassi liberi.
- 31% glucosio.
- 7% amminoacidi.

ma DURANTE L'ESERCIZIO FISICO IL LATTATO PUÒ SODDISFARE ANCHE FINO AL 60% DEL FABBISOGNO DEL CUORE.

ACCENNI DI PATOLOGIA:

rispetto alle strutture contrattili ricordiamo alcuni quadri patologici particolarmente significativi:

- IPERTENSIONE: l'ipertensione arteriosa incrementa, ovviamente, l'attività cardiaca, INCREMENTANDO LA CONTRATTILITÀ CARDIACA, distinguiamo due quadri:

    - IPERTENSIONE DEL GRANDE CIRCOLO che coinvolge la parte destra del cuore e implica un incremento della contrattilità della stessa e quindi uno sforzo maggiore.
    - IPERTENSIONE DEL PICCOLO CIRCOLO che coinvolge la parte sinistra del cuore e porta sovente alla formazione del cosiddetto CUORE POLMONARE.
- DILATAZIONE VENTRICOLARE: la dilatazione ventricolare diviene pericolosa e patologica nel momento in cui questa vada ad influire sulla attività associativa tra actina e miosina. In particolare:
    - incrementa la distanza tra actina e miosina.
    - Incrementa l'attività contrattile necessaria a riempire il VUOTO creato dalla distanza tra le due parti proteiche.
    - Incrementa LA SPESA ENERGETICA.

L'incremento della attività METABOLICA si traduce spesso in un incremento della PRODUZIONE DI CALORE detto EFFETTO FENN, il calore è infatti un sottoprodotto della reazione di dissociazione dell'ATP.

IL CONTROLLO DELLA GITTATA CARDIACA:

che le cellule contrattili del cuore si contraggono in modo automatico è noto, tuttavia, come ogni cosa nel nostro corpo, presentano un sistema di controllo: diversi fattori possono influire sulla attività cardiaca sia interessando i sistemi encefalici sia interessando direttamente e localmente i livelli di dilatazione vasale.

<u>Il controllo nervoso:</u>

Il sistema nervoso ha il compito di ADATTARE LA FREQUENZA DI BASE ALLE NECESSITÀ DEL MOMENTO, inoltre agiscono a livello del controllo della pressione arteriosa anche le ARTERIOLE vista la possibilità di contrarsi.

L'AZIONE DEL SISTEMA NERVOSO è in particolare relativa a centri che si collocano nel TRONCO ENCEFALICO e agisce ovviamente tramite due grandi vie effettrici:

- IL SISTEMA SIMPATICO:
    - agisce SUI VASI SANGUIFERI:
        - alfa 1 = vasocostrittore sulle vene e su quasi tutte le arteriole.
        - beta 2 = dilatante, si colloca a livello di:
            - CORONARIE.
            - ARTERIE DEI MUSCOLI.
    - SUL CUORE:
        - VASODILATAZIONE DELLE CORONARIE con azione su recettori beta 2.
        - INCREMENTO DELLA FREQUENZA con azione su recettori beta 1.
- IL SISTEMA PARASIMPATICO:

  L'innervazione VAGALE del cuore non è simmetrica:
    - il nervo vago di DESTRA va al nodo atrioventricolare.
    - Il nervo vago di SINISTRA va al nodo senoatriale.

  A livello del CUORE i nervi VAGHI, a secrezione COLINERGICA, presentano recettori M2: tali recettori, al contrario degli M3, che nella vescica mobilizzano il muscolo detrusore, HANNO EFFETTO INIBENTE, fanno uscire il potassio portando a IPERPOLARIZZAZIONE DELLE CELLULE CARDIACHE; IL VAGO HA QUINDI

EFFETTO CRONOTROPO NEGATIVO porta a BRADICARDIA.

Il controllo nervoso, come accennato, si localizza prevalentemente a livello del TRONCO ENCEFALICO, composto di bulbo ponte e mesencefalo, ma anche a livello diencefalico possiamo trovare altri sistemi di controllo:

- ipotalamo.
- sistema limbico sicuramente per le emozioni.
- area motrice primaria che stimola in dati casi la contrazione.

Il controllo umorale endocrino:

AZIONE DEL SISTEMA UMORALE cioè ENDOCRINO e LOCALE in particolare:

1. gli ormoni secreti da RENE ma anche da molti altri organi nonché dal cuore stesso.
2. Ruoli fondamentali sono svolti da EFFETTORI PARACRINI CON AZIONE LOCALE, in particolare tutti i sistemi legati alle prostaglandine e all'endotelio.

Sistemi recettoriali periferici:

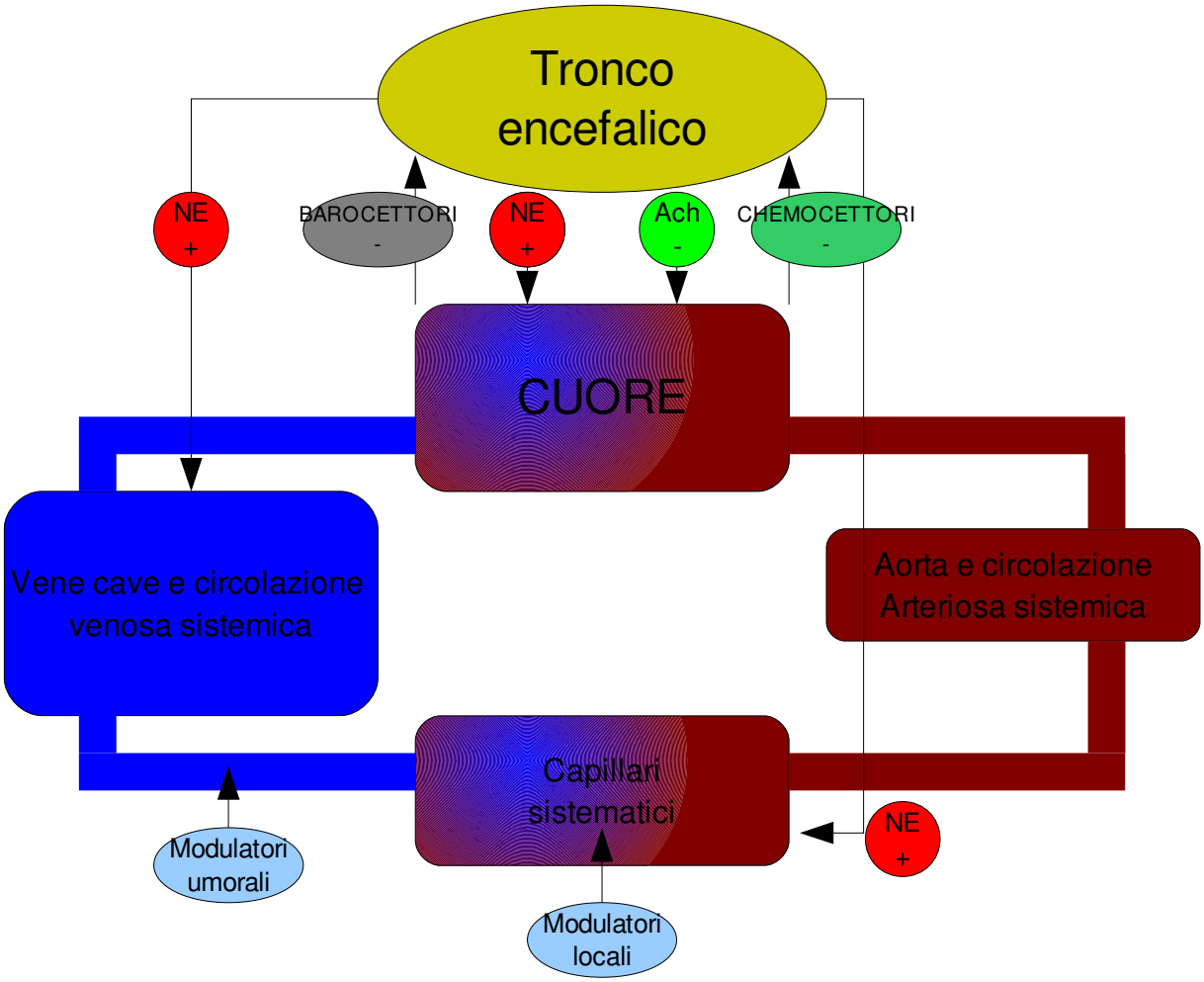
Contribuiscono alla regolazione della attività cardiaca anche sistemi di RECETTORI PERIFERICI:

- CHEMOCETTORI: si tratta di sistemi periferici associati all'apparato cardiovascolare, in particolare si parla di glomi aortici e carotidei, sono delle strutture fondamentali per la percezione di fattori quali:
  - pH.
  - pressioni parziali di OSSIGENO e ANIDRIDE CARBONICA.

  In particolare tali sistemi recettoriali vanno ad attivare centri VASOMOTORI in caso di caduta del pH, della pO2 e di incremento della pCO2: essendo la situazione potenzialmente pericolosa, ATTIVANO UN SISTEMA DI MOBILITAZIONE CARDIOVASCOLARE.
- I BAROCETTORI sono un sistema di controllo della pressione arteriosa a brave termine:
  - se i barocettori vengono stimolati, la pressione arteriosa AUMENTA, di conseguenza l'effetto deve essere INIBITORIO RISPETTO ALLA ATTIVITÀ DEL NUCLEO DEL TRATTO SOLITARIO che è un centro di ricezione e comunica con i centri di VASOMOZIONE.
  - al contrario se tali barocettori vengono meno eccitati e la pressione scende e I CENTRI VASOMOTORI INCREMENTANO IL LIVELLO PRESSORIO.

Controllo locale tissutale:

a livello tissutale i prodotti del metabolismo REGOLANO IL FLUSSO SANGUIFERO IN BASE ALLA NECESSITÀ DEL TESSUTO STESSO: non esistono singole fibre nervose afferenti al SNC che portino lo stimolo da ciascun viscere ai centri encefalici di controllo, il controllo della attività contrattile locale dei vasi è COMPLETAMENTE AFFIDATO AL SISTEMA DI GESTIONE LOCALE; si parla di LOCAL REGULATION. Il concetto di regolazione locale è riassumibile come segue: più un tessuto è metabolicamente attivo, più produce cataboliti, quindi TUTTI I PRODOTTI CATABOLICI ATTIVI DI UN TESSUTO SONO VASODIALTATORI: in questo modo nella misura in cui un tessuto è attivo e produce cataboliti, provoca vasodilatazione e quindi INCREMENTA IL LIVELLO L'AFFLUSSO DI SOSTANZE NUTRITIZIE E OSSIGENO.


Tronco encefalico
NE +
BAROCETTORI -
NE +
Ach -
CHEMOCETTORI -
CUORE
Vene cave e circolazione venosa sistemica
Aorta e circolazione Arteriosa sistemica
Capillari sistematici
NE +
Modulatori umorali
Modulatori locali

L'ELETTROCARDIOGRAMMA

L'ELETTROCARDIOGRAMMA è un sistema che registra una serie di onde prodotte da un CAMPO ELETTRICO generato dalla attività elettrica delle cellule cardiache, tale attività cardiaca rende il cuore, per molti versi, sintetizzabile come un DIPOLO.
IL CUORE, muscolarmente parlando, È UN SINCIZIO FUNZIONALE e come tale viene considerato, cioè come una unica grande fibra, possiamo quindi semplificare il discorso in questo modo:

- una metà è NEGATIVA In quanto eccitata.
- una metà è POSITIVA in quanto non eccitata.

SI PARLA QUINDI DI UN DIPOLO IN MOVIMENTO in quanto genera delle correnti che si muovono secondo VETTORI specifici e variabili, ma se il cuore è un dipolo, un elettrodo applicato a livello della cute registrerà dei valori relativi ai comportamenti elettrici descritti DALLA LEGGE DI COULMB: nel momento in cui il campo elettrico venga considerato come una deformazione dello spazio percepita dalle cariche che si collocano nel campo, possiamo stabilire delle leggi di attrazione date, di fatto, dalla valutazione delle forze elettriche del campo. LA VALUTAZIONE DELLA CARICA DIPENDE DA:

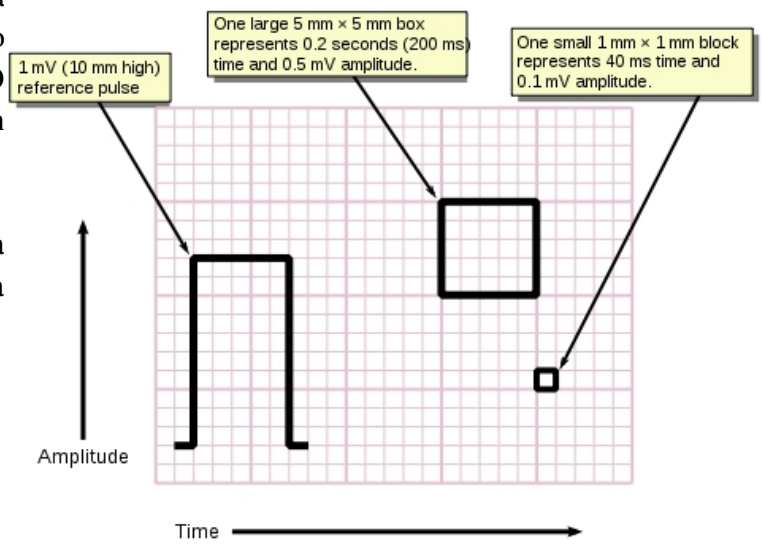
- MOMENTO della forza applicata: nel caso del cuore si tratta della quantità di carica che il tessuto eccitato di fatto presenta.
- LA DISTANZA tra le cariche e l'elettrodo.
- L'ANGOLO DI AZIONE a livello del quale è posto l'elettrodo, la percezione della carica è strettamente associata a tale angolo, in particolare ricordiamo che:
  - a coseno di 90° corrisponde forza nulla.
  - A coseno di 0° corrisponde forza massima.

  a seconda quindi della posizione dell'elettrodo avremo una registrazione diversa.

Proprio per standardizzare il più possibile le registrazioni, visti i parametri di variazione descritti, si danno complessivamente delle derivazioni, che sono complessivamente in numero di 12, e che indicano i punti e i modi in cui devono essere posti gli elettrodi per effettuare correttamente un ECG, in particolare parliamo di derivazioni:

- 6 precordiali.
- 6 periferiche.

A ciascuna delle quali corrisponde o un diverso elettrodo di riferimento o un diverso circuito di elettrodi di riferimento.
VETTORCARDIOGRAMMA:
è possibile valutare l'attività cardiaca tramite la valutazione dei vettori delle forze, in ogni caso essendo il campo elettrico in MOVIMENTO ovviamente i vettori debbono essere presi in considerazione.
ELETTROCARDIOGRAMMA:
quanto si pensa ad un elettrocardiogramma si pensa alla forma ideale della registrazione della attività



elettrica, tale registrazione coincide con la seconda derivazione centrale, in ogni caso, qualsiasi sia la derivazione presa in considerazione, si ricorda che l'ECG viene:

- scritto su carta millimetrata che scorre.
- tracciato da penne oscillanti associate ad un oscillometro.

la velocità della carta è sempre di 25mm/s, di conseguenza ogni millimetro corrisponde a 40 millisecondi di registrazione.

NOI REGISTRIAMO LA VARIAZIONE BIOELETTRICA DI POTENZIALE CHE VIENE A PROPAGARSI A DISTANZA E VIENE RECEPITA TRAMITE ELETTRODI, in particolare rispetto a tale registrazione distinguiamo:

- ONDA P detta presistole, si tratta della fase di eccitamento atriale che viene registrata per prima; in particolare:
  - durata di 0,05-0,10s.
  - Voltaggio massimo di 0,25mV.
- TRATTO PQ = LINEA ISOELETTRICA FALSA; in questa fase i potenziali sono profondi e non vengono registrati, sono associati al passaggio dello stimolo da atrio a ventricolo; possiamo dire che CORRISPONDE AL TEMPO DI PROPAGAZIONE DELLO STIMOLO CHE ARRIVA A 160 millisecondi, cioè 4 quadrati da un millimetro. Se tale periodo risultasse alterato, possiamo distinguere due casi:
  - tratto PQ PROLUNGATO si parla di BLOCCO: si tratta di un rallentamento della conduzione atrioventricolare, il nodo atrioventricolare sta rallentando troppo gli impulsi.
  - Tratto PQ RIDOTTO.

  si parla di blocco, cioè di PQ prolungato, in relazione a diverse situazioni, in particolare si parla, come accennato, di:
  - BLOCCO DI PRIMO TIPO nel caso in cui vi sia un rallentamento della trasmissione.
  - BLOCCO DI SECONDO TIPO nel caso in cui venga trasmesso un unico impulso ogni due eccitamenti atriali.
  - BLOCCO DI TERZO TIPO nel caso in cui a tre eccitamenti corrisponda una sola propagazione.

  Elettricamente possiamo dire che:
  - durata 0,12-0,20s.
- COMPLESSO QRS: rappresenta l'equivalente grafico dell'eccitamento elettrico dei ventricoli che sappiamo è velocissimo, infatti:
  - il fascio di Hiss trasmette a 5m/s.
  - le cellule risultano stimolate da onde di diversa natura.

  Il complesso QRS è un complesso di ONDE a diversa direzione e tipo tale per cui complessivamente noi registriamo:
  - un'ONDA Q NEGATIVA data dalla corrente che si allontana dall'elettrodo.
  - Un'ONDA R POSITIVA data dalla corrente che si avvicina all'elettrodo.
  - Un'ONDA S NEGATIVA data, come nel primo caso, dal fatto che la corrente si allontana dall'elettrodo.

  Tale particolare conformazione del COMPLESSO è dovuta alla diversa propagazione dello stimolo a livello VENTRICOLARE:
  - prima si eccita il VENTRICOLO DESTRO: la corrente si porta, quindi, verso destra

- quindi comincia ad eccitarsi il VENTRICOLO SINISTRO: la corrente si sposta verso sinistra, in avanti e in basso.
- infine l'eccitamento interessa la BASE del cuore.

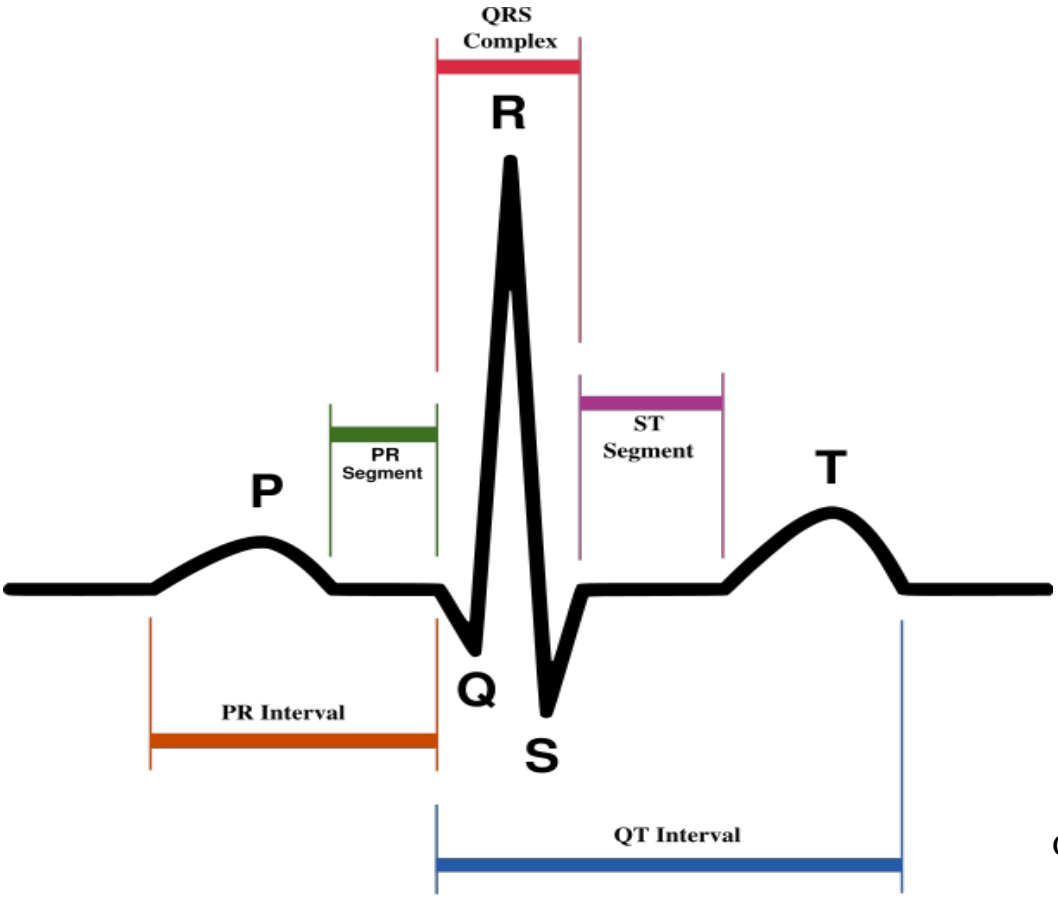
Possiamo dire che IL VETTORE VENTRICOLARE SI TRIPARTISCE formando TRE ONDE CHE GIUSTIFICANO LA PRESENZA DI UNA COSÌ PARTICOLARE REGISTRAZIONE.

Elettricamente possiamo dire che:

- durata 0,06-0,10s.
- Per l'onda Q in particolare:
  - durata massima di 0,4s.
  - Massimo voltaggio coincidente con ¼ della onda R.

  in ogni caso il complesso consta ALMENO DI DUE ONDE.

- PUNTO J: si tratta del punto che intercorre tra il tratto QRS e l'inizio del tratto ST, si tratta di un PUNTO DI JUNCTION che coincide con il MOMENTO IN CUI I VENTRICOLI SONO UNIFORMEMENTE ATTIVATI e STA PER COMINCIARE IL PLATEAU RIPOLARIZZANTE.
- TRATTO ST: LINEA ISOELETTRICA VERA che coincide con la fase di PLATEAU delle cellule del miocardio. Il massimo sollevamento in questa sede è di 1/10 di millivolt.
- ONDA T: coincide con la ripolarizzazione delle cellule miocardiche.
  - Presenta una durata intorno agli 0,10s.
  - Come massimo voltaggio presenta un valore di 2/3 rispetto all'onda R.



GLI

ELETTRODI delle DERIVAZIONI CENTRALI sono posti nelle regioni TORACICHE INFERIORI di conseguenza, vista la direzione della propagazione, viene registrata una cosa di questo tipo:

1. onda atriale viene registrata come unica e positiva perché si avvicina all'elettrodo.
2. onda ventricolare che si tripartisce e viene percepita come polidirezionale.

L'ESECUZIONE DI UN ELETTROCARDIOGRAMMA:
anzitutto viene preparato il sistema complessivo di registrazione:

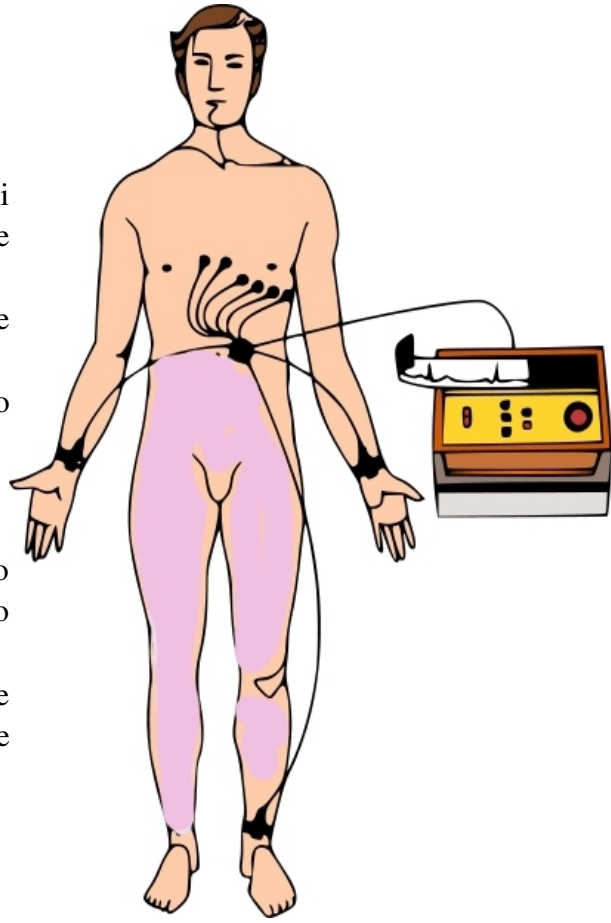
- elettrodi posti nella posizione adatta.
- sdraiato di modo da annullare il problema relativo alla contrazione muscolare.
- temperatura ideale di modo da evitare contrazioni muscolari da freddo.

è necessario insomma eliminare il maggior numero possibile di interferenze.
LA POSIZIONE DELL'ELETTRODO È FONDAMENTALE: abbiamo infatti sottolineato l'importanza di due fattori soprattutto:

- distanza.
- Angolo di registrazione.

Come accennato vengono preparate dodici derivazioni che vengono associate a gruppi di quattro a formare tre registrazioni; ogni registrazione rappresenta di conseguenza 4 derivazioni distinte; per poter fare questo gli elettrodi devono essere posti in punti standard:

- ELETTRODI PERIFERICI:
  - polso destro.
  - polso sinistro.
  - gamba sinistra.
- ELETTRODI CENTRALI: vengono posti in posizioni limitrofe al cuore, come accennato in precedenza, nelle zone TORACICHE INFERIORI.



GLI ELETTRODI sono costituiti nel materiale più possibile resistente, conducente e duraturo, quindi in ORO.
Come accennato LE REGISTRAZIONI SONO 12 e sono definite DERIVAZIONI, ma gli elettrodi utilizzati sono:

- 3 ELETTRODI PERIFERICI.
- 6 ELETTRODI PRECORDIALI.

I 9 fili si portano all'elettrocardiografo e tramite essi si possono eseguire le 12 registrazioni, in particolare distinguiamo registrazioni:

- DERIVAZIONI DEGLI ARTI: sono derivazioni che prevedono l'utilizzo di due poli di riferimento su due degli elettrodi periferici, in particolare si distinguono:
  - PRIMA DERIVAZIONE:
    - braccio destro negativo.
    - Braccio sinistro positivo.

    Una corrente viene registrata come positiva se diretta verso il braccio sinistro.
  - SECONDA DERIVAZIONE:

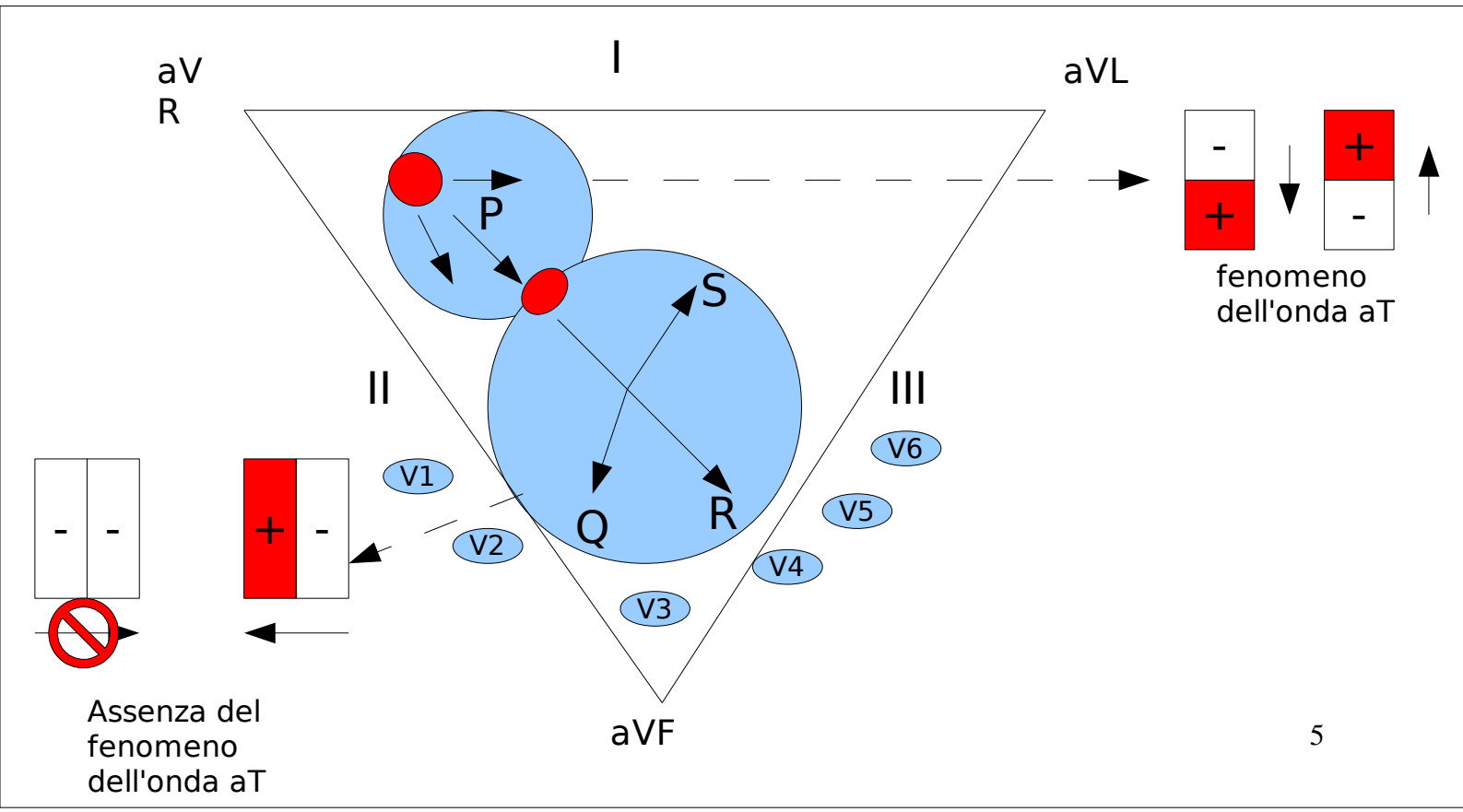
        - braccio destro negativo.
        - Gamba sinistra positiva.

      Una corrente viene registrata come positiva se diretta verso la gamba sinistra.
    - TERZA DERIVAZIONE:
        - braccio sinistro negativo.
        - Gamba sinistra positiva.

      Una corrente viene registrata come positiva se diretta verso la gamba sinistra.

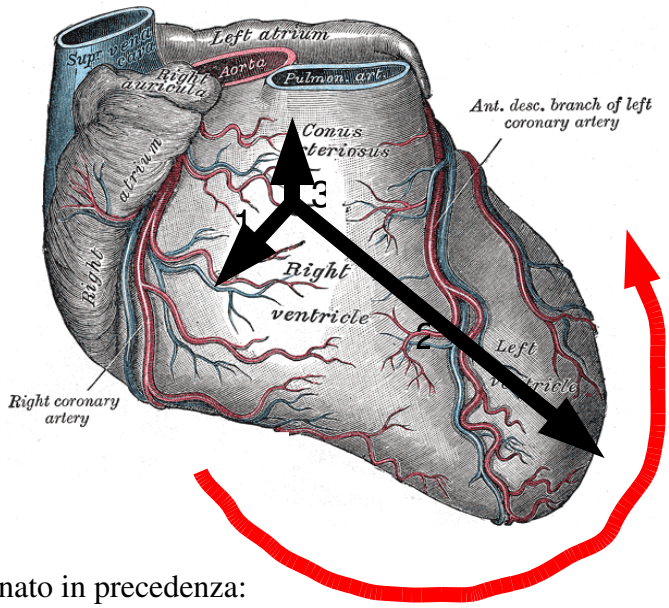
  Nel complesso gli elettrodi sono posti ai vertici di una triangolo IDEALE DETTO DI EINTHOVEN che racchiude superficialmente la superficie costale cardiaca, in particolare è posto tra i tre vertici dove sono posti gli elettrodi.
- DERIVAZIONI POTENZIATE DEGLI ARTI: si tratta di derivazioni registrate ancora a livello unicamente periferico e che interessano sempre, ovviamente, due poli:
    - POLO POSITIVO unico e di riferimento: se la corrente si dirige verso questo punto viene registrata come POSITIVA.
    - POLO NEGATIVO dato in questo caso dalla messa in serie delle altre due derivazioni periferiche.

  Anche in questo caso si distinguono tre diverse derivazioni, in particolare:
    - aVR → polo positivo posto sul braccio destro.
    - aVL → polo positivo posto sul braccio sinistro.
    - aVF → polo positivo posto sulla gamba sinistra.
- DERIVAZIONI DELLE AREE PRECORDIALI: si tratta delle sei derivazioni poste in prossimità della struttura del cuore, si utilizzano quindi:
    - come polo negativo gli elettrodi periferici messi in serie.
    - Come polo positivo L'ELETTRODO PRECORDIALE PRESO IN CONSIDERAZIONE.



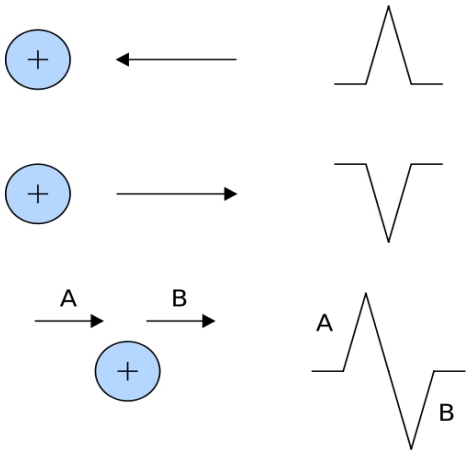
IL SIGNIFICATO DELLE ONDE:
Le onde non vengono definite in base alla diversa posizione delle stesse nell'elettrocardiogramma o in base ad un riferimento specifico rispetto ad una fase cardiaca, ma SULLA BASE DELLA POLARITÀ e DEL RAPPORTO CON LE ONDE VICINE:

- ONDA Q: prima onda negativa del complesso ventricolare rapido seguita da un'onda positiva.
- ONDA R: prima onda positiva del complesso ventricolare rapido.
- ONDA S: è l'onda negativa del complesso ventricolare rapido preceduta da una positiva.



In ogni caso come accennato in precedenza:

- un'onda in avvicinamento al polo positivo della registrazione viene percepita come POSITIVA.
- Un'onda in allontanamento dal polo positivo della registrazione viene percepita come NEGATIVA.



Le onde variano in dimensioni anche rispetto ad altri parametri relativi per esempio a ALLE DIMENSIONI DEL CUORE E ALLO SPESSORE DELLA PARETE, questo influisce in modo particolare rispetto al parametro definito MOMENTO, cioè la quantità di carica associata ad una parete specifica:

1. PARETE ATRIALE complessivamente il momento è relativamente basso.
2. PARETE VENTRICOLARE DESTRA il momento è relativamente basso.
3. PARETE VENTRICOLARE SINISTRA il momento è alto, si tratta infatti della parete più spessa dell'intera struttura cuore.

<u>LA PROPAGAZIONE DELLO STIMOLO ELETTRICO:</u>
complessivamente possiamo associare la propagazione elettrica dello stimolo a livello delle strutture del cuore alle diverse onde registrate dall'elettrocardiografo, in particolare, a partire dalla origine dello stimolo, possiamo dire che:

1. L'ONDA SI PROPAGA DAL NODO SENOATRIALE verso tutto l'ATRIO, di

conseguenza registro l'onda P.

2. L'ONDA ARRIVA AL NODO ATRIOVENTRICOLARE dove rallenta considerevolmente, registriamo quindi il tratto PQ o tratto isoelettrico falso.
3. L'ONDA SI PORTA QUINDI AL VENTRICOLO e si divide nelle sue tre parti:
   1. Q: che si propaga al VENTRICOLO DESTRO.
   2. R: che si propaga al VENTRICOLO SINISTRO.
   3. S: che si propaga alla BASE DEL CUORE.

   IL VETTORE NELLA FASE QRS ruota quindi molto velocemente.
4. FASE DI PLATEAU: si tratta della fase di plateau delle cellule miocardiche nella quale entra il calcio e il potassio non esce in modo efficace.

   Tutte le cellule della struttura ventricolare si comportano in questo modo, se questo non avviene abbiamo uno SLIVELLAMENTO DEL TRATTO ST, distinguibile in:
   1. SOTTOLIVELLAMENTO.
   2. SOPRALIVELLAMENTO.

   In entrambi i casi significa che CI SONO CELLULE CHE SI COMPORTANO IN MODO DIVERSO: le cellule non lavorano all'unisono, questo può avvenire in seguito ad ISCHEMIA in particolare associata a squilibri ionici di potassio e altri ioni.

<u>ONDE ANOMALE:</u>

onde suscettibili ad anomalie patologiche particolari:

- PUNTO J: come visto si tratta del punto di passaggio dalla fase di ripolarizzazione alla fase di plateau, se il punto J non è sulla linea isoelettrica è un segno di ischemia, se risulta inoltre troppo slivellato il complesso QRS può:
  - unirsi con l'onda t direttamente.
  - portare ad onda t invertita.
- PARETE INFARTUATA: nel caso in cui sia presente una parete infartuata, l'elettrodo visualizza i fenomeni elettrici che avvengono alle spalle della zona infartuata stessa e di conseguenza registra una polarità INVERTITA rispetto a quanto atteso normalmente, tanto che si parla di ONDA P INVERTITA.
- COMPLESSI QS: si tratta di onda negativa senza onda positiva di mezzo, si tratta di segni di ischemia.
- ONDA TA: si verifica nel momento in cui l'onda QST sia sostituita dalla cosiddetta ONDA Ta, UN'ONDA NEGATIVA PROLUNGATA, questo succede unicamente in caso di BLOCCO TOTALE della trasmissione ATRIOVENTRICOLARE; in tale occasione viene a verificarsi un quadro di questo tipo:
  - l'atrio si depolarizza per PRIMO come di norma.
  - lo stimolo si porta verso il nodo atrioventricolare.
  - Il nodo non trasmette e lo stimolo si blocca.
  - il nodo non scarica lo stimolo ricevuto e permane <u>positivo</u>.
  - Il nodo senoatriale nel frattempo RIPOLARIZZA divenendo nuovamente <u>negativo</u>.

  LA CORRENTE QUINDI SI INVERTE E SI RIPORTA VERSO IL NODO SENO ATRIALE FORMANDO UN'ONDA Ta.

  Tale fenomeno si verifica SEMPRE ma GENERALMENTE L'ONDA Ta viene

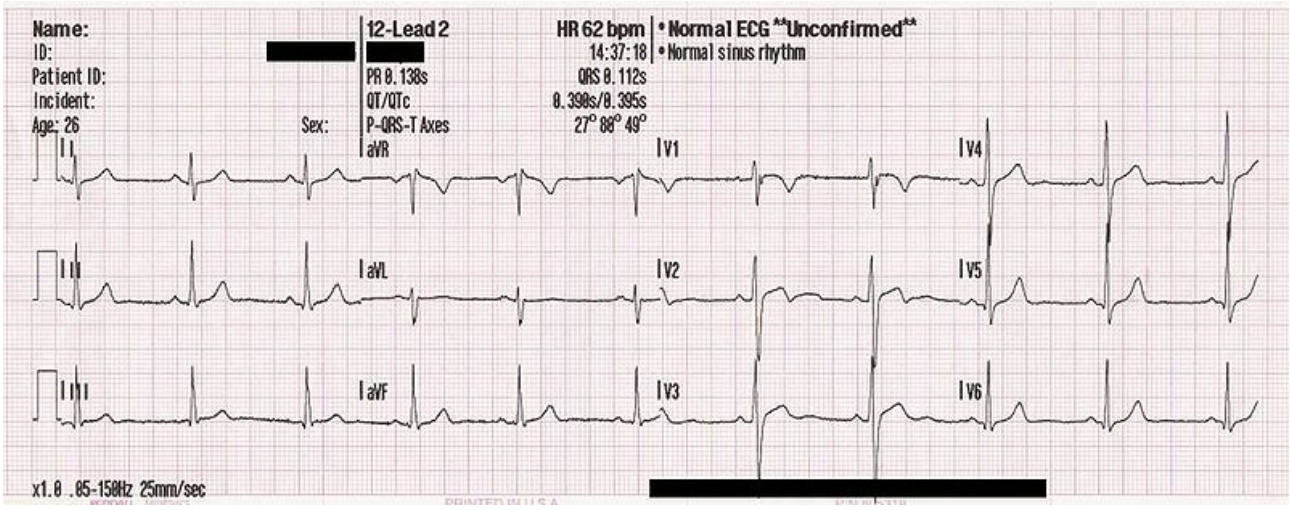
NASCOSTA DAL COMPLESSO QRS, in caso di assenza di quest'ultimo, EMERGE IL PROBLEMA.

In caso di IPETROFIA CARDIACA all'aumento dello spessore della parete incrementa ovviamente il MOMENTO del campo elettrico, di conseguenza AVRÒ DELLE VARIAZIONI DELL'ECG VALUTABILI COME UN INCREMENTO DEL VOLTAGGIO REGISTRATO A DISTANZA.

SINDROME DI WOLF PARKINSON WHIGT:

si tratta di una patologia associata alla presenza di un fascio muscolare miocardico anomalo, detto fascio accessorio di Kent, a conduzione rapida che bypassa il nodo atrioventricolare e quindi il rallentamento di conduzione ad esso associato: sparisce quindi il tratto PR. Tale quadro patologico viene risolto semplicemente per RECISIONE DEL FASCIO DI KENT che una volta eliminato non da più problemi.

Un ECG normale:



NELLA PARETE VENTRICOLARE:

l'onda di ritorno registrata nella struttura ATRIALE non si verifica nella parete VENTRICOLARE, questo è dovuto ad un particolare meccanismo di sensisibilizzazione-desensibilizzazione, in particolare il tutto si verifica in questo modo:

- arriva lo stimolo a livello della parete ventricolare nella sua parte più interna.
- la parte vicina al fascio di Hiss o ENDOCARDICA diviene negativa.
- la parte lontana dal fascio di Hiss o PERICARDICA mantiene in un primo momento la sua POSITIVITÀ.
- La corrente viaggia quindi verso la PERIFERIA.
- Raggiunge e depolarizza LA PARETE PERICARDICA.
- AL TERMINE DELLO STIMOLO SIA LA PARETE ENDOCARDICA CHE QUELLA PIERICARDICA RISULTANO NEGATIVE.

LA CAUSA di questo particolare fenomeno è legato ALLA PRESSIONE CHE DURANTE LA SISTOLE IL SANGUE ESERCITA SULLA PARETE ENDOCARDICA: la ricezione di uno stimolo di natura PRESSORIA derivante dall'esterno della parete porta ad una RIPOLARIZZAZIONE RALLENTATA della parete ventricolare ENDOCARDICA bloccando la possibilità di un ritorno dell'onda elettricaa.

LA REGISTRAZIONE DELLE ONDE ELETTRICHE:

per ciascun elettrodo la ricezione dello stimolo È RELATIVA ALLA POSIZIONE DELLO STESSO RISPETTO ALLA DIREZIONE DEL VETTORE DEL CAMPO ELETTRICO, in particolare ricordiamo alcuni casi particolari:

- in aVL il vettore R È NULLO in quanto presenta un angolo di 90° rispetto all'asse dell'elettrodo.
- in aVR il vettore R è OPPOSTO rispetto all'elettrodo e viene quindi registrato come NEGATIVO.

In caso di alterazioni della posizione del cuore, come avviene per esempio durante la gravidanza, cambiano ovviamente le posizioni relative a ciascun vettore e ciascun elettrodo.
Definiamo inoltre l'ASSE ELETTRICO MEDIO: si tratta del vettore cardiaco costruito sulle medie dei vettori medi di ciascuna area.

LA LEGGE DI HEINTOVEN:

la legge di Heintoven stabilisce che noti i valori di due delle tre derivazioni principali il terzo risulta in qualsiasi momento ricavabile, in particolare:

$$D2 = D1+D3$$

la somma dei valori delle derivazioni I e III da la derivazione seconda, a partire da questa semplice equazione, valida per ogni istante della registrazione dell'ECG, si possono ricavare i valori di una delle tre derivazioni note le altre due.
Tale differenza di valori tra le derivazioni prima e terza e la seconda derivazione è dato dal fatto che L'ASSE DELLA SECONDA DERIVAZIONE È PARALLELO ALLO SVILUPPO DELL'ASSE CARDIACO e di conseguenza parallelo alla STIMOLAZIONE VENTRICOLARE SINISTRA, la più consistente: si colloca quindi nella posizione migliore per percepire tale derivazione in quanto il COSENO È MASSIMO.

LA LETTURA DELLE DIVERSE DERIVAZIONI:

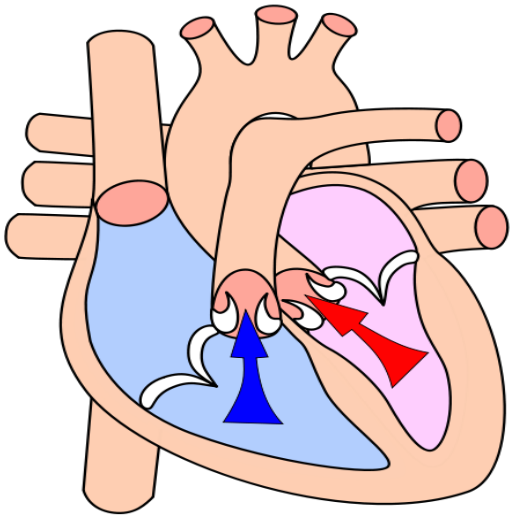
Anzitutto una qualsiasi registrazione va letta secondo le regole specifiche sopra descritte per la descrizione delle onde, in particolare tuttavia ricordiamo che ciascuna stimolazione elettrica genera, da V1 A V6, delle registrazioni diverse:

- V1 vede:
  - ONDA ATRIALE in avvicinamento che viene letta come un'onda P
  - ONDA VENTRICOLARE DESTRA in avvicinamento.
  - VENTRICOLARE SINISTRA in allontanamento.
  - ONDA DELLA BASE in avvicinamento.
- V6 vede:
  - ONDA ATRIALE in avvicinamento coincidente in ogni caso con un'onda P
  - ONDA VENTRICOLARE DESTRA in allontanamento.
  - ONDA VENTRICOLARE SINISTRA in avvicinamento.
  - ONDA DELLA BASE in avvicinamento.
- Le onde intermedie sono diverse a seconda della singola derivazione presa in analisi.

IL CICLO MECCANICO DEL CUORE

IL CICLO MECCANICO DEL CUORE: si tratta del ciclo contrattile del cuore, risultato dell'accoppiamento ELETTROCALCIOMECCANICO delle cellule del miocardio.
GLI EVENTI MECCANICI tipici di questo ciclo contrattile possono essere classificati in periodi, in particolare:

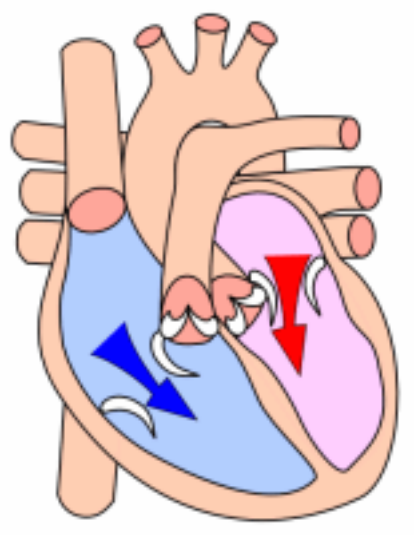
- SISTOLE fase di svuotamento dura **0,3s**; tale periodo risulta divisibile in:
  - sistole isometrica: comporta aumento della FORZA DI CONTRAZIONE senza VARIAZIONE DI LUNGHEZZA DELLE FIBRE MUSCOLARI, si tratta di un incremento di TENSIONE, non c'è contrazione. Durante tale periodo incrementa la pressione intraventricolare: tale incremento è essenziale a vincere gli 80mmHg DI MINIMA presenti nella AORTA, fintanto che la pressione ventricolare non vince quella della aorta, naturalmente IL SANGUE NON PUÒ USCIRE. Al termine di tale fase SI APRE LA VALVOLA SEMILUNARE.
  - sistole isotonica: LA PRESSIONE È a questo punto SUFFICIENTE DA APRIRE LA VALVOLA SEMILUNARE e a SPINGERE IL SANGUE NEL GRANDE CIRCOLO. Tale fase risulta divisibile a sua volta in:
    - una FASE DI EIEZIONE RAPIDA: data dall'incremento appena successivo alla contrazione della pressione ventricolare.
    - Una FASE DI EIEZIONE LENTA: legata al calo di pressione dovuto al fatto che il sangue viene inviato nella aorta.



  - protodiastole: al TERMINE DELLA CONTRAZIONE la pressione SCENDE E SI CHIUDONO LE VALVOLE SEMILUNARI, QUESTO È DOVUTO ALL'INSTAURARSI DI CIRCOLI DI RITORNO VERSO LA VALVOLA, in particolare:
    - la spinta eiettiva della sistole spinge verso l'esterno il sangue.
    - il moto del sangue crea dei flussi di ritorno che dall'area appena successiva alla valvola si rivolgono ai lembi della valvola stessa.
    - Al termine della contrazione ventricolare LE FORZE DI RITORNO DIVENGONO PREDOMINANTI E CHIUDONO LA VALVOLA: in questa fase NON C'È REFLUSSO PRESSORIO, le VALVOLE SI CHIUDONO unicamente PER LA ENERGIA DEI VORTICI.
- DIASTOLE fase di riempimento dura **0,5s**, divisibile anch'essa in:
  - diastole isometrica: la valvola semilunare si è chiusa, come visto, durante la PROTODIASTOLE, tuttavia nel ventricolo C'È ancora UNA PRESSIONE TROPPO ALTA DA VINCERE PER SPINGERE IL SANGUE ALL'INTERNO, di conseguenza

IL VENTRICOLO NON SI RIEMPIE. Durante tale fase assistiamo ad un CALO PRESSORIO SIGNIFICATIVO della pressione intraventricolare, tale calo è legato ad una distensione della parete e delle strutture muscolari che si mantengono in ogni caso ISOMETRICHE, non varia cioè il volume della struttura ventricolare.

- RIEMPIMENTO che risulta a sua volta suddivisibile in tre parti:
  - PRIMO TERZO:
    periodo di riempimento rapido: appena la pressione intraventricolare raggiunge quella atriale il sangue si riversa nel VENTRICOLO ad una velocità notevole, in questa fase viene riversato nel ventricolo il 50% della gittata cardiaca.
  - SECONDO TERZO:
    periodo durante il quale il 20% della gittata cardiaca viene riversato nel ventricolo, tale calo di velocità è dovuto ad una diminuzione della pressione atriale.
  - TERZO TERZO:
    si tratta della fase coincidente con la CONTRAZIONE ATRIALE, in questa fase viene riversato nel ventricolo il 30% della gittata cardiaca.



Tra le due fasi l'unica variabile in modo significativo è quella DIASTOLICA: tale fase è fondamentale, come vedremo, per garantire il NUTRIMENTO DEL CUORE tramite il CIRCOLO CORONARICO, quindi:

- un incremento della frequenza porta ad un decremento del nutrimento del miocardio.
- Un decremento della frequenza, come avviene per esempio negli atleti, porta ad un incremento del nutrimento del miocardio.

Alla apertura delle valvole atrioventricolari il VENTRICOLO si trova ancora in una fase di espansione e di conseguenza assume carattere ASPIRANTE: si tratta dell'unica fase del ciclo cardiaco presenta una attività aspirante.

IL RESIDUO POST SISTOLICO:

con la sua contrazione i VENTRICOLI si svuotano solo a metà, permane nel cuore un RESIDUO POST SISTOLICO coincidente con il 50% del volume complessivo di sangue contenuto nel cuore. Tale riserva è essenziale in quanto durante la fase di lavoro RADDOPPIA LA GITTATA CARDIACA E IL RESIDUO POST SISTOLICO SPARISCE.

I TONI CARDIACI:

possiamo tramite il fonendoscopio percepire DUE TONI CARDIACI:

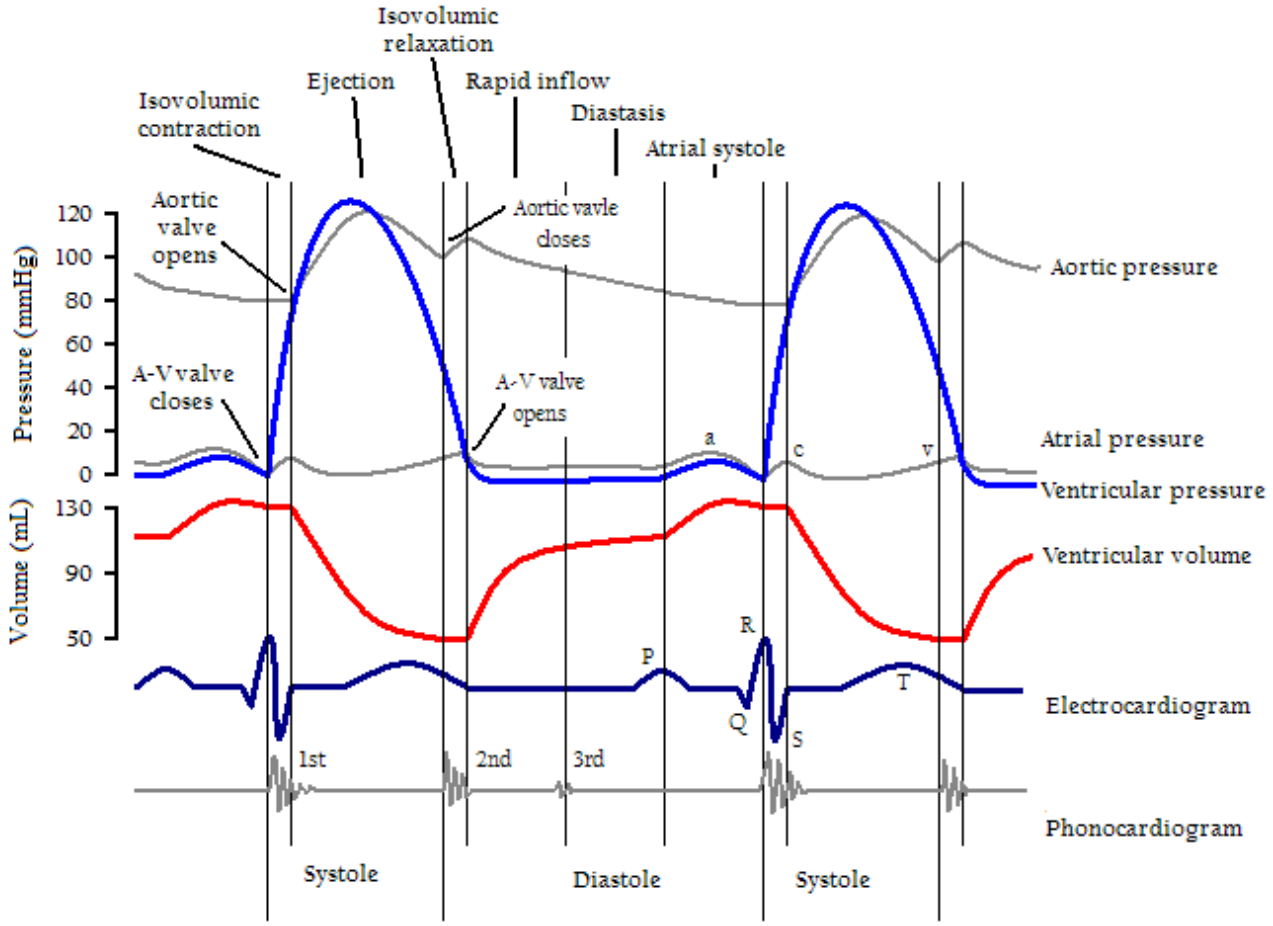
- tono basso a bassa frequenza: vibrazione dovuta alla chiusura delle valvole atrioventricolari, SEGNA L'INIZIO DELLA SISTOLE.
- tono più secco a frequenza maggiore: è dovuto alla CHIUSURA DELLE VALVOLE SEMILUNARI e indica la FINE DELLA SISTOLE.

tale complesso viene detto PAUSA BREVE, tra questo ciclo e quello successivo SI HA IL PERIODO CHE INTERCORRE TRA LA FINE DI UNA SISTOLE E L'INIZIO DI QUELLA SUCCESSIVA, SI TRATTA DELLA FASE DIASTOLICA.

CICLO POLMONARE E AORTICO sono FUNZIONALMENTE IDENTICI, variano in modo

Giordano Perin; fisiologia I: fisiologia dell'apparato cardiocircolatorio 6: il ciclo meccanico del cuore

MOLTO CONSISTENTE I VALORI PRESSORI, i valori volumetrici sono in ogni caso IDENTICI.



<u>IL POLSO VENOSO:</u>

LE ONDE DEL POLSO VENOSO sono le onde che si registrano inserendo un catetere nella vena cava superiore o nell'atrio destro: da questa posizione si possono registrare ONDE DI PRESSIONE REFLUE nella VENA CAVA SUPERIORE DETTE, appunto, POLSO VENOSO, si tratta di una registrazione in VIA RETROGRADA:

- ONDA P coincidente con l'**ONDA A**: si tratta della onda reflua di sangue nella VENA CAVA dovuta alla CONTRAZIONE DELL'ATRIO.
- ONDA QRS coincide con la CONTRAZIONE ISOMETRICA DEL CUORE, non c'è in questa sede contrazione ventricolare, si registra a livello DEL POLSO VENOSO COME **ONDA C**: possiamo dire che le valvole associate alle VENE cava superiore e al seno coronarico si AMPLIANO VERSO LA STRUTTURA VENOSA STESSA GENERANDO un'ONDA DI PRESSIONE POSITIVA.
- L'EFFLUSSO SISTOLICO coincide con un incremento della pressione nella aorta, SPINGENDO IL SANGUE NELLA GRANDE CIRCOLAZIONE IL CUORE SUBISCE UNA PRESSIONE DI RITORNO VERSO LA PARETE POSTERIORE, si tratta del fenomeno che rende visibile l'ITTO DELLA PUNTA ma soprattutto GENERA UNA azione

di ritorno SULLE STRUTTURE RETROSTANTI IL CUORE tra cui la vena cava e porta alla formazione di una **ONDA X** sul polso venoso.

- PROTODIASTOLE: si tratta della fase in cui le valvole semilunari si chiudono per la formazione di flussi di ritorno.
- DIASTOLE ISOMETRICA: la pressione NEL VENTRICOLO CALA fino a raggiungere la minima DIASTOLICA essenziale a garantire il riempimento ventricolare.
- RIEMPIMENTO RAPIDO: al CALO DELLA PRESSIONE NEL VENTRICOLO, di natura isometrica come visto, COINCIDE la prima parte DELLO SVUOTAMENTO ATRIALE NEL VENTRICOLO, questo movimento genera il **TONO V** nel polso venoso.
- RIEMPIMENTO LENTO che precede la CONTRAZIONE ATRIALE è associato al **TONO Y** del polso venoso.

I DUE TONI V e Y SI PERCEPISCONO UNICAMENTE CON UN ELETTROCARDIOGRAFO e non sono percepibili con un fonendoscopio.

<u>I FOCOLAI DI ASCULTAZIONE:</u>

si tratta di FOCOLAI essenziali alla PERCEZIONE della funzionalità delle diverse parti del CUORE, In particolare ricordiamo:

il primo tono, come accennato in precedenza, è legato alla ascultazione delle valvole atrioventricolari e alla loro CHIUSURA; tale tono è apprezzabile:

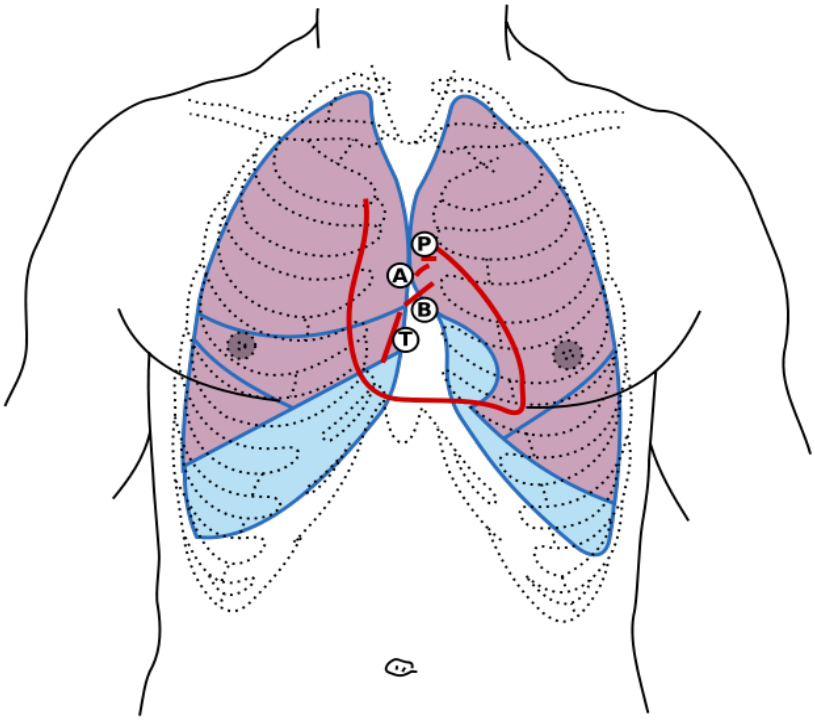
- per la valvola MITRALE sulla linea emiclaveare a livello del quinto spazio intercostale a SINISTRA.
- Per la valvola TRICUSPIDE sul quarto spazio intercostale di DESTRA.

il secondo tono è dovuto alla azione delle valvole aortica e polmonare:

- AORTICA linea parasternale secondo spazio intercostale sulla destra.
- POLMONARE linea parasternale secondo spazio intercostale sulla sinistra.

tali focolai RISPETTANO L'ANDAMENTO DEI VORTICI DESCRITTI DAL SANGUE CONTENUTO NELLE STRUTTURE ATRIALI E VENTRICOLARI tanto che di fatto l'ascultazione si esegue rispetto a:

- linea di giunzione del flusso inverso sulla parte anatomica.
- linea di flusso del sangue nel vaso.



Giordano Perin; fisiologia I: fisiologia dell'apparato cardiocircolatorio 6: il ciclo meccanico del cuore

LEGGE DI STARLING e DILATAZIONE DELLE PARETI DEL CUORE:

Il ritorno venoso porta ad una tensione del ventricolo, tale tensione è incrementata, come noto, dalla CAPACITÀ DI RITORNO DELLE COMPONENTI ELASTICHE che costituiscono LA PARETE DEL CUORE con il miocardio.

Il beneficio dato dall'incremento della dilatazione viene perso nel momento in cui questa divenga eccessiva portando a MIOCARDIOPATIA DILATATIVA con conseguente CHF: questo avviene nel momento in cui la risposta dilatativa vada a scapito delle formazione di ponti muscolari tra actina e miosina.

Per quanto concerne il ciclo di SISTOLE e DIASTOLE ricordiamo due fasi particolarmente significative:

- PRELOAD: si tratta della fase di riempimento ventricolare data dal ritorno venoso, come accennato in precedenza, se si mantiene nei limiti della LEGGE DI STARLING è BENEFICO, se eccessivo porta a CHF.
- AFTERLOAD: si tratta della impedenza aortica o RESISTENZA AORTICA coincidente con la contrazione isometrica essenziale a vincere la pressione aortica e aprire la VALVOLA ATRIALE. In ogni caso ricordiamo che:
  - ad incremento dello sforzo isometrico coincide
  - incremento del consumo cardiaco.

  Possiamo dire che 90mmHg è il limite di pressione diastolica non patologico che il cuore umano può vincere, sopra i 100mmHg la pressione diviene decisamente troppo alta e il lavoro di afterload diviene eccessivo, il consumo di nutrienti in fase di SISTOLE ISOMETRICA è infatti tre volte superiore rispetto a quello della SISTOLE ISOTONICA.

L'ANGIOTENSINA II porta, come noto, ad un INCREMENTO DEL VCE e della PRESSIONE SANGUIFERA AD ESSA ASSOCIATA, il fattore del VCE è essenziale per la FUNZIONALITÀ CARDIACA, in particolare ricordiamo due valori significativi:

- PRELOAD è ovviamente un fattore VENOSO legato al VCE, e anch'esso viene incrementato dalla angiotensina II.
- AFTERLOAD è un fattore ARTERIOSO legato soprattutto alla PRESSIONE ARTERIOSA AORTICA.

A livello clinico ricordiamo che un AUMENTO DEL RITORNO VENOSO dato da incremento del LAVORO MUSCOLARE porta ad un aumento controllato del PRELOAD e quindi della pressione arteriosa, ma se aumenta la pressione in assenza di esercizio fisico SI ASSISTE AD UNA DIFFICOLTÀ CONTRATTILE DEL VENTRICOLO CHE PRESCINDE DALL'AUMENTO DALLA ATTIVITÀ CARDIACA STESSA.

VARIAZIONI DELLA CONTRATTILITÀ CARDIACA:

il SIMPATICO, come l'ormone TIROIDEO, tendono a portare la curva di lavoro sistolico rispetto alla GITTATA CARDIACA, detta curva di STARLING, verso l'alto portando ad un incremento della GITTATA CARDIACA, in particolare si parla di CURVE DI SARNOFF:

- CURVA STARLING è la normale curva di lavoro sistolico e gittata cardiaca.
- CURVA DI SARNOFF è la curva di lavoro incrementato per INCREMENTO DELL'INOTROPISMO associato AI RECETTORI BETA 1 noradrenergici e all'incremento di calcio intracellulare tale per cui AD UNO STESSO RIEMPIMENTO DIASTOLICO,

CONSEGUE UNA MAGGIORE GITTATA CARDIACA data dallo sfruttamento di tutta la capienza del cuore.

QUESTO EFFETTO SI VERIFICA TIPICAMENTE IN CASO DI INCREMENTO DEL LAVORO DA SFORZO FISICO.

FATTORI DI FUNZIONALITÀ CARDIACA:

possiamo ricordare alcuni parametri utili a valutare la funzionalità cardiaca, in particolare:

1. RIEMPIMENTO VENTRICOLARE: si tratta della capacità di rilasciarsi del ventricolo, è un fattore essenziale e necessaria energia per staccare i ponti actomiosinici.
2. LA COMPLIANCE: si tratta di un fattore essenziale, come accennato in precedenza, il tessuto infartuato non è compliante in quanto elastico. In linea generale ricordiamo che un ventricolo diviene meno compliante nel caso in cui:
    1. divenga meno spesso.
    2. Il cuore sia ipossico: in caso di calo di energia e di ossigeno il cuore diviene RIGIDO, in particolare:
        1. i ponti tra ACTINA e MIOSINA non si DISSOCIANO e il muscolo permane contratto.
        2. Si produce ACIDITÀ che irrigidisce e limita la funzionalità cellulare.
    3. composizione: come accennato le FIBRE COLLAGENE non presentano ESTENSIBLITÀ.
    4. la PRESSIONE SUL CUORE, soprattutto in caso di QUADRI PATOLOGICI come il tamponamento cardiaco, diviene MOLTO PERICOLOSA.

    Diciamo che se il ventricolo non è compliante è necessario esercitare una PRESSIONE MAGGIORE PER GENERARE UN RIEMPIMENTO EFFICACE, quindi il lavoro diviene maggiore.
3. RIEMPIMENTO DEL CUORE: il ritorno venoso è strettamente legato alla GITTATA CARDIACA.
4. LA FREQUENZA CARDIACA le cui variazioni interessano SEMPRE LA DIASTOLE:
    1. giunti a 140 BATTITI AL MINUTO la velocità è tale che non è più presente fase di RIEMPIMENTO LENTO DEL VENTRICOLO, ma solo di RIEMPIMENTO VELOCE, in una situazione del genere alla apertura della valvola atrioventricolare il sangue che si getta nel ventricolo appartiene:
        1. sia della contrazione atriale.
        2. sia della fase lenta.

        Una grande quantità di sangue viene espulsa CONTEMPORANEAMENTE, SOPRA I 140 battiti al minuto diciamo che il ventricolo SI RIEMPIE IN SOLI DUE TEMPI.
5. GITTATA CARDIACA data dal prodotto della gittata sistolica per la frequenza cardiaca.

<u>L'INDICE CARDIACO:</u>

L'INDICE CARDIACO o cardiac index è dato dal prodotto della GITTATA CARDIACA RISPETTO ALLA SUPERFICIE CORPOREA, questa è mediamente di 1,73mq, quindi abbiamo un INDICE CARDIACO MEDIO di 2,8, ma in casi estremi può arrivare anche fino a 12,5-15.

IL LAVORO DEL CUORE:

IL LAVORO CARDIACO:

Giordano Perin; fisiologia I: fisiologia dell'apparato cardiocircolatorio 6: il ciclo meccanico del cuore

Il cuore, essendo un organo di natura contrattile, ovviamente compie un lavoro, possiamo a tal proposito distinguere un LAVORO detto ESTERNO e un lavoro detto INTERNO.

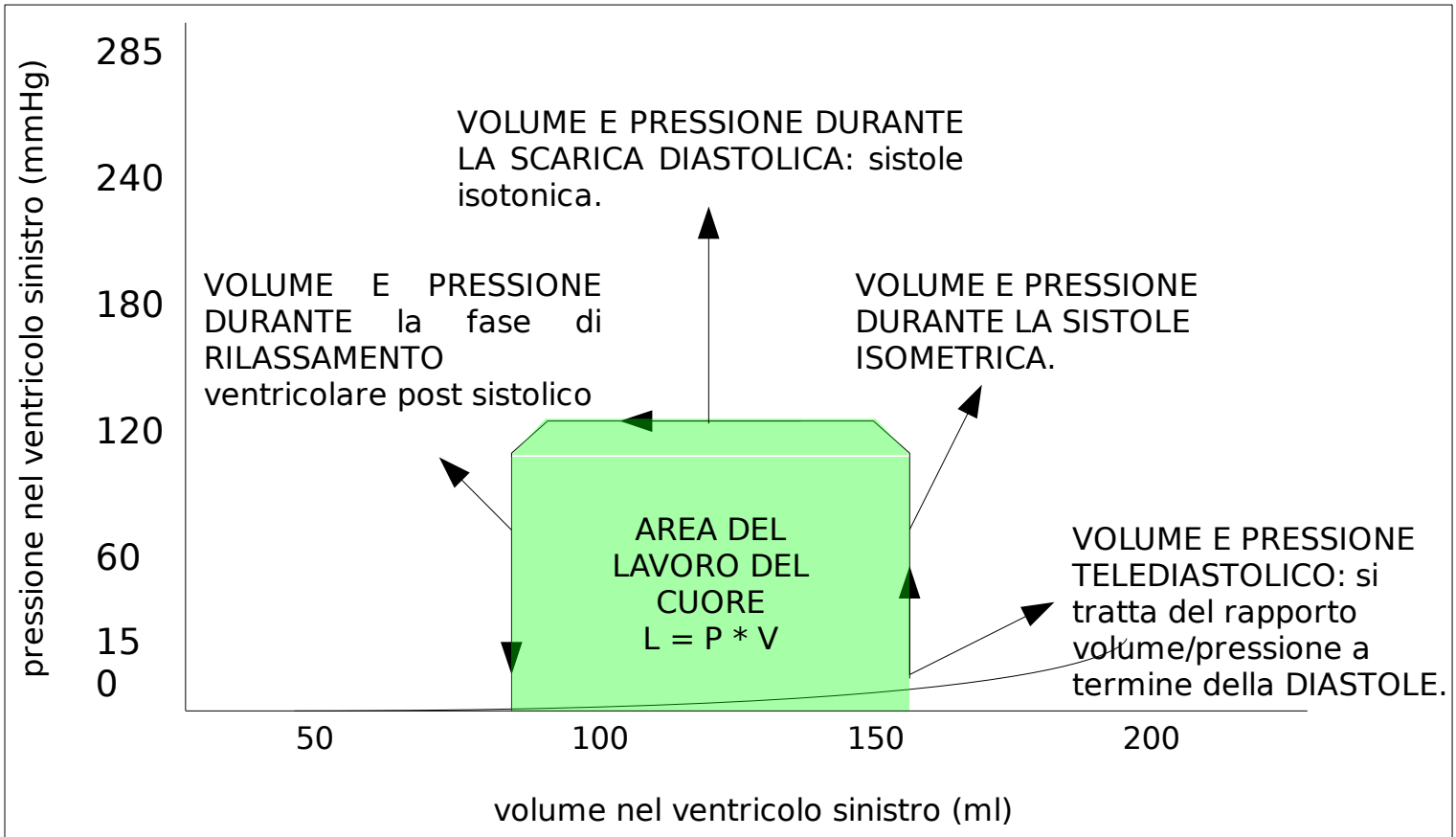
IL LAVORO ESTERNO:

il lavoro cardiaco, e in generale il lavoro di un ORGANO CONTRATTILE, risulta valutabile rispetto a due parametri fondamentali:

1. la pressione presente all'interno dell'organo.
2. Il VOLUME ESPULSO.

Posso in ogni caso misurare il lavoro cardiaco mediante LA MOLTIPLICAZIONE DELLA PRESSIONE RISPETTO AL VOLUME DI LIQUIDO ESPULSO: essendo quindi la pressione del ventricolo sinistro molto maggiore, di cinque volte maggiore per essere precisi, IL LAVORO VISIBILE RISULTA 5 VOLTE MAGGIORE RISPETTO A QUELLO DEL VENTRICOLO DESTRO. Durante l'attività fisica il ventricolo incrementa il suo lavoro incrementando la gittata cardiaca stessa, QUINDI alla PRIMA CONTRAZIONE SOTTO SFORZO avremo un quadro di questo tipo:

- sistole isometrica normale.
- sistole isotonica ALTERATA: viene ESPULSO ANCHE IL RESIDUO SISTOLICO presente nel cuore quindi il LAVORO quindi AUMENTA rispetto alla contrazione precedente.
- diastole isometrica.
- diastole isotonica.



Chiaramente ad un incremento della pressione si assiste ad un incremento dell'area sottesa dalla curva.

Il 5% del lavoro esterno del cuore viene speso nel fornire energia cinetica al sangue.

IL LAVORO INTERNO:

oltre al lavoro esterno, valutato come pressione per volume espulso, il CUORE GENERA UN LAVORO INTERNO dovuto alla CONTRAZIONE ISOMETRICA essenziale a vincere la pressione sulla AORTA e che genera TENSIONE della parete. QUESTO LAVORO NON È VALUTABILE direttamente perché viene DISPERSO IN CALORE, tuttavia è importante sottolineare il fatto che il cuore NELLO SFORZO ISOMETRICO CONSUMA 3 volte quanto consuma compiendo un lavoro ISOTONICO, sia in OSSIGENO che in NUTRIENTI; capiamo quindi come per l'autonomia cardiaca il carico di pressione possa essere molto nocivo.

Complessivamente a questo proposito possiamo dire che:

- un aumento DI VOLUME ESPULSO significa CALO DELL'AFTERLOAD.
- Un aumento DI TENSIONE AORTICA significa INCREMENTO DELL'AFTERLOAD.

Si consuma quindi complessivamente meno ossigeno nel momento in cui vi sia un calo della RESISTENZA PERIFERICA, questo avviene tipicamente durante il lavoro FISICO vista la VASODILATAZIONE PERIFERICA dovuta al calore prodotto e alla necessità di smaltire CATABOLITI pericolosi, possiamo dire che:

- R cala.
- Q° aumenta.

CONSEGUENTEMENTE L'EVENTUALE INCREMENTO DELLA PRESSIONE VIENE BILANCIATO[1].

Come noto il cuore è il punto critico della salute di una grande parte della società, è infatti, soprattutto nella vecchiaia affetto da:

- SCLEROSI con ovvie diminuzioni di COMPLIANZA.
- MALATTIE.
- STILE DI VITA.

I FATTORI CHE REGOLANO L'ATTIVITÀ CARDIACA sono principalmente:

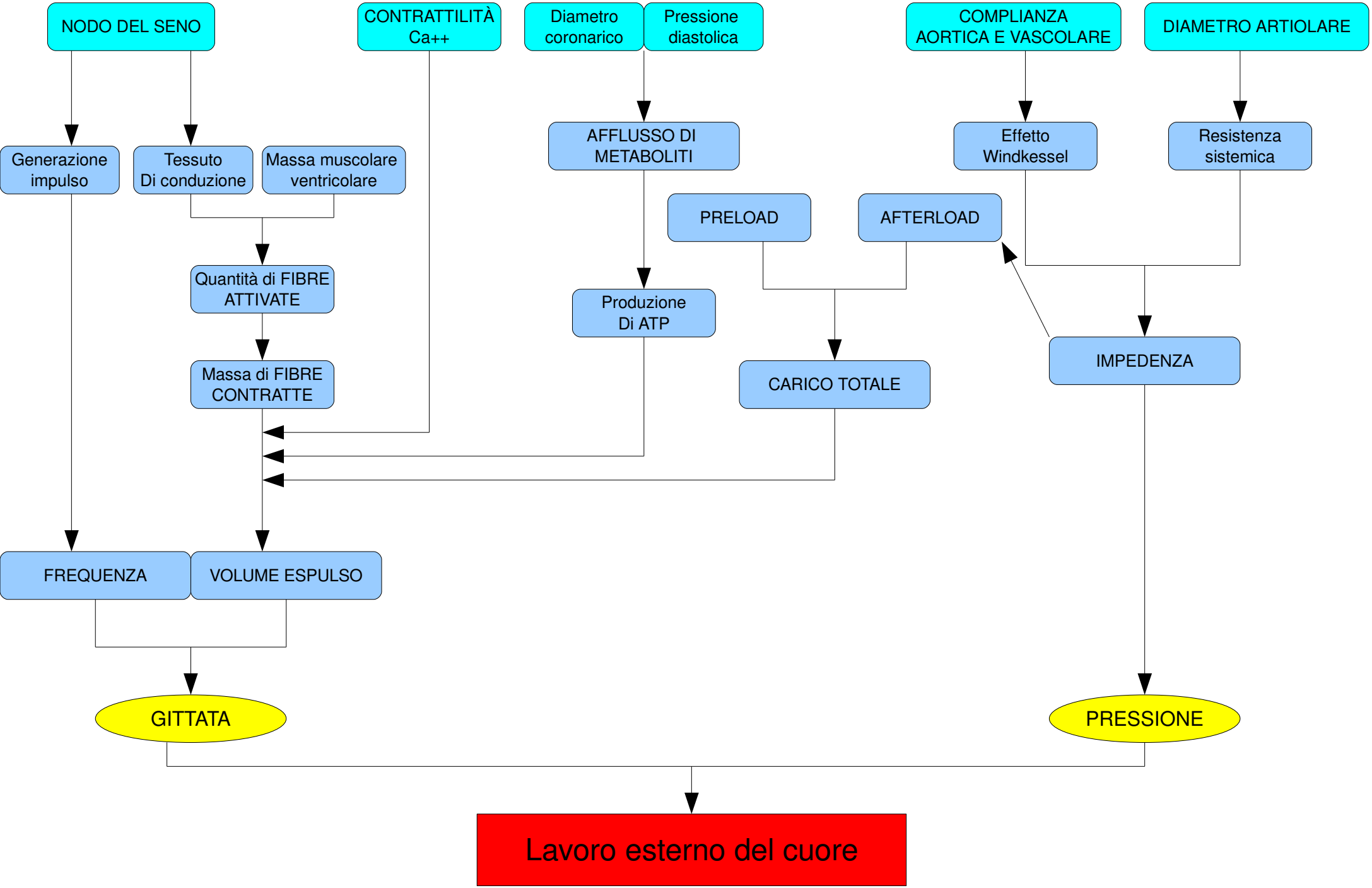
- PRELOAD legato ovviamente al VCE.
- AFTERLOAD legato, come abbiamo visto, alla pressione arteriosa.
- FLUSSO CORONARICO che con l'età, come noto, si riduce.
- FREQUENZA CARDIACA che porta, incrementando il lavoro, ad un incremento dei consumi e un minor tempo di nutrizione coronarico.
- STATO CONTRATTILE legato ovviamente alla contrattilità garantita dalla presenza di calcio e dalle caratteristiche della parete.

FATTORI DETERMINANTI LA RESA CARDIACA:

- PROPRIETÀ FISICHE DEL SISTEMA CARDIOVASCOLARE:
  - proprietà proprie del ventricolo associate sia alle componenti della parete, sia al volume del ventricolo.
  - Proprietà del pericardio, in particolare ricordiamo il caso del TAMPONAMENTO CARDIACO: condizioni alterate del pericardio, che può perdere in elasticità ma anche

1 Nel caso del CARDIOPATICO invece il problema è il seguente: l'individuo non svolge lavoro fisico, ma la pressione è alta lo stesso, quindi il cuore deve vincere una pressione aortica maggiore, ma non avviene calo della resistenza periferica.

in resistenza e molto altro, possono essere molto pericolose.
    - Caratteristiche delle arterie, in particolare:
        - struttura muscolare liscia delle arteriole.
        - Compliance della aorta.
    - Caratteristiche delle vene.
    - Proprietà del SANGUE come la VISCOSITÀ e in generale le PROPRIETÀ REOLOGICHE.
    - Posizione del corpo in particolare associata ai tre grandi serbatoi corporei di sangue.
    - Pressione intratoracica: il cuore è una pompa premente, la pressione toracica, negativa, consente in particolare l'espansione diastolica del cuore.
    - Frequenza cardiaca di cui abbiamo parlato in precedenza.
- PROPRIETÀ FUNZIONALI DEL CUORE E DEI VENTRICOLI:
    - proprietà del miocardio in particolare relative alla LUNGHEZZA DELLE FIBRE DEL MIOCARDIO.
    - Sequenza di attivazione atrioventricolare: si tratta di un fattore fondamentale per impedire fenomeni di alterazione della contrazione cardiaca come la sindrome di WOLF PARKINSON WIGHT.
    - Proprietà del sistema delle coronarie, relativo soprattutto alla vascolarizzazione diastolica della parete del cuore.
    - Proprietà del sistema di afterload.
    - Proprietà del sistema di preload.
    - Proprietà del sistema delle VALVOLE CARDIACHE.
    - Comunicazione tra le camere cardiache, in particolare relativamente alla direzione della contrazione delle fibre muscolari.
- PROPRIETÀ DEL MUSCOLO CARDIACO:
    - proprietà delle cellule del muscolo cardiaco.
    - Proprietà del tessuto connettivale elastico.
    - Vascolarizzazione coronarica, in particolare relativamente alla necessità di nutrienti e alla rimozione delle sostanze di scarto.
    - Lunghezza delle cellule muscolari.
    - Distensibilità del collagene.
- PROPRIETÀ DEI CARDIOMIOCITI:
    - proprietà dei miofilamenti.
    - Caratteristiche di eccitazione.
    - Attivazione dei miofilamenti.
    - Lunghezza dei sarcomeri.
    - Metabolismo cellulare relativo a produzione di ATP e consumo di OSSIGENO.


NODO DEL SENO
CONTRATTILITÀ Ca++
Diametro coronarico
Pressione diastolica
COMPLIANZA AORTICA E VASCOLARE
DIAMETRO ARTIOLARE
Generazione impulso
Tessuto Di conduzione
Massa muscolare ventricolare
AFFLUSSO DI METABOLITI
Effetto Windkessel
Resistenza sistemica
PRELOAD
AFTERLOAD
Quantità di FIBRE ATTIVATE
Produzione Di ATP
IMPEDENZA
Massa di FIBRE CONTRATTE
CARICO TOTALE
FREQUENZA
VOLUME ESPULSO
GITTATA
PRESSIONE
Lavoro esterno del cuore

LA PRESSIONE ARTERIOSA

LA MISURAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA:
si possono utilizzare due metodi per misurare la pressione arteriosa, INVASIVO e NON INVASIVO, in particolare:

- NON INVASIVO con bracciale: si utilizza uno sfigmomanometro e si misura rispetto alla occlusione della arteria brachiale:
  - il bracciale crea una pressione esterna sulla arteria brachiale.
  - Più viene a crearsi pressione sulla arteria bracciale, più l'arteria si chiude.
  - si vengono a formare dei FENOMENI DI TURBOLENZA che aumentano con il livello di occlusione.
  - Con la OCCLUSIONE GRADUALE DELLA ARTERIA che diviene presto TOTALE, terminano le TURBOLENZE.
  - VIENE RILASCIATA L'ARTERIA e si ascultano:
    - SOFFIO INIZIALE che è il primo moto turbolento successivo alla occlusione della arteria.
    - SOFFIO FINALE che è il moto turbolento appena precedente al ritorno della arteria al suo stato completamente disteso.

    Si parla in generale di SUONI DI KOROKOFF.

    In questa fase, generando una compressione troppo rapida, si possono generare delle alterazioni come contrazioni muscolari lisce.
- INVASIVO: si misura tramite l'inserzione di un CATETERE nella arteria generalmente RADIALE ma anche femorale o brachiale quando necessario; ricordiamo che tale misurazione risulta PIÙ ELEVATA DI 10mmHg rispetto a quella non invasiva per il fatto che in questo modo viene valutata l'ENERGIA TOTALE DEL FLUSSO non solo quella pressoria applicata alle pareti del vaso (che sappiamo è il 10% dell'energia totale).

IL POLSO si misura nel modo corretto:

- con la mano opposta rispetto a quella del paziente: in questo modo il dito più sensibile, L'INDICE risulta nella posizione migliore in assoluto.
- seduti.
- con il cronometro.

PRESSIONE ARTERIOSA MEDIA:
si tratta del valore CLINICAMENTE definito come PRESSIONE ARTERIOSA MEDIA, in particolare ricordiamo:

Pressione media = PM = PD + 1/3 Pdiff = pressione diastolica + 1/3 pressione differenziale

la media della pressione arteriosa è quindi di 93mmHg, cioè 80 + 13 (13=0,33*40).

ASSOCIAZIONI TRA RITMO CARDIACO E PNEUMOGRAMMA:
Lo PNEUMOGRAMMA e il grafico che rappresenta gli atti ventilatori, si tratta degli atti muscolari di inspirazione toracica, associando un CARDIOGRAMMA con uno PNEUMOGRAMMA possiamo apprezzare distinti contingenti di onde:

- onde respiratorie.
- sistole e diastole dette ONDE DI PRIMO TIPO.

Ma la respirazione CON L'ESPANSIONE E LA RIDUZIONE CONTINUA DELLA CASSA TORACICA INFLUENZA INEVITABILMENTE LA PRESSIONE CARDIACA formando le cosiddette ONDE DI SECONDO ORDINE, in particolare:

- con l'inspirazione ABBIAMO UN INCREMENTO DEL RITORNO VENOSO.
- Con l'espirazione ABBIAMO UN DECREMENTO DEL RITORNO VENOSO.

Possiamo registrare inoltre ONDE DI TERZO ORDINE si tratta di ONDE DEI CENTRI BULBARI RESPIRATORI dovuti alla oscillazione DA ESSI GENERATA: tali oscillazioni sono ancora più lente rispetto alle oscillazioni precedentemente descritte e di fatto non si sa quale sia la causa delle stesse; nell'uomo sono meno evidenti, si vedono meglio nel cane.

EFFETTO WINDKESSEL E POLSO ARTERIOSO:

come accennato in precedenza l'aorta si comporta come una camera a pressione: tale effetto è dovuto al ritorno elastico della AORTA stessa, in particolare la espansione SISTOLICA della aorta ascendente contribuisce a spingere il cuore in diastole[1]. IL POLSO ARTERIOSO è dato dalla ESPANSIONE ELASTICA da OSCILLAZIONE DELLA PARETE AORTICA che viene ad essere PROPAGATA E CONDOTTA A TUTTE LE PARETI ARTERIOSE A VALLE DELLA AORTA STESSA, possiamo quindi dire che:

1. non ha nulla a che fare con la VELOCITÀ DEL SANGUE tanto che L'ONDA OSCILLATORIA SI PROPAGA A 4-12m/s; IL POLSO STESSO È INFATTI UN'ONDA ELASTICA.
2. MENO ELASTICO È IL VASO, PIÙ SCOCCANTE È IL POLSO in quanto la VELOCITÀ DI PROPAGAZIONE DI UN'ONDA È PROPORZIONALE ALLA RIGIDITÀ DELLA STRUTTURA IN CUI SI PROPAGA.

A tale proposito è importante sottolineare la presenza delle ONDE RIFLESSE: le arteriole NON SONO ELASTICHE quindi:

- l'onda CHE SI PROPAGA DALLA AORTA si porta alla periferia.
- Rimbalza sulle arteriole che non la trasmettono.
- Si propaga IN SENSO RETROGRADO COME UN'ONDA DISTORTA periferica che torna indietro.
- Va a sommarsi all'onda della SISTOLE SUCCESSIVA.

Quindi in periferia viene a crearsi un'onda più AMPIA a seguito alla SOMMAZIONE DI RITORNO DALLA SISTOLE PRECEDENTE[2].

REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA:

la regolazione della pressione arteriosa è un fattore estremamente integrato e controllato e connesso a numerosissimi sistemi vitali diversi, a partire dalla DIURESI ma anche la SUDORAZIONE.

Complessivamente possiamo ricordare che:

- L'ENCEFALO, tramite i centri del tronco encefalico stessi principalmente, regola diversi fattori importanti:
    - stress emotivi e psichici stimolano i nervi simpatici dei vasi e possono portare ad

1 Come accennato in precedenza questo fattore è molto legato alla stenosi delle pareti aortiche.

2 In un atleta il fenomeno di contrazione aortica si verifica in ogni caso, tuttavia risulta potenziato in modo tale da garantire un effetto ottimale anche in presenza di una gittata cardiaca aumentata dall'esercizio fisico.

incremento della vasocostrizione.
    - Fattori di vario tipo influiscono tramite:
        - NERVO VAGO.
        - EFFETTORI ORTOSIMPATICI.

      Sulla attività cardiaca, in particolare rispetto alla FREQUENZA ma anche rispetto alla gittata.
    - Produce a livello IPOTALAMICO-IPOFISARIO una lunga serie di ORMONI come ADH per esempio.
    - Stimola la midollare del surrene nella produzione di diversi fattori CATECOLAMINICI.
- LA MIDOLLARE DEL SURRENE:
    - agisce direttamente sui vasi sanguiferi e sul cuore tramite la produzione di CATECOLAMINE come adrenalina e noradrenalina.
    - Agisce a livello DEL SISTEMA DI RITENZIONE IDRICA grazie alla PRODUZIONE DI ALDOSTERONE.
- IL RENE:
    - produce RENINA essenziale per la attivazione dell'ANGIOTENSINOGENO e del sistema RAAAS.
    - Si occupa della ESCREZIONE EFFETTIVA DEI LIQUIDI IN ECCESSO.
    - Attiva tramite l'apparato JUXTAGLOMERULARE una lunga serie di sistemi.
- IL FEGATO:
    - produce angiotensinogeno, essenziale per la attivazione del sistema RAAAS.
    - Produce le proteine plasmatiche essenziali per garantire un corretto controllo delle pressioni osmotiche.
- ALTRI FATTORI IMPORTANTI:
    - lo stato del sistema cardiovascolare in particolare rispetto alla complianza dei vasi sanguiferi.
    - La dieta soprattutto per quanto concerne sali MOLTO SOLUBILI come il SODIO.

IL CONTROLLO LOCALE DELLA CIRCOLAZIONE:

Nell'uomo in posizione ORTOSTATICA, il fattore ρgh si riferisce al settore ARTERIOSO e al settore VENOSO, normalmente non viene considerato perché originando dal cuore e terminando nel cuore, il FATTORE IN QUESTIONE PERMANE IL MEDESIMO NEI DUE CIRCOLI VENOSO E ARTERIOSO, per questo il fattore non viene ritenuto significativo, perché il GRADIENTE È SEMPRE IL MEDESIMO.

<u>LE ARTERIE:</u>

come abbiamo accennato in precedenza, il controllo del sistema arterioso è affidato principalmente al sistema delle ARTERIOLE e alla loro CAPACITÀ CONTRATTILE, questa è a sua volta regolata, come abbiamo sottolineato, da fattori LOCALI e da FATTORI PRODOTTI DAL SISTEMA NERVOSO CENTRALE.

<u>LE VENE:</u>

A livello degli arti inferiori troviamo delle valvole che interrompono la colonna venosa in ASCESA verso il cuore e RIDUCONO l'effetto gravitazionale esercitato sulla colonna venosa stessa.

È importante sottolineare il fatto che il circolo periferico venoso superficiale PRESENTA

UNICAMENTE FUNZIONE TERMOREGOLATIVA.
Ricordiamo inoltre che la PRESSIONE VENOSA a livello del piede si presenta come una sorta di cuscinetto: tra la CUTE e le OSSA viene a formarsi una distanza di circa 1cm; nel momento in cui con la vecchiaia tale cuscinetto venga meno, LA CAMMINATA DIVIENE ANCHE DOLOROSA; in una persona sana, inoltre, la pressione venosa incrementa per l'azione dei muscoli durante la camminata.
I TIPI DI VENE:
possiamo distinguere diverse tipologie di strutture venose:

- VENE MUSCOLARI: un incremento interno della tensione della parete innesca una risposta contrattile.
- VENE CUTANEE per la dispersione del calore, tale circolo è inoltre soggetto a modificazioni associate a FATTORI EMOZIONALI. Per quanto riguarda la dispersione del calore ricordiamo che:
  - CALO DELLA TEMPERATURA porta a:
    - decrementa la attività muscolare dei grandi vasi.
    - Si innesca un meccanismo di contrazione-dilatazione ad andamento sinusoidale e incrementa la sensibilità al tono simpatico.
  - INCREMENTO DELLA TEMPERATURA può addirittura portare alla PERDITA DI SENSIBILITÀ ALLA NORADRENALINA che perde la sua efficacia di stimolatore contrattile.
- VENE SPLANCNICHE dilatazione per la digestione[3].

Ricordiamo inoltre che l'85% del sangue presente nel nostro organismo si colloca nelle VENE e di conseguenza LA FUNZIONE DELLA POMPA CARDIACA È STRETTAMENTE CORRELATA AL RITORNO VENOSO.
Anche il circolo venoso sistemico presenta una attività continua di tipo ISOTONICO-ISOMETRICO dove:

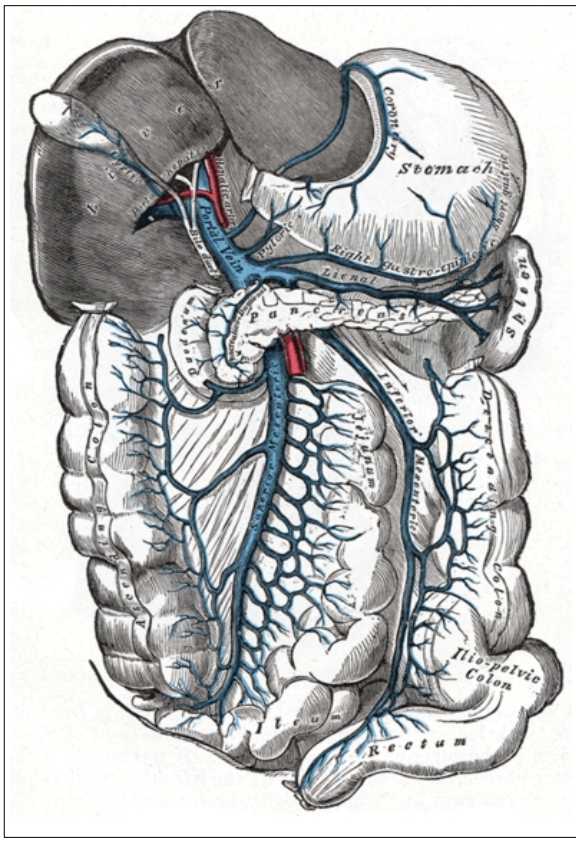
- lavoro ISOMETRICO è necessario a vincere le variazioni di pressioni, soprattutto in discesa, legate al ciclo di sistole e diastole.
- Lavoro ISOTONICO è necessario invece a mobilizzare il flusso di sangue venoso verso il cuore.

<u>I PICCOLI VASI:</u>
per quanto concerne soprattutto i vasi PROSSIMI AL MICROCIRCOLO e DI PICCOLO CALIBRO si parla di un sistema di controllo periferico affidato, di fatto, alla periferia stessa: fattori fondamentali a riguardo sono ACCUMULI DI CATABOLITI E UTILIZZO DELL'OSSIGENO: tale sistema EVITA CHE VI SIA UN CONTROLLO NERVOSO CENTRALE IN OGNI STAZIONE DELL'ORGANISMO; per questo motivo, come già sottolineato, i CATABOLITI SONO TUTTI VASODILATATORI e le reali esigenze di un microcircolo si determinano proprio sulla base della sua produzione di CATABOLITI. Possiamo insomma dire che IL CONTROLLO FINALE DEL MICROCIRCOLO È METABOLISMO DIPENDENTE.
AUTOCONTRAZIONE DEI VASI SANGUIFERI:
un ruolo significativo è legato anche alla capacità autoeccitatoria di alcuni vasi sanguiferi, in particolare:

3 In questi vasi un incremento della tensione è capace di scatenare una risposta di tipo autoritmico contrattile.

- NELLE VENE SPLANCNICHE contrazioni ritmiche si verificano tipicamente per garantire il flusso di sangue alle strutture portali.
- NELLE ARTERIOLE per garantire la resistenza tonica fornita da queste strutture.

Il meccanismo di AUTORITMICITÀ è il medesimo legato alle cellule autocontrattili del cuore.



Con il termine vene splancniche si intende in sostanza il complesso delle vene della regione addominale, anche se spesso con questo termine si intende indicare il complesso delle vene portali (come in questo caso).

il controllo complessivo del metabolismo dei tessuti È QUINDI REGOLATO DA DIVERSI SISTEMI:

<u>A RIPOSO</u> naturalmente non vengono prodotti cataboliti in grande quantità e il tessuto non presenta un afflusso sanguifero eccessivamente elevato.

<u>DURANTE L'ATTIVITÀ</u> il tessuto presenta invece numerosi metodi e fattori di regolazione, sicuramente molto significativi sono:

- IL pH: l'ingresso del protone porta ad un incremento delle cariche positive all'interno della cellula che:
  - stimola la secrezione di POTASSIO e di conseguenza una maggiore negatività del potenziale di membrana che rende le cellule contrattili meno attive.
  - Un decremento della attività della pompa sodio potassio ATPasi.

  Portando complessivamente ad un decremento del livello di contrazione delle cellule muscolari lisce.
- OSMOLARITÀ DELL'INTERSTIZIO: un incremento della osmolarità esterna, porta ad disidratazione delle cellule, a tale disidratazione consegue un incremento della CONCENTRAZIONE DEL POTASSIO che esce dalle cellule e va a INCREMENTA LA NEGATIVITÀ DEL POTENZIALE DI MEMBRANA inibendo la contrazione.
- ADENOSINA è il prodotto finale del catabolismo E PRESENTA UNA AZIONE

CONTRASTANTE IL CALCIO, fa inoltre parte dei sistemi NANC, ma presenta a questo livello azione VASODILATATIVA.

I VASI DEL MUSCOLO CARDIACO:

per quanto riguarda il sistema di controllo dei vasi associati al cuore possiamo riconoscere diverse forme di regolazione, in particolare:

- EFFETTI INDIRETTI DI DILATAZIONE: si tratta di effetti che intaccano la contrazione TONICA ortosimpatica del VASO e che sono associati ALLA ATTIVITÀ DEI CATABOLITI PRODOTTI DAL TESSUTO, ma viene detta INDIRETTA. Per esempio:
  - La adenosina liberata dalle cellule cardiache INIBISCE IL TONO SIMPATICO.
  - CATABOLITI quali ATP ADP e AMP.

  Il sistema NANC presenta inoltre effetto di tipo STIMOLATORIO rispetto al tono VAGALE.
- EFFETTI DIRETTI DI VASODILATAZIONE sono dati dalla azione diretta delle SINAPSI ADRENERGICHE E COLINERGICHE presenti a livello delle strutture contrattili.

I RECETTORI DELLE CATECOLAMINE:

i recettori per il sistema simpatico noradrenergico sono 5, si tratta dei recettori più attivi dal punto di vista del sistema di ATTACCO E FUGA E ATTIVITÀ DI EMERGENZA:

- recettori ALFA 1 sono COSTRITTORI.
  - VENE.
  - ARTERIE.

  Hanno azione vasocostrittiva rispetto ai vasi sui quali si collocano.
- Recettori ALFA 2 sono presinaptici e regolatori degli ALFA 1.
- recettori BETA 1 sono COSTRITTORI:
  - CUORE in particolare aumentano la CONTRATTILITÀ delle cellule muscolari e la FREQUENZA.
- Recettori BETA 2 sono DILATATORI:
  - BRONCHIOLI: a livello del sistema respiratorio possiamo dire che i BRONCHIOLI sono l'ANALOGO DEL SISTEMA CONTRATTILE ARTERIOLARE.
  - ARTERIE.
  - MUSCOLO SCHELETRICO.
  - FEGATO.
- Recettori BETA 3 sono presenti sulle CELLULE ADIPOSE e sono tipicamente stimolati la mobilitazione di queste sostanze[4].

Il tessuto adiposo che si accumula nella vita adulta, è tipicamente GIALLO, non è mai presente nella forma di tessuto adiposo BRUNO. nel bambino il GRASSO BRUNO è controllato dai RECETTORI BETA TRE ed è distribuito in particolare:

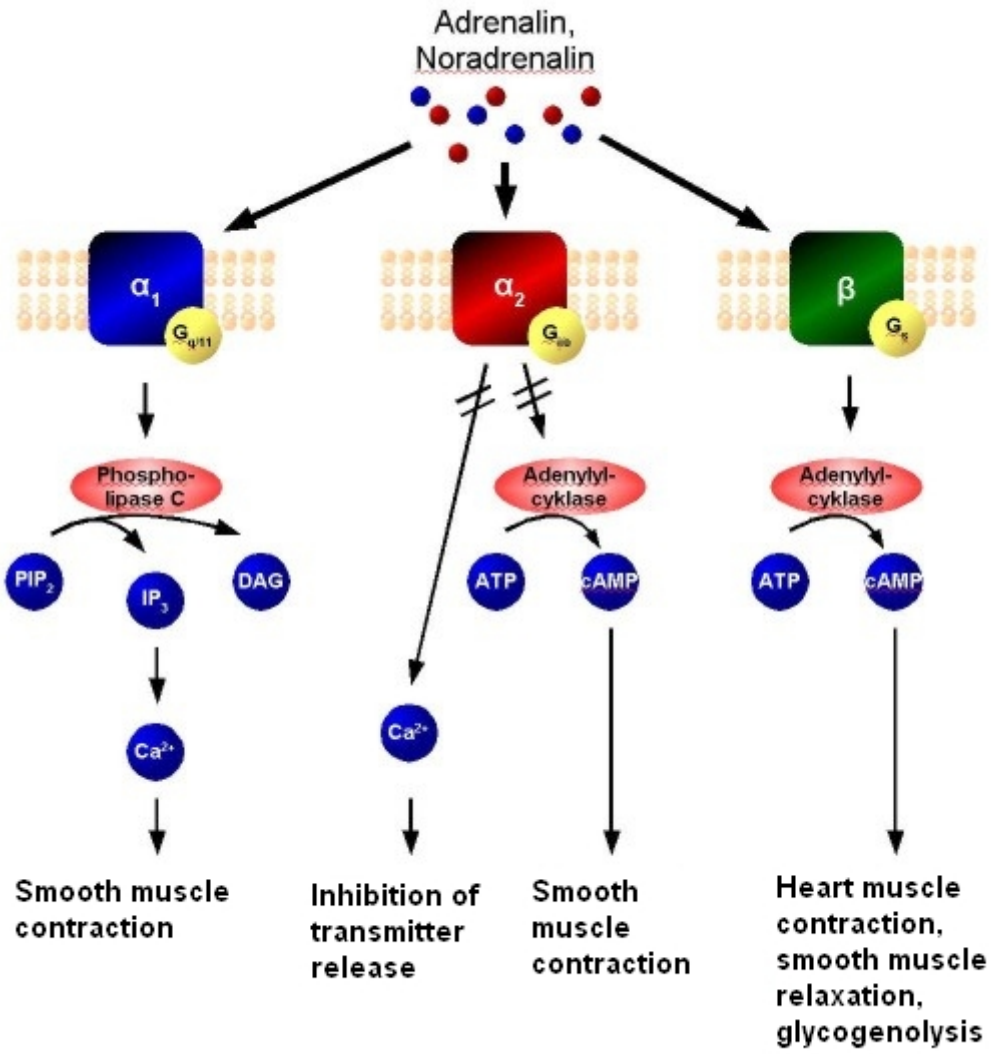
1. sotto le ascelle.
2. a livello del collo.
3. sulle spalle.

4 Questi recettori vengono attivati immediatamente dopo LA NASCITA: si tratta di un momento di passaggio termico molto importante, da 37 a 27 gradi, sono essenziali quindi DEPOSITI DI TESSUTO ADIPOSO BRUNO CHE VENGA ATTIVATO DA UNA FORTISSIMA STIMOLAZIONE SIMPATICA che porta ad una attivazione dei sistemi TERMOGENICI.

si tratta di un sistema ADATTATIVO essenziale nella VITA ADULTA.
Inoltre IL TESSUTO ADIPOSO è UN ORGANO in grado di produrre un ormone detto LEPTINA:

- la sua presenza incrementa lo stimolo di sazietà.
- la sua assenza stimola l'appetito.

La LEPTINA presenta poi una lunga serie di funzioni diverse, tuttavia possiamo ricordare sicuramente il fatto che IL SISTEMA A FEEDBACK sopra descritto è essenziale alla regolazione della massa grassa.



Alcuni recettori adrenergici

<u>I RECETTORI COLINERGICI:</u>
si tratta di recettori fondamentali per quanto concerne il controllo di numerosi organi e diversi sistemi del nostro organismo, in particolare ricordiamo che esistono due TIPI DI RECETTORI:

- muscarinici muscolari.
- nicotinici nervosi.

Sono numerati in questo modo:

- DISPARI hanno effetti eccitanti 1,3,5.
- PARI hanno effetti inibenti 2,4.

LA PRESSIONE ARTERIOSA E LA PERFUSIONE:

Come noto I VASI DI RESISTENZA, essenziali alla regolazione del flusso sanguifero, sono le arteriole; grazie a fini sistemi di regolazione associati a questo tipo di vasi, il circolo renale e quello cerebrale presentano una PORTATA COSTANTE, il primo per la particolare funzione che svolge, e il secondo per la regolazione della pressione interna:

- IL CIRCOLO CEREBRALE presenta una perfusione di 750cc/min.
  Tale circolo presenta un sistema di AUTOREGOLAZIONE che funziona fintanto che la PRESSIONE ARTERIOSA MEDIA si mantiene tra:
  - un minimo di 60 mmHg.
  - un massimo di 180 mmHg.
- IL CIRCOLO RENALE presenta una perfusione di 1200cc/min essenziale a garantire il mantenimento del GFR a 125ml/min; anche tale sistema presenta una PRESSIONE MINIMA MEDIA al di sotto della quale NON È POSSIBILE ANDARE senza ALTERARE I MECCANISMI DI AUTOREGOLAZIONE che è di 60mmHg.

L'AUTOREGOLAZIONE delle strutture del sistema circolatorio è quindi associata a due casi fondamentalmente:

- SE AUMENTA LA DELTA P AUMENTA R E IL VASO RISPONDE CONTRAENDOSI mantenendo il FLUSSO COSTANTE.
- SE DIMINUISCE LA DELTA P, R DIMINUISCE e diminuisce la pressione ARTERIOSA e si attiva il sistema RAAAS.

<u>PRESSIONE CRITICA DI CHIUSURA:</u>

si tratta della pressione media MINIMA al di sotto della quale si assiste alla OCCLUSIONE DEL VASO SANGUIFERO; in particolare a causa di una perdita di VCE da emorragia o da altre cause, possiamo avere:

- DIMINUITA PRESSIONE ESERCITATA DAL LIQUIDO SULLA PARETE.
- TONO MUSCOLARE VASALE ATTIVO essenziale a mantenere la pressione arteriosa a livelli minimi.

MA TALE TONO CONTRATTILE PUÒ PORTARE ALLA OCCLUSIONE DEI VASI anche CON UNA PRESSIONE ARTERIOSA RELATIVAMENTE ALTA, E IL FLUSSO SANGUIFERO SI BLOCCA.

La pressione critica di chiusura esiste anche in condizioni di non attivazione del sistema simpatico, ma presenta dei valori così bassi che non vengono raggiunti eccetto casi estremi.

IPEREMIA REATTIVA:

si tratta di un fenomeno che si verifica in seguito ad ARRESTO TEMPORANEO DELLA CIRCOLAZIONE e che prevede dopo 5 minuti di ARRESTO DEL FLUSSO SANGUIFERO un RAPIDO RILASCIO DELLO STESSO e un afflusso notevole di sangue in loco:

- arrestando il flusso si SONO ACCUMULATI CATABOLITI A LIVELLO DELLA OCCLUSIONE, viene attivata infatti la glicolisi anaerobia e quindi prodotti acido lattico e acidosi.
- APERTO IL VASO i cataboliti ATTIVANO UN RAPIDA E CONSISTENTE VASODILATAZIONE CHE INCREMENTA ALL'IMPROVVISO IL FLUSSO DI

SANGUE.

se l'occlusione persiste si forma un INFARTO: nel caso del miocardio l'occlusione viene tamponata per 10-15 minuti dalle cellule miocardiche in quanto il cuore utilizza la GLICOLISI ANAEROBIA, ma oltre tale limite non è possibile andare, l'acidosi e la carenza di nutrizione sono tali da portare a MORTE DEL TESSUTO.

nel MIOCARDIO tale fattore è IMPORTANTISSIMO, possiamo dire che ci sono circoli coronarici:

TALE FENOMENO è ESTREMANTE IMPORTANTE e si VERIFICA SOPRATTUTTO IN RELAZIONE AD ALCUNI CASI:

- A LIVELLO CARDIACO: la contrazione del cuore porta, come vedremo, per ogni ciclo cardiaco alla COMPRESSIONE DELLE STRUTTURE VASALI DEL CUORE e alla loro CHIUSURA, questo genera un fenomeno di IPEREMIA REATTIVA soprattutto per quanto concerne i vasi che si collocano in PROFONDITÀ. Si tratta del motivo principale per cui il CUORE SI NUTRE DURANTE LA DIASTOLE e non durante la SISTOLE.
- SULLA CUTE: avviene a livello della cute in caso di esposizione a temperature estreme assistiamo all'instaurarsi di:
    - vasocostrizione da FREDDO.
    - produzione di CATABOLITI.
    - iperemia reattiva.

la risposta È QUINDI DUPLICE: prima vasocostrittiva poi dilatatoria.

IL CUORE POLMONARE:

Si tratta di una situazione patologica per cui l'atrio destro ipertrofizza per vincere la resistenza offerta da un incremento di pressione del circolo polmonare.
Complessivamente si assiste ad un incremento della pressione del circolo polmonare, a tale incremento di pressione, che può essere legato alle più diverse cause, corrisponde una risposta di questo tipo:

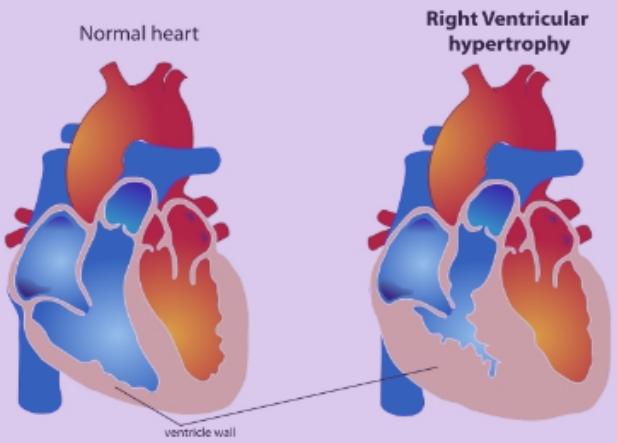
- INIZIALMENTE l'incremento della pressione ventricolare destra porta ad una DILATAZIONE della struttura ventricolare stessa.
- NEL CASO IN CUI VI SIA UN INCREMENTO DELLA PRESSIONE A LUNGO TERMINE si assiste ad un INCREMENTO DEL VOLUME DELLA PARETE DEL VENTRICOLO dovuto all'adattamento delle strutture muscolari all'incremento dello sforzo contrattile.

Naturalmente per poter essere classificato come CUORE POLMONARE il problema deve generare a livello del piccolo circolo; due sono quindi le cause principali:

- DANNEGGIAMENTO DEL TESSUTO POLMONARE dovuto ad insulti derivanti da sostanze chimiche.
- CONTRAZIONE POLMONARE IPOSSICA CRONICA.

In ogni caso possiamo indivuare due tipologie di cuore polmonare:

- CUORE POLMONARE ACUTO che presenta sintomi molto accentuati e gravi, può essere associato a:
  - Embolizzazione del tessuto polmonare, data da ostruzione embolica solitamente.
  - Esacerbazione di un caso di cuore polmonare già presente.
- CUORE POLMONARE CRONICO che può essere legato a:
  - Ostruzione polmonare cronica.
  - Incremento della pressione polmonare dovuta ad INSUFFICIENZA DELLA PARTE SINISTRA DEL CUORE.
  - Perdita di funzionalità polmonare in seguito ad operazioni o traumi.
  - Pneumoconiosi legata alla assunzione di polveri.
  - Sarcoidosi: malattia multisistemica caratterizzata dalla formazione di numerosi granulomi che non cessano.
  - Sublussazione delle vertebre toraciche da T1 a T4.
  - Apnea notturna ostruttiva.



Il quadro patologico, sia esso legato al circolo polmonare, sia esso legato ad altri motivi, si manifesta in come:

- Gonfiore addominale.
- Dolore a livello della gabbia toracica.
- Tosse cronica.
- Edema.
- Rigonfiamento del cuore.

In casi particolarmente gravi il sangue può anche rifluire a livello delle strutture venose, soprattutto la vena porta, portando a problemi legati alla attività epatica.

IL CONTROLLO DELLA TEMPERATURA CORPOREA

L'uomo è un animale OMEOTERMICO a temperatura di 37gradi centigradi; variazioni della temperatura sono strettamente legate a variazioni dell'OPTIMUM DEGLI ENZIMI e di conseguenza della loro funzionalità; tale fattore è tanto importante che un incremento o decremento di 4 gradi della temperatura corporea provoca COMA.

IPERTERMIA DA AGENTI ESOGENI:

generalmente si tratta di agenti batterici, si tratta di una risposta difensiva tipica del nostro organismo: una febbre moderata da 37 a 39 gradi centigradi durante una malattia porta a decremento della attività batterica, ed è un sistema di natura difensiva.

IL CIRCOLO VENOSO SUPERFICIALE È ESSENZIALE PER LA DISPERSIONE DEL CALORE e ne è strettamente correlato, in particolare:

- CALORE provoca un incremento della dispersione tramite vasodilatazione periferica.
- FREDDO al quale consegue IPEREMIA REATTIVA data dall'accumulo di sostanze tossiche da metabolismo.

I VASI CUTANEI e I VASI PROFONDI presentano un METABOLISMO DIVERSO:

- la costrizione del circolo periferico porta a MINORE DISPERSIONE DEL CALORE, ma naturalmente questo metodo di dispersione non può durare in eterno:
  - porterebbe ad un incremento notevole della resistenza periferica.
  - Porterebbe ad un calo della nutrizione periferica.

LA RISPOSTA DEI VASI PERIFERICI AL FREDDO:

la contrazione dei vasi sanguiferi periferici non può durare troppo a lungo, si avrebbero dei problemi seri legati alla mancanza di metaboliti, si innesca quindi un sistema SINUSOIDALE che porta AD UN CONTINUO ALTERNARSI DI CONTRAZIONE E DILATAZIONE che da un lato mantiene pervie le vene, dall'altro diminuisce la dispersione del calore.

LA MISURAZIONE DELLA TEMPERATURA CORPOREA:

normalmente la temperatura corporea dell'uomo è di 37 gradi centigradi, possiamo dire che I NUCLEI DI MISURAZIONE PIÙ ATTENDIBILI sono sicuramente:

- bocca.
- ano.

In queste sedi la temperatura è di 37gradi.

Se ci spostiamo verso la periferia la temperatura scende anche a 27gradi centigradi, sotto le ascelle, focolaio di misurazione tipico, possiamo dire che la temperatura è normalmente di 36,5 gradi.

NEUTRALITÀ TERMICA:

si tratta della temperatura alla quale non avvengono né dispersione né acquisizione di calore NETTE, si tratta ovviamente di una condizione omeostatica e il suo stabilizzarsi È ESTREMAMENTE VARIABILE IN RELAZIONE a NUMEROSI FATTORI tra cui ricordiamo sicuramente il VESTIARIO, possiamo dire che in condizioni normali:

- 27°C in costume da bagno.
- 20°C con un vestiario medio.

il calore viene percepito a livello cutaneo, per questo motivo noi cominciamo a sudare nel momento in cui la temperatura superi i 28-29 gradi C, sensibilmente al di sopra della temperatura cutanea.

L'IPOTERMIA IN NEUROCHIRURGIA: sappiamo che se la temperatura corporea scende di 10 gradi centigradi, la velocità delle reazioni biochimiche dell'organismo dimezza, i tessuti, quindi, necessitano di metà della energia normalmente richiesta. In caso di interventi di CARDIOHIRURGIA si porta la temperatura del paziente a valori inferiori di modo da decrementare le necessità energetiche del cuore stesso e i battiti cardiaci associati.
L'ARRESTO CARDIACO è micidiale per il cervello che non viene nutrito, nel caso di arresto cardiaco il calo della temperatura porta anche ad una resistenza molto più prolungata, anche 30 minuti, mentre a 37 gradi l'arresto cardiaco diviene letale dopo 10 minuti.
Inoltre in caso di calo della temperatura si attiva il sistema SIMPATICO: la vasocostrizione periferica porta il SANGUE CALDO VERSO L'INTERNO, c'è meno DISPERSIONE, e PIÙ SANGUE ALLE STRUTTURE VISCERALI. Tali necessità di gestione della temperatura CORPOREA, tipica dell'uomo, è data dal fatto che questo non presenta più, per il particolare sviluppo specifico, un rivestimento di pelo che protegge invece gli animali.

LA TERMOREGOLAZIONE:
la termoregolazione è quindi un fattore essenziale per il controllo della reattività e della funzionalità del corpo umano, in particolare la TERMOREGOLAZIONE CENTRALE è AFFIDATA ALL'IPOTALAMO[1] [2]:

- zona anteriore si occupa della dispersione del calore tramite sudorazione per esempio, per passare dallo stadio liquido a quello gassoso l'acqua acquisisce infatti ENERGIA. Altro centro utile alla dispersione del calore è sicuramente L'APPARATO RESPIRATORIO.
- zona posteriore si occupa della creazione e del mantenimento del CALORE CORPOREO tramite:
  - brividi.
  - ormoni tiroidi che incrementano la termoproduzione.
  - Noradrenalina.

I centri ipotalamici sono sensibili anche a variazioni della temperatura del sangue di 0,2°C.
LA FEBBRE:
Una infezione incrementa la temperatura corporea tramite la secrezione delle INTERLEUCHINE, le interleuchine AGISCONO SULL'IPOTALAMO INCREMENTANDO IL SET POINT e portando il punto di termoregolazione PIÙ IN ALTO, invece che a 37° la temperatura si porta a 39° C, per incrementare la temperatura vengono quindi attivati:

- ormone tiroideo.
- noradrenalina e il sistema simpatico in generale: in particolare si tratta di una situazione di EMERGENZA.
- costrizione dei vasi.
- erezione pilifera[3]: tale fenomeno viene detto ORRIPILAZIONE.

ANTIPIRETICI:

1 Altri animali come il cane con la respirazione disperdono calore corporeo; tale dispersione del calore, tuttavia, non interessa le vie aeree profonde ma solo quelle superficiali o spazio morto anatomico non andando ad intaccare la pCO2.
2 Altri centri utili alla percezione della temperatura si collocano a livello CUTANEO e nei VISCERI ADDOMINALI e nella AORTA.
3 In caso di emozioni particolari si possono scatenare fenomeni di erezione pilifera, nella antichità inoltre, e ancora in molti animali, tale sistema era essenziale per INCREMENTARE IL VOLUME CORPOREO.

si tratta di farmaci che vanno a bloccare l'incremento della temperatura, sono farmaci molto comuni, in particolare ricordiamo i due più diffusi:

- acido acetilsalicidico: SI TRATTA DI UN COX BLOCCANTE, blocca l'enzima che attiva l'acido arachidonico a prostaglandina.
- Paracetamolo o acetaminofene.

SECREZIONE PARACRINA e REGOLAZIONE DELLA TEMPERATURA:

Si tratta di fattori a secrezione locale che sono in particolare:

- istamina:
  - viene secreta per esempio in caso di danneggiamento del tessuto.
  - ha effetto di inibizione rispetto alle cellule gastriche.
- serotonina:
  - le piastrine secernono tale fattore, si tratta di un vasocostrittore.
  - nella parete gastrointestinale, incrementa la permeabilità.

  queste molecole sono estremamente importanti e presenta no a livello della termoregolazione l'effetto è simile, si ha IN ENTRAMBI I CASI:
  1. DILATAZIONE DELLE ARTERIOLE.
  2. CONTRAZIONE DELLE VENULE.
  3. INCREMENTO DELLA PERMEABILITÀ DEI CAPILLARI.
- Bradichinina: prodotta a partire dal chininogeno substrato di un enzima detto callicreina, i prodotti della reazione sono quindi:
  - callidina tissutale che tramite enzimi presenti nel sangue può essere trasformata in
  - bradichinina che a sua volta può essere degradata da:
    - carbossipeptidasi.
    - Ace.

  la bradichinina è un potente vasodilatatore, meno dell'ossido nitrico, ma molto potente, incrementa il flusso di una arteria di 8 volte.

  queste chinine presentano dei RECETTORI SPECIALIZZATI e sono essenziali in caso di INFEZIONI, entrambe presentano due recettori.

  In caso di infezione la vasodilatazione va a ECCITARE LE TERMINAZIONI LIBERE dolorifiche, per questo si parla di:
  - rubor: rossore da incremento del flusso sanguifero.
  - Calor legato alla dispersione del calore.
  - Tumor: gonfiore associato all'incremento vascolare.
  - Dolor: associato all'incrementata sensibilizzazione dei nocicettori.

  Normalmente la loro azione è analoga a quella di istamina e serotonina.
- PROSTAGLANDINE si tratta di fattori di derivazione dall'acido arachidonico e sono classificabili in due gradi serie:
  - serie E dilatatorie.
  - serie F costrittive.

  si tratta di composti PIROGENI, in particolare sono:
    - prodotte dalla COX.
    - la loro produzione è inibita da antipiretici per esempio.
  - prostacicline che hanno azione anticoagulante e vasodilatatoria.

- Trombossano: estremamente pericoloso, presenta infatti un effetto di tipo costrittivo, naturalmente la nocività o meno di tale composto dipende da caso a caso.

LA PATOGENESI DELLA FEBBRE:
si tratta di un fenomeno che viene ad instaurarsi per la presenza di fattori esogeni che agiscono in questo modo:

- PIROGENI ESOGENI sono per esempio i LIPOPOLISACCARIDI termostabili delle membrane batteriche, questi
- stimolano la produzione di UN PEPTIDE TERMOLABILE detto PIROGENO ENDOGENO[4] il batterio stesso incrementa la temperatura del corpo che è per il batterio stesso LETALE.
- Il PIRINOGENO ENDOGENO da il via ad una CASCATA MOLECOLARE che porta ad ATTIVAZIONE DI FATTORI IMPORTANTI QUALI:
  - FOSFOLIPASI A2 che attivata produce ACIDO ARACHIDONICO dai lipidi di membrana.
  - COX e LOX che attivate PORTANO ALLA SINTESI DI PROSTAGLANDINE.
- LA PGE, prodotta assieme ad altre prostaglandine a diversa azione, STIMOLA L'INCREMENTO DELLA TEMPERATURA CORPOREA.

LE CHININE:
le chinine sono la causa del meccanismo dell'accoppiamento tra sudorazione e arrossamento, in particolare ghiandole sudoripare sono innervate, analogamente ai vasi muscolari[5], da ACETILCOLINA associata a sinapsi ORTOSIMPATICHE.
Il sistema di fatto prevede la attivazione delle CELLULE DELL'IPOTALAMO: se il sangue che arriva all'ipotalamo presenta una temperatura eccessiva, le cellule dell'ipotalamo anteriore si ECCITANO e stimolano:

- TRAMITE VIE DISCENDENTI:
  - L'ATTIVITÀ SIMPATICA.
  - LA SECREZIONE DI SUDORE.
- TRAMITE VIE IPOTALAMO-BULBARI A STIMOLARE I SISTEMI DI DISPERSIONE DEL CALORE tramite il CENTRO VASOMOTORE DEL BULBO che viene INIBITO di modo da incrementare la vasodilatazione.

Nonostante non sia noto come sia possibile la PERCEZIONE della temperatura plasmatica, sappiamo che le due riposte vengono innescate in modo temporalmente differente: prima la risposta discendente, quindi la risposta vasodilatatoria.
<u>LE GHIANDOLE SUDORIPARE:</u>

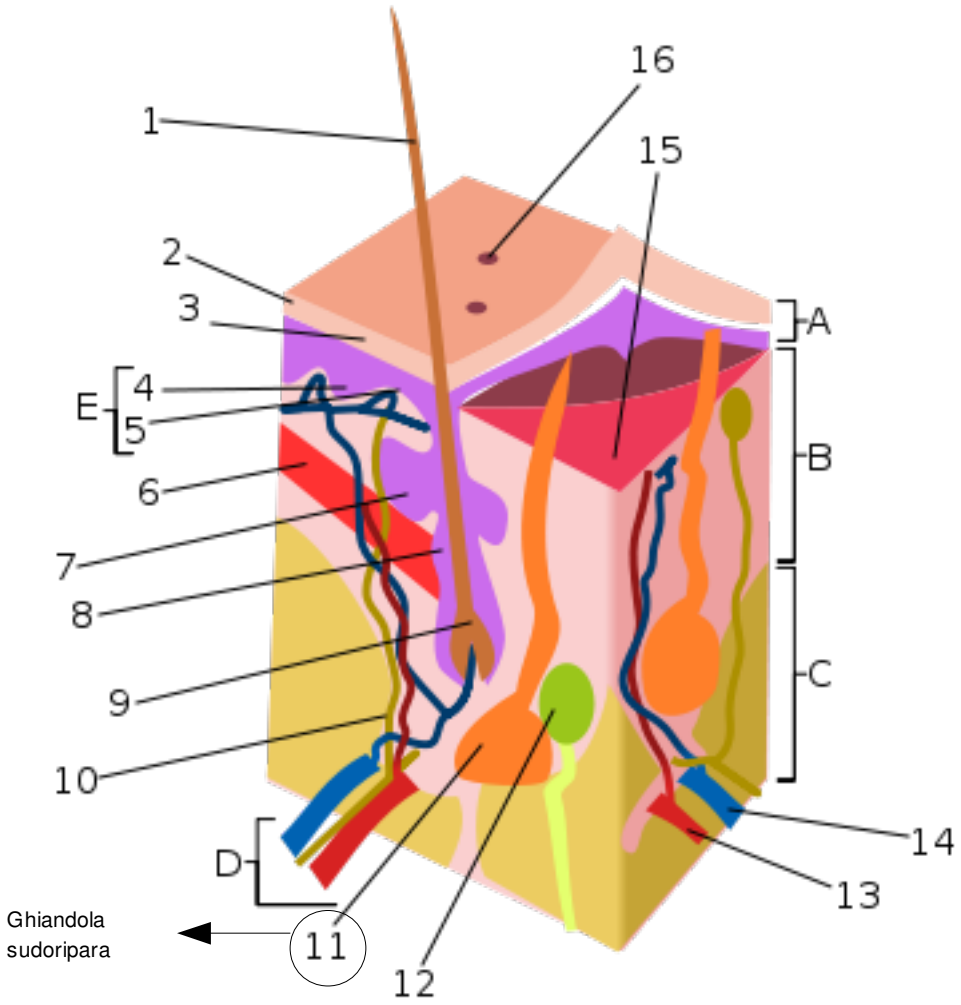
- ECCRINE sono piccoli nefroni tubulari, presentano sistemi sia secretivi che di riassorbimento.
- PARACRINE sono invece associate a diversi sistemi di riassorbimento.

LE GHIANDOLE ECCRINE STESSE STIMOLANO LA PRODUZIONE LOCALE DI

4 tale composto, se iniettato nell'IPOTALAMO suscita una reazione di incremento della temperatura corporea, tale azione nel neonato non è attiva: la mielinizzazione dei fasci nervosi avviene infatti con lo sviluppo, di conseguenza in età infantile l'IPOTALAMO NON HA SVILUPPATO LE CONNESSIONI NECESSARIE ALLA ATTIVAZIONE DI UNA VIA DI QUESTO TIPO. A 20 anni il sistema nervoso è completamente mielinizzato.

5 Si tratta delle uniche due eccezioni a livello di secrezione ORTOSIMPATICA, PER IL RESTO LE SINAPSI SONO UNICAMENTE NORADRENERGICHE.

CALLICREINA E BRADICHININA STIMOLANDO LA VASODILATAZIONE.



Sezione di cute con follicolo pilifero (orripilazione) e ghiandola sudoripara.

LA REGOLAZIONE NEUROUMORALE

il controllo settore per settore dello stato di dilatazione dei vasi è, come noto, METABOLISMO DIPENDENTE, esiste tuttavia una regolazione NEURONALE comune a tutto l'organismo: nel momento in cui vi sia tra i due sistemi un fine comune di sopravvivenza o di qualsiasi altra natura, la REGOLAZIONE DIVIENE NEURONALE. Si parla quindi di un sistema di INTERAZIONE complesso.

I CENTRI ENCEFALICI DI CONTROLLO:

LA FORMAZIONE RETICOLARE BULBOPONTINA presenta attività VASOMOTORIA, si parla in particolare di CENTRO VASOMOTORE ORTOSIMPATICO capace di generare una azione tonica vasocostrittrice:

- se stimolato genera CONTRAZIONE DEI VASI SANGUIFERI.
- se inibito genera DILATAZIONE DEI VASI SANGUIFERI.

Agisce ovviamente principalmente a livello ARTERIOLARE.

L'attività dell'intero sistema È TONICA e nel suo complesso prevede un funzionamento di questo tipo:

1. l'attività tonica dei recettori BAROCETTIVI e CHIMICI stimola in modo tonico il NUCLEO DEL TRATTO SOLITARIO.
2. l'attività del centro DEL NUCLEO DEL TRATTO SOLITARIO stimola in modo tonico IL CENTRO VASOMOTORE BULBOPONTINO.
3. Il CENTRO VASOMOTORE BULBOPONTINO controlla in modo TONICO l'azione contrattile dei vasi periferici e del cuore.

L'effetto TONICO DELLA PERIFERIA finisce per INFLUENZARE IN MODO MOLTO FORTE IL CENTRO IN SENSO TONICO, IL CENTRO A SUA VOLTA STIMOLA LA PERIFERIA: tutto il sistema è strettamente interrelazionato e associato.

IL SISTEMA CEREBRALE DI CONTROLLO VASOMOTORE in particolare è associato a tre centri e funzioni:

- tono vagale PARASIMPATICO: si tratta di una attività estremamente significativa dal punto di vista della frequenza cardiaca, in particolare in seguito a recisione del nervo vago si assiste ad un INCREMENTO DELLA FREQUENZA CARDIACA che si porta da 70 a 110 battiti al minuto, la normale velocità di depolarizzazione del nodo senoatriale.
- tono vasomotore ORTOSIMPATICO.
- tono cerebellare.

In ogni caso IL SISTEMA PIÙ SPECIFICAMENTE ADDETTO AL CONTROLLO DELLO STATO DEI VASI è IL SISTEMA DEL NUCLEO VASOMOTORE che può essere influenzato tramite:

- serotonina che ha effetto INIBITORIO.
- noradrenalina ha effetto STIMOLATORIO.

si tratta di un fenomeno BILANCIATO nel quale prevale in ogni caso la NORADRENALINA: si tratta di un sistema CONTROLLATO in modo equilibrato così da garantire una attività TONICA.

REGOLAZIONE DELLA ATTIVITÀ CARDIACA:

A LIVELLO CARDIACO:

- IL NERVO VAGO SI FERMA AL NODO ATRIOVENTRICOLARE e non procede oltre nel suo decorso.
- IL SISTEMA SIMPATICO al contrario si porta a tutte strutture cardiache[1].

NERVI COLINERGICI o NERVI VAGHI sono in particolare:

- VAGO DI DESTRA che innerva il nodo del SENO.
- VAGO DI SINISTRA che innerva il nodo ATRIOVENTRICOLARE.

Per il cuore si parla quindi di due nuclei:

- NUCLEO CARDIOMOTORE ortosimpatico.
- NUCLEO CARDIOINIBITORE o NUCLEO DEL TRATTO SOLITARIO che tramite il NUCLEO DORSALE DEL VAGO presenta azione inibitoria sul cuore; tale sistema, come accennato in precedenza, risponde ad una STIMOLAZIONE TONICA di origine BAROCETTIVA e CHEMOCETTIVA.

<u>SINAPSI COLINERGICHE:</u>

la acetilcolina è un neuromediatore essenziale per numerosissime sinapsi; in particolare tale composto:

- deriva tramite trasporto assonico anterogrado dal SOMA DEL NEURONE , deriva quindi dal soma neuronale in questo modo:
  - la COLINACETILASI unisce la colina con l'acetil coenzima A.
  - tutto viene portato tramite l'assone alla sinapsi.
- Subisce un fenomeno di priming tramite il quale viene captata per la esocitosi.
- Viene esocitata.

in seguito alla ESOCITOSI la acetilcolina può subire diversi destini:

- portarsi ad un recettore PRESINAPTICO: TRAMITE TALE FUNZIONE IL NEURONE VALUTA SE LA SUA SINAPSI FUNZIONA O MENO E COME FUNZIONA AUTOREGOLANDOSI.
- andare al recettore POSTSINAPTICO e innescare la trasmissione dello STIMOLO.
- essere RICICLATA in particolare tramite la interazione di cellule GLIALI.

Come noto conosciamo DUE TIPI DI RECETTORI PER LA ACETILCOLINA:

1. MUSCARINICI a NEUROMODULAZIONE:
   agiscono in numerose aree dell'organismo e presenta effetti diversi ma che IN OGNI CASO SI ESTRINSECA PER L'USO DI UN SECONDO MESSAGGERO, INFATTI:
   1. M1 utilizza il sistema DAG-IP3 che prevede quindi escrezione del calcio dal RETICOLO ENDOPLASMICO e di ATTIVAZIONE CONTRATTILE e IONICA.
   2. M2 attiva invece un meccanismo ad AMP ciclico che APRE I CANALI AL POTASSIO: se vengono aperti solo i canali al calcio la CELLULA SI IPERPOLARIZZA risulta MENO ECCITABILE.
   3. M3.

---

1 RICORDIAMO INOLTRE CHE due DEI CIRCOLI dei sistemi VITALI:
1. CARDIACO.
2. CEREBRALE.

Non RICEVONO STIMOLAZIONE DA PARTE DI SISTEMI ORTO E PARASIMPATICO, se così non fosse, tali circoli sarebbero soggetti ad eccessive e repentine contrazioni e dilatazioni vasali potenzialmente molto pericolose: CUORE E CERVELLO, QUINDI, PRESENTANO UN SISTEMA CIRCOLATORIO LEGATO AI PROPRI STESSI PRODOTTI METABOLICI E SVINCOLATO DA SISTEMI DI NATURA PARA O ORTO SIMPATICA.

4. M4.
   sinapsi associate a questo tipo di recettori, coinvolgendo meccanismi INTRACELLULARI, SONO PIÙ PLASTICHE, più REGOLABILI.
2. NICOTINICI a NEUROTRASMISSIONE: la sinapsi nicotinica è PIÙ VELOCE e DIRETTA in quanto NON COINVOLGE ATTIVAZIONI INTRACELLULARI, presenta di conseguenza una ECCITABILITÀ MINORE.

Sulla base di queste differenze possiamo ricordare quindi che:

- recettori muscarinici sono associati al sistema di plasticità neuronale per esempio relativo all'apprendimento, al ricordo.
- Recettori nicotinici sono più VELOCI e sono associati a sinapsi di movimenti rapidi per esempio.

i centri nervosi che regolano il sistema cardiovascolare, in particolare il TRATTO SOLITARIO che è il punto principale di afferenze barocettoriali che essendo tonicamente attive stimolano IL NUCLEO VAGALE in modo TONICO. È inoltre importante sottolineare come le connessioni con il sistema LIMBICO e con altri sistemi di natura ENDOCRINA possano influire in modo forte sul sistema vascolare.

Diverse tipologie di vasi sanguiferi presentano sensibilità variabile alla stimolazione ortosimpatica, in particolare:

- VASI OMBELICALI E PLACENTARI non presentano innervazione ortosimpatica.
- VASI:
  - di resistenza.
  - Vene splancniche.
  - Vene cutanee.

  Presentano al contrario una elevata sensibilità a stimoli di natura ortosimpatica.
- VASI dei CIRCOLI CHE PRESENTANO PER NECESSITÀ PREVALENTEMENTE UN CONTROLLO DI TIPO LOCALE hanno una SCARSA sensibilità alla stimolazione ORTOSIMPATICA, in particolare:
  - cardiaci.
  - Cerebrali[2].
  - Di grande calibro.
  - Muscolari.

RECETTORI PERIFERICI:

Si tratta di un sistema recettoriale estremamente diffuso e molto evoluto che comprende diverse tipologie di recettori disposti in luoghi diversi:

- BAROCETTORI associati in particolare ai grandi vasi, al cuore e al circolo polmonare.
- CHEMOCETTORI associati in particolare ai grandi vasi.

Tutti questi recettori efferiscono ovviamente al NUCLEO DEL TRATTO SOLITARIO che tramite diverse EFFERENZE agisce su diverse aree del nostro organismo, in particolare:

1. tramite interneuroni si porta:
   1. al NUCLEO VASOMOTORE
   2. al NUCLEO DORSALE DEL VAGO.

2 Fanno eccezione i vasi che servono i plessi corioidei che presentano invece una elevata sensibilità alla noradrenalina.

e da qui verso il basso, tramite fibre di tipo discendente che di portano poi alla periferia.

2. verso tratti rostrali del SNC in particolare:
    1. all'IPOTALAMO in particolare che riceve afferenze a partire dal sistema LIMBICO, lo stimolo viaggia secondo questa sequenza:
        1. corteccia.
        2. sistema limbico.
        3. amigdala.

        per portarsi quindi all'IPOTALAMO.
    2. AL CERVELLETTO e soprattutto al nucleo del FASTIGIO, strettamente coinvolto nel controllo della pressione arteriosa: controlla il movimento, ma se c'è movimento ci deve essere una adeguata risposta di tipo CARDIOVASCOLARE e RESPIRATORIA.

<u>FUNZIONAMENTO DEI BAROCETTORI:</u>

SENSORI: si tratta di barocettori cardiopolmonari, carotici e aortici, tramite una serie di input questi stimolano:

1. strutture rostrali come il sistema limbico, la corteccia e l'ipotalamo.
2. arco riflesso che non si porta rostralmente al sistema nervoso centrale cranico.
3. cervelletto in relazione alla attività motoria come accennato.

i recettori sono in particolare associati ai nervi cranici vago e glossofaringeo:

1. AORTICI associati al vago si trovano sull'arco aortico.
2. CAROTICI associati alla ORIGINE DELLA CAROTIDE INTERNA, si tratta in particolare del SENO CAROTIDEO dilatazione della parte iniziale della carotide a capacità barocettiva.

si parla in questo caso di MECCANOCETTORI non di barocettori in senso stretto: essi sono SENSIBILI ALL'INCREMENTO DEL VOLUME DEL VASO DOVUTO ALLA PRESSIONE DEFORMANTE ESERCITATA DALL'ESTERNO, per questo si tratta di stress receptors:

- inattivi in caso di non espansione della parete.
- attivi in caso di espansione della parete.

I due complessi recettoriali si servono di due nervi diversi, anche se in ogni caso si portano alla parte più caudale del nucleo del tratto SOLITARIO.

A livello di funzionamento possiamo riconoscere due casi distinti:

INCREMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA:

dire che se aumenta la scarica dei BAROCETTORI significa che c'è troppa pressione; se il nucleo del tratto solitario viene eccitato dai barocettori in questione, le risposte devono essere quindi:

1. incremento del nucleo VAGALE che genera BRADICARDIA e conseguente calo della pressione arteriosa.
2. decremento della attività del NUCLEO VASOMOTORE che non stimola la contrazione vasale e abbassando la pressione.

DECREMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA:

Se cala la attività dei barocettori significa che la pressione arteriosa è calata, di conseguenza:

1. verranno attivati i centri VASOMOTORI.
2. verrà diminuita la stimolazione sul NUCLEO VAGALE.

Portando ad un ABBASSAMENTO CONTROLLATO della pressione arteriosa.

È quindi importante sottolineare come IL SISTEMA DEI BAROCETTORI SIA UN SISTEMA DI

NATURA SQUISITAMENTE OMEOSTATICA.
STRUTTURA DEI BAROCETTORI:
si tratta di TERMINAZIONI LIBERE e di conseguenza PRIVE DI FENOMENI DI ADATTAMENTO; tali terminazioni sono associate a livello di trasmissione:

- AL NERVO DI CYON o nervo depressore[3] che si getta nel VAGO.
- AL NERVO DI HERING che si getta nel GLOSSOFARINGEO.

SI TRATTA DI TERMINAZIONI LIBERE DELLA AVVENTIZIA DEI VASI IN CUI SI COLLOCANO; una loro eventuale capacità di adattamento sarebbe DELETERIA per il meccanismo omeostaticao di cui sono depositari.
I **recettori cardiaci** si collocano prima di quelli AORTICI e CAROTICI, NEL CUORE e sono essenziali per LA REGISTRAZIONE DEL LIVELLO DEL RITORNO VENOSO.
I **recettori polmonari** sono essenziali per il circolo polmonare e si collocano nella arteria polmonare.
Nel complesso di parla per queste due categorie di recettori CARDIOPOLMONARI; essi sono classificabili in due categorie:

1. a bassa soglia PIÙ ECCITABILI.
2. ad alta soglia MENO ECCITABILI.

naturalmente LA PERCEZIONE della pressione arteriosa È STRETTAMENTE VINCOLATA AL CICLO CARDIACO:

- durante la SISTOLE con 110mmHg LA FREQUENZA DI STIMOLAZIONE È ALTA.
- Durante la DIASTOLE con 70mmHg LA FREQUENZA DI STIMOLAZIONE È BASSA.

si parla quindi di STIMOLAZIONE TONICA CON INCREMENTI FASICI DI ATTIVITÀ.
SI TRATTA QUINDI DI UNA ZONA DI CONTROLLO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA: è una funzione vitale, il controllo della pressione arteriosa È INFATTI ESSENZIALE PER MANTENERE ATTIVI I CENTRI VITALI:

1. CERVELLO per la coscienza.
2. MUSCOLARE per la tutto il sistema locomotore.

SENSIBILITÀ BAROCETTORIALE:
nel complesso ricordiamo che:

- ad un incremento della attività del recettore, come visto, consegue attivazione dei meccanismi di calo della pressione.
- **sotto i 50mmHg:** ipotensione GRAVISSIMA, i recettori PERDONO LA CAPACITÀ DI TRASMETTERE.
- In linea generale possiamo dire che TRA TUTTI I MECCANORECETTORI PRESENTI, i recettori più SENSIBILI sono chiaramente quelli associati al vaso di dimensioni minori, questo RAGGIUNGE IL SUO LIMITE DI SENSIBILITÀ MOLTO PRIMA rispetto agli altri. Questo è tanto vero che A 110mmHg, pressione arteriosa massima FISIOLOGICA, i recettori carotici scaricano ad una frequenza doppia rispetto a quelli aortici.
- **Sopra i 180-200mmHg:** ipertensione GRAVE, giunti a tale livello di pressione IL BAROCETTORE RAGGIUNGE IL SUO MASSIMO LIVELLO DI ECCITAZIONE E LO MANTIENE, perde anche la sua sensibilità rispetto a variazioni sistoliche o diastoliche; ne

3 Tale nervo viene così definito in quanto ad un primo studio si registrò che la sua STIMOLAZIONE portava ad un CALO DELLA ATTIVITÀ CARDIACA.

consegue quindi che IL NUCLEO DEL TRATTO SOLITARIO NON DISTINGUE PIÙ TRA SISTOLICA E DIASTOLICA e non è più in grado di garantire una adeguata risposta alla distensiva o contrattile. In ogni caso, a prescindere dall'incremento o meno della stimolazione del recettore, IL VASO SI PUÒ ANCORA ESPANDERE.

Per quanto concerne la risposta complessiva dell'intero organismo, possiamo ricordare che:

IN CASO DI CADUTA DELLA PRESSIONE ARTERIOSA assistiamo a:

- decremento dello stiramento, tipica conseguenza della IPOTENSIONE, non viene esercitata pressione sulla parete.
- si attivano i diversi recettori:
  - AORTICI.
  - CAROTICI.
  - CARDIOPOLMANARI:
    - AD ALTA SOGLIA scatenano una risposta simile a quella dei recettori AORTICI e CAROTICI.
    - A BASSA SOGLIA.
- SI ATTIVA LA RISPOSTA ALLO SCHOCK IPOVOLEMICO:
  - SECREZIONE DI RENINA e attivazione del sistema RAAAS, ma tale sistema impiega 10 minuti per entrare in attività, non è quindi sufficiente a garantire l'incremento della pressione arteriosa necessario in caso di emergenza.
  - INIBIZIONE DEL SISTEMA VAGALE di conseguenza:
    - incremento della heart rate.
    - incremento della gittata cardiaca.
  - INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ DEL CENTRO VASOMOTORE:
    - vasocostrizione periferica e incremento della resistenza periferica.
    - incremento della pressione arteriosa.

IN CASO DI INCREMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA assistiamo alla attivazione dei medesimi centri di controllo, ma l'effetto risulta contrario:

4. percezione dell'incremento della pressione arteriosa dei MECCANORECETTORI.
5. Trasmissione dello stimolo al NUCLEO DEL TRATTO SOLITARIO che interagendo con diversi sistemi di controllo provoca:
   1. decremento della secrezione di RENINA.
   2. incremento della attività vagale.
   3. inibizione del centro VASOMOTORE.

IL NUCLEO DEL TRATTO SOLITARIO È IL CENTRO DI CONTROLLO CENTRALE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA.

I RECETTORI di varia natura presenti a livello CARDIOPOLMONARE sono classificabili in tre categorie, in particolare:

- <u>fibre mieliniche a BASSA SOGLIA</u> vagali, si tratta di recettori più eccitabili, in particolare sono responsabili:
  - DEL RIFLESSO CARDIOACCELERATORE DI beymbridge: SI TRATTA DI UN RIFLESSO, presente sicuramente nel cane, ancora discusso nell'uomo, CHE PREVEDE INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ CARDIACA DURANTE LA FASE DI INSPIRAZIONE; si tratta di un riflesso VAGO VAGALE ACCELERATORE.

    - DELLA INIBIZIONE DELLA PRODUZIONE DELL'ORMONE ANTIDIURETICO in caso di necessità.
    - DELL'INCREMENTO DELLA SECREZIONE DELL'ANP.

    Tali recettori sono classificabili in due categorie a seconda degli stimoli cui sono sensibili:
    - FILLING e STIRAMENTO della parete.
    - ACCORCIAMENTO DELLA FIBRA MUSCOLARE.
- fibre amieliniche ad ALTA SOGLIA vagali che segnalano al sistema nervoso centrale ELEVATI INCREMENTI DEL VCE, pericolosi dal punto di vista della CHF; possiamo dire che registrano sostanzialmente il livello del RITORNO VENOSO. ANALOGAMENTE A QUELLI AORTICI E CAROTIDEI:
    - tali recettori si attivano se IL VOLUME PLASMATICO È ECCESSIVO.
    - possono DECREMENTARE IL LIVELLO DI PRESSIONE ARTERIOSA AGENDO A LIVELLO CEREBRALE con le modalità descritte in precedenza.

    Si tratta di recettori DI EMERGENZA: nel caso di RISCHIO EFFETTIVO DI CHF vanno ad agire a livello DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE e quindi ad ABBASSARE LA PRESSIONE ARTERIOSA e L'ATTIVITÀ DEL CUORE.
- EFFERENZE AL MIDOLLO SPINALE: tali fibre SONO RESPONSABILI DEL DOLORE ISCHIEMICO che nel caso del cuore, non essendo presenti i visceri nell'area sensitiva primaria, SI ESTRINSECA COME DOLORE RIFERITO in particolare A LIVELLO DEL DERMATOMERO CORRISPONDENTE sulla superficie retrosternale molto spesso, ma anche in altri punti.

AZIONE SPECIFICA DEI RECETTORI POLMONARI:
ad un incremento della attività di tali recettori sono associati:
- in caso di MODESTA ATTIVITÀ porta ad incremento della GITTATA CARDIACA.
- In caso di ELEVATA ATTIVITÀ porta ad un rallentamento del CUORE: un elevata espansione può essere causata da un problema legato ad una ostruzione del polmone, un incremento del flusso al polmone sarebbe deleterio.

IL POLSO VENOSO e IL POLSO ARTERIOSO:
si tratta di due estrinsecazioni del ciclo meccanico del cuore:
POLSO VENOSO:
come sappiamo è associato alle ONDE ACV, altro non sono se non onde pressorie retrograde registrate nella GIUGULARE in CORRIPONDENZA DELLE ATTIVITÀ ATRIOVENTRICOLARI:
- ONDA A è data dalla contrazione dell'atrio e dalla onda retrograda di REFLUSSO ad esso associata, è associata quindi alla ONDA P dell'elettrocardiogramma (a = atrial).
- ONDA C è associata alla contrazione SISTOLICA DEL VENTRICOLO, DURANTE LA SISTOLE ISOMETRICA INFATTI LE VELE DELLE VALVOLA TRICUSPIDE PROTRUDE NELL'ATRIO, anche se trattenuta dalle corde tendinee dei muscoli papillari, GENERANDO UNA ONDA DI PRESSIONE DI RITORNO.
- ONDA X si tratta della conseguenza DEL RINCULO DELLA USCITA DEL SANGUE A LIVELLO DELLA AORTA CHE GENERA UN'ONDA DI ASPIRAZIONE dovuta all'abbassamento del piano di appoggio del cuore. Questo è L'UNICO MOMENTO IN CUI IL CUORE SI COMPORTA DA POMPA ASPIRANTE: tale funzione, quella aspirante,

non è infatti in questa sede associata alla pressione negativa del mediastino. Tale fase presenta una DURATA di 0,1s.

- ONDA V: in seguito alla azione aspirante del cuore, incrementa la pressione atriale che va ad agire sulle valvole vicine.
- ONDA Y: si tratta di un'negativa che È DATA DALLA CADUTA DI PRESSIONE TIPICA DELLA DIASTOLE ISOTONICA.

POLSO ARTERIOSO

si tratta, come noto, di un EVENTO DI PRESSIONE ANTEROGRADA che procede attraverso le strutture vasali elastiche e che coincide con la normale percezione del POLSO; ricordiamo, come descritto in precedenza, la presenza di ALCUNI TONI:

- primo tono: sincrono con l'ONDA C dovuta alla protrusione delle VALVOLE ATRIOVENTRICOLARI CHE SI CHIUDONO, comincia la sistole isometrica E LE VALVOLE SPORGONO NELL'ATRIO.
- secondo tono: è dato dalla chiusura delle VALVOLE SEMILUNARI.
- terzo tono: percepibile unicamente con il fono cardiografo, si tratta DEL SEGNALE ACUSTICO DOVUTO ALLA FASE DI RIEMPIMENTO RAPIDO cioè l'inizio della diastole.
- quarto tono: dato dal termine della DIASTOLE.

Terzo e quarto tono sono molto importanti in quanto a questo livello si possono avvertire SOFFI PATOLOGICI, in particolare:

3. IL TERZO TONO normalmente non si sente, se c'è un soffio patologico diviene invece udibile: il sangue torna all'interno del ventricolo, si tratta SOVENTE DI UN PROBLEMA DI TENUTA VALVOLARE ATRIOVENTRICOLARE.
4. PRIMO TONO ALLUNGATO: si tratta di UN QUARTO TONO CHE ANTICIPA E CONTINUA NEL PRIMO; si può trattare di una STENOSI, se l'ostio valvolare ATRIOVENTRICOLARE è parzialmente stenotico genera un VORTICE e il quarto TONO DIVIENE UDIBILE.

I CHEMOCETTORI:

possiamo dire che la funzione dei chemocettori, al contrario di quella dei BAROCETTORI, è strettamente associata alla funzione respiratoria piuttosto che a quella cardiaca; in particolare si parla di CHEMOCETTORI PERIFERICI situati:

- SUL GLOMO CAROTIDEO destro e sinistro.
- SUL GLOMO AORTICO: si tratta di 10 12 accumuli di recettori delle dimensioni di chicchi di riso.

questi corpuscoli presentano delle vescicole ricche in DOPAMINA di cui tuttora non è chiara la funzione.

FUNZIONE DEI CHEMOCETTORI:

come accennato in precedenza, TALI RECETTORI CONTROLLANO IN PRIMO LUOGO IL RESPIRO e quindi la PRESSIONE ARTERIOSA: non sono attivi NORMALMENTE e sono associati ALLA PERCEZIONE DELLA OSSIEMIA. la variazione della OSSIEMIA porta ovviamente a variazioni CONCOMITANTI DELLA ATTIVITÀ DEI CENTRI CARDIOVASCOLARI, in particolare:

- percezione da parte dei chemocettori aortici del VAGO del calo della ossiemia.

- stimolazione del CENTRO RESPIRATORIO con conseguente INCREMENTO DELLA VENTILAZIONE, quindi:
  - incremento della attività polmonare.
  - attivazione del TRONCO ENCEFALICO e risposta:
    - INIBITORIA RISPETTO AL CUORE.
    - STIMOLATORIA RISPETTO AL SISTEMA VASCOLARE cioè del centro vasomotore.

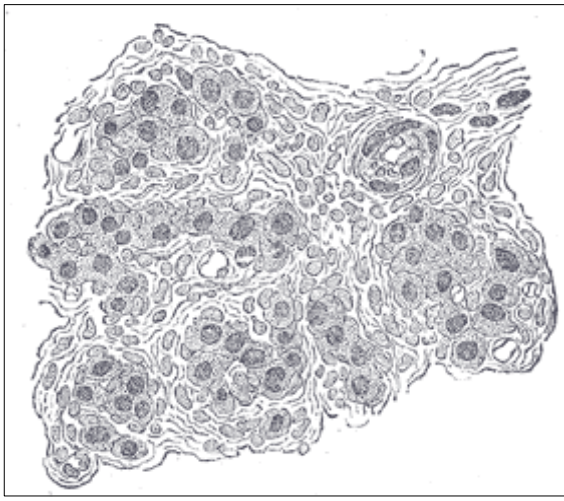
    QUESTA DIVERSA AZIONE:
    - MANTIENE IL FLUSSO RIDOTTO di modo che non arrivi troppo sangue ai polmoni in quanto questo non verrebbe OSSIGENATO.
    - MANTIENE LA PRESSIONE ARTERIOSA ELEVATA di modo da EVITARE PROBLEMI LEGATI AL CALO DELLA STESSA.

    quindi CONTEMPORANEAMENTE VENGONO ATTIVATI VAGO E SIMPATICO con azione SINERGICA di contrasto rispetto alla IPOSSIEMIA.

Rispetto alle loro modeste dimensioni ricevono una grande quantità di sangue:
- 5 volte il rene.
- 40 volte l'encefalo.

E sono sensibili a fattori quali:
- pO2 che deve scendere a 80mmHg per generare una risposta efficace.
- pCO2 agli incrementi della quale sono più sensibili.
- pH al calo del quale sono abbastanza sensibili.

Generalmente tuttavia i tre stimoli si attivano in contemporanea portando ad un incremento notevole della stimolazione.



Sezione del glomo carotideo molto ingrandita, in particolare notevole l'elevata vascolarizzazione della struttura in questione.

<u>IL RIFLESSO DI BEZOLD JARISH</u>: si tratta di un effetto che si verifica nel momento in cui le arterie divengano occluse, TALE RIFLESSO DECREMENTA LA FREQUENZA, questo è essenziale perché IL NUTRIMENTO DEL CUORE, come vedremo, AVVIENE DURANTE LA FASE DIASTOLICA, cioè la fase REGOLABILE DEL CICLO CARDIACO.

<u>CONTRAZIONE MUSCOLARE:</u>

lo stimolo alla contrazione muscolare nasce nel telencefalo, a livello della area M1, e attiva, ovviamente, il sistema SIMPATICO, si tratta di un fenomeno di CAMBIAMENTO, anche se non di

emergenza. Si attiva in definitiva il tono simpatico che porta a:

- incremento della vascolarizzazione dei muscoli.
- incremento della GLICEMIA.
- incremento della attività di strutture muscolari presenti.
- decrementa le attività di conservazione.

CONTROLLO RESPIRATORIO RECETTORIALE:

i meccanorecettori polmonari, sensibili alla distensione polmonare, possono inibire la attività cardiaca in particolare agendo su:

- CENTRO CARDIOINIBITORIO o CIC parasimpatico.
- CENTRO VASOMOTORE o VMC ortosimpatico.
- CENTRO RESPIRATORIO o RC.

Anche in questo caso possiamo distinguere due casi ben distinti, in particolare:

1 = VENTILAZIONE TRANQUILLA.
2 = VENTILAZIONE FORZATA.

Ai quali sono associati stati di riempimento polmonare diversi:

CPT è la capacità polmonare totale, massima quantità di volume contenibile nei polmoni, viene ad essere intaccata nel momento in cui si sia in inspirazione forzata.

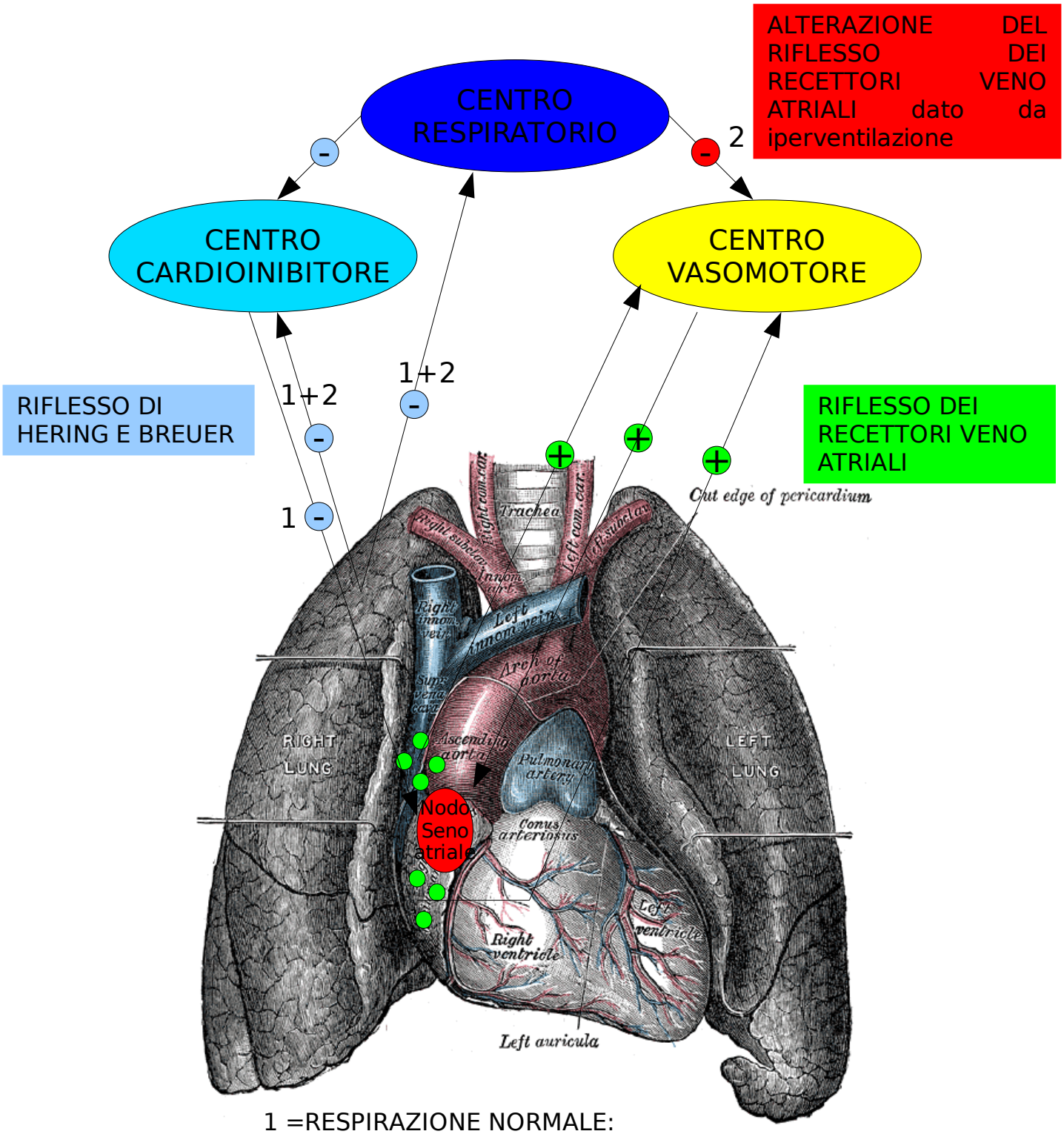
VRI è il volume di riserva inspiratorio, si tratta del volume inspirato in inspirazione forzata; metà di tale volume viene utilizzato durante una normale respirazione.

Possiamo distinguere quindi due riflessi ad azione differente:

- RIFLESSO DI HERING-BREUER: l'espansione della struttura polmonare durante l'inspirazione va a:
  - INIBIRE IL CENTRO RESPIRATORIO stimolando la espirazione, tale centro inoltre presenta una azione inibitoria sul centro cardioinibitore.
  - INIBIRE IL CENTRO CARDIOINIBITORE che presenta azione inibitoria sul cuore.

  Complessivamente si assiste ad un INCREMENTO DELLA FREQUENZA CARDIACA.
- RIFLESSO DEI RECETTORI VENO-ATRIALI: lo stretch percepito da tali recettori presenta una azione positiva sul centro VASOMOTORE che viene stimolato incrementando l'attività cardiaca, si tratta di un effetto di natura cardioacceleratorio.

QUESTO TIPO DI RIFLESSO SI INNESCA IN CASO DI RESPIRAZIONE NORMALE; nel momento in cui la RESPIRAZIONE DIVENGA FORZATA interessando quindi anche il VOLUME DI RISERVA INSPIRATORIO assistiamo ad una INIBIZIONE DA PARTE DEL CENTRO RESPIRATORIO che va ad agire sul CENTRO VASOMOTORE OTTENENDO UN EFFETTO DI NATURA INIBENTE SULLA FREQUENZA CARDIACA: tale effetto si realizza per evitare che vi sia un afflusso di sangue al polmone nel momento in cui questo non possa essere, vista la situazione, ossigenato. Viene insomma ad essere alterato il riflesso DEI RECETTORI VENO ATRIALI.



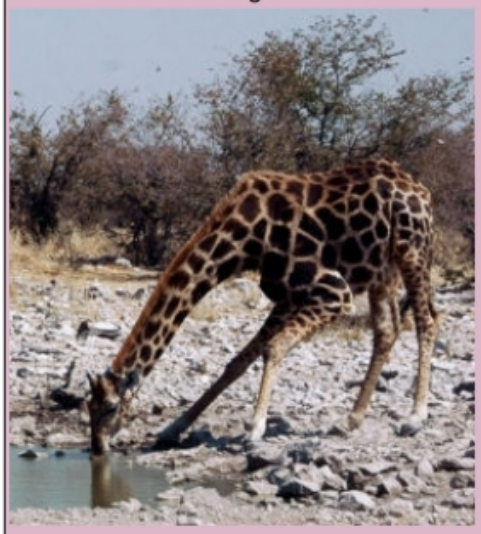
1 =RESPIRAZIONE NORMALE:
incremento della attività cardiaca.
½ VRI
2 = RESPIRAZIONE FORZATA:
decremento della attività cardiaca.
CPT.
In entrambi i casi si attiva il fattore di stimolazione del centro respiratorio, tuttavia in caso di RESPIRAZIONE FORZATA una inibizione dal centro respiratorio inibisce il centro vasomotore evitando un incremento del flusso al polmone.

CHEMOCETTORI PERIFERICI E CENTRALI:
nel nostro corpo a livello del SNC sono presenti recettori sensibili alle pressioni parziali non dell'ossigeno presente nel sangue, ma della anidride carbonica in esso presente: tali recettori sono tipicamente coinvolti nella regolazione dei NORMALI MECCANISMI DI RESPIRAZIONE. Un paziente che IPERVENTILA possiamo dire che PASSA DA UN REGIME DI CONTROLLO RESPIRATORIO CO2 SENSIBILE o CAPNICO ad un SISTEMA O2 SENSIBILE, il compito del medico è quindi di riportare il controllo respiratorio a livello dei recettori centrali, pCO2 dipendenti.

LA CIRCOLAZIONE DELLA GIRAFFA:

Come noto la giraffa presenta una costituzione corporea piuttosto particolare, in particolare caratterizzata da:
- Una notevole altezza soprattutto relativa allo sviluppo del COLLO.
- Un distanza CUORE-CRANIO molto notevole.
- Una distanza tra CUORE e ARTI altrettanto notevole.

Per poter sopravvivere nonostante la sua particolare conformazione la giraffa DEVE POSSEDERE DEI SISTEMI FISIOLOGICI PARTICOLARI CHE LE CONSENTANO DI GARANTIRE UNA EQUA DIFFUSIONE DEL SANGUE A TUTTO IL CORPO, in particolare:
- Il CUORE è dotato di:
  - una capacità propulsiva ENORME, di 60 litri al minuto.
  - Un peso molto elevato, di 11 chilogrammi.
- La pressione cardiaca è quindi ALTISSIMA, presenta infatti:
  - 350mmHg di massima.
  - 260mmHg di minima.



Ma LA GENERAZIONE DI UN FLUSSO SANGUIFERO DI UNA TALE POTENZA deve essere necessariamente accompagnata dalla presenza di un SISTEMA BAROCETTORIALE e DI CONTROLLO ESTREMAMENTE PRECISO, se così non fosse infatti ad ogni abbassamento della testa al di sotto del livello del cuore, per esempio per bere, si verrebbe a generare un gradiente pressorio LETALE con conseguenti EDEMI DIFFUSI, il medesimo ragionamento si può applicare in ogni caso per la circolazione a livello degli ARTI.
Per impedire l'instaurarsi di tali POTENZIALMENTE LETALI FENOMENI la giraffa presenta:
- A livello del COLLO un sistema venoso associato ad una serie di VALVOLE essenziali ad impedire il REFLUSSO DI SANGUE AL CERVELLO.
- All'interno del CRANIO è presente una enorme QUANTITÀ DI CAPILLARI detta RETE MIRABILIS, si tratta di un fitto sistema di CAPILLARI ARTERIOSI che impediscono il reflusso di sangue al cervello.

- Il liquido cerebrale presenta una pressione interna VARIABILE.
- LA CUTE presenta una consistenza DURA ed è MOLTO SPESSA, anche più di 2cm, che risponde, soprattutto a livello degli arti inferiori, in modo COMPRESSIVO alla fuoriuscita di liquidi dai vasi IMPEDENDO LA FORMAZIONE DI EDEMI.

IL CIRCOLO CORONARICO

Come il circolo polmonare, anche il circolo coronarico È INTERESSATO DALLA ATTIVITÀ CONTRATTILE CONTINUA di STRUTTURE CORPOREE, in questo caso specifico del cuore, si tratta di un fattore che influenza in modo considerevole il circolo stesso.
Ricordiamo sicuramente che LA CIRCOLAZIONE CORONARICA è una delle circolazioni in PARALLELO, anzi possiamo dire che si tratta DEL PRIMO CIRCOLO IN PARALLELO che il sangue in uscita dal cuore INCONTRA.
A LIVELLO ANATOMICO RICORDIAMO ALCUNE CARATTERISTICHE FONDAMENTALI:

- l'aorta ha un diametro di 25mm.
- le coronarie presentano un diametro di 5mm.
- il seno coronarico, che raccoglie le vene coronariche, si getta come noto, direttamente nell'atrio di destra.
- ORIFIZI CORONARICI sono situati all'interno dei SENI DI VALSALVA che contengono i tre lembi della VALVOLA SEMILUNARE; a tal proposito ricordiamo che:
  - in 1/3 dei soggetti i seni di valsalva possono addirittura chiudersi in caso di apertura completa delle valvole.
  - Le i lembi della valvola aortica non sono mai COMPLETAMENTE APERTI, si chiudono, infatti, per il VORTICE ARTERIOSO DALLA SPINTA DI PROTODIASTOLE.

  Se così non fosse, e si chiudessero le coronarie ad ogni ciclo cardiaco, la nutrizione del tessuto cardiaco stesso diverrebbe estremamente probelmatica.
- L'ESPANSIONE TOPOGRAFICA DELLA CORONARIA DI SINISTRA SEMBRA INFERIORE, questo è dovuto al fatto che il ventricolo sinistro presenta una PARETE AD ESTENSIONE MAGGIORE rispetto a quella del VENTRICOLO DESTRO, di conseguenza la coronaria si sviluppa principalmente in PROFONDITÀ.
- IL CIRCOLO CORONARICO È TRIPARTITO; riconosciamo la presenza di tre piani di vascolarizzazione:
  - CIRCOLAZIONE EPICARDICA: che non subisce l'influenza pressoria legata alla contrazione cardiaca.
  - CIRCOLAZIONE INTRAMURALE che risente in parte di tale effetto, penetra per 1cm a destra e 1cme mezzo a sinistra nella parete del miocardio.
  - CIRCOLAZIONE SUBENDOCARDICA che, per la sua posizione, SUBISCE INVECE LA PRESSIONE DELLA FASE SISTOLICA: in virtù di tale fenomeno ad ogni ciclo cardiaco si verifica un fenomeno di IPEREMIA REATTIVA.
- è molto più frequenta la steonosi del ramo discendente della coronaria di sinistra rispetto ad altri rami delle coronarie; il motivo è legato, ovviamente, all'incremento della sezione del vaso a livello della DIRAMAZIONE che genera un forte fenomeno di TURBOLENZA; questo viene a generare UN INCREMENTO DEL FENOMENO DI SHEAR STRESS che diviene proporzionale al quadrato del FLUSSO, QUINDI:
  - incremento dello SHEAR STRESS.

  - LESIONE o ROTTURA DELL'ENDOTELIO.
  - INCREMENTO DEL LIVELLO DI COAGULAZIONE.
  - DEPOSITO DI PIASTRINE con formazione di un coagulo bianco e produzione di serotonina che:
    - incrementa la contrazione del vaso.
    - incrementa il livello di occlusione.
  - RISCHIO DI OCCLUSIONE INFARTUANTE.
- nella donna il diametro delle arterie coronarie è lievemente minore, anche 4mm.

I RAMI INTRAMURALI:
le arterie coronarie principali, come accennato, danno vita a circoli di natura INTRAMURALE:
- della coronaria sinistra le diramazione si sviluppano ad angolo RETTO.
- della coronaria destra le diramazioni si sviluppano con un angolo A 60 GRADI, ACUTO.

Questo fattore anatomico assume una importanza FISIOLOGICA fondamentale: una diramazione a 90° genera infatti un FENOMENO DI DECREMENTO DELLA VISCOSITÀ DEL PLASMA, ma sappiamo anche che la TURBOLENZA VARIA IN MODO INVERSAMENTE PROPORZIONALE ALLA VISCOSITÀ QUINDI:
- DECREMENTA LA VISCOSITÀ.
- INCREMENTA LA TURBOLENZA.

questa TURBOLENZA è essenziale per GARANTIRE UNA CONTROFORZA CHE SI OPPONGA ALLA SPINTA SISTOLICA E ALLA CHIUSURA DEL VASO CORONARICO DURANTE LA FASE SISTOLICA.
Possiamo inoltre ricordare che NON CI SONO, anatomicamente, ANASTOMOSI TRA I DUE SISTEMI DELLE CORONARIE DI DESTRA A SINISTRA; tuttavia a seguito di uno stimolo

IPOSSICO si possono generare delle ARTERIOLARIZZAZIONI A VALLE DELLA OSTRUZIONE che portano alla FORMAZIONE DI ANASTOMOSI; questo fatto è significativo a livello clinico, infatti:

- un infarto a 40 anni letale.
- Un infarto a 70 anni meno letale.

in quanto in quei 30anni, nel momento in cui vi siano lente chiusure delle coronarie, si possono generare questi CIRCOLI ANASTOMICI A VALLE DOVUTI ALLA IPOSSIEMIA, le arterie coronarie sono infatti ESTREMAMENTE SENSIBILI ALLA CADUTA DI PO2.
In caso di incremento della attività del cuore, viene sollecitato in modo molto forte il muscolo cardiaco, questo per contrarsi ASSORBE OSSIGENO E METABOLITI PRENDENDOLI, ovviamente, ALLE ARTERIE CORONARIE; queste reagiscono:

- al CALO DI OSSIGENO DILATANDOSI: per questo motivo il CIRCOLO CORONARICO È SEMPRE IL 5% DELLA GITTATA CARDIACA, a prescindere da quale sia la gittata; LE CORONARIE RISPONDONO DIRETTAMENTE ALL'INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ CONTRATTILE CON UN INCREMENTO DEL FLUSSO DA DILATAZIONE.
- Il rilassamento della parete cardiaca è legato, oltre che alla ipossiemia, alla presenza di ADENOSINA che agendo su recettori di tipo PURINERGICO del sistema NANC va a incrementare il livello di DILATAZIONE DELLE CORONARIE tramite meccanismi di sequestro del calcio.

il FLUSSO CORONARICO È QUINDI ESSENZIALMENTE METABOLISMO DIPENDENTE: sono presenti recettori beta due ad effetto vasodilatatore, ma l'effetto è comunque secondario rispetto a quello METABOLICO.

I RAMI SUBENDOCARDICI:

viene a formarsi a partire da rami molto grossi delle due arterie coronarie e si porta in profondità nella parete del cuore a prendere contatto con il sangue delle cavità ventricolari; ad ogni ciclo cardiaco tale circolo risulta quindi:

- spinto all'interno dalla compressione SISTOLICA.
- mantenuto in sede dalla presenza di LIQUIDO INCOMPRIMIBILE che si colloca all'interno del cuore stesso.

TALI RAMI ARTERIOSI AD OGNI CICLO CARDIACO SI OCCLUDONO e in mancanza di sangue viene ad instaurarsi un fenomeno di IPEREMIA REATTIVA:

- incremento della attività anaerobica legato al calo di ossigeno.
- produzione di acido lattico.
- Produzione di cataboliti ad attività vasodilatatoria.
- DILATAZIONE DA IPEREMIA REATTIVA.

DURANTE LA DIASTOLE per questo meccanismo IL CIRCOLO SUBENDOCARDICO RICEVE UNA QUANTITÀ DI SANGUE DECISAMENTE PIÙ CONSISTENTE, i 30% in più di quanto riceverebbe per il suo diametro normale, questo è essenziale a compensare la condizione anaerobica di lavoro alla quale tale cellule, durante il ciclo cardiaco, sono state costrette.

<u>CAPILLARI SUBENDOCARDICI:</u>

i capillari subendocardici di DESTRA non subiscono certo una pressione paragonabile a quelli del

cuore SINISTRO[1], quindi la CORONARIA DI DESTRA come del resto il miocardio, risulta MENO TROFICA nel suo complesso: deve sopportare una PRESSIONE 7 VOLTE INFERIORE RISPETTO A QUELLA PRESENTE SUL CUORE DI SINISTRA.
IL CIRCOLO CORONARICO nel nostro organismo È UNICO e presenta delle caratteristiche molto particolare:

- non richiede una grande percentuale della gittata cardiaca ma ne richiede in PERCENTUALE SEMPRE COSTANTE a prescindere dal valore netto della stessa.
- la circolazione CAPILLARE è particolare: IL CIRCOLO CORONARICO È L'UNICO CIRCOLO CHE PRESENTA UN CAPILLARE PER CIASCUNA CELLULA DA VASCOLARIZZARE, la quantità di capillari presenti è quindi enorme.
- IL CIRCOLO CORONARICO, inoltre, ESTRAE UNA QUANTITÀ DI OSSIGENO ENORME rispetto al quello muscolare, in particolare:
  - il circolo SISTEMICO assorbe solo il 25% dell'ossigeno presente in circolo.
  - Il circolo CORONARICO presenta una desaturazione del 75%, tre volte quella del circolo SISTEMICO; questo è dovuto a:
    - la distanza INTERCAPILLARE che nel caso del circolo coronarico è di 11-14 MICRON, il raggio di KRONG quindi è minimo, 7 MICRON, praticamente INSIGNIFICANTE di conseguenza le cellule possono assorbire una maggiore quantità di ossigeno dal sangue.
    - il cuore lavora in ogni situazione, sempre e comunque, in modo più o meno consistente; le cellule cardiache per questo presentano una ENORME QUANTITÀ DI MITOCONDRI e di conseguenza un metabolismo ossidativo MOLTO ELEVATO.

CAPIAMO QUINDI COME IL MIOCARDIO NON POSSA IN NESSUN CASO ENTRARE IN DEBITO DI OSSIGENO in quanto questo sarebbe difficilmente recuperabile.
LA STRUTTURA FINE DEL CAPILLARE:
i capillari dell'organismo sono stati sempre considerati come un punto estremo di scambi passivi, ma per quanto concerne il circolo coronarico, GLI SCAMBI POSSONO AVVENIRE ANCHE A LIVELLO PRECAPILLARE non solo a livello capillare, questo rende la struttura del circolo coronarico particolarmente complessa.
I CANALI TRANSENDOTELIALI:
LA ELEVATA PERMEABILITÀ DELL'ENDOTELIO CARDIACO è data dalla presenza di strutture particolari:

- CAVITÀ O VESCICOLE ENDOCELLULARI caratteristiche dell'ENDOTELIO: L'endotelio dei CAPILLARI CORONARICI possiede dei veri e propri CANALI VESCICOLARI, si tratta di vescicole che formano un canale di diffusione FACILITATA attraverso l'epitelio stesso.
- Sono presenti in questa sede anche ACQUAPORINE: in particolare si tratta di microproteine che consentono il passaggio alle molecole di acqua, e di UREA SE ALLARGATE DAL PASSAGGIO DI ACQUA; si tratta di un sistema proteico complesso che comprende 12 diverse isoforme caratterizzate da:
  - diversa disposizione negli organi del nostro organismo, in particolare sono molto

1 A meno che non si sia in presenza di un quadro patologico di cuore polmonare.

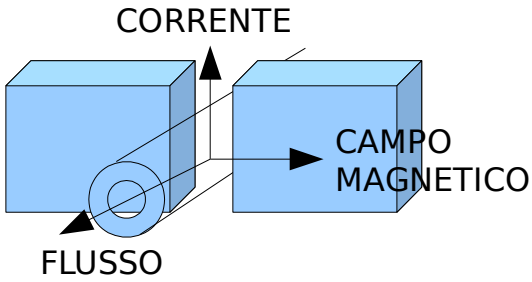
importanti quelle presenti a livello RENALE.
- Diversa permeabilità rispetto a composti di natura differente.

I RAMI CORONARICI SUPERFICIALI:

la tonaca muscolare della arteria coronaria è essenziale per la reazione alla ipossiemia data da sottrazione dell'ossigeno da parte delle strutture cardiache stesse; la reazione è in realtà molto complessa e comprende numerosi diversi fattori: in taluni soggetti è possibile che L'ENDOTELIO CORONARICO secerna ENDOTELINE provocando un livello di VASOCONTRAZIONE MOLTO PIÙ ELEVATO DI QUANTO AVVENGA NORMALMENTE; inoltre fattori genetici possono portare alla produzione di enzimi in sede coronarica quali l'ACE che porta a produzione di ANGIOTENSINA II anche in questa sede. Soggetti geneticamente predisposti ad un incremento della contrazione del circolo coronarico sono molto più soggetti a infarto rispetto ad altri nonostante le diverse precauzioni che si possono prendere.

MISURAZIONE DEL FLUSSO CORONARICO:

è possibile tramite tecniche di POMPAGGIO ELETTROMAGNETICO visualizzare il flusso coronarico; tale meccanismo si basa su un semplice principio: se un fluido metallico o portatore di cariche, come è il sangue, che scorre in un sistema chiuso viene IMMERSO IN UN CAMPO MAGNETICO e SOTTOPOSTO AD UNA CORRENTE ELETTRICA PERPENDICOLARE AD ESSO, le particelle all'interno del vaso saranno soggette ad UNA AZIONE DI POMPAGGIO ELETTROMAGNETICO assolutamente non invasivo in quanto non meccanico; in base alla risposta alla stimolazione è possibile quindi valutare il flusso passante all'interno del vaso.



- L'ONDA P e IL COMPLESSO QRS scatenano la SISTOLE ISOMETRICA; durante tale fase:
  - il ventricolo incrementa in pressione.
  - l'aorta presenta la MINIMA PRESSIONE ARTERIOSA.

  si tratta della fase in cui la compressione sistolica deve vincere la resistenza aortica: DURANTE TALE EVENTO di contrazione isotonica IL FLUSSO CORONARICO SCENDE A 0. Durante tale fase possiamo ricordare che:
  - C'è una compressione sistolica occlusiva rispetto al flusso.
  - Nelle coronarie la pressione DI PERFUSIONE È QUELLA DELLA AORTA, quindi MINIMA DI 80mmHg.

  Il flusso quindi È NULLO.
- SISTOLE: la pressione della AORTA si porta da 80 a 120mmHg; durante questa fase:
  - nelle arterie le coronarie troviamo una pressione di 120mmHg E DI CONSEGUENZA LA PRESSIONE DI PERFUSIONE DIVIENE MASSIMA.
  - La PRESSIONE SULLA PARETE è ANCORA PRESENTE e di conseguenza il sistema coronarico non riceve ancora la sua massima perfusione.
- DIASTOLE: in questa fase assistiamo alla formazione di un sistema di questo tipo:
  - minima compressione da parte del cuore.

- massima perfusione a livello DELLE CORONARIE.

  Siamo quindi nella CONDIZIONE IDEALE a GARANTIRE LA NUTRIZIONE DELLE CELLULE DEL MIOCARDIO.

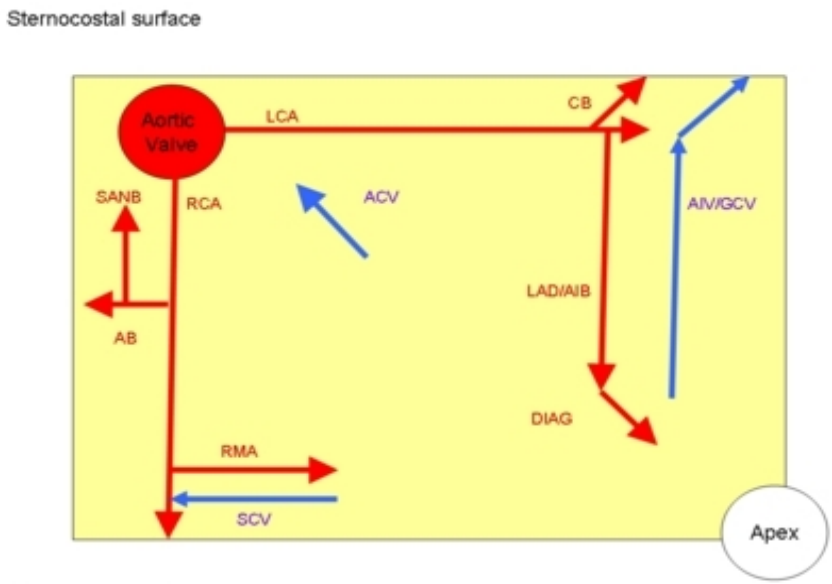
UNA TACHICARDIA A RIPOSO porta quindi, VISTA LA RIDUZIONE DEL TEMPO DIASTOLICO, ad una RIDUZIONE DEL TEMPO UTILE DI NUTRIZIONE DELLE CORONARIE STESSE.

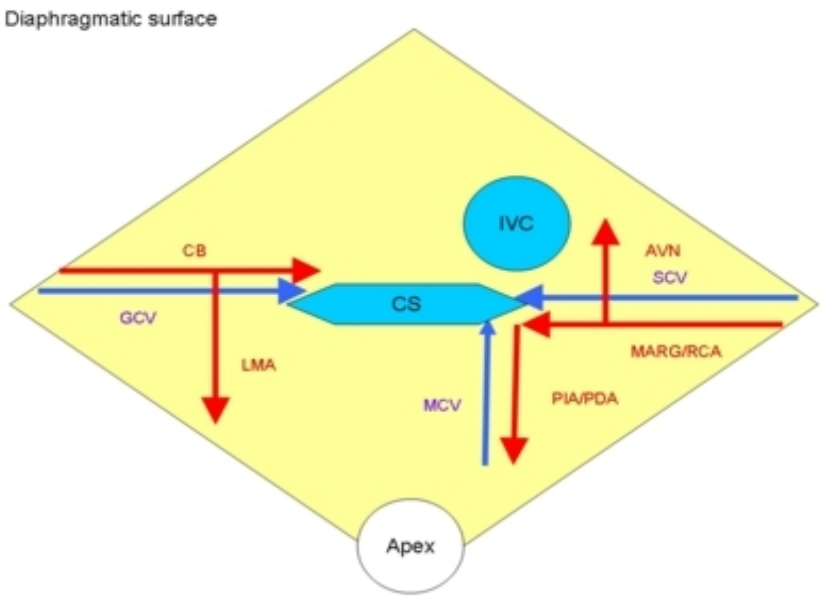
COLORDOPPLER:

Si tratta di un altro metodo di indagine relativo al flusso venoso e arterioso, viene inviata un'onda di ultrasuoni che viene ad urtare contro i GLOBULI ROSSI:

- se il sangue fosse fermo all'interno del vaso verrebbe ricevuta dalla fonte un'onda di SHIFT di un certo tipo data dal rimbalzo dell'onda ultrasonica inviata.
- se il sangue si muove verso la sonda, l'onda di ritorno subisce un INCREMENTO rispetto all'onda di SHIFT ricevuta se il sangue fosse fermo; analogamente in senso opposto avviene nel caso in cui il sangue all'interno del vaso SIA IN ALLONTANAMENTO rispetto alla sonda.

IN CASO DI OSTRUZIONE ovviamente, IL SANGUE INCREMENTA DI VELOCITÀ: registrerò un onda di ritorno tanto incrementata quanto più veloce è il flusso sanguifero.





IL SANGUE REFLUO:
Ricordiamo che non tutto il sangue refluo del ventricolo di sinistra prende la via del circolo coronarico, il 2% di questo sangue viene portato DIRETTAMENTE AL VENTRICOLO DI SINISTRA PER LA PRESENZA DELLA VENA DI TEBESIO: si tratta della seconda causa dell'abbassamento della pO2 del sangue del ventricolo destro, si tratta di un fenomeno di SHUNT tale per cui:

- sangue in arrivo dal circolo polmonare dovrebbe avere 100mmHg di pressione parziale di ossigeno.
- il sangue refluo dal circolo nutritizio polmonare porta ad un abbassamento di 4mmHg della pressione parziale di ossigeno.
- un mmHg viene perso per la DILUIZIONE da parte del sangue refluo della vena di TEBESIO.

SI PARLA DEI DUE SISTEMI SHUNT: con il termine sangue shuntato si indica generalmente un sangue refluo che si porta a livello del cuore senza essere ossigenato a livello polmonare.

FATTORI DETERMINANTI DEL FLUSSO CORONARICO:
i fattori determinanti il flusso coronarico sono numerosi, in particolare ricordiamo:

1. POISEUILLE:

$$F = (P1 - P2)\ \frac{Л * r^4}{8 * L * eta}$$

   il flusso sappiamo dipende in modo molto stretto da fattori quali il raggio del vaso, la viscosità del liquido e le pressioni che all'interno del sistema il liquido stesso esercita.
2. LA COMPRESSIONE soprattutto dei vasi INTRAMURALI e SUBENDOCARDICI:
   1. durante la SISTOLE ISOMETRICA abbiamo la massima compressione delle strutture vascolari come precedentemente descritto, si tratta del momento in cui il cuore parte dal una pressione di 0mmHg per arrivare alla pressione della AORTA di 80mmHg.
   2. fase di EFFLUSSO durante la quale si hanno effetti di natura compressiva, ma la pressione di perfusione è 120mmHg.
   3. FASE DIASTOLICA: le pareti vengono DILATATE, IL MUSCOLO È RILASCIATO E ABBIAMO LA MASSIMA PERFUSIONE DELLE CORONARIE.

   tutto è relazionabile alla CURVA DI PRESSIONE AORTICA E ALLA GITTATA CARDIACA QUINDI.
   nella coronaria di DESTRA il regime PRESSORIO È, come accennato in precedenza, MOLTO DIVERSO, le pressioni del ventricolo destro sono infatti molto più SCARSE.
3. AUTOREGOLAZIONE DEL FLUSSO CORONARICO: possiamo dire che si tratta più che di una AUTOREGOLAZIONE di una SISTEMA DI INCREMENTO PROPORZIONALE DEL FLUSSO RISPETTO ALLA GITTATA CARDIACA. Il circolo coronarico non è come quello RENALE che è effettivamente autoregolato: per il circolo coronarico SI PARLA DI AUTOREGOLAZIONE ESCLUSIVAMENTE IN CONDIZIONE DI RIPOSO, nel caso infatti in cui si incrementi il metabolismo, abbiamo un INCREMENTO DEL FLUSSO CORONARICO tale per cui possiamo dire che nel momento in cui scatta l'esercizio fisico, l'autoregolazione sparisce e si passa ad un sistema di incremento proporzionale. A determinare tale cambiamento contribuiscono:

1. IL CONSUMO DI OSSIGENO che viene tolto dalle coronarie per la contrazione cardiaca cui consegue una ALTERATA DILATAZIONE DEI VASI CORONARICI, si tratta di un meccanismo SENSORIALE straordinario.
2. IL CONSUMO DI METABOLITI che incrementa la dilatazione coronarica e la attività del sistema nanc.

se vogliamo ammettere autoregolazione, questa può essere ammessa unicamente nello stato di riposo, in altre condizioni IL FLUSSO AUMENTA LINEARMENTE CON IL LAVORO DEL CUORE.

CONTROLLO AUTONOMO DEL SISTEMA CORONARICO:
il controllo autonomo di tale sistema vascolare, così importante, è affidato a diversi fattori di importanza fondamentale:

1. METABOLISMO che come visto è il fattore PRINCIPALE DI REGOLAZIONE.
2. CONTROLLO AUTONOMO di natura:
   1. VAGALE: avrebbe effetti di natura VASODILATATORIA anche se MINIMA; complessivamente il vago diminuisce la frequenza cardiaca e dilata le coronarie, fattori essenziali a garantire la nutrizione coronarica.
      Agisce tramite RECETTORI MUSCARINICI M3.
   2. SIMPATICA in particolare tramite due recettori diversi:
      1. ALFA 1 costrittori: molte persone che doverebbero essere immuni da infarti per il loro particolare stile di vita, ne sono al contrario particolarmente soggette; complessivamente tali casi sono molto rari.
      2. BETA 2 dilatatori: presentano effetto positivo sul circolo coronarico incrementando l'afflusso di ossigeno e metaboliti.
   3. DEL SISTEMA NANC legato a sinapsi di tipo PURINERGICO in particolare associate ad ADENOSINA; anche in questo caso identifichiamo la presenza di due tipologie recettoriali:
      1. recettori A1.
      2. Recettori A2.

      gli atleti hanno una BASSA FREQUENZA CARDIACA per due motivi:
      1. aumenta il TONO VAGALE.
      2. L'ATTIVITÀ CONTRATTILE DEL CUORE, consumando e liberando ADENOSINA, va AD AGIRE DIRETTAMENTE SUL MIOCARDIO SPECIFICO portando ad un abbassamento della FREQUENZA CARDIACA[2].
3. EFFETTO BAYLISS.
4. COMPRESSIONE SISTOLICA la cui frequenza è associata come visto al controllo neuroumorale del cuore.

<u>I RIFLESSI CORONARICI:</u>

1. RILESSI ASSOCIATI A CHEMORECETTORI.
2. RIFLESSI ASSOCIATI A BAROCETTORI.
3. RIFLESSI INTRACORONARICI:

2 A questo proposito possiamo dire che complessivamente nell'atleta incrementa il tono PURINERGICO; per ottenere tale effetto inoltre è dimostrato sono molto più utili sforzi costanti nel tempo e regolati piuttosto che sforzi saltuari e di grande intensità.

1. se si chiude una coronaria possiamo assistere alla formazione di effetti di dilatazione nelle coronarie vicine.
2. riflesso di bezold jarisch: in caso di ischemia coronarica, partono dalle coronarie stesse delle efferenze che tramite recettori ad alta soglia che vanno a stimolare il VAGO così da dare BRADICARDIA, contemporaneamente tali efferenze vanno ad INIBIRE IL CENTRO VASOMOTORE:
    1. decrementa il carico al cuore.
    2. incrementa il flusso coronarico e di conseguenza il tempo della diastole.

In caso di GRAVE IPOSSIA CORONARICA si vengono a generare delle collaterali tra le strutture coronariche arteriose; nella sperimentazione possiamo stimolare la creazione di tali collaterali tramite l'uso di PROTESI APPOSITE che:

- Vengono inserite nella coronaria.
- sono piene di sostanza idrofila.
- si gonfiano in contatto con il liquido plasmatico.

Questa particolare protesi genera una LENTA PROGRESSIVA OSTRUZIONE DELLA CORONARIA, possiamo quindi vedere come, con la occlusione, venga a formarsi un CIRCOLO LATERALE che SUPPLISCE ALLA MANCATA IRRORAZIONE DELLA ZONA IN QUESTIONE.

IL SISTEMA NANC:
come noto una ischemia coronarica può essere causata dall'utilizzo o abuso di sostanze comunemente note come vasocostrittori:

- caffeina che è un diretto competitore della ADENOSINA.
- nicotina.
- teina/teofillina; la teofillina tuttavia presenta due effetti diversi:
    - eccita la contrizione delle coronarie e dei vasi come eccitante.
    - ha effetto DIURETICO quantomeno parzialmente bilanciante e positivo.

I RECETTORI ALLA ADENOSINA sono, come si accennava in precedenza, due:

- A1: inibitorio sull'effetto dilatatorio.
- A2: stimolatorio sull'effetto contrattile.

la adenosina comunque a livello CORONARICO presenta gli effetti visti in precedenza cioè effetti sostanzialmente vasodilatativi e positivi.
L'effetto VASOCOSTRITTORE prevede ovviamente una attivazione del CALCIO INTRACELLULARE che porta ad una RISPOSTA CONTRATTILE incrementata; le cellule di purkinje soprattutto presentano SISTEMI ECCITABILI CHE AL POSTO DEL SODIO USANO IL CALCIO, SOPRATTUTTO A LIVELLO DENDRITICO; LA MOBILITAZIONE DEL CALCIO DATA DALLA CAFFEINA può quindi essere MOLTO UTILE.
L'ADENOSINA, una volta prodotta come residuo metabolico, esce facilmente dalle cellule, le altre molecole a base adenosilica non lo fanno, tuttavia sappiamo che ANCHE QUESTE MOLECOLE PRESENTANO EFFETTO DI TIPO ADENOSINA SIMILE.
IL POTASSIO:
il potassio, analogamente al calcio, presenta un effetto consistente sul sistema coronarico, in particolare:

- IPOCALIEMIA: produce un incremento della resistenza coronarica legato sicuramente almeno in parte alla inibizione della attività della pompa sodio potassio ad ATP.
- IPERCALIEMIA: porta al contrario ad un incremento della dilatazione coronarica, si pensa

che tale effetto sia legato ad un incremento della attività della pompa sodio potassio ATPasi.

IPEROSMOLARITÀ:

si tratta di un fenomeno dovuto generalmente ad un incremento della SUDORAZIONE, in particolare possiamo ricordare che si concentra il sodio extracellulare per carenza di liquido effettivo, questo innesca una serie di reazioni di questo tipo:

- incremento della concentrazione di potassio legato alla escrezione osmotica di acqua dalle cellule.
- Ipercaliemia intracellulare che si trasforma in una ipercaliemia sistemica.
- Incremento della dilatazione coronarica come visto in precedenza.

ANESTESIA:

Per quanto concerne i farmaci utilizzati in anestesia c'è una differenza tra:

- analgesico che blocca il DOLORE.
- barbiturico che induce il SONNO, ma l'individuo è in qualsiasi momento risvegliabile.
- anestetico che INDUCE UN BLOCCO SIA DEL DOLORE CHE STIMOLA IL SONNO.

Tali anestetici, utilizzati nella anestesia normalmente, presentano azione RETICOLARE; tuttavia ad oggi l'effetto dell'ANESTETICO GENERALE non è ancora completamente noto.

A prescindere da questo la LIPOSOLUBILTÀ sicuramente è un prerequisito essenziale per garantire la FUNZIONALITÀ DELL'ANESTETICO STESSO, inoltre ricordiamo che l'azione di una molecola di questo tipo sul BULBO è dovuta al calo della attività del centro bulbare vasomotore.

A livello coronarico in ANESTESIA ricordiamo che tali farmaci danno:

- INIBIZIONE DEL CENTRO VASOMOTORE con conseguente DILATAZIONE.
- INIBIZIONE DELLA FREQUENZA CARDIACA e quindi DEL TEMPO DI DIASTOLE.

PER QUESTO IL FLUSSO CORONARICO AUMENTA DURANTE L'ANESTESIA.

IL SISTEMA NANC:

i recettori del sistema NANC sono presenti anche a livello dell'ENCEFALO, per questo motivo la caffina presenta un effetto agonista rispetto a quello della adenosina: le due molecole SONO COMPETITRICI, per questo la caffeina presenta un effetto stimolante, eccita in quanto blocca la azione INIBENTE DELLA ADENOSINA. Il medesimo concetto vale per TUTTI GLI AGENTI DROGANTI che vanno ad eccitare alcuni recettori o sistemi già presenti a livello encefalico:

- cocaina dopamina
- nicotina la acetilcolina
- Ma anche molti altri sistemi.

IL CIRCOLO CEREBRALE:

si tratta di uno dei CIRCOLI IN PARALLELO rispetto alla pompa cardiaca, in particolare ricordiamo che tale circolo:

- riceve 750cc al minuto.
- ogni 100g di peso, l'encefalo riceve 50cc di sangue.
- Possiamo dire che al massimo tale fattore può incrementare fino a 1000cc al minuto, non può salire oltre.

Come noto le strutture encefaliche sono NON ESPANDIBILI e sappiamo anche che L'ENCEFALO GALLEGGIA SUL LIQUIDO CEFALORACHIDIANO: per il principio di Archimede, tale galleggiamento PORTA OVVIAMENTE AD UN DECREMENTO DEL CARICO DI PESO DELL'ENCEFALO SULLE STRUTTURE SOTTOSTANTI del TRONCO ENCEFALICO[1].

CARATTERI PARTICOLARI DEL CIRCOLO CEREBRALE:

- L'ORGANO IN QUESTIONE PESA UN QUARANTESIMO DEL PESO CORPOREO ma consuma IL 15% DEL TOTALE DI OSSIGENO INVIATO ALLA GRANDE CIRCOLAZIONE
- IL GLUCOSIO è essenziale per la alimentazione dell'encefalo, se la glicemia cala sotto i 50, abbiamo coma ipoglicemico.
- IL CONSUMO È, ovviamente, SENSIBILE ALLA TEMPERATURA CORPOREA.
- ANIDRIDE CARBONICA, tramite una serie di mediatori molto importanti, è capace di stimolare la VASODILATAZIONE DEL CIRCOLO CEREBRALE.
- REDISTRIBUZIONE: essendo il circolo costante, e necessitando le zone attive di una maggiore fornitura di ossigeno, IL SANGUE VIENE, IN SEGUITO ALLA ATTIVAZIONE DI AREE DIVERSE, DIVERSAMENTE DISTRIBUITO. Tramite indagini via SPECT si utilizzano radioisotopi per visualizzare radiazioni gamma direttamente proporzionali alla ATTIVITÀ CEREBRALE; tramite tali analisi si registrano spostamenti del flusso anche del 10%.
- LE ARTERIE CEREBRALI sono ARTERIE TERMINALI non ci sono mai anastomosi; SI DESCRIVONO QUINDI TERRITORI INDIPENDENTI PIÙ SOGGETTI A CALI DI VASCOLARIZZAZIONE che non possono, al contrario di quanto avviene per il cuore, essere compensati.
- BARRIERA EMATO-ENCEFALICA:
  - le molecole liposolubili passano normalmente attraverso tale barriera.
  - in caso ENCEFALITI o MENINGITI le molecole antibiotiche somministrate al paziente possono passare attraverso tale barriera per la alterazione infettiva della stessa.
- Il circolo cerebrale PRESENTA UN SISTEMA DI AUTOREGOLAZIONE attivo tra i limiti pressori arteriosi:
  - 60-70mmHg di media minima.
  - 140-150mmHg di media massima.

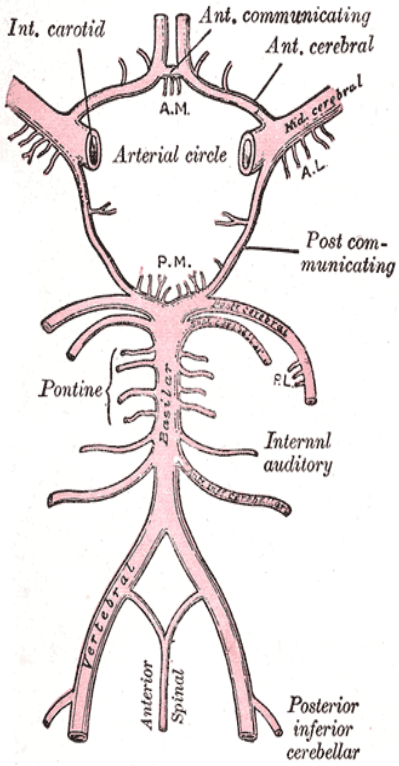
1 In caso di fuoriuscita del liquido cefalorachidiano assistiamo ad un INCREMENTO DEL CARICO SUL TRONCO ENCEFALICO e a SCHIACCIAMENTO DELLO STESSO con conseguenti danni irreparabili ai centri respiratori per esempio.

IL CIRCOLO CEREBRALE:

per quanto concerne gli aspetti anatomici e fisiologici DELLA CIRCOLAZIONE CEREBRALE, ricordiamo che:

- una arteria CAROTIDE INTERNA presenta un flusso di **335cc al minuto**.
- Una arteria VERTEBRALE presenta un flusso di **75 cc al minuto;** confluendo nella BASILARE il flusso arriva a **150cc al minuto**.

i due sistemi anteriore e posteriore convergono nel circolo di WILLIS che presenta quindi una capienza di 750cc al minuto[2].



LE ARTERIE CEREBRALI:

come noto le arterie cerebrali sono in numero di tre per ciascun emisfero, in particolare si parla di ARTERIA CEREBRALE MEDIA, sicuramente la più estesa e significativa, ARTERIA CEREBRALE ANTERIORE[3] E ARTERIA CEREBRALE POSTERIORE.

ARTERIA CEREBRALE MEDIA: irrora i 2/3 della convessità del cervello:

- larga parte del sistema telencefalico FRONTALE E PARIETALE nonché TEMPORALE; quindi si ha in caso di occlusione EMIPARESI CONTROLATERALE ALLA OCCLUSIONE; se tale occlusione si verifica a sinistra si hanno anche problemi di vocalizzazione.
- strutture PROFONDE come talamo, nuclei della base e sistema portale ipofisario[4].

È importante inoltre sottolineare come il flusso sanguifero tra sostanza bianca e grigia sia estremamente differente:

- nella sostanza GRIGIA abbiamo un flusso di 0,8-1,1 ml/g/min.
- nella sostanza BIANCA abbiamo invece un flusso di 0,15-0,25 ml/g/min.

La sostanza bianca riceve quindi un quarto del sangue rispetto alla sostanza GRIGIA, questo è dovuto, ovviamente, alla attività maggiore delle strutture SOMATICHE DEI NEURONI rispetto alle fibre nervose che sono meno attive metabolicamente; possiamo dire quindi che:

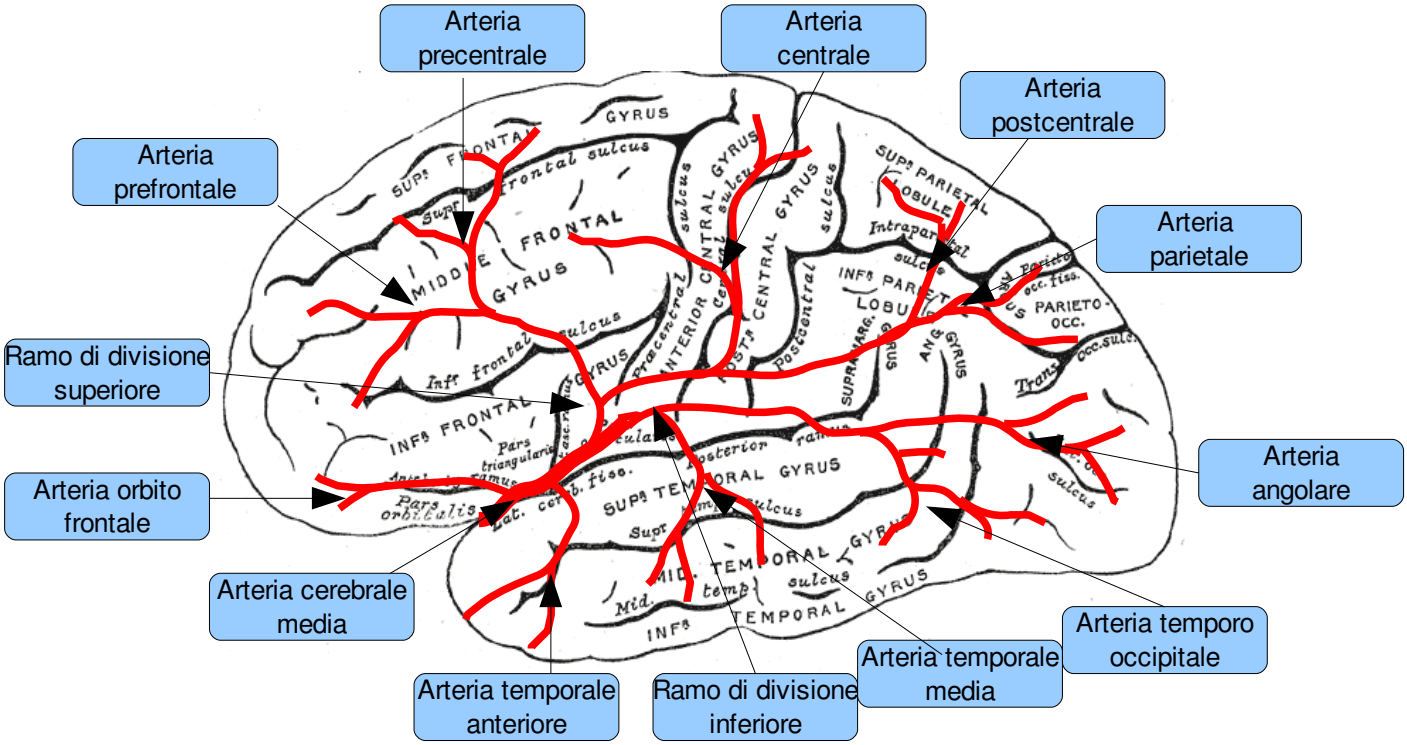
- la sostanza grigia appare più scura per la maggiore vascolarizzazione che le compete.
- in caso di ictus occlusivo la sostanza bianca resiste molto più a lungo della grigia.

2 Se le due arterie vertebrali si OCCLUDONO il CIRCOLO CAROTIDEO NON PUÒ IN NESSUN CASO SOPPERIRE: l'attività del circolo di WILLIS è strettamente associata funzionalità di ENTRAMBI I SISTEMI; in caso quindi di occlusione del tronco basilare, abbiamo inoltre una GRAVISSIMA DISFUNZIONE DELLE AREE DELLA FOSSA CRANICA POSTERIORE che ospita, come noto, bulbo ponte mesencefalo e cervelletto.

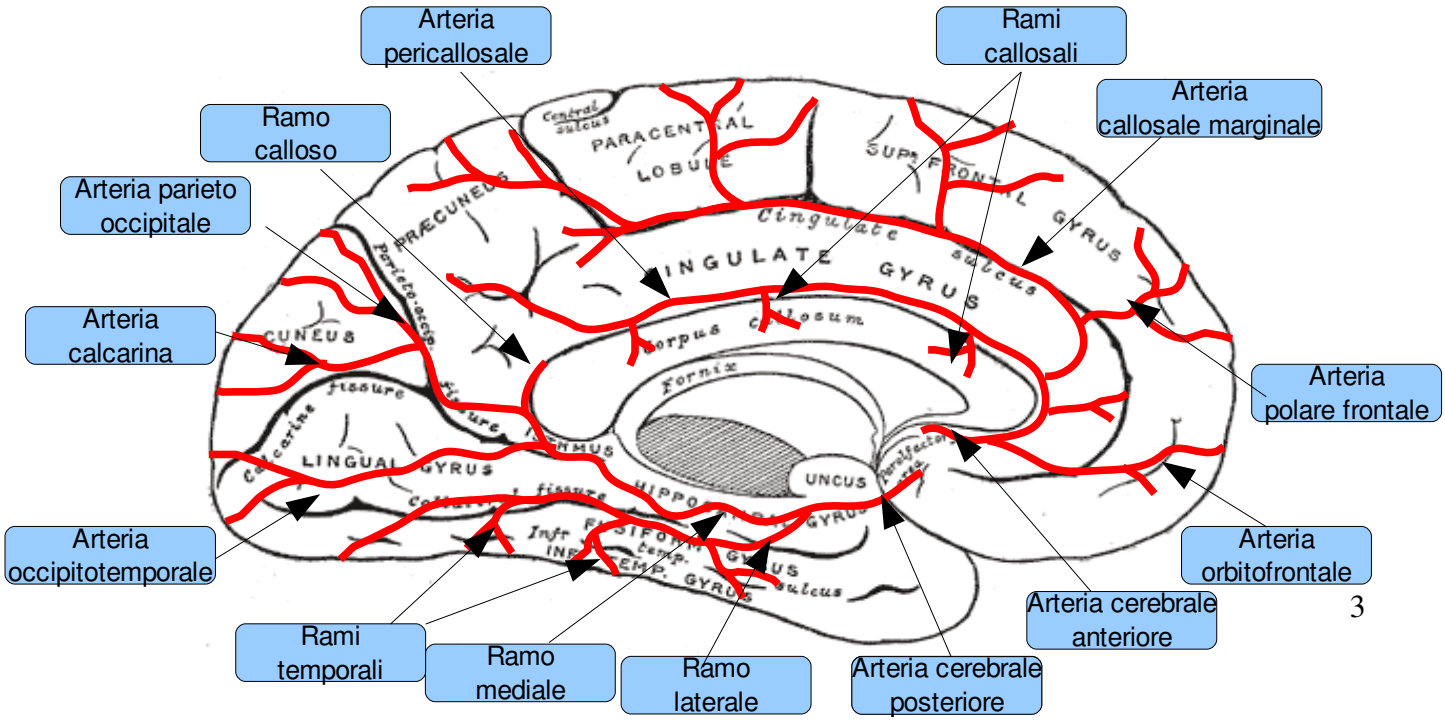
3 Il lobo frontale è la sede della inventiva e della elaborazione delle nuove idee: tale lobo diviene ischemico oltre gli 80 anni, è normale, il conservatorismo delle persone anziane È FISIOLOGICO, si tratta di un fenomeno di GERIATRIA CEREBRALE che portano ad un incremento della perseveranza

4 Essendo in continuità con la arteria carotide interna, se si venisse a formare un embolo, probabilmente questo entrerebbe nella CEREBRALE MEDIA

ARTERIA CEREBRALE MEDIA



ARTERIE CEREBRALI ANTERIORE E POSTERIORE



AREE A RISCHIO:
per la loro particolare conformazione o per la loro particolare distribuzione alcune arterie del circolo cerebrale sono definite aree a rischio, in particolare:

- ARTERIE LENTICOLOSTRIATALI:
  si tratta di diramazioni a 90 gradi della arteria cerebrale media che si portano verso striato, putamen capsula interna e talamo: una occlusione in questa area può essere letale soprattutto per la CAPSULA INTERNA. Originando con un angolo di 90° tali arterie sono PARTICOLARMENTE VULNERABILI A PROBLEMI DI USURA DELL'ENDOTELIO.
- ARTERIE BULBARI:
  si occupano della vascolarizzazione delle aree bulbari: tali arterie si diramano con una inclinazione di 90° gradi rispetto alle strutture arteriose del tronco basilare.
- ARTERIE SPINALI:
  si occupano della vascolarizzazione arteriosa del MIDOLLO SPINALE: anche tali strutture presentano delle diramazioni a 90 gradi che generano FENOMENI DI TURBOLENZA, in caso di ipertensione possono, analogamente alle arterie lenticolostraitali e bulbari, andare incontro a fenomeni di occlusione.

Possiamo riconoscere, per la particolare distribuzione della vascolarizzazione encefalica e per la assenza totale di anastomosi tra i diversi sistemi arteriosi, un'area a rischio maggiore: si tratta dell'area che si colloca tra le strutture arteriose terminali delle diverse arterie cerebrali, sono aree di confine che in caso di interruzione del flusso non POSSONO ESSERE RIFORNITE da STRUTTURE ARTERIOSE PRESENTI CONTRAOLATERALMENTE.

IL LIQUOR:
il liquor, come noto, si forma nei plessi corioidei dei ventricoli encefalici per poi portarsi a livello dello spazio SUBARACNOIDEO dove va di fatto a SOSTENERE LA STRUTTURA ENCEFALICA COME UN SISTEMA DI GALLEGGIAMENTO:

- presenta un volume di 200cc complessivamente.
- L'intero volume viene rinnovato circa 3-4 volte al giorno.
- Tale liquido è privo di residui proteici e per questo, non presentando sistemi tampone proteici, HA UNA ACIDOSI FISIOLOGICA funzionale[5] alla quale sono sensibili appositi recettori.
- Il livello di alleggerimento garantito da tale sistema è molto alto: da 1500g di peso reale dell'encefalo, si arriva a 350g per L'EFFETTO ARCHIMEDE; possiamo dire che il carico sul tronco encefalico viene ridotto del 90%.

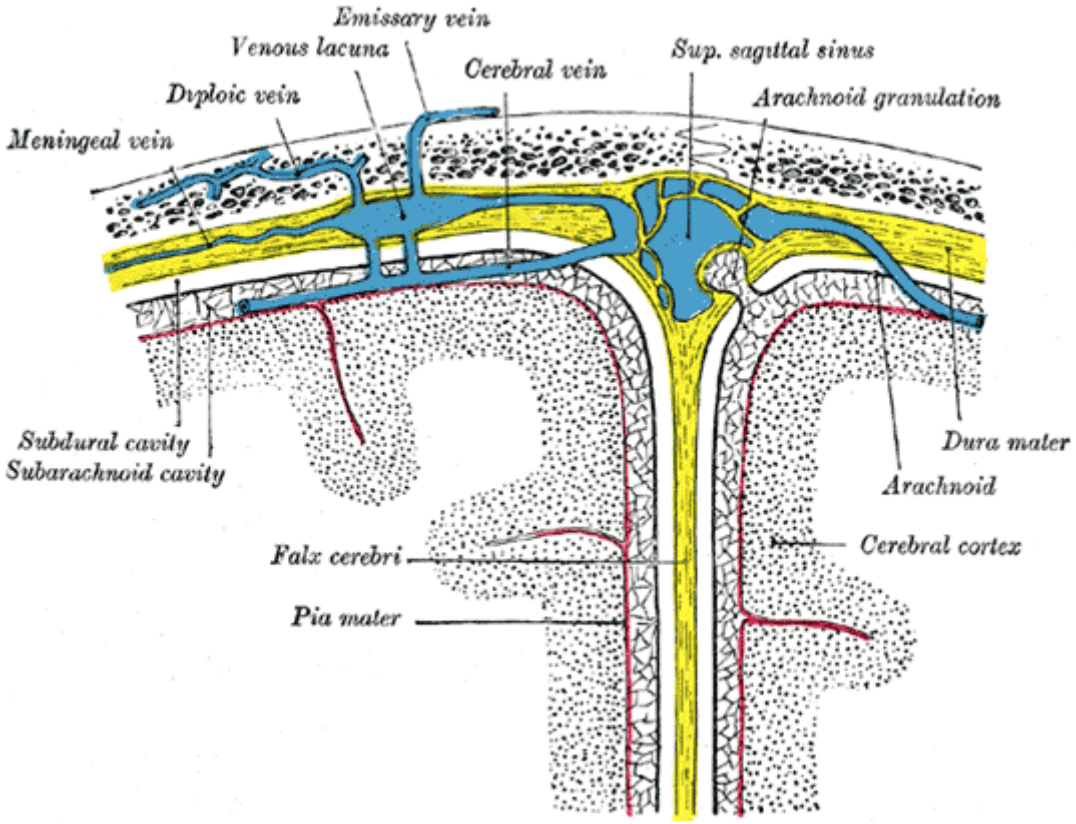
<u>IL LIQUOR E I SISTEMI VENOSI ENCEFALICI:</u>
il sangue refluo dalla struttura dell'encefalo è drenato dai SENI VENOSI DELLA DURA MADRE e dai VASI VENOSI DELLA DIPLOE: tutte le strutture venose encefaliche devono essere contenute in STRUTTURE CONNETTIVALI RIGIDE quali LA DURA MADRE o LA DIPLOE

5 Tale acidosi è essenziale alla secrezione neuroendocrina di ADH e OSSITOCINA tramite i corpi di Hering.
L'ACIDITÀ DEL LIQUOR INOLTRE È ESSENZIALE PER LA REGOLAZIONE DELLA ATTIVITÀ RESPIRATORIA:
- 12 ATTI AL MINUTO = NORMALE.
- TACHIPNEA associata ad alcalosi SOPRA I 16 AL MINUTO.
- BRACHIPNEA associata ad acidosi SOTTO GLI 8 ATTI AL MINUTI.

in generale DISPNEA.

OSSEA onde evitare il COLLASSO DI TALI STRUTTURE che sarebbe a livello encefalico LETALE.
LE GRANULAZIONI ARACNOIDEE:
si tratta di granulazioni di competenza aracnoidale, in particolare tali estroflessioni granulari della aracnoide nelle strutture dei seni venosi sono:

- RIEMPITE di liquor.
- presentano una pressione di 10mmHg, si parla della pressione endoventricolare.
- sono in contatto con il SENO SAGITTALE VENOSO che presenta una pressione di 0mmHg, e per questo che è tenuto pervio dalla dura madre stessa.
- inoltre è presente una pressione di natura ONCOTICA DIRETTA VERSO IL VASO di 28mmHg.



IN QUESTE SEDI il LIQUOR VIENE RIASSORBITO QUINDI PER LA PRESENZA DI DUE FATTORI PRESSORI:

- IDROSTATICO di 10 mmHg del liquor.
- ONCOTICO dato dai 28mmHg della pressione oncotica.

Che generano una FORZA DI ASPIRAZIONE COMPLESSIVA DI 38mmHg che SPINGE IL LIQUOR VERSO IL SANGUE VENOSO[6].
<u>FUNZIONE PROTETTIVA DEL LIQUOR:</u>
come sottolineato in precedenza il LIQUOR ha una funzione molto importante per quanto riguarda la protezione da traumi fisici, in particolare ricordiamo:

6 LA CONFLUENZA DEI SENI può in caso di trauma rompersi e portare ad un distacco con conseguente emorragia e quindi morte soprattutto vista la vicinanza del tronco encefalico.

- il DIRETTO presenta un impatto poco pericoloso per la presenza di una grande quantità di liquor anteriormente.
- il GANCIO è in assoluto il colpo peggiore, a livello parietale infatti è presente poco liquor.
- Il MONTANTE, analogamente al diretto, presenta una pericolosità limitata per l'accumulo anteriore di liquor.

A livello di medicina sportiva ricordiamo che ogni incontro un pugile subisce traumi microscopici che alla lunga possono portare anche a problemi seri come ALZHEIMER e altre patologie degenerative.

LA BARRIERA EMATOENCEFALICA:

i neuroni sono NUTRITI indirettamente, non esistono contatti tra neuroni e capillari, a nutrire i neuroni è L'ASTROGLIA che media il rapporto tra il vaso e il neurone che circonda.

I capillari del circolo cerebrale sono IMPERMEABILI in quanto circondati da una barriera triplice:

- GLIA PROTOPLASMATICA che che entra in contatto con il sangue, detta anche ASTROGLIA, si tratta di una glia che origina dal TUBO NEURALE:
  - nutre il neurone.
  - non essendo presente spazio interstiziale, lo spazio tra i neuroni è infatti occupato da altre cellule, le CELLULE GLIALI DANNO CONSISTENZA ALLA STRUTTURA CEREBRALE STESSA.
  - inoltre possono controllare le concentrazioni di POTASSIO che viene EMESSO DAI NEURONI DURANTE LA RIPOLARIZZAZIONE, possono contribuire alla regolazione della eccitabilità neuronale.
  - impedisce la DISPERSIONE DELLE MOLECOLE NEUROMEDIATRICI secrete dai NEURONI STESSI: si tratta quindi di un SISTEMA ESSENZIALE PER LA REGOLAZIONE ATTIVA DELLA ECCITABILITÀ NEURONALE.
  - non presentano canali al sodio, NON POSSONO QUINDI GENERARE POTENZIALI DI AZIONE.
- MEMBRANA BASALE MOLTO STRETTA.
- ENDOTELIO PERICITICO.

TRA LE CELLULE ASTROCITARIE presenti a livello della barriera ematoencefalica è presente una GRANDE QUANTITÀ DI TIGHT JUNCTION, per questo motivo possono passare:

- MOLECOLE LIPOSOLUBILI che filtrano attraverso le membrane.
- AMMINOACIDI e NEUROPEPTIDI trasportati attivamente.
- altre molecole come farmaci antibiotici che, come accennato in precedenza, possono penetrare attraverso la barriera unicamente in caso di lesione della stessa.

LA BARRIERA EMATOENCEFALICA è anche una barriera di natura ENZIMATICA: enzimi si occupano di gestire e impedire per esempio la penetrazione della NORADRENALINA PLASMATICA NELL'ENCEFALO, la noradrenalina encefalica, infatti, è prodotta direttamente dal LOCUS CERULEUS.

Rispetto ad alcuni punti dove risulta essenziale la INTERAZIONE TRA LE STRUTTURE DELL'ENCEFALO e IL SANGUE troviamo delle ECCEZIONI ALLA BARRIERA EMATOENCEFALICA; in particolare:

- in corrispondenza dell'OBEX dove si colloca l'area POSTREMA, qui non sono presenti barriere normali.

- nella EPIFISI.
- nella IPOFISI.
- nell'IPOTALAMO ANTERIORE dove penetra la ANGIOTENSINA II.

FUNZIONI DELLA BARRIERA EMATOENCEFALICA:

1. MEDIA RISPOSTE DEL SNC A TRAUMI, RADIAZIONI E FARMACI.
2. REGOLA IL METABOLISMO DEL NEURONE mediando il passaggio delle molecole nutritizie dal plasma.
3. MEDIA FENOMENI BIOELETTRICI DI ECCITAZIONE NEURONALE.
4. CONTRIBUISCE ALLO SVILUPPO DEL SNC: durante l'embriogenesi molecole apposite dette CHEMIOTATTICHE stimolano l'incontro ordinato delle strutture neuronali, in particolare si parla di:
    1. CELLULE GLIALI CORRIDOIO che stimolano l'arrivo ad una destinazione della fibra nervosa.
    2. CELLULE GLIALI SEMAFORO che bloccano lo sviluppo di una data cellula neuronale in una data direzione.
5. COSTITUISCONO IL SISTEMA DI MIELINIZZAZIONE DELL'ENCEFALO.
6. CONTRIBUISCONO ALLA TRASMISSIONE SINAPTICA.
7. Presentano anche una funzione nel sistema di MEMORIZZAZIONE.

LA REGOLAZIONE DEL CIRCOLO CEREBRALE:

possiamo dire complessivamente che il circolo cerebrale risulta regolato in due punti distinti del proprio sviluppo, a livello EXTRACRANICO e a livello INTRACRANICO.

REGOLAZIONE EXTRACRANICA DEL CIRCOLO CEREBRALE:

tale sistema di controllo SI ATTUA A LIVELLO DELLE ARTERIE PREVERTEBRALI che percepiscono, come di consueto, lo SHEAR STRESS tramite l'ENDOTELIO: tali vasi producono quindi ENDOTELINE A FUNZIONE CONTRATTILE che bloccano il flusso sanguifero prima che entri nelle strutture craniche e divenga ingestibile. Tale sistema è tanto efficiente che PER OGNI AUMENTO DI PRESSIONE nei vasi extracranici, SI ASSISTE AD UN AUMENTO DI LIBERAZIONE DI ENDOTELINA che porta a CONTRAZIONE DELLE STRUTTURE VASALI[7].

REGOLAZIONE INTRACRANICA DEL CIRCOLO CEREBRALE:

alla base del sistema di VASODILATAZIONE DA ATTIVITÀ del circolo intracranico si colloca la CO_2 che scatena una serie di EVENTI di cui la recentissima ipotesi riguarda le aperture dei canali al potassio, si tratta di una ipotesi di qualche anno fa.

Nel corso degli anni sono andate sviluppandosi diverse teorie, in particolare:

- UN TEMPO SI PENSAVA CHE LA CO_2 ATTIVASSE TRAMITE L'AMP CICLICO gli enzimi COX e LOX incrementando la PRODUZIONE DI PROSTACICLINE.
- UNA TEORIA PIÙ RECENTE sostiene che:
    - VIENE ATTIVATA LA COX che porta tramite la produzione di PROSTACICLINE a DILATAZIONE dei vasi cerebrali.

7 In caso di ARRESTO DEL FLUSSO AL SISTEMA CEREBRALE:
- dopo 5 secondi si sviene.
- dopo 5 minuti sono finite le riserve.
- dopo 10 minuti cominciano delle reazioni di natura IRREVERSIBILE.

fanno eccezioni casi legati a stimolazione artificiale del FLUSSO e DI IPOTERMIA come visto.

  - IL METABOLISMO DELLE CELLULE CEREBRALI INCREMENTATO DALLA ATTIVITÀ, ma lo stesso effetto è associato ad ISTAMINA e OSSITOCINA, produce ADP e AMP.
  - Tramite fattori catabolici, ADP e AMP appunto, viene attivato l'enzima NOS ossido nitrico sintasi.
  - produzione di OSSIDO NITRICO con effetto VASODILATATORE.
- IN BASE AGLI ULTIMI STUDI SAPPIAMO CHE:
  - ALCUNI FATTORI QUALI:
    - la caduta di ossigeno legata al consumo o alla IPOSSIEMIA.
    - La caduta della concentrazione di ATP.
    - L'incremento della concentrazione di AMP.

    ATTIVANO L'APERTURA DEI CANALI POTASSIO.
  - LA FUORIUSCITA DEL POTASSIO porta ad una IPERPOLARIZZAZIONE che ha effetto sui canali al calcio ALTERANDO LA ATTIVITÀ CONTRATTILE DELLE CELLULE DILATANDO I VASI.

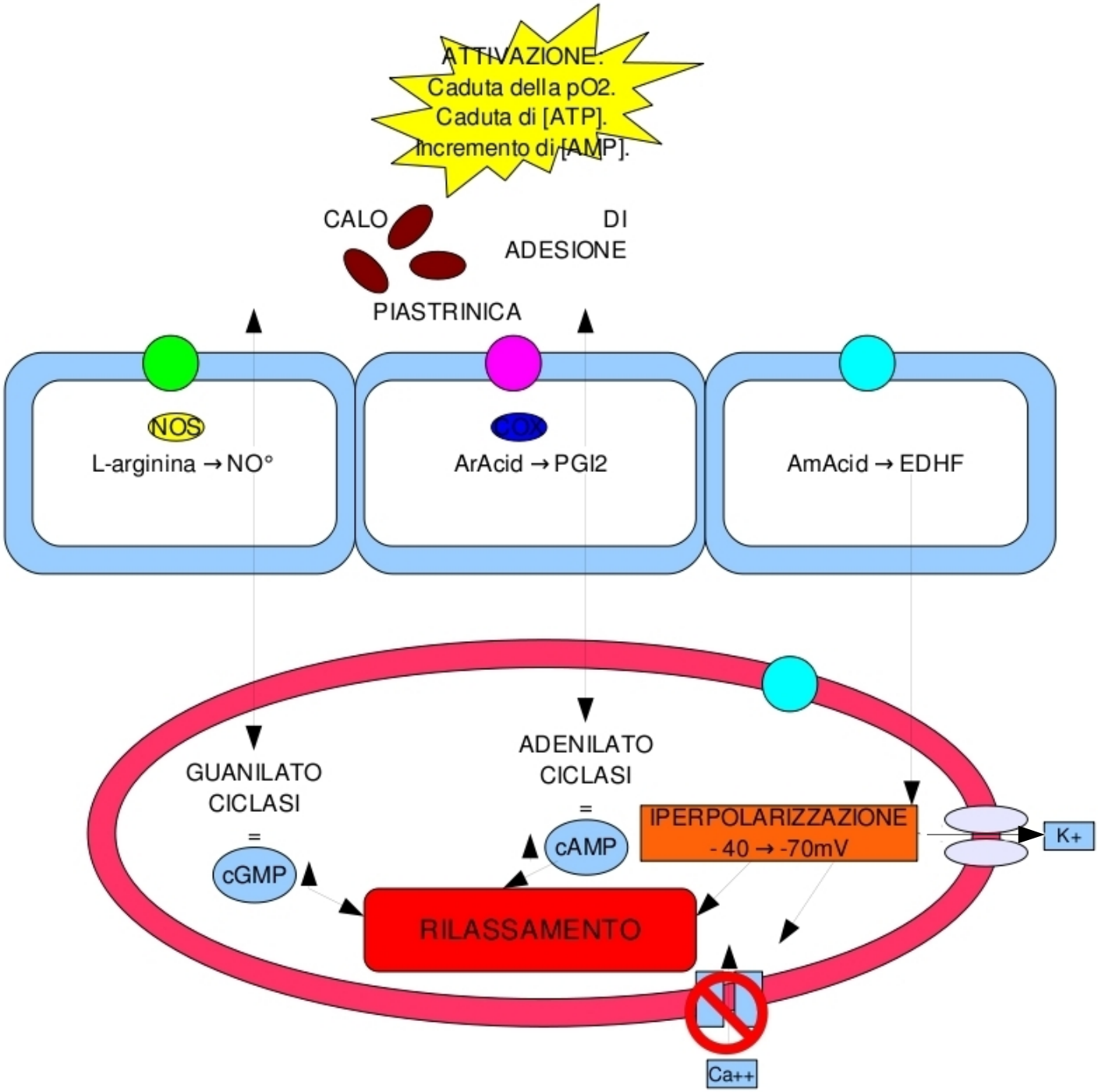
Possiamo dire complessivamente che regolazione della attività contrattile dei vasi endocranici è quindi associata a diversi FATTORI METABOLICI, tra cui sicuramente molto importanti sono i derivati della adenosina, l'ossigeno e l'anidride carbonica, che agiscono tramite:

- incremento della produzione di PROSTACICLINE.
- Incremento della produzione di OSSIDO NITRICO.
- Incremento della ATTIVITÀ DEI CANALI AL POTASSIO.

<u>LA REGOLAZIONE COMPLESSIVA DEL CIRCOLO CEREBRALE:</u>

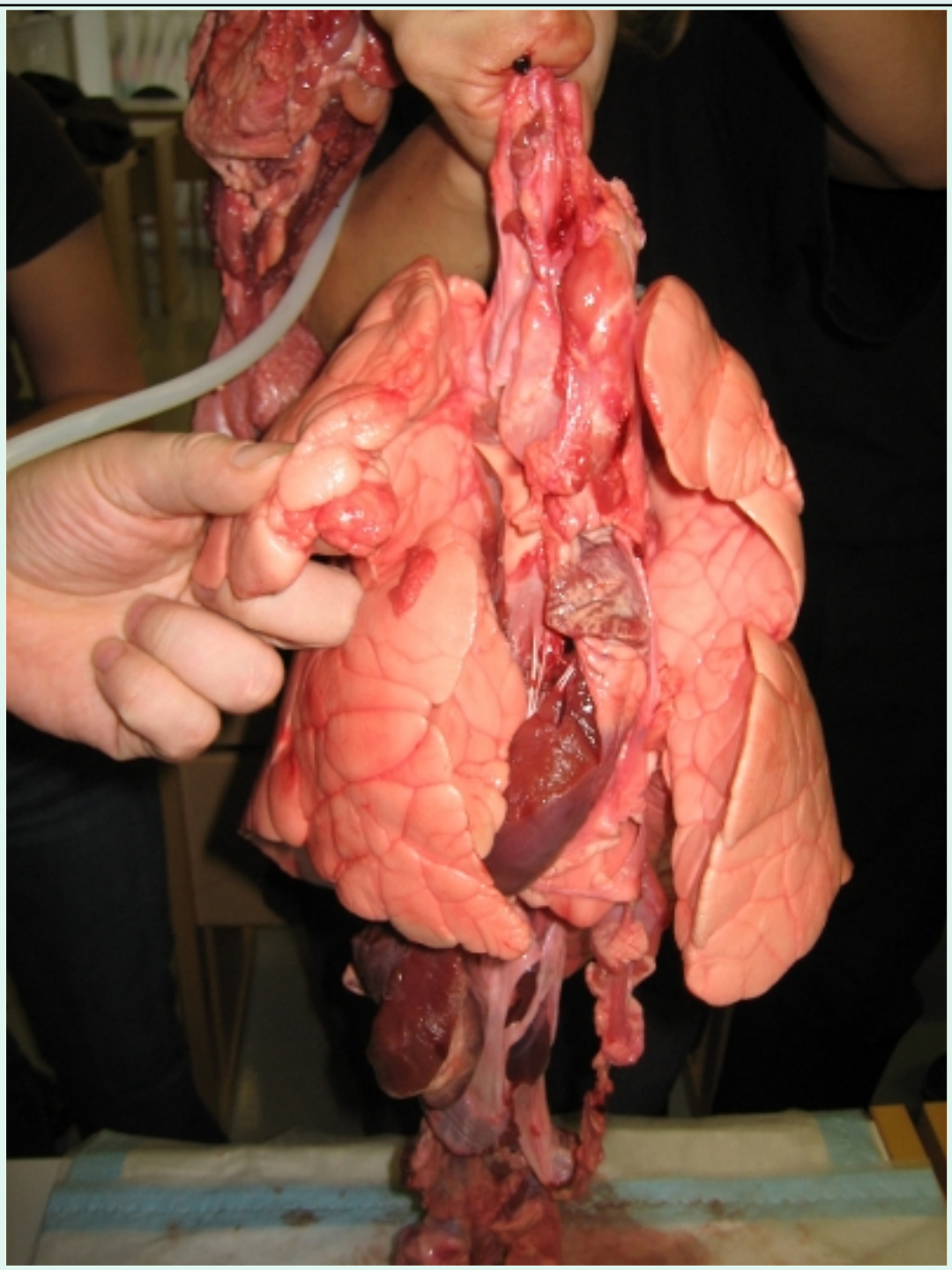
la regolazione di tale circolo è quindi affidata a diversi fattori, sia endo che extra cranici, in particolare QUINDI DENTRO E FUORI DAL NEURONCRANIO IL SISTEMA DI REGOLAZIONE È OPPOSTO:

- FUORI DAL NEUROCRANIO: lo stiramento pressorio contrae la arteria di modo da bloccare il flusso.
- DENTRO IL NEUROCRANIO: la attività metabolica attiva sistemi di DILATAZIONE.


ATTIVAZIONE:
Caduta della pO2.
Caduta di [ATP].
Incremento di [AMP].
CALO
DI
ADESIONE
PIASTRINICA
NOS
L-arginina → NO°
COX
ArAcid → PGI2
AmAcid → EDHF
GUANILATO
CICLASI
=
cGMP
ADENILATO
CICLASI
=
cAMP
IPERPOLARIZZAZIONE
- 40 → -70mV
K+
RILASSAMENTO
Ca++

4

fisiologia dell'apparato respiratorio



APPARATO RESPIRATORIO

Possiamo definire, come di consueto, due tipi di RESPIRAZIONE:

- SCAMBIO ALVEOLARE DI GAS.
- RESPIRAZIONE CELLULARE.

Per quanto concerne la fisiologia della respirazione, questa prende in considerazione principalmente la definizione relativa allo SCAMBIO DEI GAS che avviene tipicamente a livello POLMONARE.

LA BARRIERA ARIA-SANGUE:

Come noto la barriera aria sangue è estremamente sottile, circa 1 micron, inoltre tutto il sistema alveolare è costituito di due citotipi differenti detti pneumociti di primo e di secondo ordine.

La diffusione dei gas è ovviamente vincolata alla concentrazione delle componenti presenti a livello ALVEOLARE, in particolare:

- OSSIGENO entra.
- ANIDRIDE CARBONICA esce.

Per quantificare tali valori si parla di PRESSIONI PARZIALI: si tratta della pressione che un gas eserciterebbe se fosse presente DA SOLO nel medesimo VOLUME occupato dalla intera soluzione gassosa.

Man mano che si scende nei polmoni l'aria si arricchisce di gas differenti rispetto a quelli presenti normalmente nella atmosfera, derivati ovviamente dal metabolismo cellulare, in particolare:

- anidride carbonica.
- vapore acqueo.

di conseguenza le pressioni parziali, che a livello atmosferico sono significative unicamente per ossigeno e azoto, si MODIFICANO fino ad assumere i seguenti valori:

- AZOTO 573 mmHg.
- OSSIGENO 100 mmHg.
- VAPORE ACQUEO 47mmHg.
- ANIDRIDE CARBONICA 40mmHg.

la pressione parziale dell'ossigeno diminuisce quindi, ma è comunque sufficiente a garantire lo scambio di GAS con il sangue, infatti:

OSSIGENO:

- 100mmHg nell'alveolo.
- 40mmHg nel sangue venoso.

ANIDRIDE CARBONICA:

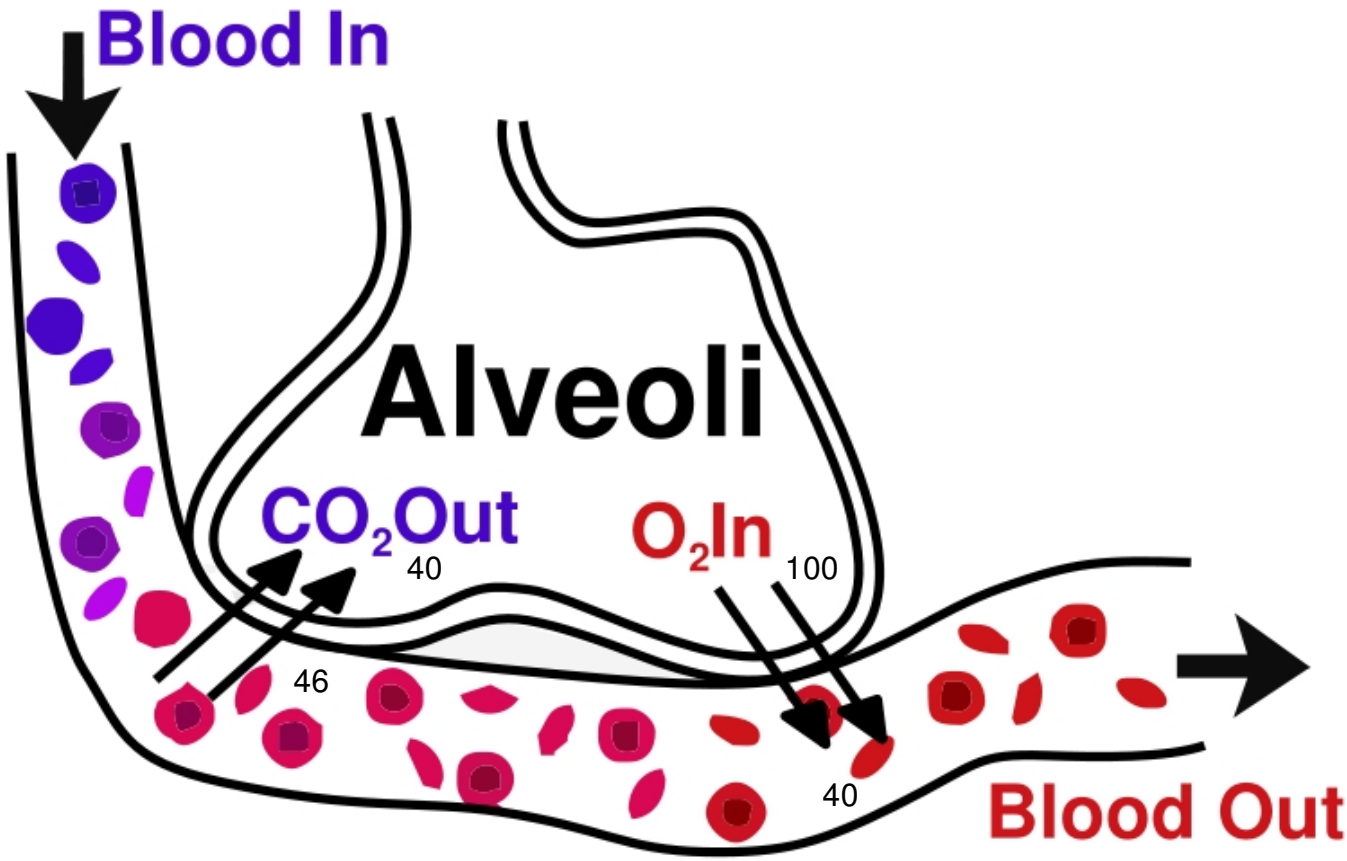
- 40mmHg nell'alveolo.
- 46mmHg nel sangue venoso.

la costante di diffusione della CO_2, che è 10 volte più LIPOSOLUBILE dell'ossigeno, INCREMENTA LA FILTRAZIONE DEL GAS IN QUESTIONE ATTRAVERSO LA MEMBRANA tanto da bilanciare la differenza di velocità che il gradiente chimico imporrebbe.

LA MEMBRANA aria sangue è una membrana sottilissima, è quindi teoricamente molto facile che:

- che vi sia il passaggio di GAS, normalmente.
- Che vi sia il passaggio, patologico, DI LIQUIDI; il passaggio di LIQUIDI non avviene per il fatto che la pressione IDROSTATICA dei capillari polmonari è di 8mmHg, decisamente

inferiore alla PRESSIONE ONCOTICA che è di 28mmHg[1].



GLI ALVEOLI:

nei nostri polmoni abbiamo circa 400 milioni di SFERETTE DEL DIAMETRO DI UN MILLIMETRO, il loro numero è tale che complessivamente viene a crearsi una SUPERFICIE ENORME DI SCAMBIO, di ben 70-80mq, tale effetto è garantito:

- dalle NUMEROSE DIRAMAZIONI DELL'ALBERO BRONCHIALE, si tratta di ber 23 generazioni di rami.
- Dalla LA PRESENZA DI NUMEROSISSIMI ALVEOLI.

Gli PNEUMOCITI sono i citotipi che rivestono le strutture alveolari, in particolare ricordiamo che:

- PNEUMOCITI DI PRIMO ORDINE: sono relativamente bassi ma estremamente estesi tanto che vanno a costituire il 90% della superficie di scambio.
- PNEUMOCITI DI SECONDO ORDINE: si tratta di citotipi di dimensioni estese rispetto al lume, ma molto ristrette rispetto alla superficie dell'alveolo; sono le cellule funzionali alla produzione del TENSIOATTIVO polmonare che viene secreto in forma dei cosiddetti corpi MULTILAMELLARI.

il TENSIOATTIVO o SURFACTANTE secreto agli pneuomociti di secondo ordine:

1 Possiamo distinguere per quanto concerne i versamenti di LIQUIDI due categorie di liquidi:

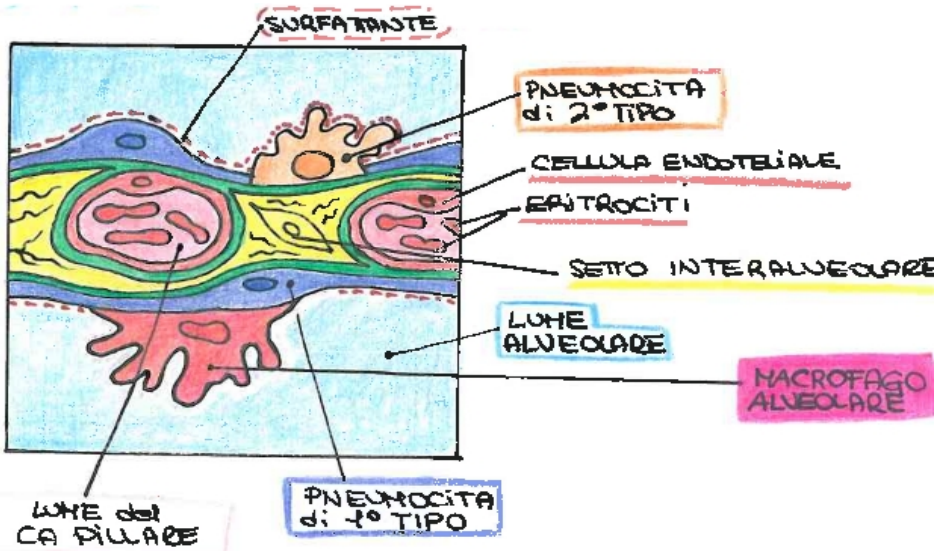
- TRASUDATO è un liquido fisiologico sano anche se patologico come nell'edema polmonare.
- ESSUDATO è un liquido che si riversa all'esterno in seguito a lesioni o infezioni.

La RESPIRAZIONE DI GAS VENEFICI va ad alterare la MEMBRANA ARIA SANGUE ledendone la struttura in modo letale, in seguito a tale lesione il liquido sanguifero si riversa nelle strutture alveolari provocando edema polmonare e morte.

le molecole del vapore acqueo che ricoprono le strutture degli alveoli, genererebbero una attrazione potenzialmente fatale tra le superfici dell'alveolo polmonare: il tensioattivo è FONDAMENTALE PER IMPEDIRE TALE COLLASSO.
In qualsiasi situazione, per la sua posizione all'interno del mediastino e la sua struttura cava, il POLMONE tende al collasso, in particolare nel momento in cui si separi, come nel caso dello pneumotorace, dalle strutture pleuriche, COLLASSA per la perdita di adesione alle strutture ossee e dalla tensione esercitata dal liquido intrapleurico. A questo proposito è importante sottolineare il fatto che se non fosse presente il surfactante:

- non sarebbe possibile ridurre la TENDENZA AL COLLASSO del polmone.
- Dovremmo inspirare con una forza molto più elevata, essenziale a vincere la forza del collasso delle strutture polmonari[2].

Possiamo insomma dire che IL SURFACTANTE rende il polmone COMPLIANTE e l'atto respiratorio MOLTO PIÙ FACILE.



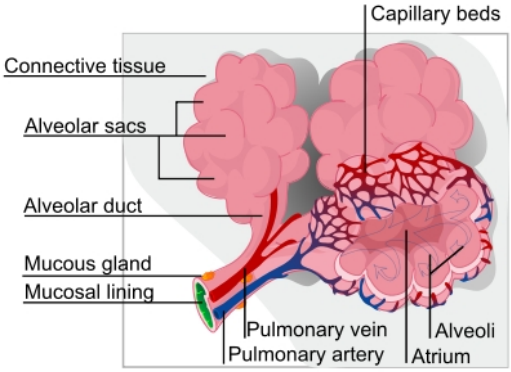
INTERDIPENDENZA ALVEOLARE:
molti sostengono che la vicinanza tra gli alveoli è essenziale ad impedire il collasso alveolare, in particolare si tratta di un meccanismo di SALVAGUARDIA dato dal fatto che al collasso di un alveolo, essendo esso ancorato agli alveoli vicini, conseguirebbe la dilatazione degli alveoli limitrofi che esercitano quindi su di esso una forza centrifuga considerevole.
La presenza di tali e tante DIRAMAZIONI fa sì che il polmone stesso assuma un carattere SPUGNOSO che gli da il carattere di AERAZIONE e di COMPLIANZA: il polmone si comporta ELASTICAMENTE non per la presenza di FIBRE ELASTICHE, ma proprio per la sua stessa STRUTTURAZIONE INTERNA. Una perdita di elasticità si verifica tipicamente:

- Nell'invecchiamento, quando è possibile che il polmone divenga meno elastico.
- Nelle malattie professionali associate a professioni che coinvolgono POLVERI, in particolare si parla di PLASTICOSI.

2 EMBRIOLOGICAMENTE è importante sottolineare il fatto che il surfactante comincia ad essere prodotto tra il SETTIMO e il NONO MESE, per questo motivo i prematuri hanno problemi legati alla RESPIRAZIONE (in particolare un tempo si parlava di malattia delle membrane ialine); oggi il SURFACTANTE si può inviare direttamente in forma di AEROSOL nel polmone.

Come noto l'arteria polmonare ha bassa pressione e offre, quindi, una bassa resistenza, tutte le malattie che RIDUCONO LA COMPLIANZA DEL POLMONE, incrementando la RESISTENZA AL FLUSSO, GENERANO IPERTENSIONE DEL PICCOLO CIRCOLO, quindi tutte le malattie croniche del polmone sono NOCIVE da due punti di vista:

1. per la qualità della ventilazione e della respirazione.
2. per il piccolo circolo: si può arrivare al cosiddetto cuore polmonare.



BRONCHI E BRONCHIOLI:

- IL BRONCO: si tratta di una struttura simile alla trachea per numerosi aspetti, la trachea presenta infatti un emianello cartilagineo, nei BRONCHI, pur non essendo presente un vero e proprio anello, la componente cartilaginea è presente ed organizzata in PLACCHE.
- IL BRONCHIOLO: nel momento in cui le placche di cartilagine vengono a MANCARE, si parla di BRONCHIOLI, i BRONCHIOLI SONO infatti CARATTERIZZATI DALLA PRESENZA DI UNA PARETE MUSCOLARE MULTIUNITARIA innervata:
  - dal sistema SIMPATICO che con recettori BETA2 presenta azione BRONCODILATATORIA[3].
  - dal PARASIMPATICO con effetto BRONCO COSTRITTORE.
- ALVEOLI: si tratta di strutture prive sostanzialmente di pareti se non quelle costituite dagli pneumociti stessi, sono atte allo scambio dei GAS.

In prossimità del trapasso della struttura del bronchiolo nella struttura dell'alveolo si possono trovare delle zone di transizione a livello delle quali le pareti assumono carattere misto.

<u>EPITELIO DEI BRONCHIOLI</u>:

Si tratta di un epitelio di tipo CILINDRICO MONOSTRATIFICATO CILIATO; le ciglia formano il cosiddetto ascensore MUCOCILIARE che spinge IL MUCO VERSO LE STRUTTURE DEI BRONCHI, con effetto BRONCHIFUGO.

IL MUCO: il muco viene secreto da cellule mucipare caliciformi tipicamente presenti a livello della MUCOSA RESPIRATORIA che riveste trachea e bronchi, si tratta di un composto acido protettivo che estrinseca la sua azione soprattutto a livello dei BRONCHIOLI, in particolare:

- DIMINUISCE LA VELOCITÀ DELL'ARIA per l'incremento complessivo della sezione.
- VIENE PERSO IL MOTO ASSIALE DELLE MOLECOLE.
- LE MOLECOLE SI PORTANO IN CONTATTO CON LE STRUTTURE DELLE PARETI e possono RESTARNE, quindi, INTRAPPOLATE.

In questo modo, nonostante la presenza di polveri concentrate nella atmosfera, l'aria in arrivo alle strutture polmonari si presenta PULITA[4].

---

3 Le eccessive dilatazioni simpatiche delle strutture alveolari, si somministrano FARMACI SIMPATICO MIMICI

4 IL FUMO DI SIGARETTA, soprattutto il MONOSSIDO DI CARBONIO, ha effetti paralizzati sul CIGLIO, e il MUCO STA FERMO; nel muco ci sono molecole CARBONIOSE il cui deposito porta ad un incremento della PROBABILITÀ DI FENOMENI CANCEROSI. La tosse mattutina, tipica del fumatore, sospinge il muco verso l'alto nel momento in cui non sia sufficiente il movimento ciliare, nel fumatore, vista la paralisi delle ciglia, il sistema della tosse si attiva dopo circa 4 ore di astinenza dal fumo, nel momento in cui l'azione delle ciglia venga percepita come insufficiente.

LO SPAZIO MORTO:

Lo spazio morto nell'apparato respiratorio è una zona VENTILATA ma NON PERFUSA, si parla in particolare di due tipi di spazio morto:

- spazio morto ANATOMICO: si intende quello delle VIE AEREE DI CONDUZIONE fino ai BRONCHIOLI RESPIRATORI; in queste sedi non c'è, infatti, perfusione.
- spazio morto FISIOLOGICO: si tratta di uno spazio costante, 150ml di volume, che comprende anche parte della struttura polmonare. Nel circolo polmonare il fattore ALTEZZA presenta una influenza significativa, essendo l'ILO POLMONARE a metà del polmone, alto circa 28cm, possiamo distinguere aree a diversa perfusione:
  - SANGUE CHE SI DIRIGE VERSO L'APICE: in queste zone il flusso SANGUIFERO È DECISAMENTE INFERIORE rispetto a quello della base del polmone tanto che si arriva al punto che agli apici AVVIENE VENTILAZIONE MA NON PERFUSIONE. Tale fenomeno interessa ben I DUE QUINDI DEI LOBI POLMONARI. Si tratta, potremmo dire, di un fattore di sicurezza che costituisce una RISERVA: nel momento in cui sia necessario, per rispondere a stress di natura FISICA, incrementare la respirazione, ANCHE LE ZONE MORTE DEL POLMONE VENGONO PERFUSE.
  - SANGUE CHE SI DIRIGE VERSO LA BASE: il sangue in discesa assume invece un VALORE ALTEZZA POSITIVO, a favore, di conseguenza l'irrorazione è maggiore.

LA MECCANICA RESPIRATORIA prevede l'espansione del polmone PRIMA DI DELL'INGRESSO DELL'ARIA: nel momento in cui i muscoli incrementano la dimensione della gabbia toracica, IL POLMONE SEGUE LA GABBIA TORACICA generando nelle VIE RESPIRATORIE UNA PRESSIONE DIMINUITA che ATTIRA L'ARIA ALL'INTERNO[5].

INCREMENTO DELLA DIMENSIONE DELLA GABBIA TORACICA:

l'incremento della dimensione della GABBIA TORACICA è essenziale per la RESPIRAZIONE quindi, in particolare ricordiamo che:

- il diaframma come noto presenta la forma di una CUPOLA, nel momento in cui si INSPIRI, il DIAFRAMMA SCENDE VERSO IL BASSO AMPLIANDO LA CAVITÀ TORACICA a discapito di quella ADDOMINALE.
- Per la azione dei muscoli INTERCOSTALI le coste si SPOSTANO LATERALMENTE E ANTERIORMENTE, in particolare questo è possibile per la presenza di due articolazioni costo vertebrali:
  - con il corpo della vertebra.
  - con il il processo trasverso della vertebra.

  questo rende possibile il duplice movimento A MANICO DI SECCHIO che consente un notevole ampliamento della gabbia toracica.

IL CIRCOLO POLMONARE:

il circolo polmonare presenta dei caratteri molto particolari, ricordiamo in particolare che la diversa pressione idraulica del circolo polmonare influisce su numerosi fattori, a partire dalla permeabilità capillare fino al tempo di percorrenza.

LA CIRCOLAZIONE BRONCHIALE:

la maggior parte del sangue drenato dal circolo polmonare, viene riversato nel CIRCOLO DELLE

5 Tale fatto è terizzato dalla legge di BOYLE che stabilisce una inversa proporzionalità tra pressione e volume, all'incremento del volume, deve conseguire una pressione negativa.

VENE POLMONARI contribuendo all'abbassamento della pO2 dell'atrio destro; inoltre il circolo polmonare è più che sufficiente a garantire il MANTENIMENTO NUTRITIZIO DEL POLMONE[6] [7].

LA VENTILAZIONE:

si tratta di fattori relativi alle misure SPIROMETRICHE, in particolare interessanti per i medici del LAVORO e per i medici dello SPORT, ricordiamo che:

- a riposo con un atto respiratorio assumiamo circa 500ml di aria, di questi:
  - 150 restano nello spazio morto.
  - 350 giungono a livello POLMONARE contribuendo all'INCREMENTO DEL GAS ALVEOLARE.
- IL GAS ALVEOLARE complessivo è di circa 3000ml.
- Mediante una ESPIRAZIONE FORZATA vengono espulsi 1500ml di aria, ma dallo studio con isotopi volatili sappiamo che IL COLLASSO ESPIRATORIO DI ACINI, BRONCHI E BRONCHIOLI intrappola DELL'ARIA NELLE STRUTTURE ALVEOLARI tanto che:
  - il litro e mezzo permane nell'apparato respiratorio e viene detto **VOLUME RESIDUO**.
  - il litro e mezzo viene espulso e si definisce **VOLUME DI RISERVA ESPIRATORIO**.
- **VOLUME DI RISERVA INSPIRATORIO** di solito di due litri e mezzo, è il massimo volume inspirato.
- La somma di VOLUME DI RISERVA INSPIRATORIO ed ESPIRATORIO da la **CAPACITÀ VITALE:** in pratica il massimo volume espirabile dopo una inspirazione forzata.
- **LA CAPACITÀ POLMONARE TOTALE**, infine, è la somma della capacità vitale e del VOLUME RESIDUO che resta in ogni caso presente nel polmone, circa un litro e mezzo di aria.

IL COLLASSO DELLE VIE AREE CHE AVVIENE AD OGNI ESPIRAZIONE È FONDAMENTALE: durante la fase ESPIRATORIA il flusso dell'espiro è sempre IDENTICO e uguale:

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

QUINDI nonostante il continuo e progressivo collasso del polmone, il flusso è identico in quanto i due fattori SI BILANCIANO:

- incrementa R per effetto del collasso stesso.
- La pressione diminuisce per la fuoriuscita del gas.

Mantenendo quindi Q costante.

Normalmente eseguiamo 15 atti respiratori al minuto, di conseguenza in un minuto:

- scambiamo con l'ambiente esterno 7500 ml di aria.
- arrivano effettivamente al polmone unicamente 350ml per atto respiratorio, quindi

6 Tanto che durante operazioni chirurgiche al polmone viene ignorata la presenza funzionale del circolo bronchiale.

7 È inoltre importante sottolineare il fatto che IN CASO DI LESIONI, analogamente a quanto avviene per la formazione di anastomosi tra le arterie coronaria, si possono formare degli SHUNT che bypassano il microcircolo polmonare impedendo fenomeni di RESPIRAZIONE.

complessivamente vengono immessi nel polmone 5250 ml di aria ogni minuto.

Anche per questo motivo, oltre che per la alcalosi che ne consegue, LA TACHIPNEA è pericolosa: ad ogni atto ventilatorio si lasciano 150ml nello spazio morto, se viene incrementata in modo significativo LA RESPIRAZIONE viene ad essere depositata una QUOTA PERCENTUALE SEMPRE MAGGIORE DI GAS NELLO SPAZIO MORTO, il lavoro diviene quindi ANTIECONOMICO.

RAPPORTO VENTILAZIONE/PERFUSIONE:

perché lo scambio dei gas avvenga in modo corretto bisogna tenere presenti due FATTORI:

1. LIBERTÀ DELLE VIE AEREE cioè VENTILAZIONE.
2. FUNZIONALITÀ DEL VENTRICOLO DESTRO cioè PERFUSIONE.

se uno di questi due fattori viene meno o non è presente, si instaurano fenomeni di PATOLOGIA RESPIRATORIA[8].

LA DISTRIBUZIONE DELLA VENTILAZIONE:

possiamo quindi VISUALIZZARE, tramite apposite tecniche di scintigrafia che sfruttino radioisotopi, la distribuzione della ventilazione all'interno DEL POLMONE:

- le basi del polmone sono le parti che generalmente VENTILANO MEGLIO.
- le zone basali del polmone, soggette alla azione schiacciante del polmone stesso, ventilano MENO, questo è dovuto al peso, variabile tra il polmone sinistro e il destro da 620 a 800g, molto consistente del polmone che si esercita sulla superficie diaframmatica.

LE DIFFERENZE DI DISTRIBUZIONE SOPRACITATE IN POSIZIONE CLINOSTATICA SCOMPAIONO, ovviamente, vista la diversa distribuzione della forza gravitazionale sulle strutture polmonari.

LA DIFFUSIONE:

I GAS diffondono, come accennato in precedenza, seguendo differenze di PRESSIONE PARZIALE, si muovono, quindi, per DIFFUSIONE PASSIVA e la diffusione passiva è influenzata da fattori quali:

- spessore della parete, lievemente variabile nelle diverse aree del parenchima polmonare.
- area di scambio che sappiamo è enorme, arriva a 70-80mq.
- D o COSTANTE DI DIFFUSIONE da cui dipende la LIPOSOLUBILITÀ della sostanza, i particolare ricordiamo che:
  - nell'ossigeno è 1.
  - nella anidride carbonica è 6.
- dalla diversa concentrazione dei gas tra le pareti della membrana.

LA LEGGE DI FICH:

è la legge che regola la diffusione delle molecole gassose attraverso una parete ad esse permeabile, in particolare:

$$V\ gas\ \alpha\ \frac{A * D\ (P1-P2)}{T}$$

Dove appunto la velocità del gas è proporzionale all'area di diffusione nonché alla differenza delle

8 Il livello di ventilazione è visualizzabile tramite l'utilizzo di molecole radioattive quali lo XENO 133 tramite SCINTIGRAFIA: si respira aria che presenta questo radioisotopo e la sua gamma emettenza viene registrata da appositi strumenti rendendo possibile la visualizzazione del volume inspirato.

due pressioni e alla costante di diffusione D e inversamente proporzionale allo spessore della parete.

$$D = \frac{sol}{\sqrt{PM}}$$

La costante D è per un gas direttamente proporzionale alla sua solubilità e inversamente proporzionale alla radice del suo peso molecolare.

LE LEGGI DEI GAS:

Le leggi dei gas ideali possono influire in maniera considerevole sul sistema della RESPIRAZIONE in particolare:

- PRIMA LEGGE DI CHARLES: a pressione costante il volume è proporzionale alla temperatura assoluta:

  $$V1 : V2 = T1 : T2$$

- SECONDA LEGGE DI CHARLES: a volume costante la pressione è direttamente proporzionale alla temperatura.

  $$P1 : P2 = T1 : T2$$

- LEGGE DI BOYLE: stabilisce la inversa proporzionalità tra pressione e volume di un gas a condizioni di temperatura costante:

  $$P1 * V1 = P2 * V2$$

- LEGGE DEI GAS IDEALI:

  $$PV = nRT.$$

- LEGGE DI AVOGADRO: stabilisce che volumi identici di gas diversi ai medesimi valori di temperatura e pressione contengono lo stesso numero di molecole, in condizioni standard una mole di gas occupa sempre 22,4 litri.
- LEGGE DI DALTON: il contributo di un gas alla pressione della miscela nella quale è contenuto è identico alla pressione che quel gas eserciterebbe da solo nelle medesime condizioni.
- LEGGE DI HENRY: stabilisce che la concentrazione di un gas in un liquido è proporzionale alla costante di solubilità di quel gas e alla sua concentrazione al di sopra della soluzione liquida:

  $$Ci = K * Pi$$

- LEGGE DI GRAHAM: la velocità di diffusione di un gas è inversamente proporzionale alla radice quadrata della sua densità.

LIMITAZIONI AI FENOMENI DI DIFFUSIONE E DI PERFUSIONE:

Abbiamo sottolineato il fatto che un globulo rosso impiega circa 1 secondo per passare attraverso il capillare sanguifero; per quanto concerne la saturazione della soluzione sangue esposta all'ossigeno, situazione che si verifica appunto durante la respirazione, possiamo individuare idealmente tre situazioni:

1. ossigeno che risulta presente:
   1. a 40mmHg nel sangue venoso.
   2. a 100mmHg nel sangue arterioso.

   nei primi 0,25 secondi di percorso la pressione parziale dell'ossigeno nel sangue si satura con quella dell'alveolo: il legame dell'ossigeno con la EMOGLOBINA fa si che la pressione

di ossigeno nel sangue divenga identica a quella dell'alveolo.

2. monossido di carbonio: si combina AD UNA VELOCITÀ MOLTO ELEVATA CON LA EMOGLOBINA tanto che NON SI SVILUPPA, al contrario di quanto avviene per l'ossigeno, UNA PRESSIONE RETROGRADA che blocchi l'ingrasso di DEL GAS nel plasma.
3. protossido di azoto: non si combina con la EMOGLOBINA, di conseguenza IL PLASMA SI SATURA SUBITO di questo gas, e il flusso in ingresso viene praticamente IMMEDIATAMENTE BLOCCATO.

Il flusso di sangue nei capillari alveolari è estremamente regolato, in particolare:

- UN GLOBULO ROSSO ATTRAVERSA UN ALVEOLO IN 0,75s.
- in 0,25s, quindi un terzo del tempo di passaggio, IL PLASMA È SATURO DI OSSIGENO e quindi LO È L'EMOGLOBINA.

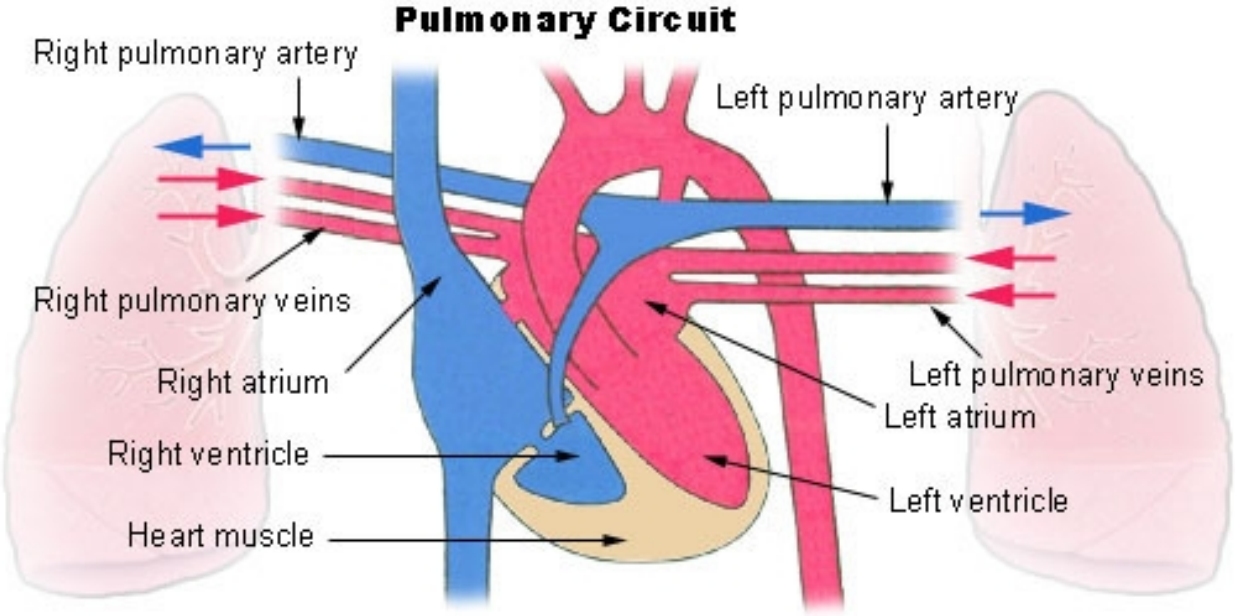
LA REAZIONE È QUINDI TEMPORALMENTE FINITA: perché l'ossigeno si leghi alle componenti dell'EME sono necessari 0,25 secondi; ricordiamo in ogni caso che:

- anche durante lo strenuo esercizio fisico, il passaggio del globulo nella struttura dell'alveolo è di 0,3s.
- Un globulo rosso, nel suo passaggio attraverso il circolo polmonare, entra in contatto con diverse strutture alveolari.

CIRCOLO POLMONARE

IL PICCOLO CIRCOLO:
come noto il piccolo circolo presenta una PRESSIONE MEDIA di 14mmHg contro i 93 del grande circolo, oltre a questa differenza pressoria, legata alla differente dimensione dei due circoli, ricordiamo il fatto che il circolo polmonare:

- presenta una minore resistenza legata alla CONTINUA ESPANSIONE RESPIRATORIA DEI VASI POLMONARI: ogni atto respiratorio i vasi polmonari vengono dilatati, incrementando il raggio del vaso, diminuisce la RESISTENZA[1].
- Tonaca muscolare liscia DI DIMENSIONI RIDOTTE, possiamo quindi dire che in questa sede.
  - È praticamente assente l'effetto Bayliss di risposta contrattile a stimoli di natura pressoria.
  - L'effetto di composti VASOATTIVI come FARMACI E ALTRO si presenta decisamente RIDOTTO.
  - Risulta tuttavia sensibile a fattori come L'IPOSSIA.
  - Fattori dilatatori locali agiscono maniera minima, ricordiamo la presenza di fattore VASOATTIVO LOCALE proprio di questa sede.
- Assenza di tono simpatico vasomotore.
- È inoltre presente una scarsa pressione extravasale vista la presenza di un tessuto aerato come quello polmonare.



VASOCOSTRIZIONE IPOSSICA:
Il più potente FATTORE COSTRITTIVO rispetto alla attività dei vasi polmonare è l'IPOSSIA, non la ipossiemia:

1 Come visto per il riflesso da ostruzione polmonare, nel caso di una inspirazione forzata, la frequenza cardiaca e il flusso polmonare diminuiscono.

- i recettori per l'IPOSSIA sono presenti direttamente a livello dell'endotelio POLMONARE.
- la azione diretta dell'endotelio è SECERNERE ENDOTELINA che porta a IMMEDIATA VASOCOSTRIZIONE.

È importante sottolineare il fatto che il circolo polmonare è l'unico CHE SI COMPORTA RISPETTO ALLA IPOSSIA IN SENSO COSTRITTIVO.
ALTRI FATTORI ad azione COSTRITTIVA rispetto al circolo polmonare sono in particolare:

- ipossiemia.
- Ipercapnia.
- Ipoglicemia.
- Acidosi: ad un ABBASSAMENTO DEL pH consegue UNA RISPOSTA CELLULARE che implica L'ATTIVAZIONE DI SISTEMI AD ANTIPORTO:
  - vengono espulsi PROTONI DALLA CELLULA.
  - Vengono importati IONI CALCIO di modo da INCREMENTARE LA CONTRATTILITÀ DELLE CELLULE MUSCOLARI ARTERIOLARI.

ma nessuno di questi fattori è paragonabile, a livello di attività contrattile, alla IPOSSIA: tale fenomeno si instaura generalmente per pressioni parziali di 70mmHg; naturalmente la risposta varia da individuo a individuo e la contrazione IPOSSICA, soprattutto negli animali e nelle persone che si spostano dal livello del mare alla vetta di una montagna, RISULTA VARIABILE.
Possiamo parlare DI SUSCETTIBILITÀ INDIVIDUALE che può portare a casi estremamente diversi tanto che POSSIAMO AVERE:

- COSTRIZIONE MINIMA: il corpo non da risposta e si può arrivare, in casi estremi naturalmente, a IPOSSIEMIA.
- COSTRIZIONE ELEVATA: l'incremento di pressione dato dalla vasocostrizione delle strutture del circolo polmonare, può portare ad un incremento della resistenza del piccolo circolo che so può tradurre in un problema legato alla DILATAZIONE RETROGRADA DEL CUORE DESTRO, a lungo termine la dilatazione diviene IPERTROFIA che si traduce in cor pulmonare o cuore polmonare[2].

L'AZIONE DEL CALCIO[3] presenta a questo proposito un ruolo fondamentale: è importante sottolineare il fatto che la vasocostrizione IPOSSICA avviene anche nel polmone isolato ED È NATURALMENTE CALCIO DIPENDENTE.

FATTORI MECCANICI DI REGOLAZIONE:

si tratta di fattori di natura MECCANICA che POSSONO MODULARE LA RISPOSTA VASOCOSTRITTIVA, in particolare possiamo dire che:

- se vengono distesi i vasi dall'esterno, la risposta costrittiva diminuisce.
- se vengono invece distesi i vasi dall'interno, la risposta costrittiva aumenta.

SPERIMENTALMENTE è possibile indurre tali reazioni, MA SE L'EFFETTO AVVIENE SU UN POLMONE ISOLATO, significa che ci sono dei FATTORI AUTONOMI DI REGOLAZIONE, POSSIAMO IN CASO PROVARE TUTTO QUESTO:

- SIMULAZIONE DI UN PROCESSO EMBOLICO DILATANTE con effetto OCCLUSIVO PARZIALE: si utilizza un palloncino che, una volta inserito nella arteria polmonare,

2 Le funivie sono estremamente pericolose a riguardo, la ascesa è rapida e non si assiste a fattori di ADATTAMENTO e si possono creare spesso problemi molto seri.

3 Un farmaco ad azione CALCIO BLOCCANTE utilizzato in questa sede è il DERAPAMIL.

consente centralmente un flusso di sangue; assisto quindi in risposta a tale stimolazione a:
  - incremento della FREQUENZA CARDIACA da 97 a 120.
  - i parametri di pressione RIMANGONO NORMALI.
  - VIENE PRODOTTA ENDOTELINA che:
    - VASOCOSTRINGE.
    - INCREMENTA LA PRESSIONE SANGUIFERA.

  normalmente la risposta di produzione della endotelina è legata alla IPOSSIA, ma PUÒ ESSERE PRODOTTA ENDOTELINA ANCHE IN CASO DI DILATAZIONE DALL'INTERNO DELLA ARTERIA POLMONARE; Tale vasocostrizione è ESTREMAMENTE UTILE: nel caso in cui l'embolo penetri nella arteria polmonare è possibile, TRAMITE TALE CONTRAZIONE spingere L'EMBOLO STESSO VERSO VALLE di modo che questo vada ad occludere, per esempio, LA IRRORAZIONE DI UN SINGOLO LOBO e non di un intero polmone.
- sostanze endogene attive possono influire direttamente sulla circolazione polmonare:
  - ISTAMINA: prodotta in seguito a fenomeni allergici.
  - PROSTAGLANDINE: ad effetto diverso a seconda della categoria.
  - TROMBOSSANO: prodotto dalla cicloossigenasi a partire da ACIDO ARACHIDONICO, presenta effetto vasocostrittivo.
- IL FREDDO VASOCONTRAE I VASI POLMONARI, in particolare il polmone ha una grande superficie di rapporto con l'AMBIENTE ESTERNO tramite la quale si affaccia all'aria fredda che soprattutto d'inverno porta a vasocostrizione. Ricordiamo a tal proposito alcuni aspetti particolari:
  - gli alveoli essendo in rapporto con l'ambiente esterno, entrano in contatto con diversi BATTERI: l'aria fredda invernale porta a vasocostrizione delle strutture vascolari del polmone e quindi ad UNA DIMINUZIONE DELLA RISPOSTA IMMUNITARIA che, come noto, è strettamente veicolata al sangue. In particolare ricordiamo le infezioni da BACILLO DI COCK che provocano TUBERCOLOSI:
    - il polmone viene infettato.
    - Il batterio entra in contatto con le difese immunitarie.
    - Si porta nella parte più alta del polmone dove NON C'È IRRORAZIONE e si conserva invadendo il parenchima polmonare.
  - IN MONTAGNA IL RAFFREDDAMENTO DELL'ARIA RIDUCE LA VASOCOSTRIZIONE IPOSSICA: i due effetti NON SI SOMMANO E L'EFFETTO È QUINDI BENEFICO, la risposta vasocostrittiva ipossica ad alta quota viene ridotta.

LA COMPLIANZA POLMONARE E I VASI SANGUIFERI:
come sappiamo il tessuto polmonare è estremamente compliante e tale complianza influisce in modo molto significativo sulla pressione esercitata dal tessuto sui vasi polmonari; in particolare distinguiamo:

- VASI ALVEOLARI si tratta dei capillari alveolari, delle piccole arteriole a monte degli stessi e delle piccole venule a valle; il loro calibro è influenzato sostanzialmente da due fattori:
  - PRESSIONE ALVEOLARE.
  - PRESSIONE DEL VASO SANGUIFERO.

- VASI EXTRAALVEOLARI sono tutti i vasi che non sono alveolari e che si sviluppano dall'ilo e verso l'ilo polmonare, questi vasi sono soggetti fondamentalmente alle sollecitazioni relative alla PRESSIONE DI ESPANSIONE POLMONARE.

CASO PATOLOGICO:
In un polmone SETTORIALMENTE malato LA VASOCOSTRIZIONE IPOSSICA ha la funzione di DIROTTARE IL SANGUE LONTANO DA ZONE MALATE DOVE IL POLMONE NON FUNZIONA per dirottarle nelle AREE DOVE LA VENTILAZIONE È MIGLIORE.
CASO FISIOLOGICO:
Ad alte quote abbiamo ovviamente una VASOCOSTRIZIONE GENERALIZZATA: LA PRESSIONE MEDIA NELLA ARTERIA POLMONARE passa da 14 a 28mmHg, IL RISULTATO POSITIVO DI QUESTO DECISO INCREMENTO È CHE IL POLMONE PERDE LA SUA TRIPARTIZIONE DIFFUSIVA E ANCHE GLI APICI VENGONO PERFUSI, quindi:

- in situazione normale utilizziamo, per spazio morto fisiologico che comprende i 2/3 superiori DEL POLMONE.
- in situazione di vasocostrizione polmonare DIFFUSA LA PERFUSIONE SALE AL 100%.

la macchina umana viene SFRUTTATA AL 100% SOLO IN CASO DI NECESSITÀ, questo si traduce però in una DIMINUITA DURATA DELLA VITA, come avviene per persone che vivono in alta montagna tutta la vita, in quanto VIENE SFRUTTATO AL MASSIMO L'ORGANISMO e questo, ovviamente, si USURA.
VASOCOSTRIZIONE IPOSSICA FETALE:
LA VASOCOSTRIZIONE IPOSSICA è un fenomeno tipicamente FETALE, il feto è ossigenato, come noto, dal CIRCOLO OMBELICALE che comunica con il CIRCOLO RESPIRATORIO DELLA MADRE tramite i VILLI CORIALI; IL PARENCHIMA POLMONARE, quindi, NON È VENTILANTE e si contrae, il sangue in questi casi non vi fluisce se non per il minimo necessario.
Con il primo vagito:

- il POLMONE SUBISCE UNA DILATAZIONE IMPROVVISA e viene ad essere espanto improvvisamente e subitamente.
- Tra le pleure assistiamo alla formazione di una ATTRAZIONE dovuta alla presenza di un FILM DI LIQUIDO che, oltre a contribuire ai sistemi di dilatazione, favorisce anche lo scorrimento delle due superfici una sull'altra.

<u>IL PRINCIPIO DI FICK:</u>
Adolf Fick fu il primo a intuire, nel 1865, come si potesse misurare in modo ESATTO la gittata cardiaca: egli riuscì in tale impresa ragionando in questo modo:

- se non c'è edema polmonare, allora i due ventricoli devono POMPARE la medesima quantità di sangue nei due circoli polmonare e sistemico.
- posso quindi conoscere il valore della GITTATA DEL VENTRICOLO SINISTRO misurando quella del VENTRICOLO DESTRO.

OGNI MINUTO un uomo necessita per svolgere le sue funzioni di una certa quantità di ossigeno:

- SANGUE ARTERIOSO presenta 180ml/L di ossigeno.
- SANGUE VENOSO presenta 140ml/L di ossigeno.

in un SOGGETTO A RISPOSO QUINDI un individuo consuma 40 ml DI OSSIGENO PER LITRO; i tessuti del soggetto per i processi ossidativi provocano questa desaturazione del 25%;
ma se il sangue da VENOSO deve tornare ARTERIOSO, deve RECUPERARE L'OSSIGENO

PERSO: per ogni litro di sangue quindi, passando nel polmone, IL PICCOLO CIRCOLO ASSORBE 40ml di OSSIGENO. Ma:

- SE IL CONSUMO TOTALE DI OSSIGENO È 240ml.
- AL MINUTO 6 LITRI DEVONO PASSARE PER IL CIRCOLO POLMONARE.

6L * 40ml = da 240 ml complessivi di ossigeno.
essendo le gittate ventricolari identiche, anche il ventricolo di DESTRA deve INVIARE AL GRANDE CIRCOLO 6 LITRI AL MINUTO circa.

LA PERFUSIONE POLMONARE:

Come sottolineato in altre occasioni, IL FATTORE ρgh ha una importanza notevole a livello del circolo polmonare, in particolare ricordiamo che immettendo Xeno 33, gas radioattivo a gamma emittenza tramite un catetere di Schwann Ganz nella arteria polmonare, è possibile visualizzare il diverso flusso sanguifero a livello delle strutture vascolari polmonari:

- le zone alte del polmone, a causa del fattore ρgh non sono irrorate.
- la base del polmone presenta un FLUSSO MINORE rispetto alle altre parti del polmone per effetto dello schiacciamento del POLMONE STESSO che risulta COMPRESSO DAL SUO PESO RISPETTO AL DIAFRAMMA.

Tale fattore viene ad essere attivo e presente unicamente in POSIZIONE ORTOSTATICA nel momento in cui LA FORZA DI GRAVITÀ ABBIA UN EFFETTO SIGNIFICATIVO.
Ricordiamo che l'ILO POLMONARE si colloca a metà del polmone e che il sangue in arrivo, come precedentemente descritto, presenta nei vasi una pressione variabile tanto che si distinguono 4 zone complessivamente nel polmone:

1. area apicale che presenta una pressione sanguifera di 4mmHg.
2. area ilare che presenta una pressione sanguifera di 14mmHg.
3. area media che presenta una pressione sanguifera più elevata, di 24mmHg.
4. area di 3,5cm di base che presenta una pressione più bassa per i fattori compressivi sopra descritti.

Tutte presentano un rapporto VENTILAZIONE/PERFUSIONE DIVERSA.

BILANCIO DELL'ACQUA NEL POLMONE:

come noto la pressione dei capillari del circolo polmonare deve essere stabile onde impedire fenomeni di natura EDEMICA molto pericolosi, per garantire che fenomeni di questo tipo non si verifichino, sono presenti a livello polmonare numerosi VASI LINFATICI: i vasi linfatici del POLMONE sono estremamente rapidi e abili nella attività di drenaggio tanto che un edema polmonare è quasi sempre associato e successivo al BLOCCO DEL DRENAGGIO LINFATICO.
Un caso particolare è dato dall'EDEMA DA INTOSSICAZIONE che segue ad una ALTERAZIONE ESOGENA DELLA BARRIERA ENDOTELIALE VASALE.
NEI PAZIENTI ALLETTATI possono verificarsi dei fenomeni legati alla particolare posizione assunta dagli stessi durante la permanenza forzata nel letto, in particolare:

- drenaggio dall'arto inferiore peggiorato.
- stasi VENOSA.
- incremento della attività COAGULATIVA.
- possibili ischemie ed embolie.

nel caso in cui l'embolo si porti a livello della arteria polmonare e si blocchi a livello della biforcazione della stessa, si assiste a MORTE IMMEDIATA DEL PAZIENTE per arresto della

attività del cuore.
Altro quadro patologico tipico è L'ENFISEMA: si tratta di una patologia che genera rottura degli ALVEOLI, questo ovviamente PORTA AD UNA SERIE DI PROBLEMI DI DECREMENTO DELLE SUPERFICI DI RAPPORTO ARIA/SANGUE molto pericolose.
RICORDIAMO il fatto che l'endotelio del sistema dei vasi polmonari produce numerosi enzimi attivanti rispetto, per esempio, a fattori di natura VASOATTIVA come l'ACE ma anche molti altri.
ATTIVITÀ POLMONARE:

- DURANTE IL RIPOSO in una situazione di non attività fisica.
  - LA CIRCOLAZIONE POLMONARE essendo in serie, RICEVE TUTTO IL SANGUE CHE ARRIVA AL CUORE; il polmone è l'unico organo che accetta tutta la gittata cardiaca e anche per questo è sufficiente qui una pressione di 14mmHg per garantire la perfusione.
  - PER LA PRESENZA DI UNA SIGNIFICATIVA FORZA GRAVITAZIONALE, come accennato in precedenza, il flusso si distribuisce al polmone IN MODO DIVERSO.

  LE ZONE APICALI sono le RISERVE DELLA STRUTTURA POLMONARE: si tratta di un sistema di sicurezza.
- DURANTE L'ATTIVITÀ FISICA incrementa la GITTATA CARDIACA e LA PRESSIONE DEL CIRCOLO POLMONARE fino a GARANTIRE LA PERFUSIONE DELLE ZONE APICALI.

LE PRESSIONI POLMONARI:
LA PRESSIONE TRANSPOLMONARE si tratta della somma algebrica di:

- pressione negativa extrapleurica.
- pressione positiva alveolare.

alla totale capacità polmonare, massima inspirazione, ho 30mmHg di pressione transpolmonare.
Per quanto concerne le due fasi inspiratoria ed espiratoria, possiamo dire che:

1. LA FASE INSPIRATORIA È ATTIVA in particolare data dai muscoli espiratori.
2. LA FASE ESPIRATORIA È PASSIVA in particolare legata al ritorno elastico del polmone.

con il PARLARE si esercitano delle variazioni del collasso passivo, quando noi espiriamo per cantare o parlare, esercitiamo un CONTROLLO DEL RITORNO ELASTICO DEL POLMONE che avviene ad opera dei muscoli INTERCOSATALI INTERMEDI E INTERNI: tali muscoli hanno un controllo nervoso FINISSIMO essenziale a garantire il controllo della emissione dei suoni.
il controllo SILLABA PER SILLABA della uscita dell'aria è dato da:

- STRUTTURE MUSCOLARI ASSOCIATE A:
  - labbra.
  - lingua.
  - faringe.
  - Laringe soprattutto, essenziale per il controllo della FONAZIONE.
  - espiratori.
- RIMA DELLA GLOTTIDE.

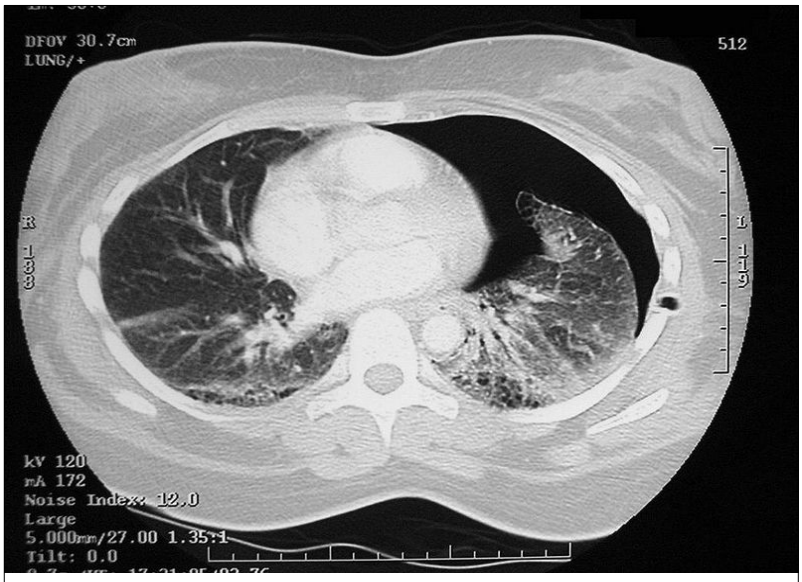
LA LARINGE è un ORGANO FONDAMENTALE per il processo di FONAZIONE sia dal punto di vista MUSCOLARE sia dal punto di vista DELLE CORDE VOCALI.
LA MECCANICA RESPIRATORIA è un GIOCO DI PRESSIONI tra il POLMONE che tende a

collassare e LA PARETE che tende invece a portarsi verso l'esterno; le due parti tendono a scollarsi tra loro, ma non possono farlo e restano quindi IN CONTATTO e in POSIZIONE:

- LA PRESSIONE NEGATIVA DELLE PLEURE è di -25mmHg.
- LA PRESSIONE POSITIVA DEGLI ALVEOLI è di 5mmHg.

la pressione TRANSPOLMONARE, cioè tra i due estremi, è di 30mmHg quindi.
LA MISURAZIONE NELL'UOMO:
l'esofago come noto si colloca nella gabbia toracica ed entra in contatto con numerose strutture MEDIASTINICHE: in particolare posso far ingerire un PICCOLO PALLONCINO dall'ESOFAGO, tale palloncino sarà per la sua particolare posizione SENSIBILE ALLE VARIAZIONI DELLA PRESSIONE PLEURICA.
durante L'ESPIRAZIONE la pressione TRANSPOLMONARE VIENE A RIDURSI DA 30 a 15 mmHg, se l'espirazione è forzata, si può arrivare ad avere una differenza pressoria di 4mmHg.
PNEUMOTORACE:
IL RITORNO ELASTICO viene annullato unicamente in caso di ESPIRAZIONE FORZATA, ma anche in un caso come questo, permane un residuo, tale residuo può essere eliminato se viene RAGGIUNTO IL LIVELLO DI COLLASSO che si verifica IN CASO DI PNEUMOTORACE: si tratta di una situazione patologica per cui

- aria entra nel cavo pleurico.
- il polmone segue la sua tendenza ELASTICA AL COLLASSO e collassa totalmente.
- la gabbia toracica SI ESPANDE IMMEDIATAMENTE in quanto perde il vincolo polmonare.



CT scan di uno pneumotorace.

DURANTE L'ESERCIZIO FISICO:
durante l'esercizio fisico si osserva NEI VASI POLMONARI, per l'assenza del TONO SIMPATICO che porta alla assenza della RESISTENZA DI CONSEGUENZA, UN INCREMENTO PRESSORIO DIRETTAMENTE PROPORZIONALE ALL'INCREMENTO DI FLUSSO, in particolare per il caso particolare del circolo polmonare possiamo dire che:

P = Q°

L'INDICE CARDIACO coincide è dato EMODINAMICO dato dal RAPPORTO TRA LA GITTATA CARDIACA e la SUPERFICIE CORPOREA.

Possiamo valutare la qualità della risposta dell'individuo all'esercizio fisico inserendo in un grafico:

- sulle ascisse la pressione della arteria polmonare.
- Sulle ordinate la l'indice cardiaco.

La pressione nell'atrio sinistro durante la fase di DIASTOLE è praticamente zero, nell'atrio destro, al contrario, LA PRESSIONE È MAGGIORE circa 5mmHg, quindi la pressione nella ARTERIA POLMONARE è di 25mmHg meno 5 mmHg dell'atrio che da complessivamente un valore di 20mmHg.

ALCUNI CASI PARTICOLARI:

- IN ALTA MONTAGNA ABBIAMO una VASOCOSTRIZIONE IPOSSICA tale per cui si viene a creare UN FENOMENO DI RESISTENZA, tale resistenza:
  - avviene ovunque.
  - è COSTANTE.

  In ogni caso l'aumento di pressione permane costante rispetto all'indice cardiaco, di conseguenza sarà rappresentabile ancora una volta come una RETTA.
- NEGLI SPORTIVI abbiamo:
  - una incrementata CAPACITÀ VITALE che da quindi VASODILATAZIONE , tale dilatazione DECREMENTA RESISTENZA ma non tange in alcun modo i RAPPORTI TRA FLUSSO E PRESSIONE, di conseguenza LA RETTA RISULTERÀ SEMPLICEMENTE SPOSTATA VERSO IL BASSO.

durante l'attività fisica:

- la gittata cardiaca incrementa anche di 5 volte.
- il consumo di ossigeno incrementa anche fino a 14 volte.

Durante l'esercizio fisico ricordiamo vengono attivati 4 fattori essenziali per l'incremento della resa:

- redistribuzione del flusso sanguifero nel polmone.
- Incrementa il reclutamento,
- incrementa la velocità delle cellule rosse nel plasma: man mano che aumenta la GITTATA CARDIACA, la VELOCITÀ DI TRANSITO INCREMENTA fino a che non si arriva ad un tempo di passaggio alveolare di 0,3s.
- dilatazione capillare.

VENTILAZIONE E PERFUSIONE:

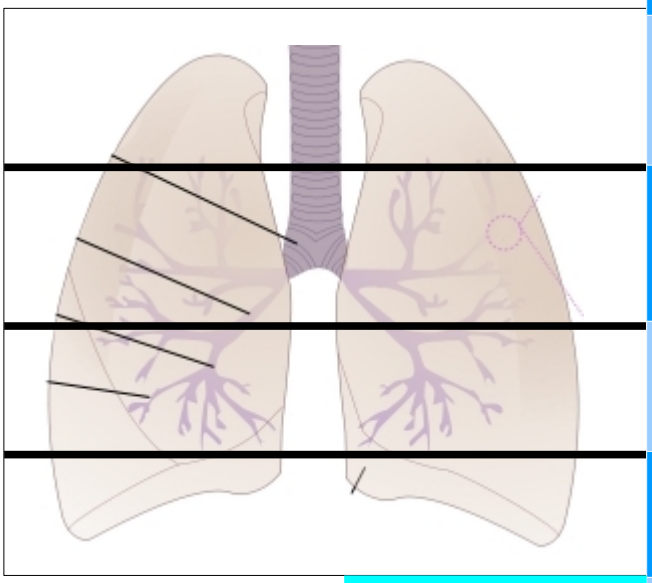
il rapporto ventilazione perfusione (o V/Q°) è fondamentale per quanto concerne la funzionalità polmonare e presenta delle caratteristiche particolari, ricordiamo in particolare che se il fattore gravitazionale è attivo, cioè in posizione ORTOSTATICA:

- abbiamo una BASSA o NULLA PERFUSIONE DEGLI APICI e una VENTILAZIONE RELATIVAMENTE BASSA.
- abbiamo una PERFUSIONE MAGGIORE NELLE BASI e una ELEVATA VENTILAZIONE.

IL RAPPORTO V/Q° si comporta in modo diverso:

- se procedendo verso gli apici la ventilazione diminuisce POCO, la PERFUSIONE DIMINUISCE MOLTO DI PIÙ, quindi IL RAPPORTO V/Q° aumenta fino a portarsi a 2.

- procedendo verso le BASI l'incremento di ventilazione è molto minore rispetto all'aumento di perfusione, quindi il rapporto V/Q° diminuisce fino a portarsi a 0,57.



	ventilazione	perfusione	rapporto
	L/min	L/min	/
	1,0	0,5	2,0
	1,5	1,5	1
	1,5	3,0	0,5
	1,0	1,0	NP
TOTALE =	5,0	6,0	0,8

questa differenza a livello di RAPPORTO ha delle importanti conseguenze a livello di PRESSIONE DI OSSIGENO:

- è vero che le basi sono molto ventilate, MA GRAN PARTE DELL'OSSIGENO VIENE ASPIRATO DALL'ENORME FLUSSO SANGUIFERO CHE ABBIAMO tanto che la pO2 negli alveoli delle BASI, non è 100, ma 89, quindi il sangue VENOSO CHE ARRIVA ASSORBE SUBITO L'OSSIGENO.
- Nelle aree superiori invece LA PRESSIONE DI OSSIGENO È MOLTO ELEVATA, di 132mmHg: qui l'OSSIGENO, vista la mancata perfusione, NON VIENE TOCCATO IN NESSUN MODO.

Le basi del polmone sono quindi UN PUNTO CRITICO: in caso di IPOSSIA sono le PRIME AREE A PERCEPIRE IL CALO DI PRESSIONE PARZIALE DI OSSIGENO; a 89mmHg la saturazione è comunque completa, ma nel momento in cui la pressione di ossigeno cali anche a 70-75mmHg, in tale area viene immediatamente risentita una IPOSSIEMIA.

I SISTEMI VASCOLARI ARTERIOSI DEL POLMONE sono immersi NEL TESSUTO AREATO che costituisce il polmone stesso tanto che lo SCAMBIO DEI GAS AVVIENE IN QUESTA SEDE ANCORA PRIMA CHE NELLA SEDE CAPILLARE; questo fattore ha due conseguenze fondamentali:

- il sangue SI OSSIGENA anche al di FUORI DELLA SEDE CAPILLARE.
- SE DIVENGONO IPOSSICI GLI ALVEOLI, È OVVIO CHE TALE IPOSSIA VENGA A RIPERCUOTERSI SULLE COMPONENTI ARTERIOLARI.

IL RAPPORTO PERFUSIONE DIFFUSIONE:

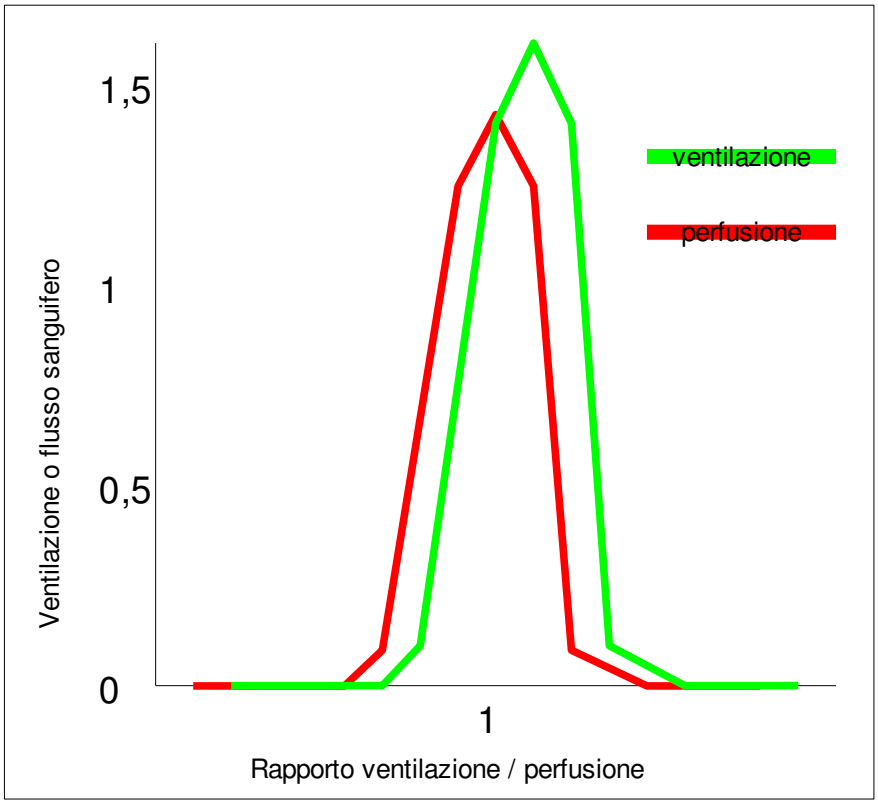
possiamo ipotizzare l'esistenza di due situazioni limite per quanto concerne il rapporto perfusione diffusione:

- UNA ZONA CHE VIENE PERFUSA, MA NON VENTILATA; tale area presenterà al suo interno una composizione di gas simile a quella del SANGUE VENOSO:
  - 40 mmHg pCO2.
  - 100 mmHg p02.

  una situazione del genere si verifica nel VENTRICOLO DESTRO che presenta un rapporto ventilazione perfusione uguale a 0.
- UNA ZONA VENTILATA MA NON PERFUSA presenterà, con il tempo, una COMPOSIZIONE IDENTICA A QUELLA DELL'ARIA ATMOSFERICA:
  - 150mmHg di pO2.
  - 0mmHg di pCO2.

  Una situazione del genere è tipica della trachea e presenta un rapporto ventilazione perfusione INFINITO.

NELLE AREE INTERMEDIE tra questi due estremi ABBIAMO TUTTE LE SITUAZIONI POSSIBILI.



PROCEDENDO DALLE BASI VERSO GLI APICI, IL RAPPORTO V/Q° VA AUMENTANDO come visto in precedenza tanto che POSSIAMO DIRE CHE:

- dalla base verso l'apice la ventilazione DIVIENE UN QUARTO.
- dalla base verso l'apice IL FLUSSO DIVIENE DI 15 VOLTE INFERIORE.

PER QUESTO IL RAPPORTO P/Q° va aumentando VERSO L'APICE.

L'EMOGLOBINA E IL TRASPORTO DEI GAS

come noto i gas si sciolgono nel plasma sulla base della LEGGE DI HENRY.

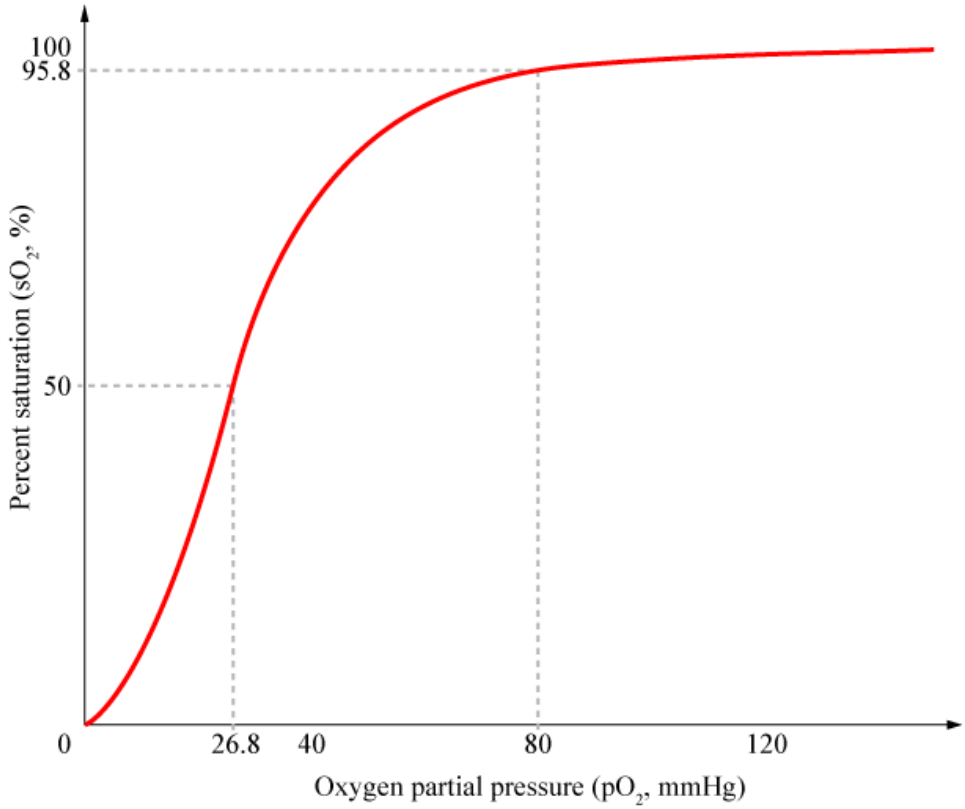
$$Ci = kPi$$

EMOGLOBINA è la proteina che si OCCUPA DEL TRASPORTO DELL'OSSIGENO NEL SANGUE; possiamo dire che:

- ogni molecola proteica contiene quattro molecole di EME ciascuna associata ad una delle quattro subunità della emoglobina.
- Un molecola di EME è capace di legare UNA SINGOLA MOLECOLA DI OSSIGENO.

Ogni molecola di EMOGLOBINA lega QUATTRO MOLECOLE DI OSSIGENO.
LA CURVA DI SATURAZIONE DELLA EMOGLOBINA:
è una curva sigmoide tale per cui:

- a livello del mare si ha una saturazione del 100%.
- a 4000m di altezza si una saturazione dell'80%.
- sull'everest la saturazione arriva al 42%.



FATTORI CHE INFLUENZANO L'ATTIVITÀ DELLA EMOGLOBINA:
i fattori che influiscono sulla qualità del trasporto della emoglobina sono numerosi, in particolare ricordiamo:

- 2,3DPG.
- Acidità dell'ambiente.
- Pressione parziale di pO2.

- Temperatura.

2,3 DPG:

ogni grammo di emoglobina lega 1,34 ml di ossigeno, ad alta quota l'IPOSSIA SCATENA UNA CONDIZIONE PARTICOLARE:

- ATTIVAZIONE DELLA GLICOLISI.
- INCREMENTO DELLA PRODUZIONE DI 2,3DPG.
- LA CONCENTRAZIONE DI 2,3DPG SALE e INIBISCE LA AFFINITÀ CON LE'MOGLOBINA.

Questo è dovuto al fatto che il sangue VENOSO che torna dalla PERIFERIA è ancora saturo, DIMINUENDO LA AFFINITÀ PER L'EMOGLOBINA quindi:

1. il legame alveolare resta il medesimo.
2. A livello TISSUTALE l'OSSIGENO VIENE RILASCIATO IN MANIERA PIÙ EFFICACE provvedendo alla saturazione delle necessità tissutali.

EFFETTO BOHR:

si tratta dell'effetto COMBINATO ACIDITÀ-ANIDRIDE CARBONICA tale per cui la curva si sposta verso destra e l'affinità per l'ossigeno DIMINUISCE. L'anidride carbonica origina nei TESSUTI per il metabolismo cellulare portando a livelli di pCO_2 di questo tipo:

- 52mmHg nei tessuti.
- 40mmHg nel sangue arterioso.

Visti i livelli di concentrazione L'ANIDRIDE CARBONICA SI PORTA ALL'ESTERNO DEL TESSUTO per la legge di FICH; giunta nel plasma questa:

1. essendo liposolubile risulta per il 10% associata al SANGUE DISCIOLTA, non associata al GLOBULO ROSSO.
2. Per buona parte diviene SUBSTRATO DELLA ANIDRASI CARBONICA DEL GLOBULO ROSSO che produce quindi:
    1. protone che si associa AL TAMPONE EMOGLOBINA saturando in particolare la ISTIDINA.
    2. Bicarbonato che:
        1. si associa ad uno ione potassio.
        2. arriva alla membrana dove viene espulso in un meccanismo detto scambio dei CLORURI o fenomeno di HAMBURGHER tramite il quale viene riversato nel SANGUE.
3. In piccola parte si ASSOCIA DIRETTAMENTE AL GLOBULO ROSSO IN FORMA DI CARBAMMATO.

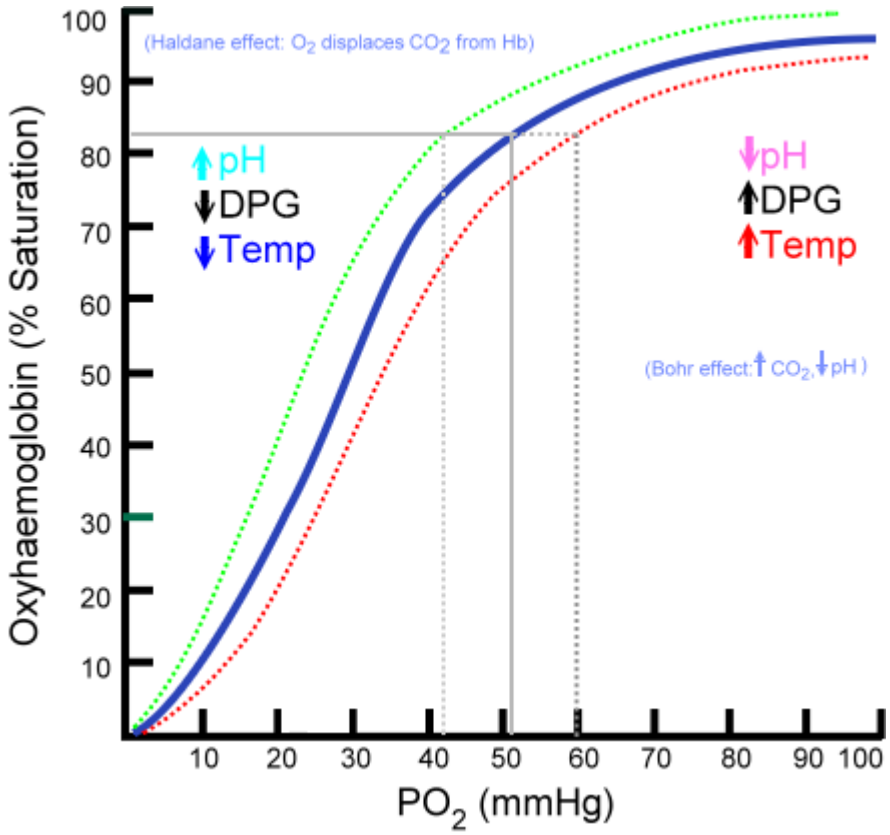
Le modificazioni ioniche cui va incontro l'emoglobina la rendono in presenza di protoni e anidride carbonica poco affine all'ossigeno che viene così rilasciato, al contrario in presenza di scarsa acidità e scarsa pCO_2 l'affinità per l'ossigeno sale; per questo motivo si parla di:

- EFFETTO ALDANE: in presenza di O_2 viene scaricata CO_2.
- EFFETTO BOHR: in presenza di CO_2 viene scaricato O_2.

si tratta di fatto di due fenomeni complementari tra loro, strettamente associati.

TEMPERATURA:

anche la temperatura influisce sulla attività della EMOGLOBINA: ad un incremento della temperatura segue un decremento della affinità della emoglobina per l'ossigeno.



RESPIRAZIONE ED EQUILIBRIO ACIDO BASE:

Il sistema di regolazione tampone polmonare è strettamente associato alla EQUAZIONE DI HANDERSON ASSELBACH:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{HCO3-}{0{,}03 * PCO2}$$

<u>ACIDOSI RESPIRATORIA o IPOVENTILAZIONE:</u>

per la equazione di Handerson Asselbach ad una ipoventilazione abbiamo una maggiore quantità di anidride carbonica e quindi di protoni, questo può essere causato da:

- INIBIZIONE DEI CENTRI RESPIRATORI:
  - data da abuso di oppiodi, anestetici, sedativi o anche alcolici molto forti; variazioni individuali sono molto pericolose a riguardo.
  - Ipercapnia.
  - lesioni del sistema nervoso centrale in particolare associate a fenomeni di COMMOZIONE CEREBRALE che portano a BLOCCO DEI CENTRI RESPIRATORI.
  - arresto cardiaco che va a danneggiare il CENTRO RESPIRATORIO.
- DISORDINI DEI MUSCOLI RESPIRATORI E DELLA CASSA TORACICA in particolare:
  - debolezza muscolare associata a patologie quali:
    - miastenia gravis.
    - poliomelite.

        - Sclerosi laterale amiotrofica.
        - paralisi familiare.
        - antibiotici particolari.
    - cifoscoliosi o morbo di Both detto tubercolosi ossea vertebrale.
    - obesità estrema come nel MORBO DI PICKWICK.
    - Gravidanza: viene a crearsi la medesima situazione dell'obesità.
- DISORDINI DEGLI SCAMBI GASSOSI:
    - patologici in particolare:
        - bronchite che ostruisce LE VIE AEREE.
        - enfisema che riduce il numero di alveoli incrementando il volume di quelli rimasti.
        - asma molto grave.
    - edema polmonare acuto.
    - Asfissia.

<u>ALCALOSI RESPIRATORIA o IPERVENTILAZIONE:</u>
tale quadro, molto pericoloso, può essere in particolare causato da:

- IPOSSIEMIA:
    - da malattie polmonari:
        - problemi dell'interstizio polmonare.
        - Ataletasia polmonare: si tratta di una zona del polmone priva di aria che non si espande.
        - embolia polmonare.
    - spostamenti ad alta quota in risposta a calo di pO2.
    - CHF: l'individuo è privo di aria, iperventilando viene abbassata la pCO2 polmonare.
    - problemi congeniti di comunicazione tra cuore destro e sinistro.
- iperventilazione da stress.
- problemi del SNC:
    - emorragia subaracnoidea.
    - disturbi del centro respiratorio.
- problemi ipermetabolici quali:
    - febbre.
    - ipertiroidismo.
- anemia.
- cirrosi: si tratta di una malattia epatica che comporta una minore produzione di ALBUMINE, si ha uno sconvolgimento dei rapporti pressori oncotici con conseguente rischio di EDEMA.
- ventilazione assistita: mentre normalmente si ha una ventilazione a pressione negativa, in caso di ventilazione artificiale, la respirazione avviene A PRESSIONE POSITIVA e il polmone si espande in maniera anomala.
- correzione di acidosi metabolica, può essere un effetto successivo alla terapia.
- iperventilazione da sforzo.

IPOSSIEMIA:
l'ipossiemia o fenomeni ad essa associati sintomatologicamente si possono verificare in seguito a diverse cause:

- ipossia AEROGENICA CHE PUÒ ESSERE DATA DA:
  - OSTRUZIONE DELLE VIE AEREE.
  - IPOSSIA.
  - EDEMA POLMONARE.
- ipossia ANEMICA: si tratta di anemia, ma anche di forme strane di EMOGLOBINA come nella anemia falciforme.
- ipossia STAGNANTE: da parziale ostruzione di un vaso, il sangue ristagna per la presenza di tale ostruzione portando ad un accumulo di sangue a monte; si parla in generale di DISORDINI CIRCOLATORI.
- ipossia ISTOTOSSICA in particolare legata a VELENI come i CIANURI ma anche di altra natura.
- ipossia da ECCESSO DI CONSUMO DI OSSIGENO: i tessuti consumano più ossigeno, anche troppo, in partiolare:
  - ipersincronismi epilettici dove i neuroni incrementano la loro attività.
  - ipertiroidismo: l'ormone tiroideo attiva METABOLISMO e non solo.
- ipossia ISCHEMICA: una ostruzione occlude una arteria polmonare con conseguente blocco della ossigenazione del sangue.
- Raggio di KROGH: si tratta di un problema che si verifica nel momento in cui la distanza tra il vaso sanguifero e la cellula, a causa di un edema, superi i 50micron, in tal caso il flusso di ossigeno alla cellula dimezza.

Giordano Perin; fisiologia I: fisiologia dell'apparato cardiocircolatorio; il controllo della respirazione

IL CONTROLLO DELLA RESPIRAZIONE:

Come accennato in precedenza il torace presenta tre diametri espandibili:

1. longitudinale la cui espansione è affidata al DIAFRAMMA.
2. antero posteriore
3. trasverso.

   La cui espansione è affidata invece ai muscoli INTERCOSTALI.

<u>IL DIAFRAMMA:</u>

abbassandosi incrementa il diametro LONGITUDINALE DELLA GABBIA TORACICA, questo muscolo:

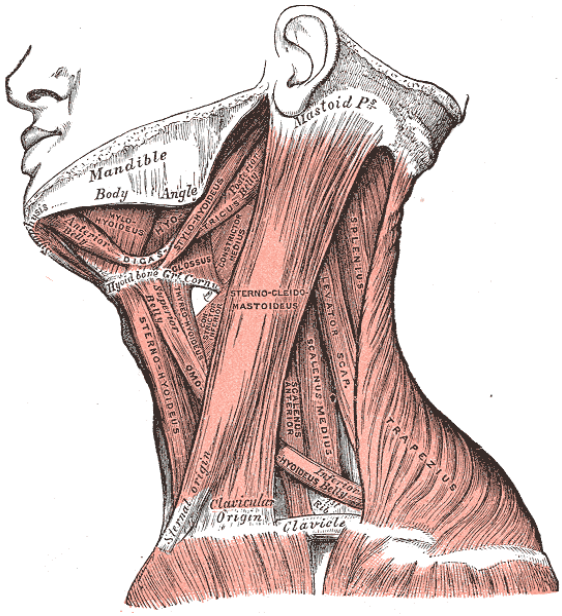
- è controllato dal NERVO FRENICO che origina, come noto, dal plesso cervicale, i mielomeri di origine sono quindi da C3 a C5[1].
- Presenta una capacità di espansione della GABBIA TORACICA MOLTO CONSISTENTE, si tratta sicuramente del muscolo più coinvolto nei meccanismi di respirazione:
  - amplia di 250cc la gabbia toracica durante la respirazione normale ABBASSANDOSI DI 1cm.
  - Durante la inspirazione FORZATA può abbassarsi fino a 10cm.
- L'abbassamento del diaframma inoltre provoca:
  - decremento della pressione TORACICA dove il VOLUME SI AMPLIA.
  - Un incremento della pressione ADDOMINALE dove il VOLUME SI RIDUCE.

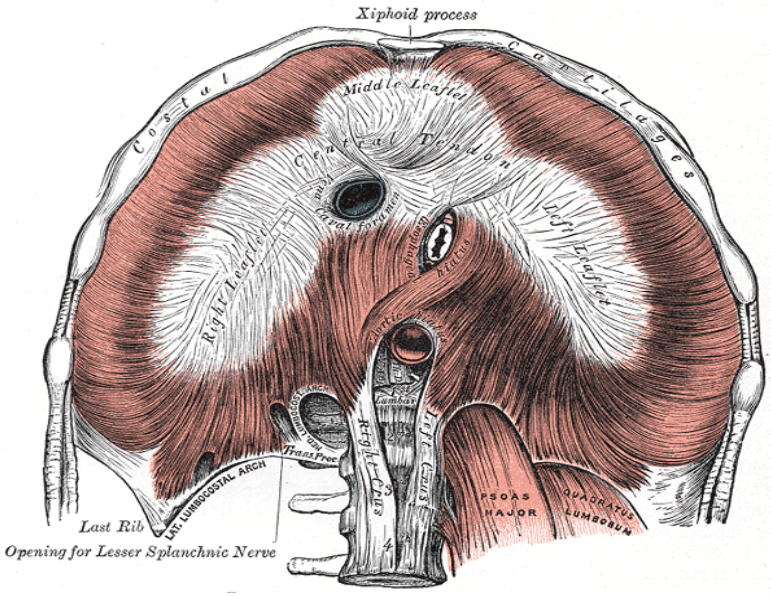
<u>I MUSCOLI INTERCOSTALI:</u>

I muscoli intercostali associati alle coste sono in grado di generare un MOVIMENTO A MANICO DI SECCHIO delle coste stesse, tale MOVIMENTO è possibile PER LA PRESENZA DI UNA DOPPIA ARTICOLAZIONE TRA LE COSTE E VERTEBRE:

1. con il corpo della vertebra.
2. con il processo trasverso della vertebra.

Complessivamente tale sistema muscolare presenta una capacità di ampliamento della gabbia toracica di 100cc.





MUSCOLI INSPIRATORI ACCESSORI:
si tratta di numerosi muscoli con capacità coadiuvante la respirazione, in particolare ricordiamo:

- muscoli SCALENI che elevano le prime due coste.
- Muscoli STERNOCLEIDOMASTOIDEI che elevano invece lo sterno e la clavicola.

Con il termine RESPIRAZIONE FORZATA si intende il caso in cui il paziente cominci a ventilare la capacità vitale: in questo caso la espirazione viene affidata all'INCREMENTO DELLA PRESSIONE INTRAADDOMINALE CHE PORTA AD UN MAGGIORE SOLLEVAMENTO DEL DIAFRAMMA.
A proposito della funzione diaframmatica ricordiamo che:

- NELLE DONNE Prevale un respiro di tipo costale: questo è utile nella gravidanza in particolare nella parte terminale, gli ultimi tre mesi, in quanto il diaframma, vista la pressione intraaddominale aumentata, avrebbe problemi a scendere.
- NEL MASCHIO la respirazione è invece di tipo DIAFRAMMATICO.

ESPIRAZIONE CONTROLLATA:
nell'atto del PARLARE O del CANTARE, atti di espirazione CONTROLLATA, subentra un controllo da parte dei muscoli INTERCOSTALI INTERNI: essi aiutano la espirazione attiva e la GESTIONE DELL'ARIA ESPIRATA. Questi muscoli:

- sono importantissimi per la GESTIONE DELLA ESPIRAZIONE.
- Sono INNERVATI IN MODO FINISSIMO a livello di area motrice primaria presentano un'area equivalente a quella della mano e delle dita.

IL CONTROLLO DELLE PRESSIONI RESPIRATORIE:
il meccanismo della respirazione è un gioco di pressioni che vengono di fatto controllate dalla particolare struttura del polmone e dalla particolare disposizione dei visceri toraco addominali.
LA COMPLIANZA DEL POLMONE:
li polmone è, come sottolineato in precedenza, compliante per la particolare disposizione delle fibre che lo compongono:

- è un tessuto estremamente areato.
- È costituito di un numero molto elevato di ALVEOLI.
- Ogni alveolo ha una INTRINSECA TENDENZA AL COLLASSO per due ragioni:
  - sono tenuti in tensione dall'ancoraggio con al parete addominale.
  - Le loro pareti sono TAPPEZZATE DI VAPORE ACQUEO: il vapore acqueo della pareti dell'alveolo tendono a tirare le pareti una verso l'altra onde condensare.

LA PRESSIONE TRANSPOLMONARE:
si tratta della pressione negativa che viene a crearsi tra il polmone e le strutture pleuriche e circostanti, in particolare:

- al termine di un atto respiratorio: negli alveoli sono ancora presenti il cosiddetto volume di riserva espiratorio e il volume residuo, nel complesso la capacità funzionale del polmone insomma, per un volume di circa 3L. Anche in questo caso, al MINIMO VOLUME raggiunto in seguito alla espirazione, IL POLMONE PRESENTA AL SUO INTORNO UNA PRESSIONE NEGATIVA di -5mmHg. si tratta della VIS A FRONTE: si tratta della terza forza dopo la VIS A LATERE e la VIS A TERGO che favorisce l'afflusso di sangue alle strutture polmonari.

- Inizia la inspirazione: la TENSIONE SUPERFICIALE che viene a generarsi a livello della aderenza tra la il POLMONE e le PLEURE porta ALLA ESPANSIONE DEL POLMONE.
- Termine della inspirazione: LA TENSIONE SUPERFICIALE INCREMENTA MOLTISSIMO LA PRESSIONE NEGATIVA tra PARETE E POLMONE incrementa fino al termine dell'atto inspiratorio.

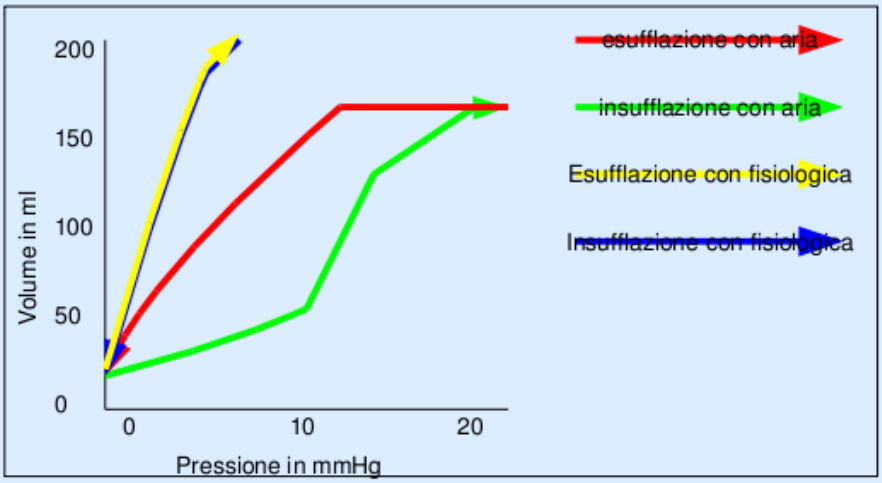
È possibile sperimentare a livello pratico quale sia l'influenza della forza collassante della attrazione tra le molecole di acqua che si collocano tra le pareti dell'alveolo:

- In una situazione normale:
- prelevo una parte di polmone.
- lo inserisco in un contenitore.
- creo il vuoto e rilascio di modo da simulare il sistema si pressioni respiratorie.

In una situazione di questo tipo noto che la curva si espansione è decisamente superiore alla curva di deflessione; questo è dovuto al fatto che anche il lobo polmonare prelevato PRESENTA ANCORA ARIA AL SUO INTERNO: si tratta del VOLUME DI COLLASSO che permane intrappolato nel polmone a seguito del collasso del polmone stesso che è quindi ancora soggetto a forze collassanti non elastiche.
Per valutare quanto queste forze non elastiche influiscano a livello della funzione polmone posso:

- Far collassare il polmone.
- Riempire il polmone di acqua.

Riducendo quindi le forze di tensione a livello degli alveoli, il vapore acqueo che si colloca nelle pareti e stimola l'alveolo al collasso, nell'alveolo viene saturato per la presenza dell'acqua instilllata dall'esterno. MISURANDO A QUESTO PUNTO IL LIVELLO DI ESPANSIONE E DEFLESSIONE LE DUE CURVE VENGONO AD ESSERE COINCIDENTI.



A livello anatomopatologico tramite test sullo stato di riempimento polmonare è possibile determinare se un bambino sia morto per ABORTO o per INFANTICIDIO:

- Il polmone dell'infante appena nato COLLASSA e intrappola con il suo collasso il volume di collasso appunto.
- Il polmone del bambino prima della nascita È GIÀ COLLASSATO di conseguenza non presenta aria al suo interno.

A livello di medicina forense semplicemente si preleva un campione del polmone e si valuta se questo galleggia o meno, nel primo caso si tratterà di infanticidio, nel secondo caso di aborto.

LA PERDITA DI COMPLIANZA:

per far espandere il polmone in caso di cali della COMPLIANZA è necessario GENERARE DELLE FORZE DI MAGGIORE INTENSITÀ capaci di INCREMENTARE IL VOLUME DI ARIA INSPIRATO. In particolare tale fattore, indispensabile per la realizzazione dell'atto

respiratorio, viene intaccato:

- DALL'INVECCHIAMENTO a causa del quale si verifica un FISIOLOGICO calo della complianza che di conseguenza va ad INTACCARE ANCHE IL POLMONE.
- INCREMENTO DELLA TENSIONE SUPERFICIALE: in caso di mancanza di SURFACTANTE, essenziale a garantire la complianza, gli alveoli di piccolo calibro a divenire INSTABILI e SCARICARE IN QUELLI PIÙ GRANDI.

IL SURFACTANTE E LA TENSIONE SUPERFICIALE:
nel momento in cui con la inspirazione sia necessario ampliare la DIMENSIONE del polmone RISULTA NECESSARIO VINCERE DUE FORZE:

1. L'INVECCHIAMENTO DEL POLMONE.
2. LE FORZE DI TENSIONE SUPERFICIALE.

A tale proposito l'azione del SURFACTANTE è fondamentale:
viene secreto tramite i corpi lamellari degli pneumociti di secondo ordine; si tratta di vescicole costituiste di un lipide detto DIPALMITOIL LECITINA o DIPALMITOIL FOSFATIDIL COLINA, dove:

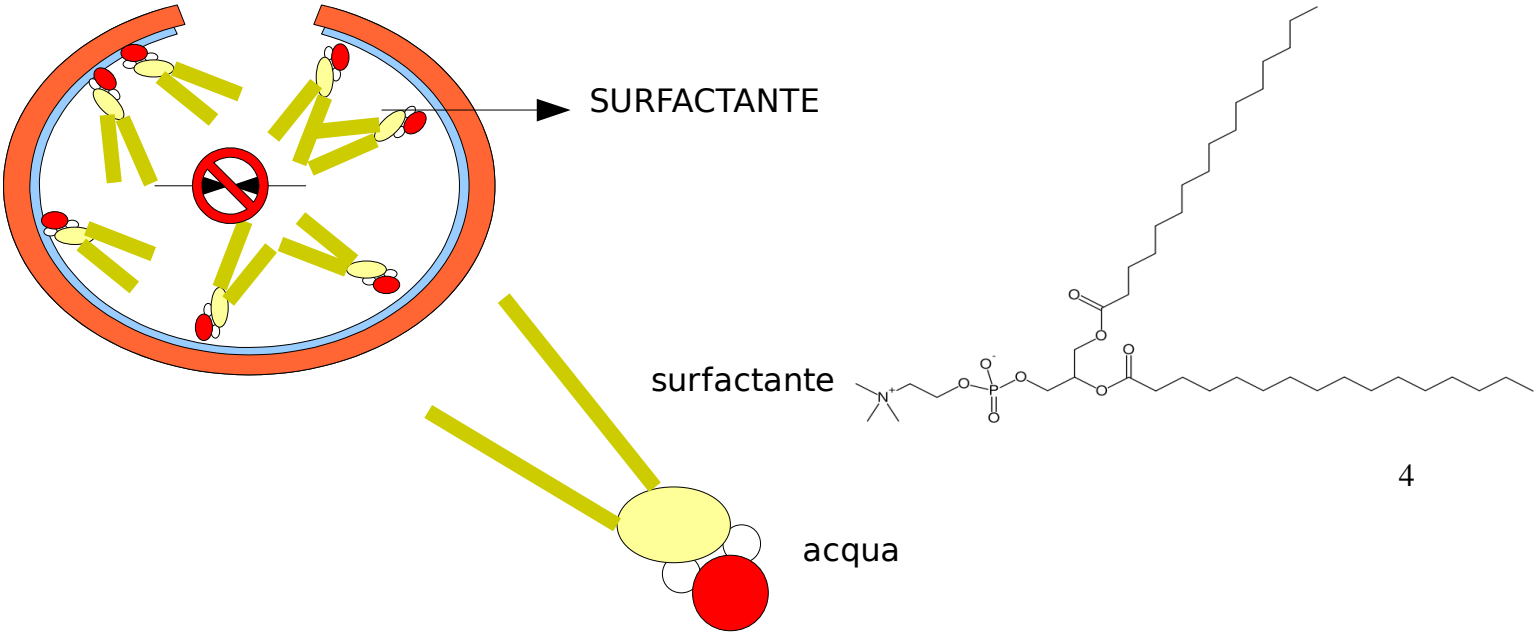
- dipalmitoil e fosfatidil: si tratta di un acido grasso tipicamente IDROFOBO.
- Colina : si tratta della TESTA IDROFILA DELLA MOLECOLA che è capace di GENERARE FENOMENI DIPOLARI DI INTERAZIONE CON L'ACQUA tali per cui VIENE AD ESSERE INIBITA LA TENSIONE AL COLLASSO DEL POLMONE.

In mancanza di tale composto la tensione che si viene a creare è estremamente forte tanto da poter generare il riversarsi di liquidi all'interno della struttura alveolare E QUINDI EDEMA.
In linea generale possiamo dire che IL SURFACTANTE:

- INCREMENTA LA COMPLIANZA: interponendosi tra le molecole di acqua e quindi DECREMENTA LA TENSIONE AL COLLASSO:
  - le teste idrofile si pongono in contatto con le molecole di acqua delle pareti dell'alveolo.
  - le code idrofobe si portano verso il centro dell'alveolo spezzando l'attrazione tra le molecole di acqua che tappezzano la parete.

  riduce la tendenza allo svuotamento degli alveoli piccoli in quelli grandi, fenomeno spontaneo dato dalla differenza di pressione.
- PREVIENE LA TRASUDAZIONE DI LIQUIDI e quindi l'edema polmonare.

Il surfactante regola inoltre il fattore della INTERDIPENDENZA, fattore essenziale per mantenere pervio il sistema alveolare.



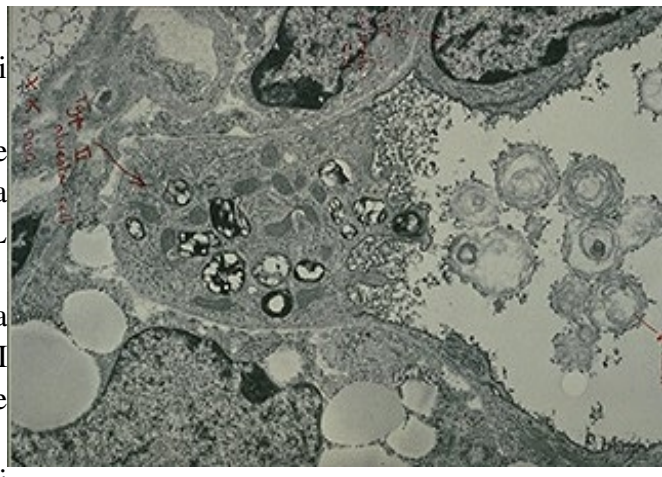
PNEUMOCITI DI SECONDO TIPO:
come noto gli penumociti di primo tipo si occupano di COSTITUIRE LA STRUTTURA L'ALVEOLO, quelli di secondo tipo si occupano invece di PRODURRE IL SURFACTANTE: il surfactante viene prodotto e secreto in forma di CORPI MAMILLARI, si tratta di complessi lipidici composti di DIPALMITOIL FOSTATIDIL COLINA come descritto in precedenza. A livello MECCANICO possiamo dire che con la SECREZIONE SI POSSONO FORMARE DUE TIPOLOGIE DI FILM:

- MONO STRATO: in particolare si forma negli alveoli di DIMENSIONI MAGGIORI che presentano una tendenza al collasso inferiore; in questa situazione il monostrato è SUFFICIENTE A CONTROLLARE IL PROBLEMA DEL COLLASSO ALVEOLARE.
- DOPPIO STRATO: in particolare si forma a livello agli alveoli PICCOLI dove la TENDENZA AL COLLASSO È MAGGIORE; IN QUESTO MODO LA DISTENSIONE È SUFFICIENTEMENTE ELEVATA DA GARANTIRE UNA RISPOSTA EFFICACE ALLA TENDENZA AL COLLASSO.

LA TENSIONE ESERCITATA DALL'ACQUA tenderebbe a FARE COLLASSARE L'ALVEOLO, le due code idrofobe tendono, interponendosi di fatto tra le pareti alveolari, a SPEZZARE IL COMPLESSO ATTRATTIVO TRA LE MOLECOLE DI ACQUA.
IL METABOLISMO DEL SURFACTANTE:
abbiamo visto che le componenti lipidiche del SURFACTANTE vengono prodotte e secrete da peneumociti di II tipo, tuttavia la dipalmitoil fosfatidil colina presenta un metabolismo più complesso:

1. SINTESI che avviene nello pneumocita stesso:
   1. sintesi del DIACIL GLICEROLO a partire dalla catena glicolitica, in particolare dal diidrossi acetone fostato.
   2. ATTIVAZIONE DELLA COLINA in CDP colina.
   3. Formazione della FOSFATIDIL COLINA.
   4. Associazione della stessa a due molecole di PALMITATO.

   Il lipide viene quindi ad essere addensato a formare CORPI LAMELLARI che vengono quindi portati a livello della MEMBRANA ed ESCRETI NEL LUME DELL'ALVEOLO.
2. DEGRADAZIONE: avviene tramite la FORMAZIONE DI PICCOLI AGGREGATI LIPIDICI che in particolare possono subire due destini distinti:
   1. o vengono reintegrati a livello degli pneumociti di secondo tipo.
   2. o vengono portati a livello dei MACROFAGI ALVEOLARI ed entrano in un ciclo litico.



LE CELLULE DI CLARA:
si tratta di cellule COINVOLTE NELLA SINTESI DELLE COMPONENTI PROTEICHE DEL

SURFACTANTE: si tratta di proteine della famiglia delle COLLECTINE e nel complesso del prodotto surfactante sono presenti quatto tipi di queste proteine che contraddistinguono quattro tipi di SURFACTANTE:

- A prodotte dalle cellule di clara.
- B prodotte dalle cellule di clara.
- C prodotte dalle cellule di clara e dagli pneumociti secondo tipo.
- D prodotte dalle cellule di clara.

Si tratta quindi di cellule estremamente importanti dal punto di vista della funzionalità del surfactante.

LA CAPACITÀ DI ESPANSIONE DEL POLMONE:

IL POLMONE in posizione ortostatica presenta nelle sue parti una capacità di espansione DIFFERENTE:

- negli apici dove abbiamo la maggiore espansione della struttura, abbiamo una pressione negativa elevata E UNA CAPACITÀ DI ESPANSIONE MINORE. La pressione raggiunge i -10cmHg, è già discretamente alta.
- nella base la pressione negativa è inferiore e la POSSIBILITÀ DI ESPANSIONE È QUINDI MAGGIORE. La pressione in questa sede raggiunge i -2,5cmHg, molto più bassa di quella dell'apice.

Tale disposizione della massa polmonare è data dalla elevata complianza dello stesso; con la vecchiaia il polmone tende a COLLASSARE, PERDERE ELASTICITÀ e quindi:

- pesando il polmone le basi si espandono meno e la pressione diviene addirittura positiva, di +3,5cmHg.
- si espandono maggiormente gli apici che acquisiscono una disposizione più consona alla respirazione e una pressione di -4cmHg.

Possiamo dire che si INVERTE IL RAPPORTO MA IN MODO SVANTAGGIOSO: gli apici sono infatti meno irrorati; in conseguenza a questo fatto le persone anziane acquisiscono una RESPIRAZIONE TIPICAMENTE COSTALE e NON DIAFRAMMATICA.

VARIAZIONI DELLE PRESSIONI PLEURICHE E DI RESPIRAZIONE:

possiamo riconoscere alcuni casi estremi di variazione delle pressioni polmonari, in particolare:

- LO SCOLLAMENTO DELLE PLEURE: si tratta dello scollamento delle due pleure una dall'altra, questo porta, ovviamente, al COLLASSO DEL POLMONE; in ogni caso anche in questa situazione VENGONO INTRAPPOLATI NELLE STRUTTURE ALVEOLARI ALMENO 600cc DI ARIA.
- ATTI RESPIRATORI FORZATI:
  - ESPIRAZIONE FORZATA:
    in caso di espirazione forzata e trattenuta si viene a creare a livello della CAVITÀ ORALE una pressione NEGATIVA reflua dalla tendenza alla espansione della GABBIA TORACICA.
  - INSPIRAZIONE FORZATA:
    in caso di inspirazione forzata e trattenuta si crea una pressione POSITIVA A LIVELLO DEL CAVO ORALE dovuta ala tendenza del polmone a collassare.

  Possiamo quindi dire che complessivamente DURANTE L'ESPIRAZIONE CI SI SPOSTA

VERSO L'EQUILIBRIO POLMONARE che porterebbe al collasso, DURANTE L'INSPIRAZIONE CI SI SPOSTA VERSO L'EQUILIBRIO DELLA GABBIA TORACICA che tenderebbe ad ESPANDERSI.

- LA RESISTENZA DELLE VIE AEREE:
  le vie aeree presentano recettori BETA DUE identici a quelli delle CORONARIE e dei VASI MUSCOLARI con effetto DILATATORE.

REGOLAZIONE DELLE VIE AEREE:

I meccanismi e le leggi di regolazione delle vie aeree sono IDENTICI rispetto a quelli del SISTEMA DI COSTRIZIONE E DILATAZIONE DELLE ARTERIOLE, in particolare ricordiamo sono molto significativi:

- legge di poiseuille che sottolinea l'incremento della resistenza con la diminuzione del diametro del vaso.
- legge di leonardo: se incrementa il volume complessivo dei bronchioli abbiamo RALLENTAMENTO e DIMINUZIONE DEL PROFILO PARABOLICO.

andando verso le vie aeree periferiche il PROFILO PARABOLICO VIENE PERSO quindi le molecole possono essere più facilmente intrappolate a livello del MUCO DELLE PARETI dei BRONCHIOLI, si tratta di un sistema protettivo tipico del controllo arteriolare.

PRESSIONI DURANTE IL CICLO RESPIRATORIO:

1. VENTILAZIONE TRANQUILLA: inspiro mezzo litro di aria.
   1. INSPIRAZIONE: durante tale fase possiamo dire che complessivamente:
      1. il VOLUME inspirato aumenta fino a quasi mezzo litro.
      2. La PRESSIONE INTRAPLEURICA cala fino a portarsi a -8mmHg: durante tale discesa possiamo apprezzare, vista la alterazione della curva reale rispetto alla ideale curva di espansione elastica, LA PRESENZA DI FATTORI DI RESISTENZA ALLA ESPANSIONE POLMONARE come soprattutto la innata tendenza al collasso del polmone stesso.
      3. IL FLUSSO va diminuendo in quanto abbiamo una inspirazione dell'aria dall'esterno.
      4. LA PRESSIONE ALVEOLARE cala di 1mmHg, quanto basta a garantire l'ingresso di aria ai polmoni.
   2. ESPIRAZIONE:
      1. il VOLUME scende ovviamente di nuovo a zero.
      2. La PRESSIONE INTRAPLEURICA torna a -5 mmHg: anche in questo caso la curva risulta alterata, in questo caso facilitata, vista la tendenza del polmone a collassare.
      3. IL FLUSSO torna ad essere espirato.
      4. LA PRESSIONE ALVEOLARE risale a 1mmHg, quanto basta ad espellere l'aria dal polmone.

LA LEGGE DI MURRAY:

la legge di Murray è una legge fondamentale di regolazione del generazione di diramazioni a partire da una tronco comune, essa è sperimentalmente verificata in moltissimi sistemi naturali e animali:

la somma dei CUBI delle sezioni figlie, è UGUALE AL CUBO DELLA SEZIONE MADRE.

Per quanto concerne il corpo umano questa legge vale per:

- albero respiratorio.
- albero dei vasi sanguiferi.
- albero dendritico.

Ma in natura anche le arborizzazioni degli alberi seguono questa legge: nel caso in cui questo non si verifichi, una delle diramazioni perisce per la mancanza di afflusso linfatico.

LAVORO RESPIRATORIO:

analogamente a quanto stabilito per il cuore, diciamo che il lavoro del polmone è dato dal prodotto della pressione esercitata per il volume:

- PRESSIONE NEGATIVA INTRAPLEURICA, che fa CONTRARRE IL POLMONE durante la espirazione, è un fattore di valutazione del lavoro del polmone: più questa diviene negativa, più il polmone è in espansione.
- VOLUME che viene però valutato come ULTERIORE ALLA CAPACITÀ POLMONARE RESIDUA cioè all'aria presente nel POLMONE IN SEGUITO AD UNA ESPIRAZIONE LEGGERA.

al termine di una espirazione tranquilla, C'È SEMPRE UNA PRESSIONE NEGATIVA, come accennato in precedenza si tratta di una TENDENZA FISIOLOGICA AL COLLASSO DEL POLMONE e il mantenimento di tale pressione è essenziale per una corretta espirazione.

<u>LA ISTERESI:</u>

con il termine ISTERESI si intende la RESISTENZA CHE IL POLMONE OFFRE ALLA SUA ESPANSIONE, questa è data da tre forze di resistenza:

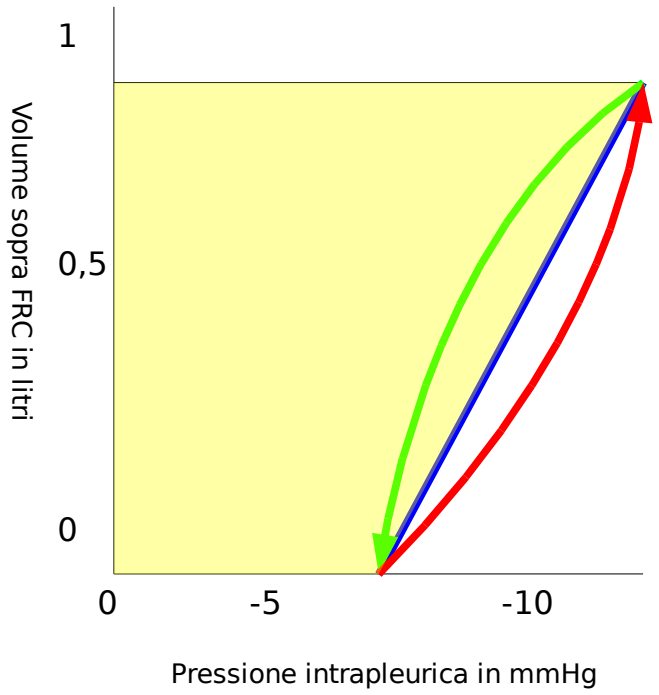
1. tissutale
2. tensione superficiale degli alveoli.
3. resistenza delle vie aeree.
4. forza di gravità che comunque tende ad opporsi alla stazione eretta e quindi alla posizione non collassata del polmone; la forza muscolare deve vincere anche questa resistenza.

queste resistenze alla espansione generano un INCREMENTO DEL LIVELLO DI PRESSIONE PLEURICA NECESSARIO PER ESPANDERE, in caso di incremento di tali fattori devo quindi AUMENTARE IL LAVORO POLMONARE e la pressione diviene sempre più negativa; tale quadro si può verificare per esempio in caso di:

- fibrosi polmonare.
- asma bronchiale.
- mancanza di tensioattivo.

portano chiaramente AD UN PROBLEMA DI ESPANSIONE.

IL LAVORO PER L'ESPIRAZIONE PASSIVA ovviamente SI COLLOCA, a livello grafico, ALL'INTERNO DEL TRAPEZOIDE DELL'AREA DEL LAVORO INSPIRATORIA: si tratta infatti di un ritorno elastico, senza spesa energetica.



IN GIALLO il lavoro necessario a vincere le forze elastiche del polmone durante l'inspirazione.
LA LINEA ROSSA rappresenta il surplus di lavoro necessario per vincere le forze viscose che si oppongono alla inspirazione (ISTERESI).
IN VERDE l'espirazione compresa nell'area del lavoro inspiratorio.

REGOLAZIONE NEUROGENA DEL RESPIRO:
oltre alla regolazione PRESSORIA del respiro esiste una REGOLAZIONE NEUROGENA DELLO STESSO, IN PARTICOLARE il respiro è controllato da CENTRI RESPIRATORI ENCEFALICI che si ATTIVANO ALLA NASCITA.
Possiamo individuare a livello funzionale la presenza di quattro grandi centri di controllo per quanto riguarda il respiro, in senso rostrocaudale:

1. CENTRO PNEUMOTASSICO.
2. CENTRO APNEUSTICO.
3. CENTRO RESPIRATORIO BULBARE.
    1. CENTRO INSPIRATORIO BULBARE ventrali posteriori.
    2. CENTRO ESPIRATORIO BULBARE dorsali anteriori.

si tratta prevalentemente di ADDENSATI DI NEURONI che hanno acquisito una FUNZIONE PARTICOLARE CON IL TEMPO, in ogni caso si tratta di parti della FORMAZIONE RETICOLARE BULBO PONTINO MESENCEFALICA.
Inoltre a patire dal POLMONE ricordiamo la PRESENZA DI RECETTORI PRESSORI PARTICOLARMENTE IMPORTANTI la cui funzionalità:

- è legata al NERVO VAGO.
- È strettamente associata al CONTROLLO DELLA RESPIRAZIONE.

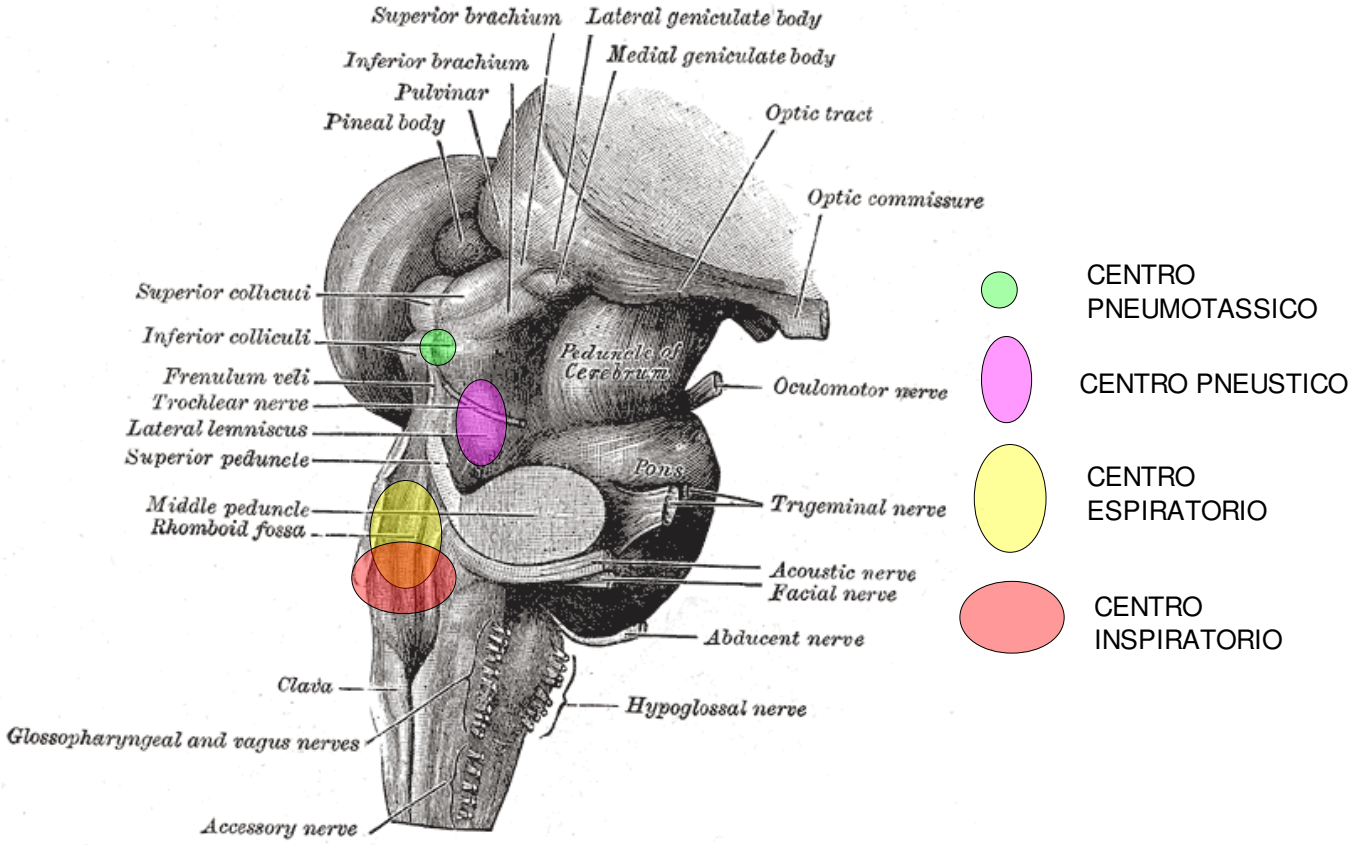
Questi centri presentano funzione diversa e localizzazione diversa all'interno del TRONCO ENCEFALICO; la funzionalità di tali centri è stata eseguita in particolare tramite TRANSEZIONE:

1. TRANSEZIONE DEL SISTEMA VAGALE:
    1. IL RITMO RESTA NORMALE.
    2. IL RESPIRO DIVIENE PIÙ AMPIO.

possiamo quindi capire come I NERVI VAGHI CONTROLLINO IL PUNTO DI ARRESTO DELLA RESPIRAZIONE: in loro assenza il paziente passa dal ventilare il VOLUME CORRENTE a ventilare la CAPACITÀ VITALE.

2. CENTRO PNEUMOTASSICO:
   in caso di recisione si assiste ad INCREMENTO DELL'ATTO RESPIRATORIO e la AMPIEZZA DEL RESPIRO AUMENTA, il meccanismo di azione è il medesimo esercitato dal nervo vago, in caso di recisione di ENTRAMBI I CENTRI VAGALE e PENUMOTASSICO si assiste ad APNEUSI data dalla TOTALE ASSENZA DI SISTEMI DI NATURA INIBITORIA.
3. CENTRO APNEUSTICO:
   la respirazione diviene disordinata, non controllata, e l'animale muore per l'insorgenza, dopo qualche tempo, di una APNEA.

Capiamo quindi come i CENTRI BULBARI INSPIRATORIO ED ESPIRATORIO SOTTOSTANTI NON SIANO FUNZIONANTI SENZA UN CONTROLLO SUPERIORE.



IL CONTROLLO CAPNICO CENTRALE DELLA RESPIRAZIONE:
LA PERCEZIONE DELLE ESIGENZE RESPIRATORIE METABOLICHE a livello encefalico è affidato ad AREE CHEMOSENSIBILI, tali aree sono:

- poste anteriormente sul tronco encefalico.
- comprese tra le radici dei nervi ipoglosso e trigemino.

Si tratta, come accennato, di AREE CENTRALI CHEMOSENSIBILI: sono sensibili

all'ABBASSAMENTO DEL pH DEL LIQUOR ASSOCIATO ALLA PRESENZA DI ACIDO CARBONICO cioè alla IPERCAPNIA.
Si tratta di recettori a funzionalità normale, sempre attivi ed essenziali alla regolazione della attività respiratoria normale.
A LIVELLO PATOLOGICO POSSIAMO RICORDARE IL CASO DI UNA IPERVENTILAZIONE PROLUNGATA:

1. decrementa la concentrazione di CO2 nel sangue e quindi la attività dei CHEMOCETTORI CENTRALI.
2. Permane presente una IPOSSIEMIA molto forte.
3. IL CONTROLLO DELLA FREQUENZA RESPIRATORIA VIENE PASSATO AI CENTRI PERIFERICI e non più ai centri encefalici.

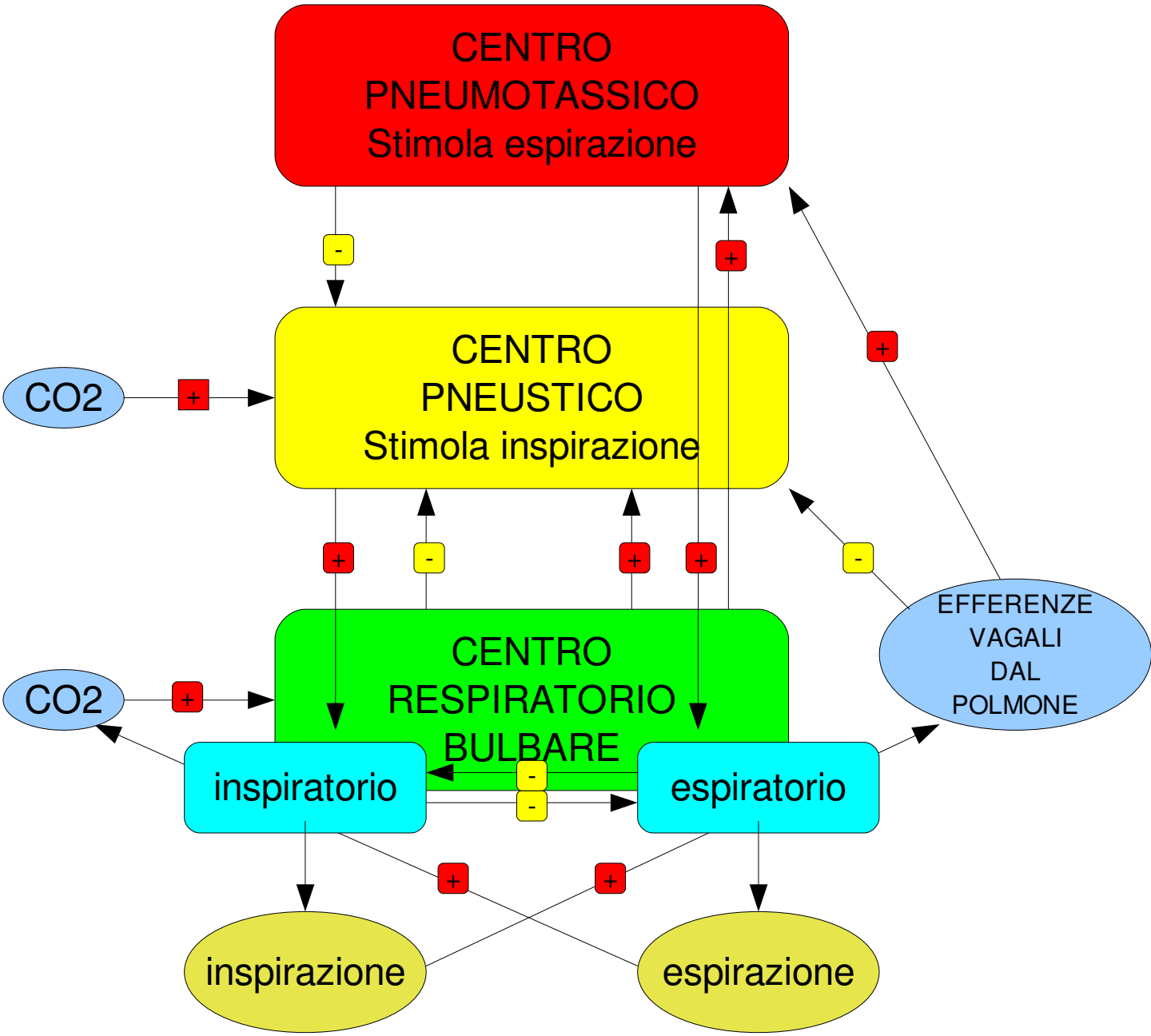
L'iperventilazione quindi non è più ipercapnica tanto che il paziente è gia IPOCAPNICO, ma è diventato IPOSSIEMICO: IN QUESTO CASO BISOGNA SPOSTARE LENTAMENTE L'EQUILIBRIO DELLA VENTILAZIONE A FAVORE DEL SISTEMA CHEMORECETTORIALE CENTRALE DI MODO CHE IL CONTROLLO TORNI CENTRALE non permanga periferico.
<u>ALLA NASCITA:</u>
con il TAGLIO DEL CORDONE l'ossigeno viene consumato dai tessuti e la CO2 ematica sale, il bambino diviene quindi CIANOTICO[2]:

- aumenta la concentrazione di ANIDRIDE CARBONICA.
- L'ACIDITA DEL LIQUOR conseguente stimola il centro APNEUSTICO e i CENTRI RESPIRATORI MIDOLLARI.
- IL CENTRO APNEUSTICO a questo punto viene stimolato e:
  - invia stimoli al centro RESPIRATORIO BULBARE INSPIRATORIO CHE:
    - invia lo stimolo AGLI APPOSITI EFFETTORI.
    - INVIA STIMOLI DI VARIA NATURA A DIVERSI CENTRI NERVOSI RESPIRATORI.

COMPLESSIVAMENTE POSSIAMO DIRE CHE SI ATTIVA UN CICLO INSPIRATORIO ESPIRATORIO OSCILLANTE E CONTROLLATO tale per cui IL POLMONE SI ESPANDE PER LA PRIMA VOLTA, ma dal polmone stesso originano sistemi di natura VAGALE CHE PORTANO alla STIMOLAZIONE DEL CENTRO ESPIRATORIO BULBARE.
Quindi si tratta di un FENOMENO RITMICO CHIMICO NEURONALE essenzialmente regolato in questo modo:

- la espirazione stimola la inspirazione.
- la inspirazione stimola la espirazione.

2 Quanto 5g per litro di emoglobina non sono saturati di ossigeno, si instaura un fenomeno cianotico, le superficie divengono BLUASTRE, CIANOTICHE, ci sono quindi problemi di OSSIGENAZIONE, INCREMENTA LA CO2



IL MECCANISMO OSCILLATORIO:
si tratta del meccanismo di funzionamento del controllo nervoso DEL RESPIRO, in particolare ricordiamo come emerge dall'immagine:

4. la CO2 stimola:
    1. il centro APNEUSTICO.
    2. il centro INSPIRATORIO.
5. Il centro inspiratorio:
    1. STIMOLA IL CENTRO PRNEUMOTASSICO.
    2. INIBISCE IL CENTRO APNEUSTICO.

di modo da generare un fenomeno fisiologico di stimolazione e inibizione continue che consentono

di fatto una alternanza fisiologica dei processi di INSPIRAZIONE ed ESPIRAZIONE.
Questo meccanismo si spiega in maniera più completa prendendo in considerazione quanto avviene a livello PERIFERICO:
VIE BULBOSPINALI:
si tratta di vie discendenti che si portano a livello di:

3. nervo frenico.
4. nervi intercostali.

Stimolando l'azione di espansione della GABBIA TORACICA.
I recettori stress-sensibili posti a livello:

- alveolare.
- pleurico.

attraverso il nervo VAGO si portano superiormente fino a RAPPORTARSI CON il centro PNEUMOTASSICO: si tratta di un FENOMENO DI INSUFFLAZIONE DEL POLMONE detto RIFLESSO DI INSUFFLAZIONE DI HERING E BREWER che va a:

- stimolare il centro PNEUMOTASSICO.
- inibire il centro APNEUSTICO.

e di conseguenza a stimolare l'INSPIRAZIONE.
Con il SUCCESSIVO INCREMENTO della CO2 legato alla ESPIRAZIONE si assiste ad un INCREMENTO DELLA STIMOLAZIONE DEL CENTRO APNEUSTICO e del CENTRO RESPIRATORIO MIDOLLARE.
Possiamo quindi dire che complessivamente la respirazione è **un evento CHEMONEURALE** che interessa infatti sistemi di tipo ricettivo chimico che di tipo nervoso.
Una volta innescato con il primo respiro, il sistema MANTIENE UN REGIME DI CONTROLLO SPONTANEO, permane in ogni caso INFLUENZABILE DA FATTORI DI MODULAZIONE MUSCOLARI associati alla FONAZIONE CHE PRESENTA, come noto, UN CONTROLLO CORTICALE.
Per quanto concerne il sistema della CIRCOLAZIONE POLMONARE nel FETO possiamo dire che:

- la pressione della arteria polmonare è molto alta, 70mmHg, il polmone è infatti completamente ipossico.
- Il sangue dalla arteria polmonare si SCARICA NEL DOTTO DI BOTALLO e quindi NELLA AORTA dove entra nel sistema della circolazione sistemica.

Con la NASCITA e con il PRIMO RESPIRO, nel momento in cui il fabbisogno a livello di ossigeno non viene supplito dalla circolazione materna, assistiamo ad un fenomeno di questo tipo:

1. la pressione della arteria POLMONARE cala improvvisamente a 14mmHg.
2. Il dotto di botallo COLLASSA e si CHIUDE.
3. IL PICCOLO CIRCOLO COMINCIA A FUNZIONARE EFFETTIVAMENTE,

FONAZIONE E RESPIRAZIONE:
L'atto respiratorio normale dura circa 5 secondi di cui:

1. 3 secondi sono INSPIRATORI.
2. 2 secondi sono ESPIRATORI.

con il parlare e con la ESPIRAZIONE CONTROLLATA viene sovvertito tale ciclo A LIVELLO

TEMPORALE:

- si accorcia il tempo di inspirazione.
- Si dilata il tempo di espirazione.

Possiamo dire che complessivamente qualsiasi sistema di FONAZIONE COMPLESSA porta ad una ALTERAZIONE del ciclo respiratorio.

INTERAZIONE DEL CENTRO RESPIRATORIO:

il centro respiratorio è caratterizzato dalla presenza di NUMEROSE AFFERENZE di varia natura sia CORTICALI sia SOTTOCORTICALI, in particolare:

- fattori CHIMICI come:
  - pCO2.
  - pO2.
  - pH.

  percepiti da appositi recettori periferici e centrali come visto.
- TEMPERATURA DEL SANGUE:
  - se la temperatura del sangue aumenta si ha generalmente un incremento della frequenza respiratoria[3].
  - se la temperatura esterna DIMINUISCE SI ATTIVANO I cosiddetti FRIGOCETTORI: questi hanno la capacità di INIBIRE I CENTRI RESPIRATORI.
- BAROCETTORI CUTANEI: anche questi possono influenzare i centri respiratori in particolare in associazione a traumi.
- RECETTORI MUSCOLARI E TENDINEI: si tratta di un sistema di controllo associato DIRETTAMENTE AL MOVIMENTO STESSO, in particolare possiamo dire che la contrazione o stimolazione muscolare PORTA DI PER SE STESSA AD UN INCREMENTO DELLA FREQUENZA RESPIRATORIA[4].
- SISTEMA SIMPATICO: stimolatorio AUTONOMO.
- LA NUTRIZIONE: quando si mangia, essendo l'esofago posto posteriormente alla TRACHEA e in continuità con la FARINGE, durante la deglutizione viene:
  - SCHIACCIATA LA EPIGLOTTIDE SULL'ADITO LARINGEO.
  - BLOCCATA LA RESPIRAZIONE.

  Influenzando in modo molto forte la respirazione[5].
- LO SBADIGLIO: si tratta di un fenomeno particolare che porta ad un INCREMENTO DELL'INTROITO DI ARIA A LIVELLO POLMONARE: si pensa che il meccanismo sia associato alla compressione muscolare delle strutture toracoaddominali derivante da posizione che l'individuo assume tipicamente nel momento in cui si stia annoiando[6].
- STIMOLO IPNOGENO: essendo presenti centri per la respirazione volontaria, l'area

3 In particolare nel BAMBINO IN SEGUITO AD INCREMENTO DELLA TEMPERATURA AUMENTA LA RESPIRAZIONE, si ha in questo caso POLIPNEA.

4 Questo prescinde dalle trasformazioni chimiche del sangue tipiche di una attività fisica prolungata: la ventilazione è direttamente controllata dal MOVIMENTO almeno nella prima parte della attività.

5 In caso di un cattivo funzionamento di questo tipo di sistema si assiste a BRONCOPOLMONITE AB INGESTIS in seguito alla ingestione delle particelle di cibo tramite la trachea, avviene soprattutto nella vecchiaia.

6 Da 12 anni a questa parte si sa che esistono dei NEURONI SPECCHIO che si attivano nel momento in cui una azione viene eseguita o vista eseguire: si tratta di un fenomeno tipicamente associato allo sbadiglio.

motrice primaria può effettuare un controllo attivo sulla frequenza respiratoria soprattutto sotto stimolo ipnogeno.

- CANTARE E PARLARE sovverte il sistema di respirazione come visto in precedenza: i centri di elaborazione del linguaggio e produzione della PAROLA sono a questo proposito ESSENZIALI.

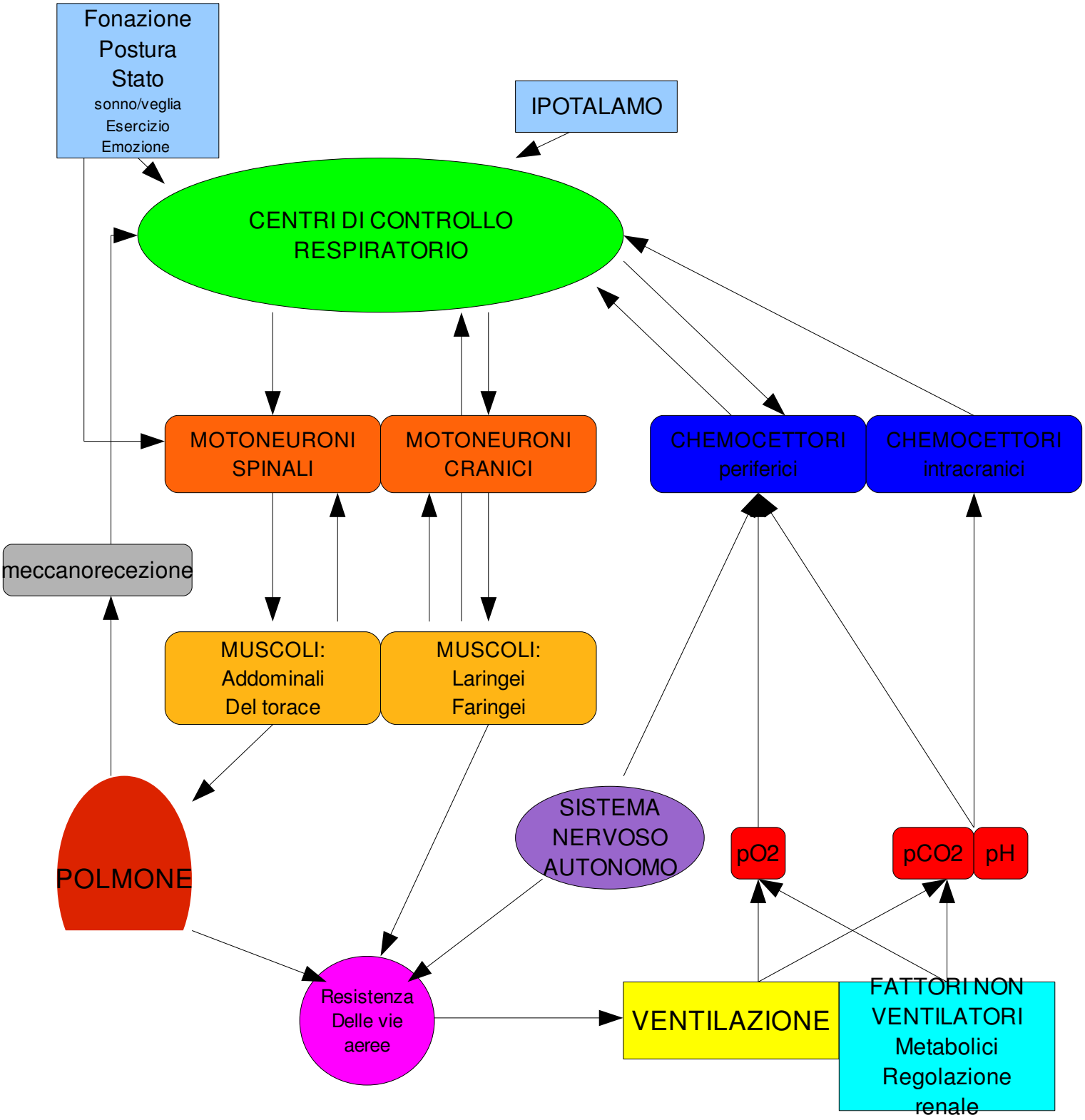
I fattori che in ogni caso INFLUISCONO SULLA ATTIVITÀ DI QUESTO CENTRO sono MOLTISSIMI.

I RECETTORI POLMONARI:

come visto in precedenza a livello DEL POLMONE ma anche delle PLEURE sono presenti dei MECCANORECETTORI che si attivano inviando degli SPIKES STIMOLATORI sensibili alla diversa sufflazione del polmone; in particolare si riconoscono recettori:

- A RAPIDO ADATTAMENTO: si tratta di recettori che se stimolati per un tempo maggiore di 0,5s SI ADATTANO; a questi recettori è affidato il RIFLESSO DI INSUFFLAZIONE OPPOSTO: hanno la funzione di STIMOLARE UN INCREMENTO DELLA INSPIRAZIONE.
- A LENTO ADATTAMENTO: si tratta di recettori che invece continuano a trasmettere anche in caso di stimolazioni prolungate; si tratta dei VERI RECETTORI DEL RIFLESSO DI INSUFFLAZIONE e che presenta capacità stimolatoria la ESPIRAZIONE.

Possiamo quindi dire che a livello CICLICO PRIMA SI ATTIVANO I RECETTORI AD ELEVATO ADATTAMENTO, che STIMOLANO L'INSPIRAZIONE che viene PORTATA A TERMINE, con il termine della inspirazione si attivano I RECETTORI A LENTO ADATTAMENTO che generano il riflesso di HERING E BREWER che genera uno stimolo di natura ESPIRATORIA.


Fonazione
Postura
Stato
sonno/veglia
Esercizio
Emozione
IPOTALAMO
CENTRI DI CONTROLLO RESPIRATORIO
MOTONEURONI SPINALI
MOTONEURONI CRANICI
CHEMOCETTORI periferici
CHEMOCETTORI intracranici
meccanorecezione
MUSCOLI: Addominali Del torace
MUSCOLI: Laringei Faringei
POLMONE
SISTEMA NERVOSO AUTONOMO
pO2
pCO2
pH
Resistenza Delle vie aeree
VENTILAZIONE
FATTORI NON VENTILATORI
Metabolici
Regolazione renale

IL MAL DI MONTAGNA:

Il mal di montagna è un fenomeno che è stato esplorato, per ovvie ragioni pratiche di necessità, in concomitanza con la esplorazione delle grandi vette del nostro pianeta; gli effetti di tale patologia erano tuttavia già noti in tempi antichi.

LE CONDIZIONI IN ALTA MONTAGNA:

Con il raggiungimento di quote sempre più elevate si assiste in generale ad un DECREMENTO DELLA PRESSIONE ATMOSFERICA: l'atmosfera si fa sempre più rarefatta e la pressione, di conseguenza, diminuisce portando ad una DIMINUZIONE soprattutto DELLA PRESSIONE PARZIALE DI OSSIGENO, pericolosissima dal punto di vista della vita umana. La PO2 varia in modo molto rapido con l'altezza, in particolare:

- A livello del mare è di circa 150mmHg.
- A 2500 metri di altezza è circa di 95-100mmHg.
- A 3000 metri di altezza è intorno agli 90-90mmHg.
- A 5000 metri, all'incirca il livello della più alta abitazione umana, è di 75mmHg.
- Sul monte Everest, la vetta più alta del mondo, raggiunge valori di 42mmHg.

Ricordando la particolare conformazione della CURVA DI SATURAZIONE DELLA EMOGLOBINA possiamo sottolineare come FINO A PRESSIONI PARZIALI ALVEOLARI DI OSSIGENO DI 80mmHg LA SATURAZIONE SIA PRATICAMENTE COMPLETA; addirittura a 42mmHg di pressione alveolare di ossigeno, la emoglobina risulta satura al 50%.

FOTO SATELLITARE dell'Himalaya.

IL MAL DI MONTAGNA:

IL MAL DI MONTAGNA è un fenomeno che si instaura tipicamente in alpinisti che superano in un tempo eccessivamente breve dislivelli eccessivi, possiamo dire che riconosciamo diversi tipi di mal di montagna anche se è importante sottolineare il fatto che tali forme patologiche rappresentano di fatto IL RISULTATO DELLA ESPOSIZIONE AI MEDESIMI FATTORI:

- MAL DI MONTAGNA ACUTO: colpisce circa il 25% degli individui che trascorrono le vacanze in alta quota, possiamo dire che:
  - Da sintomi relativamente lievi, in particolare CEFALEA, NAUSEA, VOMITO, ANORESSIA E SPOSSATEZZA.
  - Non ha generalmente conseguenze gravi anche se le complicanze possono essere pericolose.
- EDEMA POLMONARE DA ALTA QUOTA: più raro, ma potenzialmente molto più pericoloso; è dimostrato che ad altezze anche relativamente moderate, come 2500m, si presentano a livello alveolare VERSAMENTI DI LIQUIDO ALVEOLARE che viene però prontamente riassorbito. Nello sfortunato caso in cui TALE LIQUIDO SI ACCUMULI A LIVELLO ALVEOLARE possiamo avere:
  - Espettorato schiumoso e sanguinolento.
  - Edema polmonare che colpisce rapidamente portando alla morte del paziente.
- EDEMA CEREBRALE DA ALTA QUOTA: si tratta di una patologia ancora più pericolosa, in particolare
  - Si può verificare anche ad altezze inferiori a 2500m di quota.
  - Tra i segni premonitori ricordiamo:
    - L'ATASSIA cioè l'incedere lento e irregolare traballante
    - Stato CONFUSIONALE.
    - A volta ALLUCINAZIONI.

  Se non curato in modo adeguato diviene rapidamente MORTALE.
- MAL DI MONTAGNA CRONICO che colpisce invece chi vive permanentemente al di sopra dei 3500m, in particolare possiamo dire che i pazienti presentano:
  - Palpitazioni.
  - Dolori toracici.
  - Affaticamento.
  - Un incremento dell'ematocrito da globuli rossi con incremento del rischio quindi di TROMBOSI.

Un altro organo affetto da questo tipo di risposte fisiopatogiche è l'occhio:

- Il sistema dei bastoncelli, molto numerosi, non riceve più il sangue necessario al mantenimento di un efficiente sistema visivo e si ha una perdita del 50% della visione da luce diffusa.
- Per i medesimi meccanismi di dilatazione e contrazione dei vasi sanguiferi si possono generare dei FENOMENI MICROEMORRAGICI nella parte posteriore dell'occhio.

Le particolari condizioni che l'alta montagna impone possono portare a risposte fisiologiche diverse da persona a persona, i sintomi non sono quindi sempre netti e precisi, in particolare:

- A LIVELLO DEL CIRCOLO CEREBRALE abbiamo visto come l'edema possa essere una patologia associata a condizioni di ipossia, nella realtà dei fatti tuttavia sono due i fenomeni che interessano il circolo cerebrale:
  - IPOSSIEMIA data dal calo della pO2 ematica, porta ad una DILATAZIONE DEI VASI SANGUIFERI che porta spesso ad una FORTE CEFALEA.
  - IPOCAPNIA data dalla risposta polmonare alla carenza di ossigeno che porta ad un incremento della FREQUENZA RESPIRATORIA, che porta ad una DIMINUZIONE DEL FLUSSO AL CIRCOLO CEREBRALE con effetti opposti quindi.

  Nell'individuale equilibrio tra queste due tendenze si individua l'effetto definitivo del mal di montagna sul singolo individuo.
- A LIVELLO DEL SISTEMA RESPIRATORIO: come sappiamo la carenza di ossigeno atmosferico genera un fenomeno di IPERVENTILAZIONE che porta ad un INCREMENTO DELLA PRESSIONE PARZIALE DI OSSIGENO AGLI ALVEOLI, in questo modo, grazie anche alla parallela vasocostrizione ipossica, si ha UN INCREMENTO DELL'ASSORBIMENTO DI OSSIGENO. Un incremento delle ventilazione, d'altro canto, porta INEVITABILMENTE AD UNA IPOCAPNIA con conseguente ALCALOSI. Risulta quindi necessario per il corpo trovare un sistema di adattamento tra queste due opposte tendenze che si estrinseca IN UN SISTEMA DI CONTROLLO OSCILLANTE TRA un CONTROLLO CAPNICO CENTRALE e un controllo OSSICO PERIFERICO che genera la RESPIRAZIONE PERIODICA O DI CHAYNE STOKES:
  - La respirazione si fa sempre più rapida e profonda di modo da incrementare la ventilazione.
  - La frequenza e la profondità calano di modo da controbilanciare il decremento capnico.
  - Il respiro di ARRESTA generando una APNEA DI 8-10s che e il ciclo ricomincia.

  Questo fenomeno, che si verifica solitamente al di sopra dei 2700m, risulta decisamente MAGGIORMENTE ACCENTUATO DURANTE IL SONNO e diviene in taluni casi anche pericoloso.

Altri sistemi subiscono l'effetto della alta quota, in particolare ricordiamo il RENE: il rene viene affetto in due sensi dalle particolari condizioni sopra descritte:

- L'incremento della CAPNIA porta alla NECESSITÀ DI SMALTIRE IL BICARBONATO che viene eliminato da un incremento della attività renale escretiva.
- Le condizioni di IPOSSIEMIA portano ad un forte stimolo secretivo rispetto alla ERITROPIETINA che secreta in circolo PUÒ PORTARE IL NUMERO DI GLOBULI ROSSI DA 5 milioni per mm cubo a 8 milioni per mm cubo con ovvie conseguenze sulla viscosità del plasma.
- L'alta quota e gli squilibri acido base della respirazione possono BLOCCARE LA POMPA SODIO POTASSIO ad ATP generando un FENOMENO DI SECREZIONE CELLULARE ECCESSIVA DI POTASSIO con ipercaliemia ed edemi.

COME COMPORTARSI IN CASO DI MAL DI MONTAGNA:

Ricordiamo anzitutto che il sistema migliore per evitare problemi LEGATI AL MAL DI MONTAGNA è sicuramente quello di EVITARE DI SUPERARE, al di sopra dei 2000m, DISLIVELLI SUPERIORI AI 650m in una sola giornata, ricordando che per la resirazione periodica di Chayne stokes è più pericolosa la quota del campo. Nel caso in insorgenza di mal di montagna, soprattutto in caso di EDEMA POLMONARE DA ALTA MONTAGNA, il metodo migliore è una discesa rapida di circa 1000m. Il trattamento farmacologico prevede generalmente:

- Somministrazione di ossigeno quando possibile.
- Acetazolamide che agisce inibendo la anidrasi carbonica e rendendo quindi PIÙ PROFONDA E REGOLARE LA RESPIRAZIONE.
- Desametasone che è un cortisonico con effetto anti edema.
- Diuretici e morfina possono essere utilizzati per alleviare i sintomi.
- Si possono utilizzare, tra gli ultimi ritrovati tecnologici, delle sacche capaci di indurre all'interno una pressione di ossigeno e altri elementi paragonabile e quella di quote inferiori.

Giordano Perin; fisiologia I: fisiologia dell'apparato cardiocircolatorio; il controllo della respirazione

L'ADATTAMENTO AD ALTE QUOTE:
Si tratta di un fenomeno estremante interessante dal punto di vista fisiologico per cui sia INDIVIDUI CHE TRASCORRONO UN TEMPO RELATIVAMENTE PROLUNGATO AD ALTA QUOTA sia INDIVIDUI CHE AD ALTA QUOTA VIVONO si possono ADATTARE ALLE PARTICOLARI CONDIZIONI CHE L'ALTA MONTAGNA IMPONE.
I FENOMENI DI ADATTAMENTO EFFETTIVO SONO:

- Incremento della ventilazione polmonare in particolare possiamo dire che la ventilazione aumenta anche del 400%.
- L'EMATOCRITO aumenta anche fino a 60 ed il suo aumento è spesso accompagnato da un incremento del VOLUME EMATICO anche del 20-30%. tali adattamenti sono piuttosto graduali e sono completamente riscontrabili dopo qualche mese di permanenza.
- Incremento della CAPACITÀ DI DIFFUSIONE DELL'OSSIGENO rispetto alle membrane di filtrazione, in particolare dovuto a:
  - Incremento del sangue capillare polmonare che va ad incrementare il volume di liquido contenuto e quindi INCREMENTA LA SUPERFICIE DI SCAMBIO.
  - Incremento del volume polmonare stesso che incrementa la superficie di scambio.
- Aumento della pressione e perfusione polmonari che porta all'utilizzo COMPLETO DELLO SPAZIO MORTO FISIOLOGICO.
- Incremento del livello DI ESTRAZIONE TISSUTALE DI OSSIGENO DAL GLOBULO ROSSO tale per cui incrementa la DESATURAZIONE DEL PLASMA, questo presenta tuttavia delle conseguenze:
- Il sangue venoso è meno ossigenato.
- Il tempo polmonare di RISATURAZIONE incrementa anche fino a 0,5s, di conseguenza persone da lungo tempo acclimatate, se compiono sforzi notevoli, possono essere soggette ad IPOSSIA GRAVE data dalla mancata saturazione polmonare della emoglobina.
- Soprattutto nei soggetti acclimatati da lungo tempo assistiamo ad:
  - Incremento della CAPILLARITÀ.
  - Incremento del volume del CUORE DI DESTRA che diviene soggetto ad uno stress notevole dato da un lato dall'incremento del volume di liquido dall'altro dall'incremento della pressione polmonare.
  - Adattamento mitocondriale.

LA PAZ
Capitale Boliviana è la capitale più alta del mondo, si trova infatti a 3640m sul livello del mare

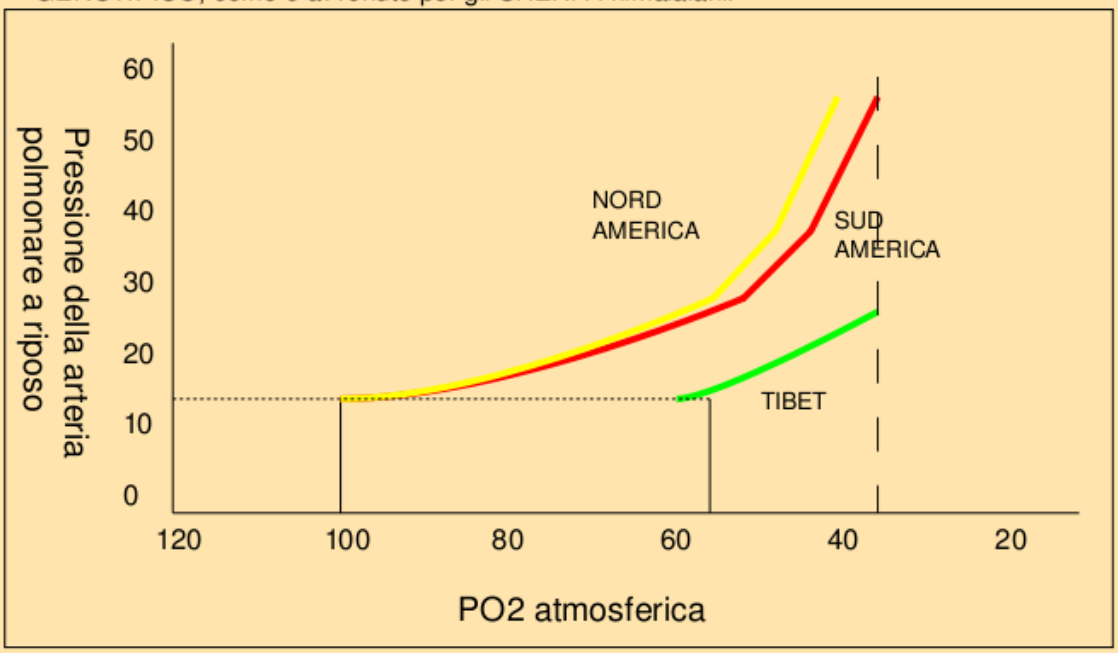
METODI DI STUDIO:
Attraverso CAMERE STAGNE DI SPERIMENTAZIONE si possono indurre delle PRESSIONI ATMOSFERICHE DI OSSIGENO ALTERATE e si possono valutare le risposte SOPRATTUTTO A LIVELLO VASOCOSTRITTIVO POLMONARE da parte dei diversi organismi, in particolare:
•mucca ha una buona risposta vasocostrittiva polmonare capace di portare la pressione della arteria polmonare anche a 60mmHg, potenzialmente letale per gli edemi che si possono formare, tanto che alcune mucche, particolarmente predisposte, possono anche morire di edema polmonare.

- il ratto come l'uomo ha una risposta vasocostrittiva polmonare media.
- il coniglio non ha risposte vasocostrittive apprezzabili.

Attraverso tali studi è stato possibile che capire che il fattore determinante la capacità di adattamento è un FATTORE GENETICO relativo soprattutto alla quantità di MUSCOLO LISCIO CHE L'ORGANISMO POSSIEDE.

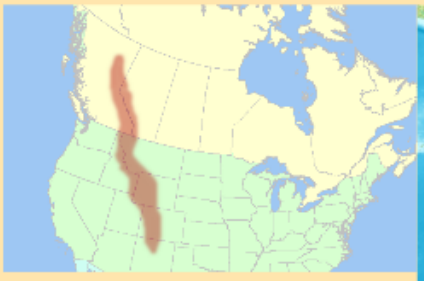
Per quanto riguarda i FATTORI GENETICI nelle POPOLAZIONI UMANE possiamo individuare diverse popolazioni a questo proposito interessanti:

- Gli sherpa che sono sul tibet da 12.000 anni.
- gli Indios che sono stati costretti sulle montagne più alte del sudamerica da circa 500anni.
- i vaccari delle aree del lontano ovest che hanno raggiunto le MONTAGNE ROCCIOSE da circa 100anni.
- A livello empirico possiamo valutare quanto la RISPOSTA TRA LE DIVERSE POPOLAZIONI SIA DIVERSA, in particolare GLI sherpa presentano un importante fenomeno di NATURA GENERICA che DECREMENTA L'EFFETTO VASOCOSTRITTIVO POLMONARE che, come noto, alla lunga e se elevato diviene molto pericoloso. Possiamo sostanzialmente dire che 12000 anni sono il tempo necessario e sufficiente a trasformare un FENOMENO FENOTIPICO in un FENOMENO GENOTIPICO, come è avvenuto per gli SHERPA himalaiani.



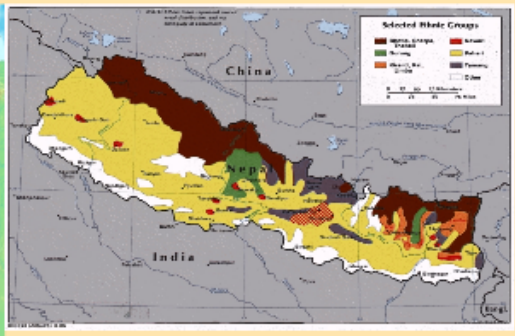
TALI FENOMENI SI INSTAURANO ANCHE TRA I DIVERSI LUOGHI DEL MONDO: possiamo paragonare un bambino nato in un paese normale e uno nato ad alta quota:

- alla nascita il bambino nato ad alta quota inspira nella sala parto un'aria di 4500m, di conseguenza la PRESSIONE DEI VASI POLMONARI, che nell'utero materno è massima, NON CALA A 14mmHg, ma a 28mmHg.
- nel bambino appena nato a livello del mare abbiamo invece un livello di pressione nella arteria polmonare CHE CALA IMMEDIATAMENTE A 14mmHg.



Le montagne rocciose

La cordigliera delle Ande



Il Nepal

LA FONAZIONE

La fonazione è un processo complesso che interessa diverse strutture, muscolari e non, del nostro organismo e meccanismi che tuttora sono poco chiari dal punto di vista fisiologico.
MUSCOLI E NERVI DELLA FONAZIONE:
i processi di fonazione prevedono una attenta e coordinata modificazione del complesso anatomico del anale laringo faringo buccale, per questo motivo è essenziale la presenza di un SISTEMA MUSCOLARE COORDINATO tanto che si dice che parlare è come masticare: si tratta di un processo INCONSAPEVOLMENTE COORDINATO e PERFETTAMENTE ORGANIZZATO.
Complessivamente possiamo dire che i processi di fonazione coinvolgono i muscoli:

- della LINGUA intrinseci ed estrinseci innervati dal DODICESIMO PAIO DI NERVI CRANICI (fanno eccezione il muscolo palatoglosso e il muscolo palatofaringeo innervati dal plesso faringeo).
- Del palato molle innervati dai nervi FACCIALE e GLOSSOFARINGEO.
- della FARINGE innervati dal nervo GLOSSOFARINGEO e dal VAGO.
- delle LABBRA innervati dal nervo FACCIALE.
- MASTICATORI per l'apertura delle fauci.
- Della LARINGE innervati dal nervo VAGO.
- Muscoli associati alla respirazione come:
  - diaframma.
  - Muscoli intercostali soprattutto interni per la regolazione della espirazione.

Capiamo quindi come possano essere molto diversi i fenomeni che interessano le DISARTRIE cioè problemi relativi alla elaborazione dei suoni, che possono infatti interessare:

- nervo V per i masticatori.
- Nervo IX per il palato molle che deve essere occluso per la produzione di alcuni suoni.
- Nervo X per i muscoli della LARINGE che mobilitano le corde vocali.
- Nervo XII per i muscoli della lingua.
- Nervo VII per i muscoli mimici.
- Nervi intercostali ma anche il nervo frenico del plesso cervicale per i muscoli intercostali e il diaframma (anche se in questo caso il problema è di natura respiratoria).

ASSE FARINGEO LARINGEO BUCCALE:
si tratta dell'asse che si viene a creare tra FARINGE, LARINGE E CAVO ORALE, nell'uomo tale struttura forma una SPEZZATA DI 90° e si pensa sia, di fatto, LA SORGENTE DELLA NOSTRA CAPACITÀ DI PARLARE: filogeneticamente possiamo dire che la stazione eretta ha spostato il forame occipitale portandolo indietro e MODIFICANDO in questo modo L'ASSE LARINGO FARINGE BOCCA consentendo quindi una modulazione incrementata della fonazione[1].
IL SUONO F0:
per la loro stessa disposizione le CORDE VOCALI producono un BRUSIO DI BASE a prescindere:

1 A riprova di questo ricordiamo che NEL BAMBINO come nella scimmia L'ASSE LARINGO FARINGO BUCCALE presenta una DISPOSIZIONE AD ARCO.

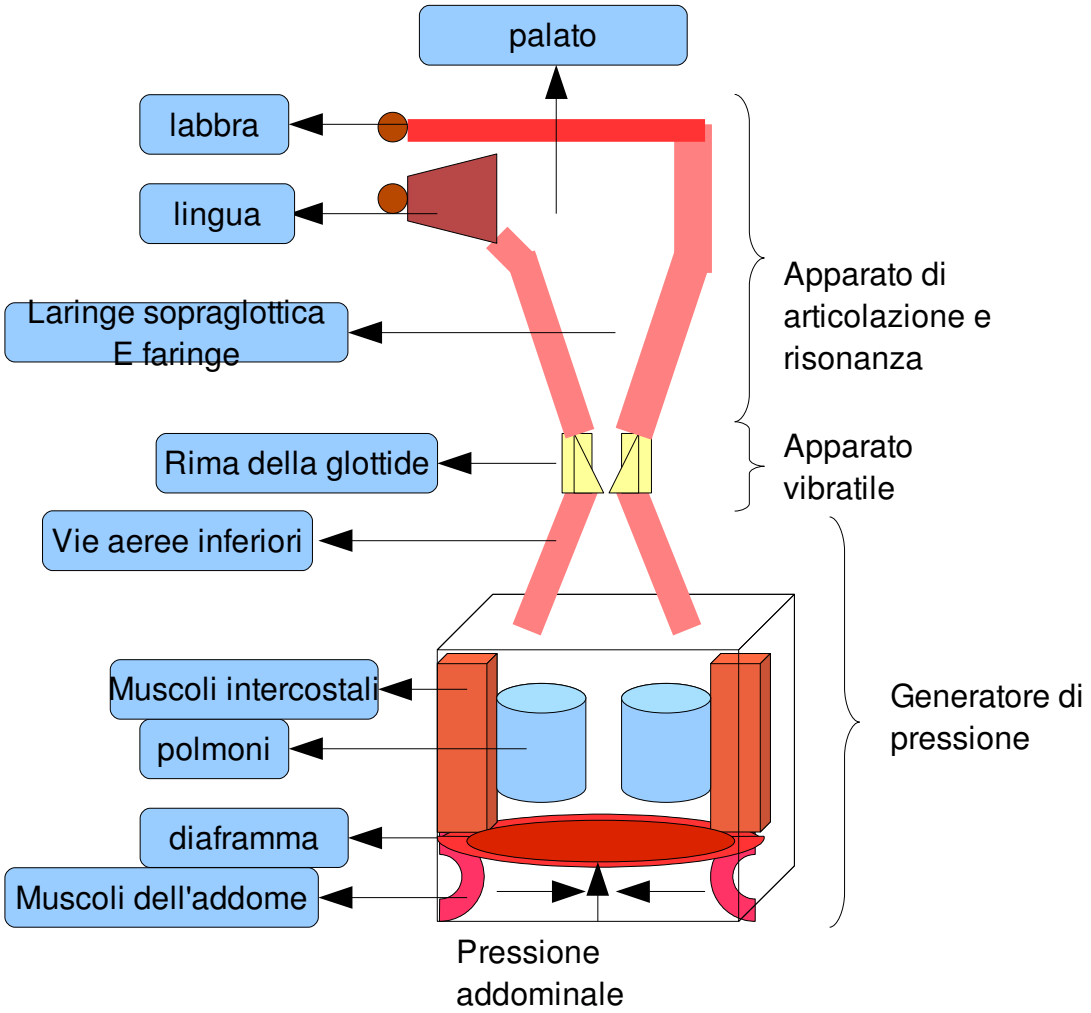
- con una frequenza di 250 Hz nell'uomo.
- Con una frequenza di 350 Hz nella donna.

si parla di F0 che determina normalmente la differenza delle VOCI MASCHILE[2] E FEMMINILE.

STRUTTURA ANATOMICA DEL SISTEMA DELLA FONAZIONE:

abbiamo visto come i muscoli presentino un ruolo fondamentale nella regolazione anatomica del sistema della fonazione, tale sistema comprende sostanzialmente, fisiologicamente parlando, tre grandi parti:

1. FONTE DI ARIA SOTTO PRESSIONE che altro non è se non tutta l'area TORACOADDOMINALE che si colloca al di sotto della RIMA DELLA GLOTTIDE e che comprende quindi:
    1. diaframma.
    2. Muscoli intercostali.
    3. I polmoni.
    4. Le vie aeree inferiori.
2. ELEMENTO VIBRANTE che sono le CORDE VOCALI.
3. SISTEMA DI CASSA DI RISONANZA che comprende tutte le strutture SOPRAGLOTTICHE compresa la lingua e il palato.



2 Nell'uomo è il TESTOSTERONE che le modifiche anatomiche e fisiologiche che provoca a generare le modiificazioni che stanno alla base del sistema di produzione della VOCE.

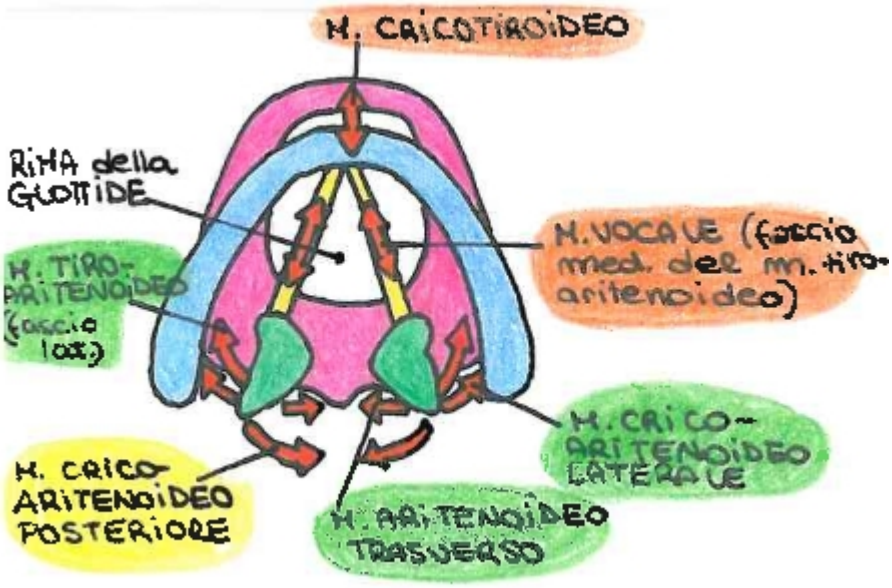
LA PIEGA VOCALE:

la piega o corda vocale altro non è se non una struttura di natura MUSCOLOMEMBRANOSA costituita di 5 strati: la sua integrità strutturale è alla base della sua capacità di produrre la enorme quantità di suoni di cui regola la emissione; strutturalmente possiamo in definitiva semplificare individuando tre strati:

1. epitelio di tipo PAVIMENTOSO PLURISTRATIFICATO, essenziale ad attenuare fenomeni di attrito caratteristici della funzione della rima della glottide stessa.
2. Lamina propria.
3. Strato muscolare costituito dal muscolo TIREOARITENOIDEO che costituisce il grosso del corpo della corda vocale stessa.

Complessivamente possiamo dire che la struttura della corda vocale è STRETTAMENTE ASSOCIATA E ANCORATA ALLA LARINGE STESSA, che a sua volta si presenta come:

- una struttura costituita di uno scheletro CARTILAGINEO FIBROSO costituito di quattro cartilagini principali:
  - due cartilagini aritenoidi.
  - Una cartilagine tiroide.
  - Una cartilagine cricoide.
- Associata strettamente ad un complesso muscolare composto di muscoli:
  - INTRINSECI che si collocano tra le cartilagini stesse e che ne regolano la posizione.
  - ESTERINSECI che associano invece le cartilagini laringee a strutture cartilaginee o ossee vicine.



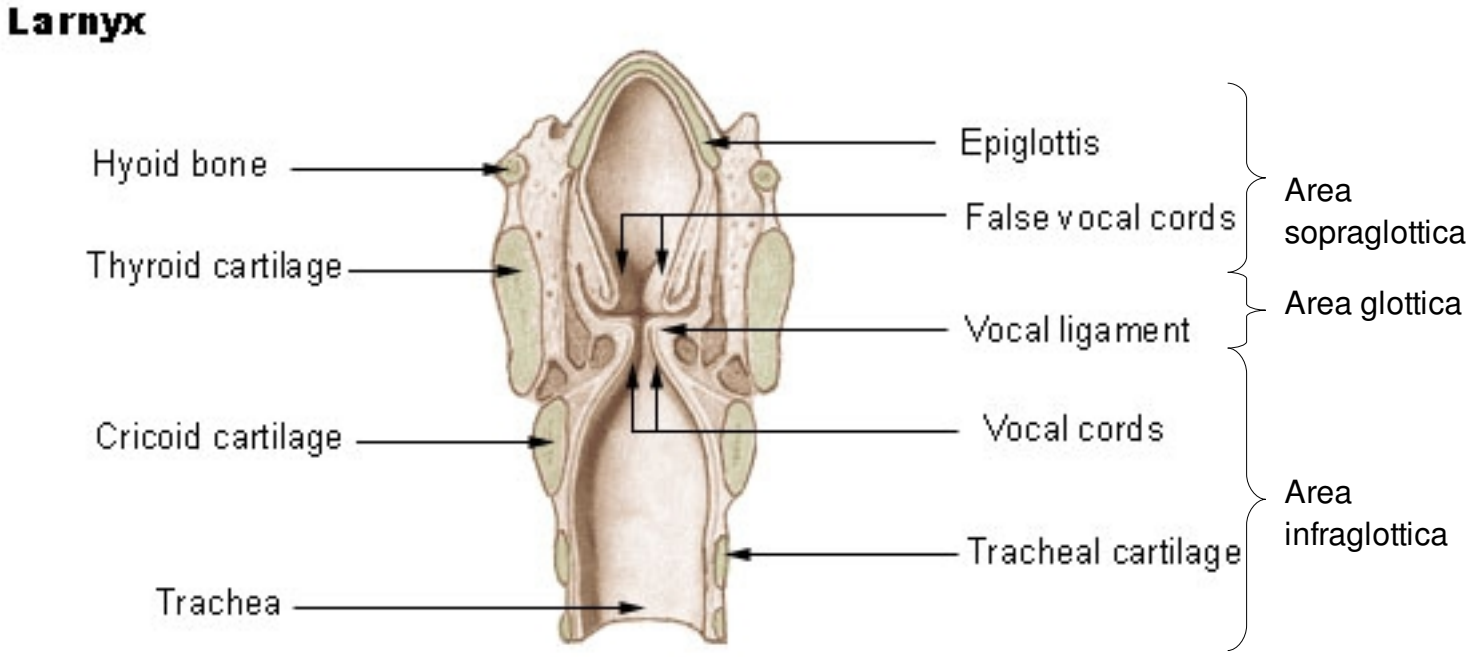
La produzione ordinata e volontaria di suoni è data in buona parte dalla modulazione di questi fattori muscolari, in particolare ricordiamo che per esempio un cantante, per ottenere un controllo continuo e costante della voce, si ESERCITA NEL BLOCCARE LO SCHELETRO LARINGEO IN UNA POSIZIONE IDONEA il PIÙ A LUNGO POSSIBILE: in questo modo la qualità della voce si mantiene costante.

IL FUNZIONAMENTO MECCANICO DELLE PIEGHE VOCALI:
le pieghe vocali presentano uno schema di funzionamento così riassumibile:

1. l'aria si porta dalle regioni sottostanti verso l'alto percorrendo l'apparato respiratorio fino ad incontrare la RIMA DELLA GLOTTIDE chiusa.
2. L'aria in ascesa ESERCITA UNA PRESSIONE FORTE sulla PARETE INFERIORE DELLE CORDE VOCALI.
3. La pressione dell'aria cresce fino a 7mmHg, quanto necessario ad APRIRE LE CORDE VOCALI, a questo punto:
    1. l'aria fluisce VELOCEMENTE DALL'ALTRA PARTE DELLE CORDE VOCALI.
    2. Per un effetto BERNOULLI viene quindi a DIMINUIRE LA PRESSIONE SULLE CORDE VOCALI che si chiudono anche se non in maniera sincrona:
        1. la parte inferiore della rima della glottide è la prima a subire l'effetto di apertura, calo della pressione e successiva chiusura.
        2. La parte superiore della rima si apre quando la parte inferiore si sta già chiudendo.

        Con la occlusione anche della parte superiore della rima della glottide si ha la CESSAZIONE DEL FLUSSO DI ARIA.

LA PRODUZIONE DEL SUONO è data dalla IMPROVVISA CESSAZIONE DEL FLUSSO DI ARIA DATO DALLA CHIUSURA DELLA RIMA DELLA GLOTTIDE.



LE FREQUENZE FORMANTI:
la particolare disposizione a 90° del tratto laringo-faringo-buccale GENERA UNA SERIE DI RISONANZE INTERNE DETTE FORMANTI CHE POSSONO INCREMENTARE LA FREQUENZA ANCHE DI 10 VOLTE portando a raggiungere livelli di:

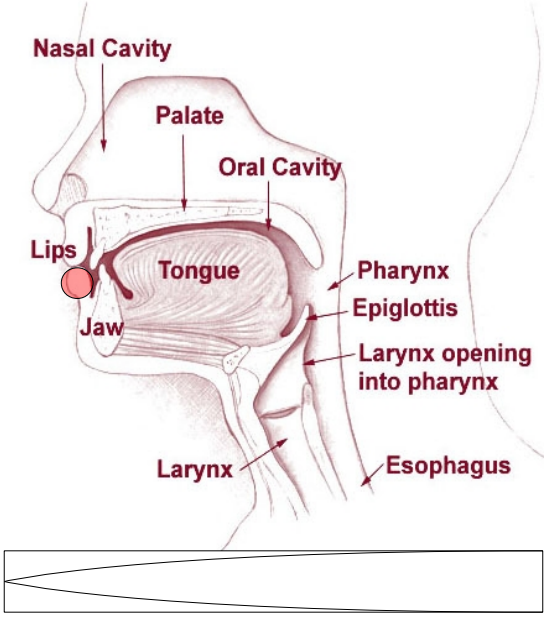
- 2500 hertz nell'uomo.
- 3500 hertz nella donna.

La produzione dell'onda sonora, come visto in precedenza, è garantita dalla repentina apertura e

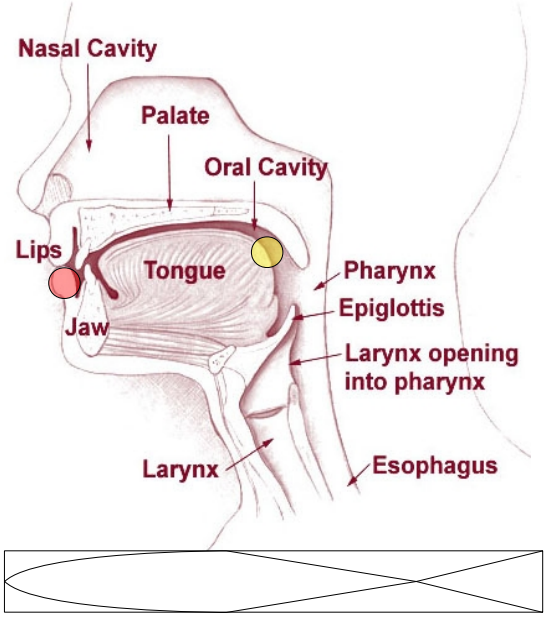
chiusura della rima della glottide stessa. La disposizione delle strutture DI TALE ASSE INFLUENZA IN MODO MOLTO FORTE LA PROPAGAZIONE DEL SUONO tanto che possiamo dire che:

- la gran parte delle frequenze che la rima della glottide genera non subiscono fenomeni di RISONANZA ma vengono invece attenuate dal passaggio attraverso tale asse.
- QUATTRO frequenze CHE PER LA PARTICOLARE DISPOSIZIONE DELL'APPARATO DI EMISSIONE DEI SUONI PRESENTANO UN EFFETTO DI INCREMENTO DELLA FREQUENZA DI EMISSIONE, dette FORMANTI.

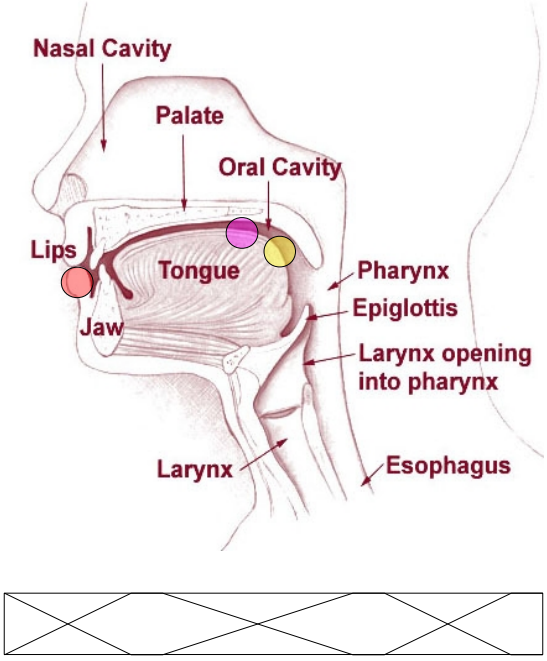
Tali formanti consentono un NETTO INCREMENTO DELLA FREQUENZA DEL TONO DELLA VOCE.



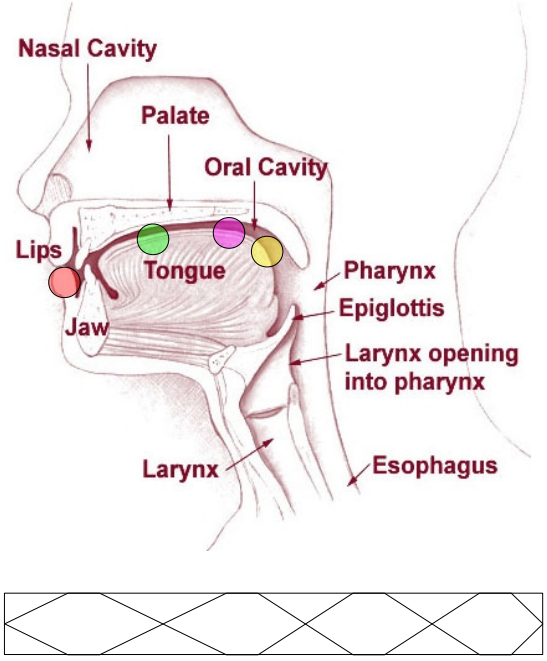
Prima formante



seconda formante



Terza formante



quarta formante

Per quanto riguarda la gestione della voce possiamo sostanzialmente individuare due parametri che risulta volontariamente controllabili:

1. LA FREQUENZA FONDAMENTALE: è possibile variare la intensità del suono prodotto incrementando il RITMO DI CHIUSURA E APERTURA DELLA RIMA DELLA GLOTTIDE aumentando quindi LA PRESSIONE ESERCITATA SULLA RIMA DELLA GLOTTIDE STESSA. Ricordiamo che la contrazione dei muscoli CRICOTIROIDEO e VOCALE porta ad uno STIRAMENTO DELLA CORDA VOCALE con conseguente INCREMENTO DELLA SUPERFICIE RIVOLTA VERSO L'ARIA IN ARRIVO DAL BASSO, questo:
    1. incrementa la sensibilità alla pressione della corda vocale.
    2. Incrementa il ritorno elastico della corda vocale stessa.
2. L'INTENSITÀ O VOLUME del suono dipende dalla energia che le corde vocali esercitano sull'aria che passa attraverso di esse; anche tale parametro è strettamente influenzato dalla PRESSIONE ESERCITATA DALL'ARIA SOTTOSTANTE LA RIMA.

Al variare di questi parametri, oltre alla fonazione normale, possiamo individuare:

1. FONAZIONE FORZATA: avviene nel momento in cui si incrementi eccessivamente il flusso di aria alla glottide a contemporaneamente la resistenza della stessa. Risulta in una voce BASSA nonostante il NOTEVOLE SFORZO FISICO.
2. FONAZIONE ANSIMANTE: si ha nel momento in cui l'ampiezza del segnale vocale è BASSA nonostante LE FORZE DI ADESIONE DELLE CORDE VOCALI SIANO DEBOLI e non chiudano la glottide.
3. FONAZIONE DI FLUSSO: si ha per contrasto quando UNA BASSA PRESSIONE DELL'ARIA e una BASSA ADESIONE TRA LE ESTREMITÀ DELLA GLOTTIDE viene a generare un INCREMENTO DELLA FREQUENZA FONDAMENTALE e DEL VOLUME DELLA VOCE.

IL PROCESSO DI PRODUZIONE DEL SUONO E DELL'ASCOLTO:

il processo di produzione di suoni tipico della specie umana richiede un sistema di controllo molto FINE e PRECISO, possiamo dire che PER QUANTO RIGUARDA COLUI CHE PARLA:

- l'idea di produrre un dato suono viene generata a partire da un centro del linguaggio come L'AREA DI BROCA, e si basa su stimoli precedentemente ricevuti, compresi e memorizzati; i suoni vengono quindi:
    - prelevati da un complesso di suoni percepiti e memorizzati in precedenza.
    - Combinati e sommati a formare il complesso della frase che verrà quindi riprodotta[3].
- Lo stimolo passa quindi all'AREA MOTRICE PRIMARIA che riceve lo stimolo e lo PORTA AGLI ORGANI EFFETTORI DEL LINGUAGGIO in particolare i motoneuroni relativi a:
    - labbra.
    - Laringe.
    - Muscoli respiratori.

    Ma anche faringe, palato molle e molti altri a seconda delle necessità.
- Il suono viene prodotto E GENERA PERCEPITO DALL'INDIVIDUO CHE LO HA

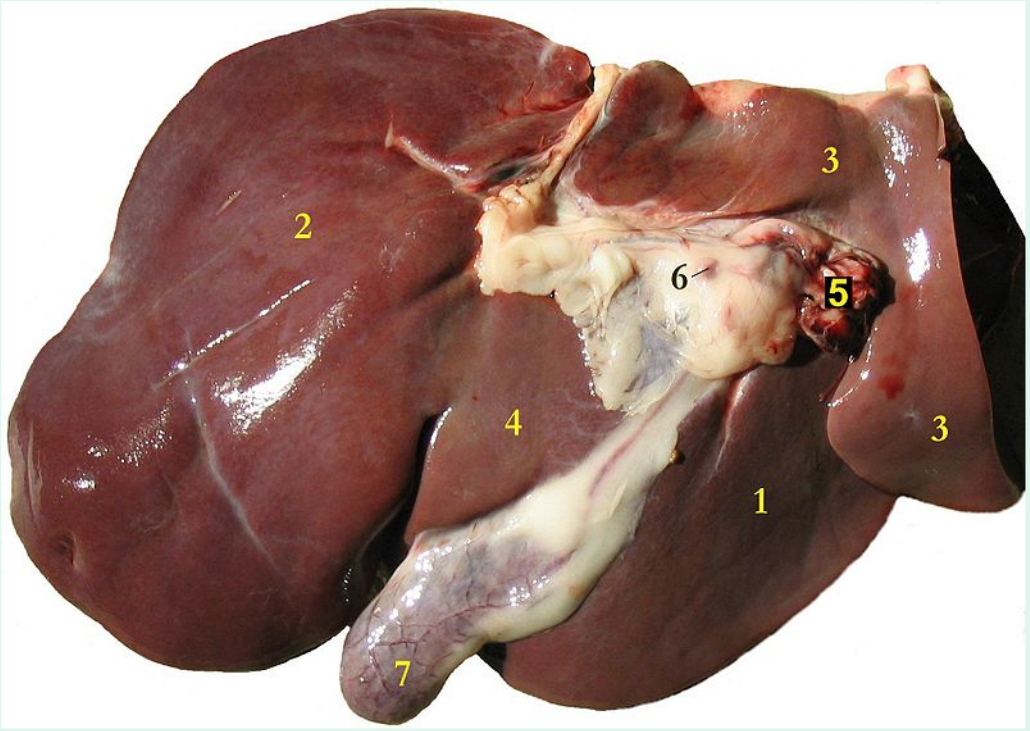
3 Distinguiamo a questo proporsito AFASIA data da una mancata capacità di COMBINAZIONE DEI SUONI e DISARTRIA data da disturbi della FONOARTICOLAZIONE DEI SUONI.

PRODOTTO TRAMITE LE SUE STESSE ORECCHIE generando un SISTEMA A FEEDBACK che si porta alla CORTECCIA TELENCEFALICA dove garantisce una risposta adeguata. È importante sottolineare il fatto che la percezione del suono della nostra stessa voce risulta ALTERATO rispetto alla percezione della sola vibrazione generata IN QUANTO LA VIBRAZIONE PERCEPITA DALLE STRUTTURE DELL'ORECCHIO NON DERIVA SOLO DALL'ESTERNO, MA ANCHE DALL'INTERNO.

PER QUANTO RIGUARDA L'ASCOLTATORE il suono viene percepito a livello dell'apparato cocleare e inviato alle apposite zone del telencefalo atte alla sua comprensione.

5

fisiologia dell'apparato digerente



L'APPARTO DIGERENTE E LA DIGESTIONE

Il 30% delle secrezioni relative all'apparato digerente sono poste sotto un controllo di tipo nervoso, in particolare possiamo dire che STIMOLI DIVERSI quali:

- ODORE.
- SAPORE.
- UDITO.
- LA SOLA IDEA DEL MANGIARE..

provocano un incremento della attività dei sistemi secretivi dell'apparato digerente.
Questo fattore ha una importanza significativa soprattutto NELLA FASE DI APPROCCIO durante la quale è possibile favorire l'attività dei sistemi digestivi: una pietanza che sia ispirante a livello di approccio risulta PIÙ DIGERIBILE rispetto a UNA PIETANZA CHE PRESENTI UNA BASSA APPETIBILITÀ.

IL NERVO VAGO:

si tratta del centro di controllo fondamentale per quanto concerne l'attività gastrica, in particolare ricordiamo che esso innerva:

- IN SENSO STIMOLATORIO MOTORE I VISCERI INTESTINALI in particolare per quanto riguarda la peristalsi.
- IN SENSO SECRETIVO le GHIANDOLE DELL'APPARATO DIGERENTE.

A livello del tronco encefalico ricordiamo la presenza del nucleo fondamentale del nervo vago, IL NUCLEO DORSALE DEL VAGO.
Per quanto concerne il sistema nervoso associato alla digestione ricordiamo che questo risulta composto di BEN DUE MILIARDI DI NEURONI, accumulo secondario unicamente al sistema nervoso centrale stesso.

L'ORESSIA:

TUTTE QUESTE AFFERENZE che originano da fattori associati a MEMORIA, VISTA, UDITO, OLFATTO CONVEGONO ALL'IPOTALAMO dove sono contenuti I DIVERSI CENTRI DI CONTROLLO DELLA ORESSIA:

- FAME la cui attivazione è sotto il controllo del neurone ORESSIGENICO.
- SAZIETÀ la cui attivazione è sotto il controllo del neurone ANORESSIGENICO.

Un fattore sicuramente molto significativo a riguardo è il livello glicemico che stimola direttamente l'IPOTALAMO che in particolare presenta APPOSITI RECETTORI GLICEMICI importantissimi.
Per entrare in contatto diretto con l'ipotalamo quindi il glucosio:

- DEVE OLTREPASSARE LA BARRIERA EMATOENCEFALICA.
- DEVE ESSERE ASSORBITO DALLE CELLULE ipotalamiche che devono quindi essere SENSIBILI ALLA INSULINA.

Possiamo quindi dire che complessivamente MANGIANDO:

- si evoca automaticamente il senso di sazietà.
- si attivano sistemi di secrezione dell'apparato digerente la cui attività stimola il senso della sazietà.
- VENGONO ATTIVATI NUMEROSI ENZIMI GASTROENTERICI quali:
    - colecistochinina o CCK.

- gastrina.
- VIP.
- GIP.
- Somatostatina.
- Insulina.

- la GLICEMIA STESSA SI ALZA CON LA DIGESTIONE E BLOCCA IL SENSO DELLA FAME.

LA MASTICAZIONE:

la masticazione è garantita dalla azione della articolazione TEMPOROMANDIBOLARE: si tratta di una articolazione particolare per IL FATTO CHE È UNA ARTICOLAZIONE DOPPIA che consente quindi:

- apertura delle fauci.
- scivolamento delle due superfici articolari incrementando ancora di più l'apertura delle fauci stesse.

Per quanto concerne i due capi articolari i movimenti possibili sono due e coinvolgono, di fatto, le due articolazioni che compongono la temporomandibolare:

1. la CONDILODISCALE.
2. La TEMPORODISCALE.

Il movimento in ogni caso è garantito ovviamente dalla presenza di MUSCOLI MASTICATORI, in particolare ricordiamo:

- muscoli che occludono le fauci, sono sostanzialmente due:
  - massettere.
  - temporale.

  si tratta di MUSCOLI ANTIGRAVITARI di fatto con controllo e azione analoga ai muscoli estensori.
- che muovono l'articolazione in senso laterolaterale:
  - pterigoideo interno.
  - Pterigoideo esterno.
- che aprono la bocca:
  - muscolo digastrico.

  Possiamo dire che questo muscolo presenta una azione analoga a quella dei muscoli flessori.[1]

Tutti questi muscoli sono INNERVATI DALLA TERZA BRANCA DEL TRIGEMINO, il nervo MANDIBOLARE.

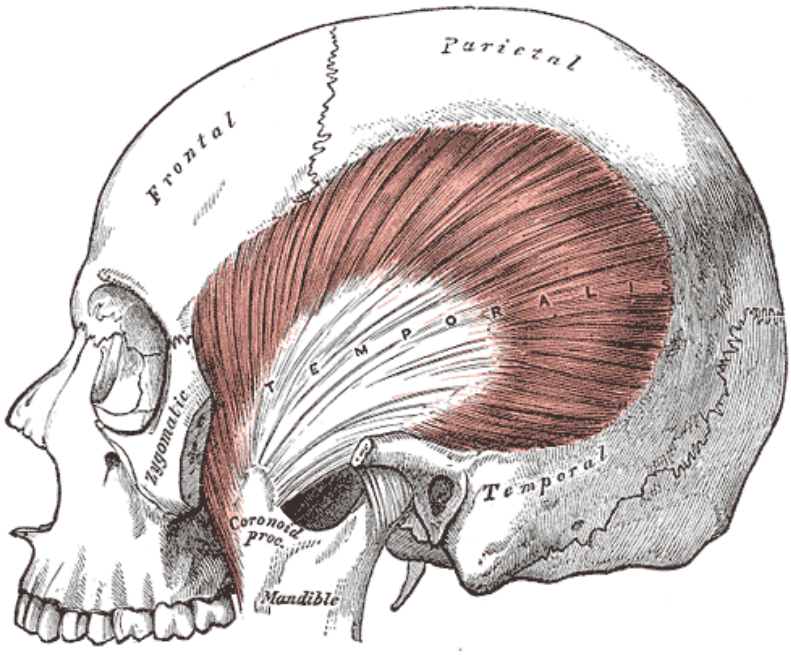
Un ruolo importante presenta sicuramente anche il MUSCOLO BUCCINATORE essenziale per la SUZIONE, soprattutto nella prima parte della vita postnatale.

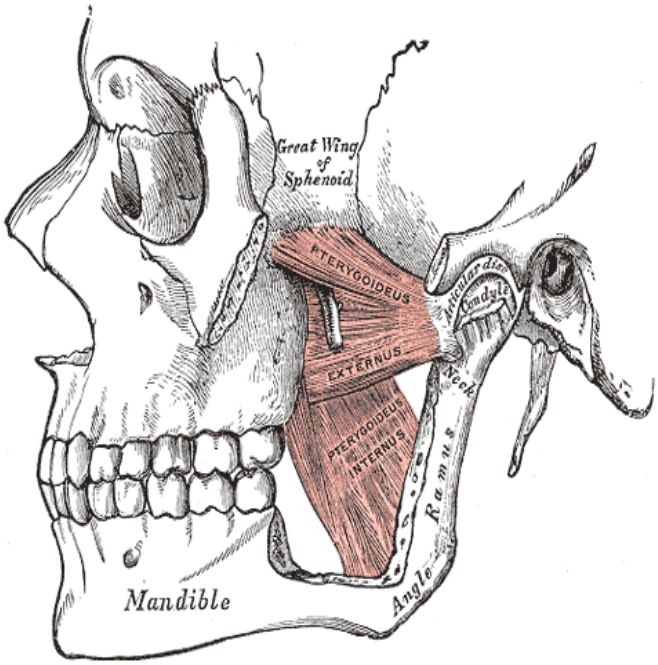
LA MASTICAZIONE:

come si passa da MASTICAZIONE A DEGLUTIZIONE:

1 Questa classificazione è in particolare relativa al fatto che il sistema della MASTICAZIONE prevede un meccanismo riflesso in caso di danno o pericolo: nel caso in cui l'individuo si morda la lingua, lo stimolo riflesso che parte è di aprire la bocca, per questo diciamo che i muscoli che aprono la bocca hanno una funzione simile a quella dei muscoli estensori.

il movimento di passaggio del bolo alimentare porta alla occlusione di una serie di sfinteri.





IL SISTEMA DELLA MASTICAZIONE:

masticare è, a livello del sistema di controllo nervoso, una atto analogo al respirare, e associato in particolare e fenomeni quali:

- recettori GENGIVALI che sono tra i più sensibili del nostro corpo: si tratta di recettori di natura MECCANICA; questi muscoli:
  - stimolano il muscolo digastrico ad aprire le fauci.
- La apertura MECCANICA della bocca stimola i FUSI NEUROMUSCOLARI DEI MUSCOLI CHE CHIUDONO LE FAUCI, massettere e temporale, che:
  - in un riflesso di contrazione CHIUDONO LE FAUCI.

LA CHIUSURA DELLE FAUCI genera una SECONDA STIMOLAZIONE ALLA APERTURA DELLE FAUCI STESSE.

Si tratta di un sistema CICLICO e estremamente preciso che prevede una serie di 60 masticazioni al minuto: anche in questo caso si parla di NEURONI SEGNAPASSI associati a GENERATORI DI PATTERN CENTRALI, sono gruppi di neuroni a funzione oscillante che stimolano la regolarità dei diversi cicli oscillanti del nostro corpo tra cui anche quello della masticazione appunto.

GLI SFINTERI:

per quanto concerne le funzioni della DEGLUTIZIONE presentano una funzione fondamentale sicuramente GLI SFINTERI associati all'apparato digerente, in particolare[2]:

- sfintere faringeo superiore: chiuso dal PALATO MOLLE durante la deglutizione impedisce il reflusso di cibo nelle cavità nasali.

2 IL SONDINO NASOGASTRICO è un sondino per la nutrizione forzata artificiale, in particolare ricordiamo che questo può essere assunto in due modi diversi:
- per via orale: si introduce per via orale nel tentativo di facilitare la discesa con LA DEGLUTIZIONE.
- per via nasale: se il paziente non è cooperante, UNA VOLTA SUPERATE LE COANE E L'ANGOLO DELL'ASSE LARINGO FARINGO BOCCA, la discesa è diretta.

Possiamo essere certi del fatto che il sondino a raggiunto la sua destinazione nel momento in cui sia penetrato nelle vie digerenti per 40cm.

- sfintere faringeo inferiore o sfintere esofageo superiore: QUESTO SFINTERE NORMALMENTE È CHIUSO e viene APERTO PER UNA PROGRAMMAZIONE NEURALE che interessa i muscoli:
  - FARINGEI in particolare quelli inferiori come il costrittore inferiore.
  - ESOFAGEO SUPERIORE che di fatto comprende il terzo craniale della muscolatura esofagea.

  questo tipo di riflesso origina a livello del BULBO e del PONTE ed è UNA ATTIVITÀ MOTORIA COORDINATA NEL TEMPO detta PROGRAMMA MOTORIO tale per cui i neuroni si attivano in una sequenza coordinata che porta, di fatto, ad INIBIZIONE DELLA MUSCOLATURA CHE COMPONE LO SFINTERE IN QUESTIONE.
- sfintere esofageo inferiore[3] che NON È IL CARDIAS, che semplicemente è un punto di transizione anatomico epiteliale, si colloca infatti ad esso superiormente; tale sfintere:
  - è chiuso.
  - presenta una pressione fisiologica positiva di 25mmHg.
  - è essenziale ad impedire CHE VI SIA UN REFLUSSO GASTROESOFAGEO che per la sua acidità sarebbe deleterio e corrosivo[4].
  - QUESTO SFINTERE non è FORMATO NEL BAMBINO e la sua funzione è SUPPLITA dal DIAFRAMMA: ovviamente, non essendo questa la funzione primaria del muscolo, non ha la medesima tenuta, per questo motivo è essenziale attendere il "ruttino", indice dell'avvenuto svuotamento gassoso dello stomaco.
  - è innervato dal sistema NANC.

A LIVELLO PRESSORIO è importate ricordare che per la presenza di tali sfinteri si vengono a creare:

- tra sfintere faringeo superiore e inferiore delle pressioni analoghe a quelle atmosferiche, in particolare di 30-50mmHg.
- Tra sfintere faringeo inferiore e sfintere esofageo inferiore delle pressioni analoghe a quelle dell'area toracica cioè:
  - -5mmHg durante la espirazione.
  - -10mmHg durante la inspirazione.
- Al di sotto dello sfintere esofageo infine vengono a crearsi delle pressioni di tenore simile a quello delle regioni addominali:
  - +10mmHg durante la inspirazione.
  - +5mmHg durante la espirazione.

Complessivamente possiamo dire che la DEGLUTIZIONE DEL CIBO prevede la ATTIVAZIONE DEI DIVERSI SFINTERI SOPRA DESCRITTI:

1. viene occluso lo sfintere faringeo superiore,il palato molle, onde impedire reflusso di bolo nelle narici.
2. Il cibo scorre lungo la faringe e:

3 Nel caso in cui il paziente si corichi appena dopo il pasto serale si possono verificare dei fenomeni di PIROSI che portano ad un REFLUSSO GASTRICO a livello ESOFAGEO, per impedire questo tipo di fenomeni è sufficiente molto spesso dormire sul fianco sinistro, in questa posizione al compressione dei visceri occlude lo sfintere.

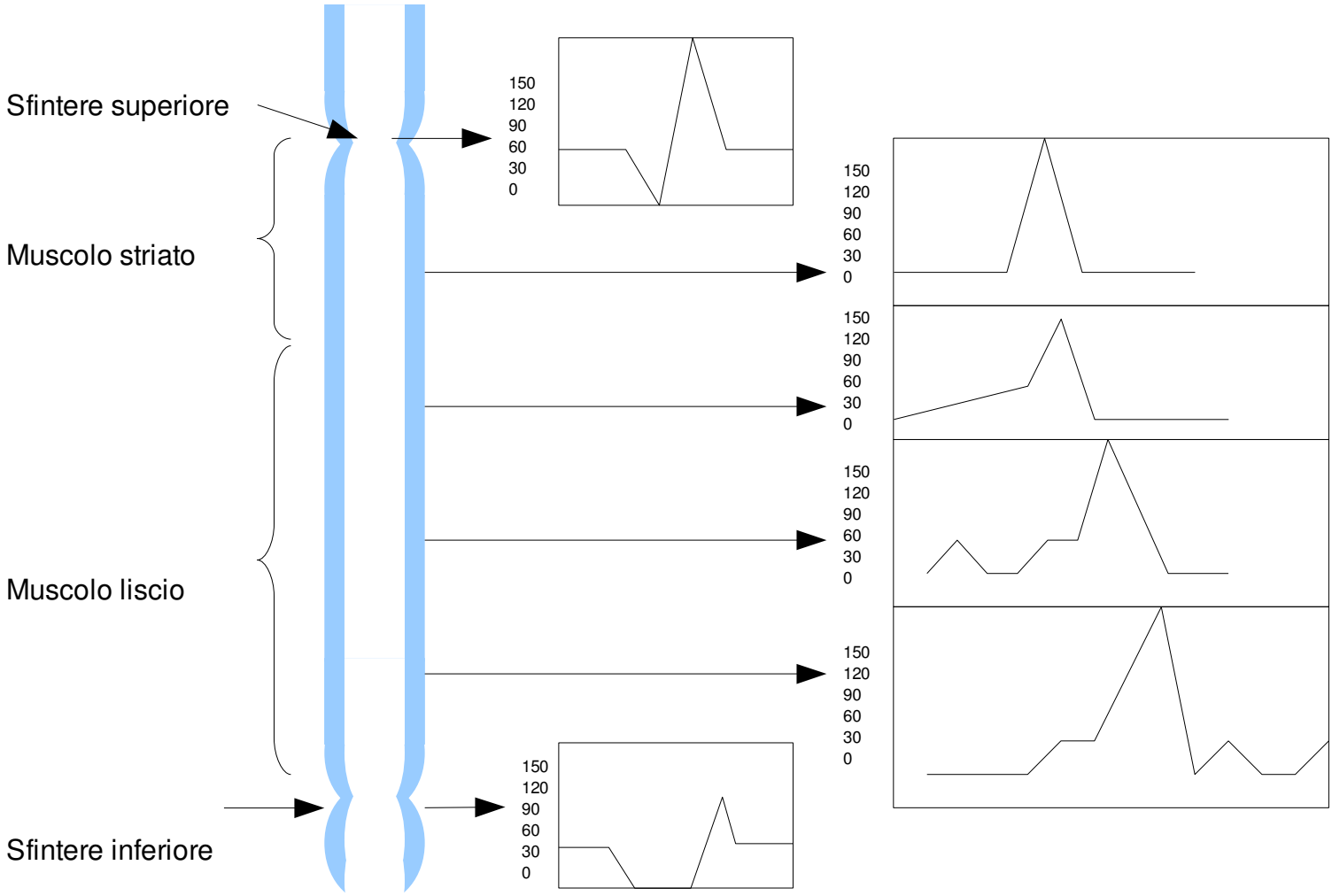
4 ULCERE ESOFAGEE legate alla FUORIUSCITA DI LIQUIDO ACIDO NELL'ESOFAGO, vista la presenza di un PLESSO VENOSO prossimale allo sfintere stesso, POSSONO PORTARE A FENOMENI DI EMOTTISI.

1. viene occluso l'adito laringeo.
2. Viene aperto lo sfintere esofageo superiore che, passato il bolo alimentare, si richiude. In questo modo si impedisce il flusso di cibo verso le vie aeree.
3. Il cibo percorre il canale esofageo fino allo sfintere inferiore che si apre, lascia passare il bolo per poi richiudersi.
   Questo è essenziale ad impedire, come accennato in precedenza, fenomeni di reflusso gastrico.

Per quanto riguarda la DEGLUTIZIONE possiamo dire che SI TRATTA DI UN'ONDA DI DEGLUTIZIONE CHE VIAGGIA A 2,5cm AL SECONDO; la velocità dell'onda in realtà dipende da diversi fattori quali:

- contrazione dei muscoli associati all'apparato digerente.
- livello di saliva nel bolo.
- solidità del bolo: i liquidi viaggiano a 5cm al secondo, il doppio rispetto alla velocità media dei solidi.

LA DEGLUTIZIONE ESOFAGEA:



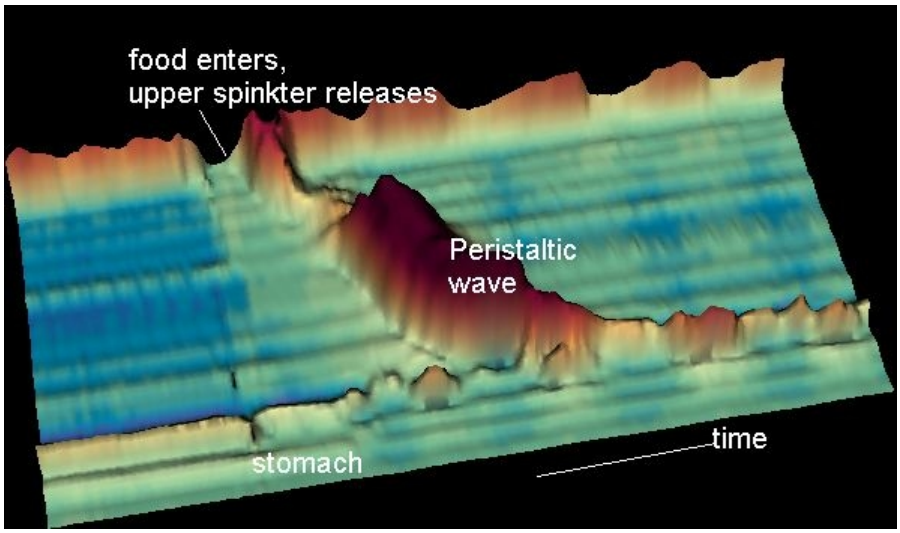
come emerge dall'immagine possiamo notare la presenza di regimi pressori diversi a seconda delle diverse regioni prese in considerazione, in particolare:

1. i due sfinteri presentano un regime pressorio caratteristico: con la apertura la pressione si porta a livelli nulli per poi risalire immediatamente onde garantire la chiusura dello sfintere stesso.
2. Il regime pressorio esercitato dalle pareti dell'esofago è chiaramente coordinato in modo preciso a livello temporale: i picchi pressori nelle quattro zone prese in considerazione sono lievemente sfasati essenzialmente per garantire il flusso del bolo alimentare verso lo stomaco. Si tratta di una RISPOSTA PERISTALTICA SECONDARIA originata dalla contrazione delle strutture muscolari esofagee stesse.

OLTRE AL SISTEMA NANC, che innerva in modo particolare lo sfintere esofageo inferiore, abbiamo una forte influenza anche da parte dei sistemi ORTO E PARASIMPATICO:

- ACETICOLINA ha effetti ATTIVANTI la DEGLUTIZIONE e la DIGESTIONE.
- NORADRENALINA ha effetti DISATTIVANTI la DEGLUTIZIONE e la DIGESTIONE.

il parasimpatico è infatti strettamente associato alla funzione CONSERVATIVA.



Raffigurazione di un'onda di deglutizione esofagea in seguito alla assunzione di ACQUA.

LA PERISTALSI:

la peristalsi è quel fenomeno essenziale a garantire il movimento del bolo alimentare attraverso l'apparato digerente, in particolare possiamo ricordare che la peristalsi è un fenomeno variabile da organo a organo:

- dopo la fase di riempimento nello stomaco abbiamo una peristalsi di circa 4 contrazioni al minuto.
- le peristalsi nelle altre aree dell'intestino è variabile.

PERISTALSI GASTRICA:

possiamo dire che la organizzazione della muscolatura dello stomaco consente di individuare tre porzioni funzionalmente parlando:

1. stomaco prossimale.
2. Stomaco distale.
3. Piloro.

Queste tre regioni non sono coincidenti con quelle utilizzate in anatomia, sono infatti

prevalentemente relative alla organizzazione contrattile dello stomaco.
IL RIEMPIMENTO DELLO STOMACO:
il riempimento dello stomaco AVVIENE TIPICAMENTE A BULBO DI CIPOLLA e genera una forma di STRATIFICAZIONE che porta, potremmo dire, all'isolamento del bolo alimentare in arrivo allo stomaco che depositandosi all'interno della CIPOLLA è isolato rispetto al pH acido e alla pepsina, in questo modo:

1. il bolo alimentare non entra in contatto diretto con le pareti dello stomaco.
2. l'amilasi salivare presenta una capacità di azione ancora di 30 minuti circa, il suo optimum di pH è infatti di circa 6,9, non di 2.

a livello di comportamento muscolare possiamo dire che:

- lo STOMACO PROSSIMALE si distende durante il riempimento: si tratta di una azione ORTOSIMPATICA data dalla azione dei recettori beta 2; tale riflesso:
  - viene detto RILASCIMENTO DA RIEMPIMENTO o ACCOMODAZIONE GASTRICA.
  - Porta la capienza dello stomaco dai 100ml di liquido durante la fase non digestiva ai due litri e più della fase digestiva.

  Con il termine della digestione la muscolatura riporta, contraendosi, il volume dello stomaco a valori normali.
- Lo STOMACO DISTALE presenta invece una peristalsi RITMICA che diviene SEMPRE PIÙ PROFONDA man mano che ci si sposta verso le porzioni distali dello stomaco fino a generare una CONTRAZIONE SIMULTANEA DELL'ANTRO PREPILORICO e del PILORO detta CONTRAZIONE TERMINALE DELL'ANTRO o TAC. Le contrazioni prese qui in considerazione:
  - hanno una frequenza di tre al minuto al massimo.
  - Sono responsabili della triturazione del cibo secondo un meccanismo di questo tipo:
    - la contrazione peristaltica spinge il bolo alimentare verso il piloro.
    - La spinta in avanti del bolo alimentare porta alla RETROPULSIONE del bolo alimentare POSTO PIÙ ANTERIORMENTE.

    In questo modo il bolo alimentare si sposta avanti e indietro venendo continuamente digerito e ridigerito fino ad assumere una consistenza ideale a procedere nell'intestino.

    Se anche l'onda di PERISTALSI quindi non passa il PILORO in ogni caso È FUNZIONALE AL RIMESCOLAMENTO DEL BOLO ALIMENTARE.
- La contrazione PILORICA sembra essere sostanzialmente SINERGICA alla contrazione della parte distale dello stomaco.

Normalmente in ogni caso il IL PILORO È CHIUSO: tale sfintere deve essere serrato per IMPEDIRE PROBLEMI ASSOCIATI AL FLUSSO GASTRICO ACIDO VERSO IL DUODENO; il controllo della apertura di tale valvola è affidata al BULBO DUODENALE; questo:

- è un chemo e osmo cettore che si colloca in prossimità del piloro.
- Percepisce il pH acido dello stomaco e la osmolarità del bolo alimentare.

Nel momento in cui il bolo alimentare presente nel DUODENO abbia PERSO LA SUA ACIDITÀ E PERICOLOSITÀ il BULBO CONSENTE L'APERTURA DELLA VALVOLA che porta all'ingresso di nuovo bolo alimentare; fintanto che questo non sarà nuovamente neutralizzato, non sarà possibile un nuovo afflusso di nuovo materiale.

LA PERISTALSI DELL'INTESTINO TENUE:
la peristalsi dell'intestino tenue, soprattutto nella prima parte dello stesso, il duodeno, è essenziale a garantire la esposizione del bolo alimentare al grosso degli enzimi digestivi presenti nel nostro organismo.
In particolare ricordiamo il GIP o gastric inhibitor peptide: si tratta di un peptide che viene rilasciato in seguito alla assunzione di LIPIDI NEL DUODENO e che BLOCCA LA PERISTALSI PER INCREMENTARE LA ESPOSIZIONE AD ACIDI BILIARI E LIPASI del materiale da digerire.
la peristalsi INTESTINALE è affidata ad un particolare fenomeno detto RIFLESSO di BAYLISS-STARLING che consta di:

- un anello CONTRATTILE.
- un anello DI DISTENSIONE.

Si tratta di un RIFLESSO MIOENTERICO dipendente dai plessi SOTTOMUCOSO e MIOENTERICO, tuttavia è importante sottolineare il fatto che SI TRATTA DI UN EVENTO DI NATURA SPERIMENTALE, durante un pasto sarebbe IMPOSSIBILE IL VERIFICARSI DI FENOMENI DI QUESTO TIPO: per garantire la corretta funzionalità di fenomeni di DIGESTIONE è necessario fornire al BOLO ALIMENTARE una velocità di 1metro all'ora ONDE GARANTIRE SOPRATTUTTO L'ASSORBIMENTO che avviene IN MASSIMA PARTE IN QUESTA SEDE.
Nella realtà dei fatti il riflesso di BAYLISS-STARLING deve essere letto in questo senso:

1. per l'arrivo del bolo alimentare la parete intestinale si DILATA.
2. La DILATAZIONE stimola UNA RISPOSTA AUTOMATICA CONTRATTILE della MUSCOLATURA INTESTINALE.
3. La contrazione spinge nelle aree A VALLE e a MONTE il BOLO ALIMENTARE generando in tali zone un fenomeno analogo.

Il procedere del bolo alimentare è garantito dalla FREQUENZA DELLE CONTRAZIONI NELLE DIVERSE AREE DELL'INTESTINO TENUE:

- 18 contrazioni al minuto nel DUODENO.
- 12 contrazioni al minuto nel DIGIUNO.
- 8 contrazioni al minuto nel TENUE.

SI PARLA DI MOVIMENTI DI SEGMENTAZIONE.
In questo modo il BOLO ALIMENTARE PROCEDE attraverso il CANALE ALIMENTARE e in particolare si parla di gradiente ORO ABORALE dove:

- con “oro” si intende il piloro.
- Con “aborale” si intende lo sfintere ileocecale.

LA PERISTALSI DEL CRASSO:
in questa regione possiamo individuare una capacità contrattile in grado di fornire una serie di movimenti contrattili di:

- peristalsi: contrazione che spinge anteriormente.
- peristalsi inversa: contrazione che spinge posteriormente.
  Queste prime due in particolare nella regione del colon ascendente.
- peristalsi passiva: contrazione spontanea da risposta contrattile alla dilatazione, questi fenomeni contrattili generano fenomeni di ondeggiamento pendolare.
- Movimenti di massa: si tratta in particolare di movimenti che insorgono poche volte al

giorno e che:
  - sono stimolati da riflessi GASTROCOLICO E DUODENOCOLICO stimolati a loro volta da riempimento diretto degli organi in questione.
  - Sono movimenti che si portano, di fatto, FINO AL RETTO.
- Peristalsi massiva che di fatto provoca una contrazione di tutto il crasso e genera il fenomeno della DIARREA.
- Austazioni che sono contrazioni che interessano l'area di un singolo HAUSTRA, tali movimenti contrattili, sommati tra loro, sono alla base del rovesciamento del materiale fecale.

la peristalsi non deve essere troppo rapida: il CRASSO deve infatti RICEVERE DUE LITRI DI MATERIALI per poi RIDURLI e PORTARE AL RETTO un volume di soli 200ml riassorbendone quindi 1800.

<u>INNERVAZIONE DELLA AMPOLLA RETTALE:</u>

complessivamente possiamo dire che si tratta di un meccanismo IDENTICO a quello della MINZIONE affidato quindi:

- per quanto concerne la contrazione al sistema PARASIMPATICO SACRALE.
- Per quanto concerne la distensione all'ORTOSIMPATICO IPOGASTRICO.
- Per quanto concerne l'organizzazione della distensione dello sfintere ANALE al nervo PUDENDO.

I RIFLESSI INTESTINALI:

si tratta di riflessi peristaltici delle parti più caudali dell'intestino essenziali a garantire fenomeni associali alla defecazione, in particolare:

- RIFLESSI ENTEROCOLICI: si tratta di riflessi che generano fuoriuscita di gas legati al movimento del CRASSO che si mette in MOVIMENTO.
- RIFLESSI GASTROCOLICI; innescati dal riempimento DELLO STOMACO, se associati al precedente stimola in modo forte la defecazione

LA DIGESTIONE

La funzione digestiva è strettamente legata alle capacità secretive delle cellule che compongono le ghiandole dell'apparato digerente stesso, in particolare:

LA SECREZIONE SALIVARE:

la secrezione salivare è garantita dalla azione di alcune ghiandole fondamentali quali:

1. ghiandole salivari maggiori:
    1. parotidi.
    2. Sottomascellari.
    3. Sottolinguali.
2. Ghiandole salivari minori che sono poste all'interno del cavo orale in numero variabile.

Si tratta dell'unica secrezione a stimolazione UNICAMENTE NERVOSA sia orto che para simpatica, in tutti gli altri casi, infatti, è prevista la presenza di un controllo parallelo di natura ormonale.

Complessivamente la secrezione salivare è composta di due tipologie di secreto:

- SIEROSA a funzione DIGESTIVA in quanto contiene la PTIALINA, una alfa amilasi con optimum di lavoro a pH 6-7.
- MUCOSA a funzione PROTETTIVA in quanto contiene MUCINA un composto mucoso a funzione protettivo-lubrificante.

Dove le ghiandole salivari maggiori, eccetto la parotide che presenta unicamente secrezione SIEROSA, secernono entrambi i tipi di SALIVA; LE GHIANDOLE SALIVARI MINORI secernono UNICAMENTE SALIVA MUCOSA.

LA SECREZIONE SALIVARE avviene tipicamente in risposta a stimoli di natura NERVOSA derivanti dai NUCLEI SALIVATORI superiore e inferiore, è importante sottolineare tuttavia il ruolo che le ghiandole stesse svolgono nella REGOLAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CHIMICA del secreto salivare, in particolare:

- GLI ACINI delle ghiandole salivari producono una secrezione detta PRIMARIA che comprende:
    - gli enzimi tipici della saliva sierosa.
    - Una concentrazione di sali molto simile a quelle dei liquidi extracellulari.
- I DOTTI ESCRETORI DELLE GHIANDOLE presentano dei PARTICOLARI SISTEMI DI RIASSORBIMENTO che generano:
    - riassorbimento ATTIVO in ANTIPORTO di SODIO E POTASSIO tale per cui la concentrazione si sodio della saliva cala in modo molto consistente.
    - La differenza di potenziale che si viene a generare, di circa -70mV, porta ad una NATURALE REPULSIONE DEL LUME RISPETTO AGLI IONI CLORO che vengono abbondantemente RIASSORBITI.

I meccanismi di ATTIVAZIONE e INATTIVAZIONE del sistema di secrezione salivare SONO SOTTO IL CONTROLLO DELLE CONCENTRAZIONE DEGLI IONI CALCIO, la cui azione risulta in alcuni casi STIMOLATORIA in altri casi semplicemente REGOLATIVA rispetto alla secrezione salivare.

Le funzioni di questo tipo di secreto sono quindi:

1. digestiva per la presenza di amilasi salivare.
2. Amalgamante tramite la sua componente mucosa.
3. Antibatterica per la presenza DI LISOZIMA.
4. Gustativa in quanto fornisce la matrice liquida nella quale si presentano solubilizzate le molecole a potere gustativo.
5. Lubrificante.
6. Stimolante la sete in caso di mancanza di secrezione.

Questo tipo di secrezione risulta stimolata da:

- FATTORI NERVOSI in particolare relativamente al momento condizionato che controlla il 30% delle intere secrezioni dell'apparato digerente.
- AFFERENZE GUSTATIVE che stimolano la secrezione salivare stessa e sono controllate dai nervi facciale e ipoglosso tramite le papille FUNGIFORMI anteriormente, FOLIATE e VALLATE posteriormente.
- AFFERENZE TATTILI rispetto alla percezione del materiale presente a livello del cavo orale.

LA SECREZIONE ESOFAGEA:

Si tratta di una secrezione MUCOSA PROTETTIVA associata alla presenza di ghiandole di tipo TUBULARE RAMIFICATO.

LA SECREZIONE GASTRICA:

la secrezione gastrica presenta sostanzialmente due FUNZIONI:

- DIGESTIVA rispetto alle proteine presenti nel bolo alimentare.
- PROTETTIVA in particolare per il pH estremamente basso che viene a generare che che porta ad una DISINFEZIONE MOLTO FORTE oltre che ad una denaturazione proteica.

STIMOLI CHE AGISCONO SULLA SECREZIONE GASTRICA:

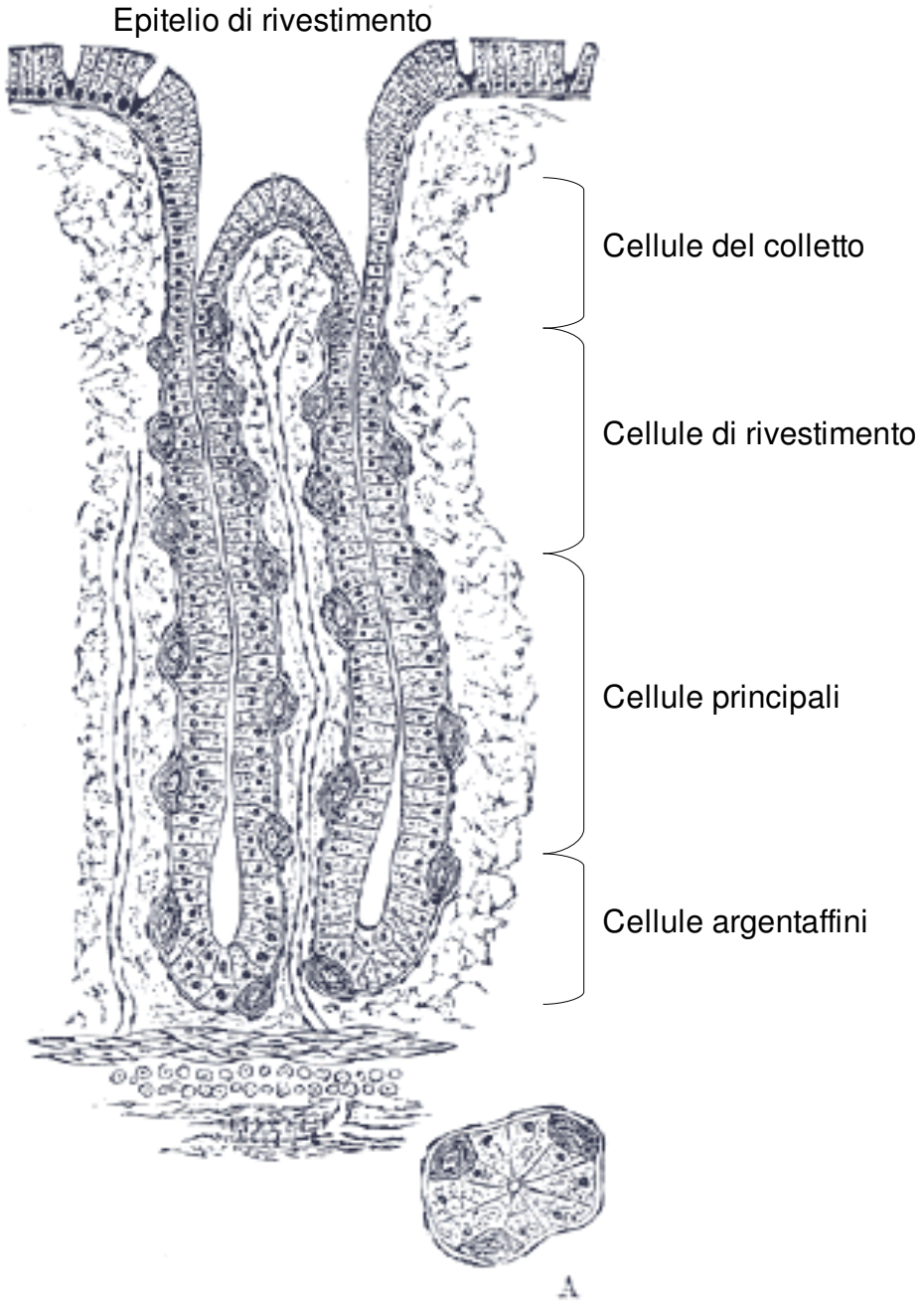
la secrezione gastrica risulta influenzata in modo molto STRETTO da DIVERSI FATTORI di varia natura, in particolare ricordiamo:

- FATTORI NERVOSI per cui si parla di FASE CEFALICA o NERVOSA:
  - vista o immaginazione del cibo: tale via sfrutta i nervi vaghi e provoca quindi incrementi della secrezione di GASTRINA e di ACETILCOLINA.
  - Alterato rifornimento o utilizzazione cerebrale del GLUCOSIO che agisce in modo analogo al caso precedente.
- FATTORI GASTRICI per cui si parla di FASE GASTRICA:
  - distensione che agisce tramite I RIFLESSI VAGO VAGALI E LOCALI INTRAMURALI che portano alla attivazione ancora delle due vie:
    - vagale diretta.
    - Vago antrale sulla secrezione di GASTRINA
  - calcio amminoacidi e peptidi che incrementano la circolazione alle aree gastriche e quindi L'EFFETTO DELLA GASTRINA.
- FATTORI INTESTINALI per cui si parla di FASE INTESTINALE:
  i fattori intestinali che influiscono sulla secrezione GASTRICA sono DISTENSIONE e LA CONCENTRAZIONE DI AMMINOACIDI E PEPTIDI data dall'assorbimento intestinale degli stessi.

LA MUCOSA GASTRICA:

come noto la mucosa gastrica è caratterizzata dalla presenza sostanzialmente di:

- di un epitelio di tipo CILINDRICO SEMPLICE con RARI MICROVILLI caratterizzato da CAPACITÀ SECERNENTE MUCOIDE quindi di muco neutro, essenziale alla protezione della mucosa dello stomaco.
- Delle strutture GHIANDOLARI TUBULARI SEMPLICI caratterizzate dalla presenza di diversi citotipi a funzione secernente diversa:
  - cellule mucipare del colletto che producono principalmente muco, ma anche in partite PEPSINOGENO.
  - Cellule di rimpiazzo.
  - Cellule PARIETALI o OSSINTICHE che secernono acido cloridrico e fattore intrinseco.
  - Cellule PRINCIPALI O PEPTICHE che secernono grandi quantità di pepsinogeno.
  - Cellule argentaffini del sistema APUD a secrezione di serotonina.



LE CELLULE PARIETALI:
le cellule parietali sono le cellule atte a garantire la formazione e il mantenimento di un ambiente ACIDO a livello INTESTINALE, in particolare tali cellule presentano un sistema di canalicoli associati alle strutture secretrici della cellula stessa e che si occupano quindi di accumulare il secreto delle cellule stesse mentre questo viene sottoposto alle modificazioni necessarie:

1. si attivano due sistemi di trasporto ionico tali per cui:
   1. ioni cloro vengono esportati dalla cellula verso il lume del canalicolo.
   2. Ioni sodio vengono sottratti dal lume del canalicolo.

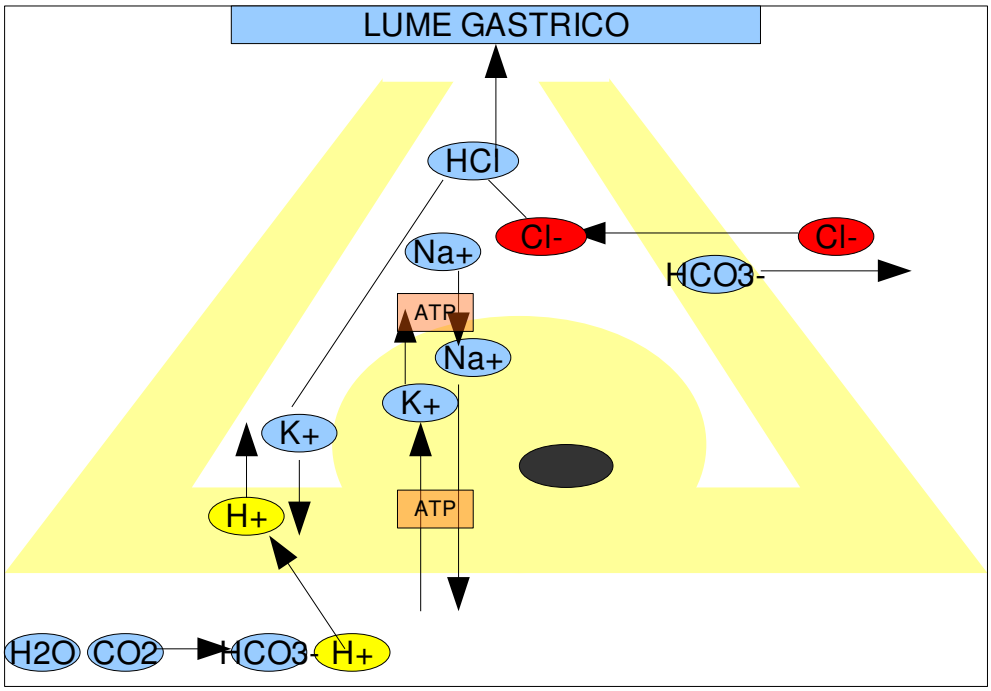
   Questo genera un POTENZIALE DI MEMBRANA che si aggira intorno ai -40 -70mV che STIMOLA LA FUORIUSCITA DI CARICHE POSITIVE soprattutto POTASSIO, ma anche in piccole quantità sodio, formando una SOLUZIONE A PREVALENTE CLORURO DI POTASSIO.
2. SI ATTIVA UN SISTEMA DI ANTIPORTO A SPESA ENERGETICA DETTO H-K ATPasi che antiporta, con spesa di una molecola di ATP una molecola di idrogeno e una molecola di potassio RENDENDO LA SOLUZIONE DEL CANALICOLO ALTAMENTE ACIDA.

Questo secreto presenta, al termine della elaborazione, una concentrazione di 150-160millimoli per litro di acido cloridrico (associato a piccole quantità di sodio e di potassio); inoltre è importante sottolineare il fatto che questo secreto:

- presenta un pH di circa 0,8.
- richiede una spesa di produzione pari a 1500 calorie per litro.

IL MATERIALE necessario alla produzione di questo tipo di secreto, cioè il protone e lo ione cloro, viene ricavato come segue:

- per azione della anidrasi carbonica VIENE ELABORATO A PARTIRE DA ACQUA E ANIDRIDE CARBONICA, ACIDO CARBONICO, questo dissocia a:
  - protone che viene utilizzato E SECRETO NEL LUME DIRETTAMENTE in antiporto con il POTASSIO.
  - Bicarbonato.
- Il cloro viene IMPORTATO IN ANTIPORTO CON IL BICARBONATO che viene esportato nel sangue.



Una seconda teoria prende in considerazione unicamente la presenza di due fattori attivi:

- un antiporto potassio idrogeno che esporterebbe idrogeno importando potassio nella cellula.
- Un simporto potassio cloro che fornirebbe il cloro necessario alla formazione dell'acido cloridrico.

Le regolazione della secrezione ACIDA da parte delle cellule PARIETALI è affidata a tre fattori di controllo molto importanti:

1. cellule G secernenti GASTRINA.
2. Cellule secernenti SOMATOSTATINA.
3. Cellule secernenti ISTAMINA.

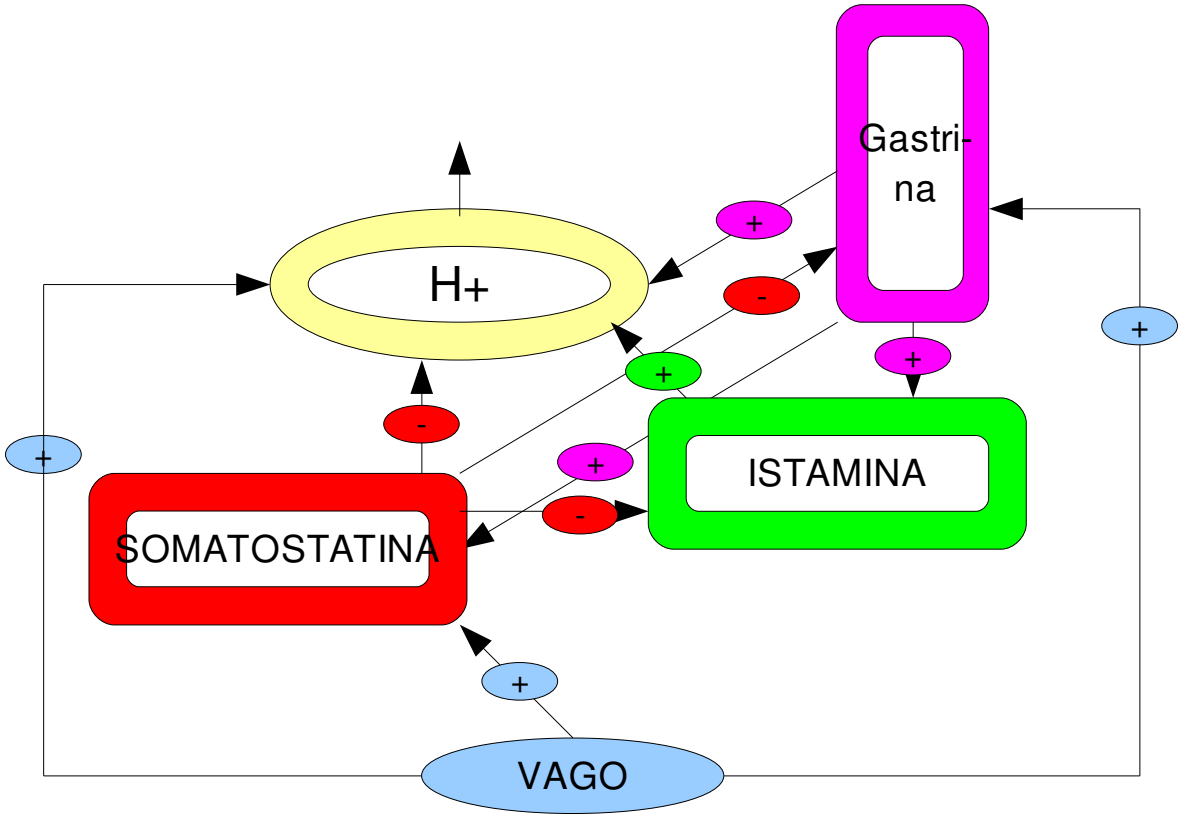
Tra questi tre complessi VIENE A FORMARSI UN SISTEMA A FEEDBACK molto importante che prevede:

- AZIONE DEL VAGO che risulta stimolatoria rispetto a:
  - cellule secernenti GASTRINA.
  - Cellule secernenti SOMATOSTATINA.
  - Cellule secernenti HCl parietali.
- AZIONE DELLE CELLULE SECERNENTI SOMATOSTATINA che risulta invece INIBENTE rispetto a:
  - le cellule parietali.
  - Le cellule secernenti ISTAMINA.
  - Le cellule secernenti GASTRINA.
- AZIONE DELLE CELLULE SECERNENTI GASTRINA che risultano stimolatorie rispetto a:
  - cellule parietali.
  - Cellule secernenti istamina.
  - Cellule secernenti serotonina.

L'ISTAMINA ha una azione stimolatoria DIRETTA SULLE CELLULE PARIETALI.
Abbiamo quindi sostanzialmente due grandi centri di stimolazione, il NERVO VAGO e le cellule produttrici di GASTRINA, e un centro inibitore, le cellule produttrici di SEROTONINA, che si REGOLANO VICENDEVOLMENTE di modo da regolare la FUNZIONALITÀ DELLA SECREZIONE GASTRICA.
LE CELLULE PRINCIPALI secernono invece PEPSINOGENO, lo zimogeno della PEPSINA, che viene attivato direttamente nel lume dello stomaco in seguito alla esposizione:

- al pH estremo, di 2, che presenta azione catalitica rispetto alla attivazione della PEPSINA.
- Alla presenza di PEPSINA ATTIVA che è catalitica rispetto alla attivazione del pepsinogeno.

L'optimum di azione di questo enzima è di 1,8-3,5, capiamo quindi come sia fondamentale la PRESENZA DI UNA SECREZIONE ATTIVA DI PROTONI NEL LUME DELLO STOMACO.
A pH normali la pepsina presenta una attività proteolitica minima.



LE CELLULE SECERNENTI GASTRINA fanno tipicamente parte delle GHIANDOLE PILORICHE e la SECREZIONE DELLA GASTRINA NEL LUME GASTRICO avviene proprio a livello pilorico: in particolare durante un pasto abbondante, ma anche durante un pasto normale, la GASTRINA ENTRA IN CONTATTO CON LE CELLULE PARIETALI grazie AI RIMESCOLAMENTI PERISTALTICI DI RITORNO tipici di questa parte dello stomaco.
Il BLOCCO DELLA SECREZIONE avviene ad opera di diversi meccanismi:

- controllo BULBO DUODENALE che presenta al termine della digestione una funzione di natura INIBENTE le cellule G.
- CCK o pancreozimina, agisce in questo modo:
  - compete con le cellule principali per il recettore per la GASTRINA.
  - Neurone oressigenico che stimolando il senso di sazietà inibisce la secrezione.
  - Stimola il rilascio di enzimi digestivi pancreatici come la tripsina.
- SECRETINA.
- GIP che inibisce le cellule principali direttamente.
- RIFLESSO ENTEROGASTRICO che viene attivato dallo stomaco per:
  - la distensione dell'organo.
  - Acidità del lume.
  - Prodotti della digestione proteica stessi.

  E segue vie VAGALI per la sua attuazione.
- FEEDBACK NEGATIVO interessante le cellule G in particolare:
  - il calo del pH stimola le cellule D alla secrezione di SOMATOSTATINA.

- La SOMATOSTATINA presenta azione INIBENTE rispetto alla stimolazione alla secrezione del protone sia direttamente sia tramite altri citotipi.

LA SECREZIONE PANCREATICA:

la secrezione pancreatica si estrinseca sostanzialmente nella produzione del cosiddetto SUCCO PANCREATICO: si tratta di un sistema in grado di digerire sostanzialmente tutte le componenti del bolo alimentare eccetto GLI ZUCCHERI la cui digestione spetta al succo ENTERICO. Complessivamente possiamo dire che:

- gli acini pancreatici liberano enzimi.
- le pareti del lume intestinale liberano BICARBONATO.

L'intestino stesso partecipa quindi alla formazione dell'ambiente alcalino, essenziale in quanto LA TRIPSINA viene attivata dal TRIPSINOGENO grazie alla ALCALINITÀ DELL'AMBIENTE.

<u>REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE PANCREATICA:</u>

anche in questo caso giocano un ruolo importante fattori di natura NERVOSA ED ENDOCRINA:

- ANALOGAMENTE A QUANTO AVVIENE PER LO STOMACO anche qui la secrezione ghiandolare è per il 30% affidata a STIMOLAZIONI NERVOSE; in particolare ricordiamo che stimolazioni VAGALI stimolano la secrezione pancreatica.
- oltre a questo FATTORE NERVOSO abbiamo ovviamente effetto ormonale:
  - colecistochinina o pancreozimina o CCK che stimola la secrezione pancreatica.
  - secretina che produce bicarbonato inoltre agisce a livello del sistema BILIARE dove stimola IL SISTEMA DI PRODUZIONE DELLA COMPONENTE ALCALINA DELLA BILE.

Altri fattori non secreti direttamente nel lume pancreatico o che comunque presentano una azione più vasta, ma sempre associata al sistema di stimolazione della attività intestinale sono:

- VIP vasoactive intestinal peptide.
- GIP gastic inibitor peptide.
- INSULINA.
- GLUCAGONE.

Ricordiamo per quanto concerne la digestione dei GLUCIDI il ruolo fondamentale delle DISACCARASI TIPICHE DELL'ORLETTO A SPAZZOLA DEGLI ENTEROCITI DUODENALI, senza la loro azione i disaccaridi sarebbero INDIGERIBILI.

<u>LA DIGESTIONE DELLE PROTEINE::</u>

la digestione delle proteine è un processo piuttosto complesso tipico del nostro organismo, in particolare ricordiamo che tale processo avviene per FASI tanto che le proteine vengono digerite parzialmente a livello del sistema gastrico e parzialmente nel sistema intestinale duodenale dando vita a:

- proteine di dimensioni minori.
- peptidi.
- peptoni.
- Dipeptidi.
- Amminoacidi.

L'ASSORBIMENTO DI QUESTE MOLECOLE AVVIENE TIPICAMENTE per GRADIENTI DI CONCENTRAZIONE:

1. degli amminoacidi stessi che si accumulano nel canale digerente.

2. Del sodio altamente concentrato al di fuori della cellula che che tende ad entrare in simporto con gli amminoacidi stessi.

LA PARETE INTESTINALE:

possiamo dire che complessivamente la parete intestinale presenta delle dimensioni molto notevoli e risulta estremamente ampliata a livello di dimensioni da numerose estroflessioni quali:

- valvole conniventi che incrementano la superficie di circa 3-4 volte.
- I villi intestinali che ampliano le dimensioni di circa 10 volte.
- I microvilli dell'orletto a spazzola che ampliano la superficie di circa 30-40 volte.

Generando complessivamente una superficie di 400 metri quadrati, enorme.

I VILLI INTESTINALI:

si tratta di strutture di altezza di circa 0,4-0,6mm e presentano una struttura, detta scheletro, di questo tipo:

- un vaso vascolare che si porta alla VENA PORTA e che convoglia al fegato quanto digerito e assorbito, a questo sistema di ASSORBIMENTO sono veicolati per esempio:
  - zuccheri.
  - Amminoacidi e dipeptidi.
  - Acidi grassi LIBERI non esterificati detti NEFA.
- un vaso chilifero attraverso il quale viene drenato il contenuto LIPIDICO ESTERIFICATO del digerito.

LA SECREZIONE EPATICA:

il fegato è la ghiandola più grande del nostro corpo e si occupa di una svariata quantità di funsioni differenti, in particolare risulta associato ad un sistema vascolare peculiare:

1. CIRCOLO DI TIPO SISTEMICO dato dal sistema della ARTERIA EPATICA (ramo del tripode celiaco) e delle VENE EPATICHE.
2. CIRCOLO DI TIPO FUNZIONALE dato dai rami della VENA PORTA.
3. CIRCOLO BILIARE tramite il quale viene veicolata la BILE PRODOTTA DAL FEGATO VERSO LA CISTIFELLEA.

LA VENA PORTA:

la vena porta veicola al fegato il sangue arricchito delle componenti nutritizie a livello intestinale; sappiamo che questa è formata dalla anastomosi delle vene mesenterica superiore e splenica[1].

Come noto IL FEGATO PRESENTA MILIONI DI UNITÀ ELEMENTARI DETTE LOBULI, il lobulo presenta una forma circolare-esgonale associata a numerose strutture vascolari di diversa natura, in particolare:

- RAGGI VASCOLARI che dalla periferia si porta al centro del lobulo: si tratta di sinusoidi associate al lobulo.
- Questi vasi sinusoidali fanno capo alla VENA CENTRALE che si colloca centralmente al lobulo stesso.
- ALLA PERIFERIA del lobulo si collocano LE TRIADI, in particolare

1 In particolare ricordiamo due anasotomosi significative a livello FISIOPATOLOGICO tra IL CIRCOLO PORTALE e quello della VENA CAVA INFERIORE, in particolare:
- a livello del PLESSO EMORROIDARIO: in caso di ipertensione portale è facile che tali strutture venose divengano SANGUINOLENTE.
- a livello dello stomaco IN CASO DI IPERTENSIONE VENOSA si possono generare fenomeni di EMOTTISI.

- rami della vena porta che dall'intestino si portano al fegato.
- dotti biliari: dal fegato si portano verso la colecisti, in senso epatofugo quindi.
- rami della arteria epatica che dal tripode celiaco si portano al fegato.

Questa particolare distribuzione vascolare del sistema epatico presenta delle conseguenze significative:

- IL SANGUE VENOSO per poter tornare DALLA VENA PORTA ALL'INTESTINO DEVE PRESENTARE UN GRADIENTE PRESSORIO di almeno 5mmHg superiore a quello della circolazione venosa normale.
- LA VENA PORTA trasporta amminoacidi, glucosio e altri composti nutritizi che devono essere ASSORBITI, ma tale sangue:
  - è ricco di nutrienti.
  - È povero di OSSIGENO.

  Per poter supplire a tale carenza di ossigeno si deve in questa sede verificare una MIRACOLOSA MICROCIRCOLAZIONE CAPACE DI UNIFICARE:
  - Il sangue arterioso ricco di ossigeno della ARTERIA EPATICA.
  - il sangue ricco in nutrienti della VENA PORTA.

QUESTO SI VERIFICA PER LA PRESENZA DI ANASTOMOSI ESSENZIALI a GARANTIRE IL FABBISOGNO EPATICO, in particolare possiamo ricordare che il sangue arterioso[2]:

- si getta in quello venoso della vena porta direttamente.
- LE BRANCHE TERMINALI DELLA ARTERIA EPATICA TERMINANO SOPRATTUTTO NEL PLESSO PERIBILIARE e PERIPORTALE, in particolare quindi oltre a quel sistema di controllo delle arteriole che si gettano della vena porta, i rami della arteria epatica si getterebbe nello spazio PERIPORTALE o nello spazio PERIBILIARE, cioè gli spazi che si collocano tra i rami della vena epatica e della vena porta e gli epatociti.

<u>LA BILE:</u>

la bile è un composto digestivo a funzione emulsionante che viene prodotto continuamente dal fegato, in particolare si definiscono:

- BILE A che si riversa direttamente nel duodeno durante il periodo interdigestivo.
- BILE B : che viene riversata per contrazione delle colecisti stimolata durante il periodo digestivo dal NERVO VAGO. Essendo in condizioni normali occluso lo sfintere di ODDI, la bile prende la strada del DOTTO CISTICO e si porta alla COLECISTI dove subisce un processo IMPORTANTE DI CONCENTRAZIONE tale per cui da 800cc di bile epatica si formano 80cc di bile cistica; questo è dovuto al fatto che le cellule della colecisti:
  - assorbono acqua,
  - assorbono elettroliti.

  Analogamente a quanto avviene per la concentrazione della urina nel rene[3].

2 Una ipertensione PORTALE può portare anche a fenomeni di CIRROSI EPATICA legata prevalentemente alla CARENZA DI SANGUE OSSIGENATO CHE SI RIVERSA NELLA VENA PORTA in quanto il flusso è ACCELERATO.

3 I CALCOLI si formano per esempio per fenomeni di COLANGIOPATIA o altri fattori che portano alla formazione di per CONDENSAZIONE E PRECIPITAZIONE, di FRUSTOLI : intorno a tali frustoli si possono accumulare SALI BILIARI o COLESTEROLO, l'accumulo di materiali porta alla formazione di calcoli sempre di maggiori dimensioni fino alla eventuale occlusione della colecisti stessa. Normalmente tale fatto non avviene perché nella BILE SONO PRESENTI, oltre ai SALI BILIARI, ACIDI BILIARI, PIGMENTI BILIARI e COLESTEROLO, LA

A questo proposito ricordiamo che LA CCK FA CONTRARRE LA CISTIFELLEA e INIBISCE IL TONO DELLO SFINTERE DI ODDI generando quindi un fenomeno di secrezione che va a RIVERSARE QUESTA BILE NEL DUODENO.

- BILE C viene prodotta in seguito ad un PASTO ABBONDANTE E ALTAMENTE LIPIDICO grazie a quello che viene definito circolo ENETEROEPATICO SECONDO CUI LE COMPONENTI DELLA BILE vengono riassorbite:
  - con un meccanismo passivo nel digiuno.
  - con un meccanismo attivo nell'ileo.

  QUESTE COMPONENTI RIASSORBITE E RIPORTATE AL FEGATO STIMOLANO LA SINTESI DI BILE C che viene neoformata soprattuto durante un pasto abbondante.

FUNZIONI DEL FEGATO:

il fegato presenta numerose diverse funzioni in particolare associate:

- a processi anabolici relativi in particolare:
  - al mantenimento della glicemia.
  - Alla sintesi di proteine essenziali per la generazione e il mantenimento della pressione oncotica; la formazione di tutte le proteine plasmatiche, eccetto gli anticorpi, sono affidate al fegato che quindi assume un ruolo fondamentale anche nella COAGULAZIONE per esempio.
  - metabolismo lipidico in particolare relativamente ai TRIGLICERIDI che vengono in questa sede SINTETIZZATI; inoltre ricordiamo che il fegato sintetizza e secerne lipoprotine e colesterolo, nonché gli acidi biliari.
- A processi catabolici relativi:
  - alla coniugazione ed escrezione della BILIRUBINA: gli epatociti modificano l'EME trasformandolo in BILIRUBINA e secernendo il prodotto di scarto attraverso la bile[4].
  - conversione di ammoniaca in UREA: il ciclo della urea si svolge in questa sede, in particolare qui sappiamo che attraverso il fegato:
    - passano numerosissimi amminoacidi.
    - viene prodotta l'ammoniaca necessaria a tamponare il protone.
  - degradazione degli STEROIDI in particolare ESTROGENI e ALDOSTERONE che ogni 3 giorni sono quasi completamente ricambiati.
  - metabolismo dell'alchool che in questa sede viene trasformato in ACETALDEIDE TRAMITE L'AZIONE DELLA ALCHOOL DEIDROGENASI e di altri sistemi enzimatici attivi in casi particolari prevalentemente[5].
- A processi DETOSSIFICANTI: i farmaci vengono eliminati o con le URINE o con la BILE e il fegato rappresenta il secondo organo di detossificazione del nostro organismo.
- A funzioni di deposito di:
  - glicogeno.
  - vitamine liposolubili, altamente termosensibili.
  - vitamina B12.

LECITINA: si tratta di una molecola di STABILIZZAZIONE che impedisce la formazione di calcoli.

4 Ricordiamo che la BILIRUBINA, accompagnata dalla sua forma ridotta, la BILIVERDINA, rappresenta un sistema di protezione ANTIOSSIDANTE ESSENZIALE.

5 Ricordiamo che tale enzima in particolare nelle donne e nelle popolazioni indiane è meno sviluppato.

- metalli soprattutto il FERRO tramite la produzione di FERRITINA.

LA BILE

La secrezione della BILE da parte del FEGATO è di circa 600-1200 ml al giorno; questo secreto presenta sostanzialmente due funzioni:

- Ha un ruolo fondamentale nella emulsione dei LIPIDI.
- Ha un ruolo essenziale nella eliminazione di sostanze nocive, soprattutto:
  - FARMACI.
  - BILIRUBINA.

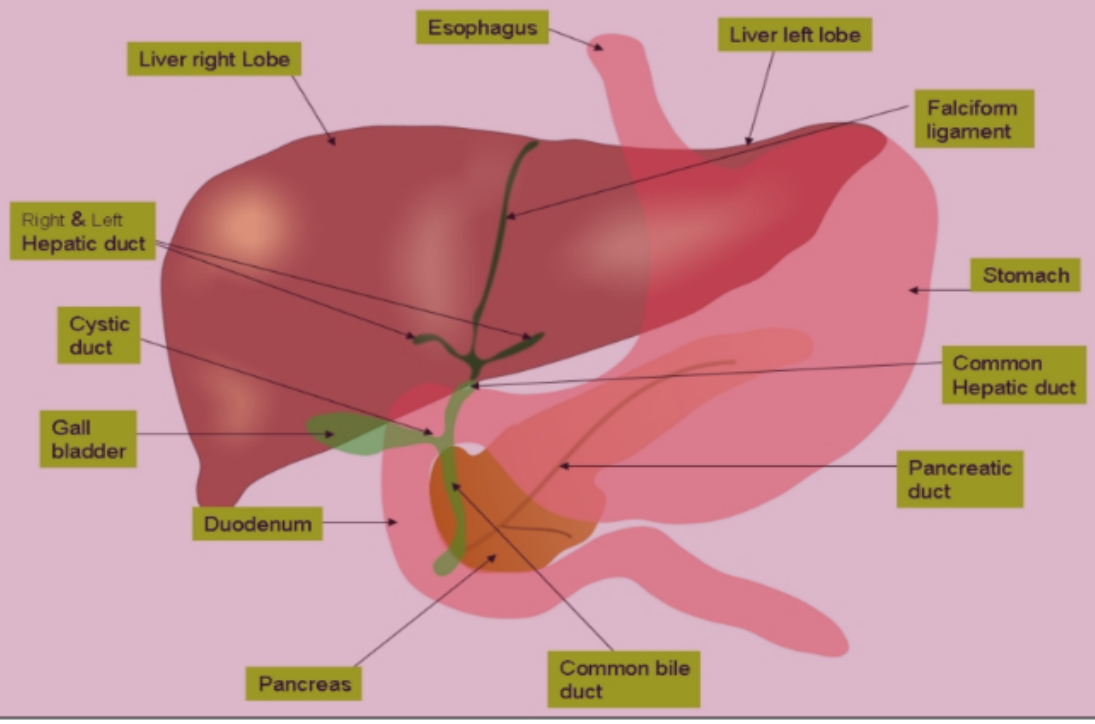
LA CONCENTRAZIONE della BILE DA PARTE DELLA CISTIFELLEA avviene normalmente durante la giornata per l'accumulo presecretivo della bile nella colecisti stessa, in particolare:

- Presenta una capienza di 30-60ml.
- La bile accumulata è complessivamente di 450ml nelle 12 ore.
- Possiamo dire che complessivamente la bile viene concentrata normalmente di 5 volte, ma può anche arrivare a 20 volte.
- La funzione dell'assorbimento, che avviene grazie AD UN MECCANISMO DI ASSORBIMENTO ATTIVO DEL SODIO, è di:
  - Riassorbire componenti utili ioniche eccetto il calcio.
  - Concentrare composti funzionali della BILE in particolare:
    - SALI BILIARI.
    - COLESTEROLO.
    - LECITINA.
    - BILIRUBINA.

A livello di concentrazione delle componenti sia per la bile EPATICA che per la BILE COLECISTICA la componente principale sono I SALI BILIARI, presentano un ruolo importante tuttavia anche COLESTEROLO, LECITINA E BILIRUBINA; gli ioni sono certamente meno presenti nella bile colecistica.

Per quanto concerne lo SVUOTAMENTO della colecisti ricordiamo che esso avviene, ovviamente, durante la digestione, in particolare MEZZ'ORA DOPO LA ASSUNZIONE DEL PASTO; in termini pratici ricordiamo che la secrezione della BILE è stimolata da:

- COLECISTOCHININA che sicuramente è l'agente stimolante più significativo.
- FIBRE COLINERGICHE del VAGO e del sistema ENTERICO anche se in molto minor misura.



LA DIGESTIONE:
la digestione delle singole molecole metabolicamente significative è affidata a diversi sistemi derivanti dalle diverse ghiandole secretrici associate all'apparato digerente.

LA DIGESTIONE DEI GLUCIDI:

la digestione degli zuccheri avviene tipicamente in questo modo:

1. viene iniziata dalla AMILASI SALIVARE che attacca i legami alfa 1 → 4 interni alla molecola del polisaccaride formando:
   1. MALTOSIO dimero del glucosio.
   2. POLIMERI MAGGIORI ma parzialmente digeriti.

   La azione dipende ovviamente dal tempo di esposizione.[6]
2. viene continuata dalla AMILASI PANCREATICA, secreta in forma attiva, che attacca i legami glicosidici della molecola formando MALTOSIO E MALTOTRIOSIO.
3. Terminano infine la DIGESTIONE GLI ENZIMI PRESENTI A LIVELLO DELL'ORLETTO A SPAZZOLA DEGLI ENTEROCITI, si tratta di DISACCARASI[7] il cui compito è quello di produrre MOLECOLE GLUCIDICHE ASSORBIBILI quali:
   1. glucosio.
   2. Fruttosio.
   3. Galattosio.

LA DIGESTIONE DELLE PROTEINE:

anche la digestione delle proteine avviene in due fasi distinte, in particolare ricordiamo che:

- inizia a livello GASTRICO per la PRESENZA DELLA PEPSINA, endopeptidasi essenziale, che porta alla formazione a partire dalle proteine di:
  - peptidi.
  - Amminoacidi.
- Termina a livello INTESTINALE per la presenza di numerose peptidasi:
  - ENDOPEPTIDASI come la tripsina, la chimotripsina e la elastasi.
  - ESOPEPTIDASI come le carbossipeptidasi A e B.
- Sulla superficie delle cellule enterocitiche o all'interno avviene la PARTE TERMINALE DELLA DIGESTIONE DEGLI OLIGOPEPTIDI che vengono RIDOTTI AD AMMINOACIDI.

La digestione dei peptidi è un processo ESTREMAMENTE RAPIDO tanto che complessivamente possiamo dire che la velocità di rimozione dal lume è limitata dalla velocità di assorbimento piuttosto che dalla velocità di smantellamento.

---

6 Normalmente la amilasi salivare non è essenziale alla digestione degli zuccheri, tuttavia nel NEONATO, vista la scarsa presenza di secrezione pancreatica, risulta DETERMINANTE.

7 Non è nota la ragione filogenetica di tale divisione a livello di DIGESTIONE, tuttavia ricordiamo che due ragioni potrebbero essere alla base di una tale scelta evolutiva:

- il calo del rischio di infezioni associato alla presenza di ZUCCHERI SEMPLICI nel lume cellulare.
- L'incremento della VELOCITÀ DI ASSORBIMENTO legato alla presenza di UNA GRANDE QUANTITÀ DI ZUCCHERI SEMPLICI IN PROSSIMITÀ DELLA MEMBRANA.

ENZIMI COINVOLTI NELLA DIGESTIONE DELLE PROTEINE

Come accennato possiamo individuare due tipologie di proteasi:

- ENDOPEPTIDASI: si tratta di proteasi che agiscono direttamente all'interno della molecola proteica recidendo i legami tra gli amminoacidi che compongono la proteina.
- ESOPEPTIDASI: si tratta invece di proteasi che agiscono a livello di una delle estremità della catena peptidica recidendo un frammento amminoacidico per volta.

Le peptidasi che si occupano della DIGESTIONE DELLE PROTEINE si collocano in diverse sedi dell'apparato digerente, in particolare possiamo ricordare:

PEPTIDASI GASTRICHE:

Si tratta di una unica peptidasi, la PEPSINA, si tratta di una endopeptidasi che:

- Viene secreta in forma di ZIMOGENO, un proenzima, detto PEPSINOGENO.
- Viene attivata:
- Grazie al pH estremamente basso dello stomaco.
- Grazie alla attività autocatalitica caratteristica di questo tipo di enzimi.
- Agisce su legami peptidi che COMPRENDONO ESTREMITÀ AMMINICHE DI AMMINOACIDI AROMATICI.

PEPTIDASI PANCREATICO-INTESTINALI:

Si tratta di un complesso di enzimi ad azioni diverse che agiscono a livello DUODENALE e che si occupano di completare la DIGESTIONE DELLE PROTEINE, in particolare sono:

- TRIPSINA secreta in forma di tripsinogeno:
  - Endopeptidasi.
  - Agisce recidendo legami peptidici nei quali siano coinvolte estremità carbossiliche di LISINA e ARGININA.
- CHIMOTRIPSINA secreta in forma di chimotripsinogeno:
  - Endopeptidasi.
  - Agisce in modo analogo alla pepsina: recide legami peptidici nei quali siano coinvolte estremità amminiche di amminoacidi aromatici.
- ELASTASI secreta in forma di proelastasi:
  - Endopeptidasi.
  - Attacca legami che coinvolgono estremità carbossiliche di AMMINOACIDI NEUTRI NON AROMATICI.
  - Viene così definita in quanto attacca e digerisce soprattutto la elastina.
- CARBOSSIPEPTIDASI A secreta in forma di procarbossipeptidasi A:
  - Esopeptidasi.
  - Attacca estremità carbossiliche di catene amminoacidiche.
- CARBOSSIPEPTIDASI B secreta in forma di procarbossipeptidasi B:
  - esopeptidasi.
  - Attacca estremità amminiche di catene peptidiche.

Tutte queste peptidasi presentano un sistema di ATTIVAZIONE associato alla AZIONE CATALITICA DELLA TRIPSINA che viene secreta e attivata per attività autocatalitica. Nel caso in cui una molecola di TRIPSINA venga attivata all'interno di una cellula pancreatica si attiverebbe TUTTO IL COMPLESSO DIGESTIVO portando ad una NECROSI PANCREATICA ACUTA; per impedire tutto questo esiste UN INIBITORE PANCREATICO DELLA TRIPSINA.

AMMINOPEPTIDASI e DIPEPTIDASI che si collocano sulle cellule enterocitarie stesse si occupano di TERMINARE LA DIGESTIONE PROTEICA.

DIGESTIONE DEI LIPIDI:

i lipidi sono molecole ad elevato potere calorico e sono chimicamente caratterizzate da:

- uno stato molto ridotto che le rende particolarmente energetiche.
- Una natura IDROFOBA che le rende sostanzialmente POCO SOLUBILI.

La loro scarsa solubilità GENERA UN FENOMENO DI ACCOLLAMENTO E FORMAZIONE

DI MICELLE, tali micelle NON POSSONO ESSERE AGGREDITE COME TALI DA ENZIMI DI NATURA DIGESTIVA, di conseguenza risulta necessario l'intervento di molecole SOLUBILIZZANTI quali LA BILE. La digestione dei lipidi richiede quindi la presenza di una grande quantità di secreti.
Il pasto grasso in arrivo all'intestino stimola:

- la secrezione PANCRATICA prevede la secrezione, come accennato, del TRIPSINOGENO che attivato a tripsina presenta attività catalitica rispetto alla attivazione di numerose molecole tra cui:
  - LE cosiddette LIPASI:
    - profosfolipasi che viene trasformata in FOSFOLIPASI.
    - Procarbossil-ester-idrolasi attivata a CARBOSSIL-ESTER-IDROLASI.
  - LA PROCOLIPASI enzima che collabora alla digestione dei grassi e viene attivato a COLIPASI.
- La secrezione BILIARE che prevede il riversarsi di un composto caratterizzato dalla presenza di:
  - acidi biliari.
  - Fosfolipidi.
  - Colesterolo.

La digestione avviene quindi nel complesso in questo modo:

1. il secreto biliare attacca le micelle lipidiche, in particolare i fosfolipidi si associano agli acidi grassi periferici della micella e contribuiscono alla sua solubilizzazione.
2. A livello della interfaccia acqua-olio viene a collocarsi, proprio per la azione emulsionante dei fosfolipidi, la FOSFOLIPASI che ATTACCA LE MOLECOLE DI FOSFOGLICERIDI e le DEGRADA.
3. LE LIPASI PANCREATICHE permangono ora associate alla INTERFACCIA OLIO ACQUA dalla quale sarebbero altrimenti riassorbite, per la presenza della COLIPASI: si tratta di una molecola cationica ad azione ANCORANTE.

Con il procedere della digestione da parte degli enzimi pancreatici vengono a formarsi PICCOLE VESCICOLE LIPIDICHE assorbibili E MICELLE MISTE polari e apolari CHE POSSONO ESSERE ASSORBITE DAGLI ENTEROCITI.

L'ASSORBIMENTO DEI NUTRIENTI

I PROCESSI DI ASSORBIMENTO sono essenziali per garantire il fabbisogno del corpo umano: non è possibile introdurre nutrienti, se non per via endovenosa, in caso di mancanza delle funzioni di assorbimento. I processi di assorbimento avvengono IN SEGUITO AI PROCESSI DI DIGESTIONE e possiamo dire che i processi di digestione sono essenziali a garantire i processi di assorbimento: LA BARRIERA INTESTINALE, a meno che non siano presenti specifici sistemi di assorbimento, NON CONSENTE IL PASSAGGIO DI MOLECOLE DI DIMENSIONI MAGGIORI DEL GLUCOSIO. Per questo motivo i composti organici devono essere smantellati prima di poter essere assorbiti:

1. LE PROTEINE in AMMINOACIDI o DIPEPTIDI, ogni l'utilizzo metabolico del peptide prevede in ultima analisi la SUA DISTRUZIONE AD AMMINOACIDO.
2. GLI ZUCCHERI non possono in nessun modo essere assorbiti se non in forma di MONOSACCARDI, a questo proposito sono essenziali gli enzimi detti DISACCARASI presenti nell'orletto a spazzola degli enterociti.
3. I LIPIDI per poter essere assorbiti devono essere:
    1. IDROLIZZATI e questo avviene grazie alla azione della BILE.
    2. DIGERITI tramite l'azione di appositi enzimi detti LIPASI.

L'efficienza di questo sistema È ESTREMAMENTE ELEVATA, in particolare ricordiamo che:

1. un pasto viene digerito e assorbito in circa 3 ore.
2. L'efficienza di assorbimento raggiunge il 95%[1].

L'ASSORBIMENTO DEI NUTRIENTI:

nonostante vi siano alcune eccezioni anche significative possiamo semplificare dicendo che il punto in cui le sostanze assunte con la dieta vengono in contatto con il circolo sanguifero è L'INTESTINO TENUE e che il passaggio delle stesse al plasma è MEDIATO DAGLI ENTEROCITI; in particolare:

- la maggior parte dell'assorbimento avviene a livello della parte prossimale del tenue.
- Gli acidi biliari coniugati e la vitamina B12 vengono invece assorbiti distalmente nell'ileo.

LA DESTINAZIONE DELLE MOLECOLE DIGERITE è diversa a seconda della natura delle stesse, in particolare:

1. MOLECOLE LIPOFILE quali:
    1. lipidi alimentari esterificati.
    2. Esteri del colesterolo.
    3. Vitamine liposolubili come: A (retinolo) E (tocoferolo) K (naftochinone) N (acido lipoico).
    4. Farmaci liposolubili.

    Penetrano nei VASI CHILIFERI DEL VILLO INTESTINALE e quindi NEI VASI LINFATICI quindi nel DOTTO TORACICO e da qui alla giunzione giugulo succlavia di

1 Moltissime molecole non hanno un vero e proprio sistema di controllo dell'assorbimento tanto che tanto più vengono assunte con la dieta, tanto più vengono assorbite ed assimilate. Un caso particolare è sicuramente L'ETANOLO: esso fluisce in maniera passiva attraverso la parete intestinale ma anche gastrica e viene quindi assorbito in modo DIRETTAMENTE PROPORZIONALE ALLA QUANTITÀ INGERITA.

DESTRA.

2. MOLECOLE IDROFILE quali:
    1. monosaccaridi.
    2. Amminoacidi.
    3. Elettroliti.
    4. Vitamine idrosolubili come: B1 (tiamina) B2 (riboflavina) B3 (PP acido nicotinico) B5 (acido pantotenico) B6 (piridossina) B8 (biotina) M (acido folico) C (acido ascorbico).
    5. Acidi grassi liberi che divengono NEFA.

    Vengono ad essere veicolati alla VENA PORTA e da qui alla CIRCOLAZIONE EPATICA

ANATOMIA FUNZIONALE DELL'INTESTINO:

per svolgere le sue funzioni di assorbimento l'INTESTINO presenta una struttura, sia macro che micro scopica, piuttosto particolare.

STRUTTURA MACROSCOPICA:

l'intestino tenue e livello macroscopico presenta una lunghezza di circa 6 metri per un diametro variabile da 5 a 2,5cm, in particolare possiamo dire che complessivamente:

1. i primi 30cm costituiscono il DUODENO a sua volta suddivisibile in alcune parti fondamentali:
    1. duodeno superiore.
    2. Duodeno discendente caratterizzato dallo sbocco dei dotti coledoco e di Wirsung (papilla di Vater).
    3. duodeno orizzontale: tipicamente a sviluppo orizzontale, presenta funzioni digerente e assorbente.
    4. duodeno ascendente che continua nel tenue mesenteriale e presenta ancora funzione duplice di assorbimento e di digestione.

    Il duodeno rappresenta in ogni caso uno snodo fondamentale per quanto riguarda il sistema digestivo per le numerose secrezioni enzimatiche e non che in esso si riversano.
2. I restanti 6 metri circa sono invece di competenza del TENUE MESENTERIALE: si tratta di una struttura molto sviluppata in lunghezza che di fatto si occupa prevalentemente dell'ASSORBIMENTO DELLE SOSTANZE DIGERITE IN PRECEDENZA. Tale struttura risulta nel suo complesso divisibile in due parti:
    1. DIGIUNO che ne rappresenta i 2/5 prossimali.
    2. ILEO che ne rappresenta i 3/5 distali.

A livello della struttura interna ricordiamo che sono presenti numerosi rilievi macroscopici quali:

- LE VALVOLE SEMILUNARI: si tratta di rilievi di competenza della sottomucosa e della muscolare, in particolare:
    - presenta una distanza via via maggiore andando dal DUODENO verso L'ILEO.
    - Presentano una disposizione perpendicolare all'asse di sviluppo del duodeno ma non si chiudono a circonferenza.
    - Generano un incremento della superficie di assorbimento di circa 3-4 volte.
- I VILLI INTESTINALI rilievi di competenza della MUCOSA in particolare della lamina propria, presentano una struttura microscopica particolare; possiamo dire che complessivamente PRESENTANO UNA CAPACITÀ DI AMPLIAMENTO DELLA SUPERFICIE DI ASSORBIMENTO DI CIRCA 10 VOLTE.

- I MICROVILLI rilievi microscopici di COMPETENZA CELLULARE, presentano una capacità di AMPLIAMENTO DELLA SUPERFICIE DI ASSORBIMENTO DI 30-40 VOLTE.

Nel complesso la superficie di assorbimento è quindi di circa 400metri quadri.
STRUTTURA MICROSCOPICA:
a livello della struttura microscopica di queste aree del canale digerente assume una importanza particolare la ORGANIZZAZIONE DEL VILLO INTESTINALE, esso presenta uno scheletro strutturalmente e funzionalmente organizzato in questo modo:

1. CIRCOLO VASCOLARE SANGUIFERO costituito di:
   1. una arteriola centrale.
   2. Un sistema capillare.
   3. Due venule essenziale al drenaggio dell'area.

   Per quanto concerne questo tipo di vasi è importante ricordare che anatomicamente una arteriola si continua in DUE VENULE che vanno poi a far capo alla circolazione più profonda. Il sangue contenuto a livello di tali strutture vascolari presenta dei caratteri particolari:
   1. A LIVELLO DI CONCENTRAZIONE DI SODIO: sappiamo che complessivamente a livello apicale viene RIASSORBITO ATTIVAMENTE SODIO tanto da portare a concentrazioni di tale ione di 430meq contro i 140meq normalmente presenti nel plasma. Naturalmente questa iperconcentrazione sodica è essenziale al riassorbimento di ACQUA LEGATA.
   2. A LIVELLO DI PRESSIONE DI OSSIGENO apicalmente il consumo di ossigeno è elevatissimo per garantire il funzionamento dei trasporti attivi utili al riassorbimento del sodio tanto che si viene a generare una pressione di ossigeno di 10mmHg; la particolare conformazione del sistema porta poi ad una pressione di ossigeno nelle venule di 50mmHg.
2. CIRCOLO VASCOLARE CHILIFERO: si tratta di un circolo VASCOLARE LINFATICO organizzato in modo da GARANTIRE IL RIASSORBIMENTO DEI COMPOSTI LIPIDICI, che vengono poi indirizzati al dotto toracico. I CHILOMICRONI non potrebbero in alcun modo, per il loro diametro, penetrare nelle strutture venose.

ASSORBIMENTO DEI NUTRIENTI:
l'assorbimento dei nutrienti è legato a sistemi di trasporto attivo e non attivo tipico delle cellule intestinali, in particolare per prima cosa definiamo:

- ASSORBIMENTO TRANSCELLULARE che prevede il passaggio della molecola attraverso la cellula dell'apparato digerente.
- ASSORBIMENTO PARACELLULARE che prevede l'assorbimento delle sostanze invece per filtrazione attraverso i complessi giunzionali posti tra le cellule.

<u>L'ASSORBIMENTO DEI GLUCIDI:</u>
come visto in precedenza i glucidi vengono digeriti ad opera di diverse amilasi, salivare e pancreatica, e dalle glicosidasi presenti a livello delle membrane enterocitarie, fino ad ottenere MOLECOLE ASSORBIBILI, queste:

- vengono assorbite per via TRANSCELLULARE per la presenza di trasportatori sodio dipendenti analoghi strutturalmente a quelli renali: simportano cioè una molecola di

monosaccaride sfruttando la POMPA SODIO POTASSIO che si colloca sulla membrana BASOLATERALE.
- Vengono assorbite per via PARACELLULARE per una certa permeabilità delle giunzioni intercellulari ai monosaccaridi.

L'ASSORBIMENTO DEGLI AMMINOACIDI:

abbiamo visto come le proteine vengono rapidamente smantellate ad AMMINOACIDI generando un INCREMENTO DELLA CONCENTRAZIONE DEGLI STESSI NOTEVOLE, l'assorbimento di tali molecole avviene quindi in questo modo:
- tramite sistemi di COSTRASPORTO che sfruttano:
  - la elevata concentrazione luminale di SODIO.
  - Il gradiente SODIO generato dalla pompa sodio potassio ATP asi, in modo analogo a quanto avviene nel rene.
- Tramite diffusione attraverso i sistemi giunzionali per via cioè PARACELLULARE.
- Tramite ENZIMI CHE PRESENTANO AZIONE DIRETTA SU DIPEPTIDI:
  - trasportandoli all'interno della cellula.
  - Idrolizzandoli durante il passaggio dal lume alla cellula stessa.

  Per la presenza di questi enzimi specializzati, l'assorbimento di alcuni dipeptidi a volte più veloce di quello degli amminoacidi che li compongono.

L'ASSORBIMENTO DEI LIPIDI:

l'assorbimento dei lipidi, ridotti a vescicole e micelle dalla digestione, avviene in particolare tramite due metodi distinti:
- direttamente in forma di MICELLA senza contrarre interazione polare particolare con componenti polari della membrana.
- Alcuni lipidi A CARATTERE MAGGIORMENTE POLARE si associano invece a componenti polari della membrane e vengono trasportate nell'enterocita TRAMITE UN SISTEMA DI TRASPORTO FACILITATO con IL SODIO.

L'ASSORBIMENTO CHILIFERO DEI CHILOMICRONI prevede ulteriori fasi di rielaborazione, in particolare:
1. all'interno dell'enterocita viene a formarsi una BOLLA OLEOSA composta di LIPIDI APOLARI.
2. Tale bolla viene ad essere circondata da uno strato di LIPIDI POLARI.
3. Viene infine associata alla molecola una APOPROTEINA che si occupa sostanzialmente di ISOLARE ULTERIORMENTE IL COMPLESSO LIPIDICO che assume il nome di CHILOMICRONE.

I chilomicroni vengono quindi RIVERSATI NEL LIQUIDO LINFATICO portandosi fino a portarsi a livello del DOTTO TORACICO tramite il quale vengono ad essere riversati nel SANGUE.

Acidi grassi a catena corta, sotto i 12 atomi di carbonio POSSONO ESSERE ASSORBITI DIRETTAMENTE NEL SANGUE COME NEFA.

REGOLAZIONE DELLA ORESSIA

Numerosi neuropeptidi presentano capacità di azione rispetto alla ORESSIA, per quanto concerne la struttura generale di questo sistema possiamo riconoscere due gruppi di neuroni:

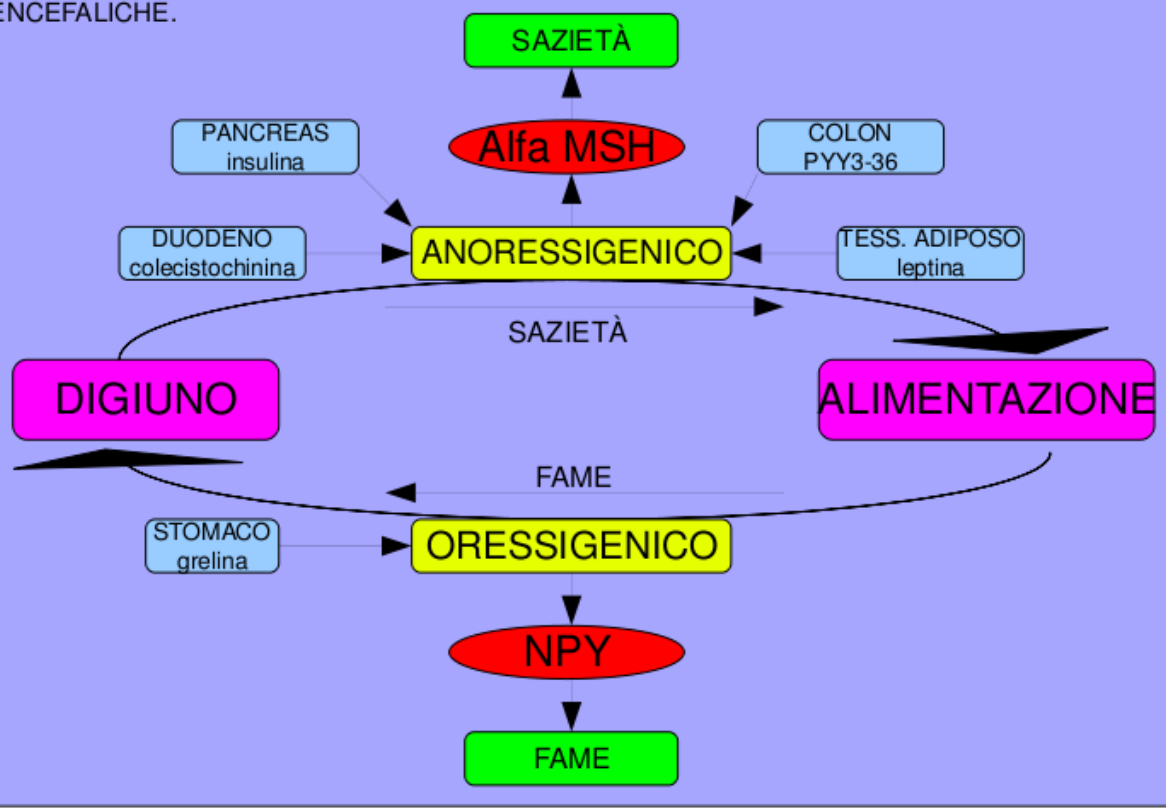
- ORESSIGENICO: che genera lo stimolo della FAME tramite la secrezione del NEUROPEPTIDE Y o NPY.
- ANORESSIGENICO: che genera lo stimolo della SAZIETÀ e che agisce tramite il neurotrasmettitore ALFA MSH, derivato della proopiomelanocortina.

I due gruppi di neuroni sopra citati sono oggetto di fenomeni e fattori di stimolazione ed inibizione da parte di diversi composti CAPACI DI VALICARE LA BARRIERA EMATOENCEFALICA prevalentemente per TRANSCITOSI, questi sono:

- Per quanto riguarda il neurone ORESSIGENICO unicamente la GRELINA secreta secondo ritmi circadiani dallo STOMACO.
- Per quanto riguarda il neurone ANORESSIGENICO sono invece molti i fattori:
  - Colecistochinina o CCK duodenale.
  - Insulina secreta dal pancreas.
  - PYY-3-36 secreto dal COLON in seguito alla sua distensione.
  - LEPTINA secreta dal tessuto adiposo.

Naturalmente nel momento in cui sia stimolato uno dei due gruppi neuronali, l'altro sarà inibito.

Inoltre come abbiamo già accennato LA GLICEMIA STESSA VA AD INCREMENTARE IL SENSO DI SAZIETÀ DIRETTAMENTE tramite la percezione del livello glicemico da parte delle aree DIENCEFALICHE.



Grazie mille a tutti quanti mi hanno aiutato nella compilazione di questi appunti, soprattutto Beppe (Giuseppe Marini) che mi ha passato quanto avevo perso, Zoid&Satana&FigliaDeiFiori (Stefano Bottosso, Mattia Garutti, Laura Bristot) che mi spiegano le cose che non capisco Andrea Palomba, Marco David, Federico Pippo.
Tutti in ordine assolutamente casuale (a parte Beppe ovviamente visto il suo contributo).

LEGGE DI LEONARDO
O legge del flusso

Per la valutazione della sezione si utilizza la TOTAL CROSS SECTIONAL AREA.

$$Q° = \text{sezione} * \text{velocità} = A * v = \text{Konst}$$

La velocità è strettamente correlata, essendo il sangue un LIQUIDO TIXOTROPO, alla densità.

Questa legge ha delle conseguenze significative, in particolare:

- La total cross sectonal area capillare è 1000 volte la cross sectional area della aorta: la velocità del sangue nei capillari è 1000 volte inferiore rispetto a quella aortica.
- Le vene cave sono due, di conseguenza la total cross sectional area è poco più che doppia rispetto a quella della aorta, di conseguenza la velocità del sangue nelle vene cave è circa la metà rispetto a quella nella aorta.

LEGGE DI BERNOULLI

Fattore PRESSORIO significativo rispetto allo scorrimento del liquido sulla parete

Fattore ALTEZZA non considerato rispetto al circolo sistemico, molto significativo rispetto al circolo polmonare.

Fattore CINETICO essenziale per la valutazione del comportamento delle componenti corpuscolate.

$$E_{tot} = P + 1/2\rho v^2 + \rho g h = \text{Konst}$$

Questa legge ha delle conseguenze significative, in particolare:

- Rispetto alla disposizione delle componenti del sangue nel vaso sanguifero, in particolare:
  - L'ENERGIA PRESSORIA viene esercitata sulle pareti del vaso per lo scorrimento delle lamine del liquido sulla superficie dell'endotelio.
  - L'ENERGIA CINETICA va invece aumentando verso il centro del vaso dove si accumulano le componenti corpuscolate.

  Questo influisce in modo significativo rispetto alla viscosità del sangue che diminuisce nettamente nello scorrere all'interno del vaso:
  - DENSITÀ fuori dai vasi = 4-5 volte l'acqua.
  - DENSITÀ nei vasi sanguiferi = 1,5 volte l'acqua.

  Questo consente anche il realizzarsi di fenomeni di PLASMA SKIMMING.
- Rispetto al circolo polmonare si applica il fattore rho g h in quanto il punto di origine della vascolarizzazione polmonare è L'ILO POLMONARE che si colloca a 14-15 dall'apice del polmone stesso, questo porta ad una riduzione della perfusione dalla base verso l'apice di ben 15 volte. Si genera un gradiente pressorio estremamente variabile:
  - 24mmHg alla base.
  - 14mmHg nell'area ilare.
  - 4mmHg all'apice.

NUMERO DI RAINOLDS

Fattori relativi alla struttura del vaso:

- VELOCITÀ in relazione alla total cross sectional area (legge del flusso).
- DIAMETRO del vaso.

> 200 per piccoli vasi.
> 2000 per grandi vasi.

$$NR = \frac{\sigma V D}{\eta}$$

Fattori relativi al liquido in particolare:

- SIGMA → densità del liquido.
- ETA → viscosità del liquido.

Il numero di rainolds è utile nel determinare se in un vaso vi saranno o meno fenomeni di turbolenza che possono essere associati:

- Ad un incremento del diametro del vaso come avviene nelle diramazioni a 60°.
- Ad un decremento della viscosità del sangue come avviene nelle diramazioni a 90° per i fenomeni di plasma skimming.

EQUAZIONE DI NERNST

Lavoro elettrico

Lavoro = W = Z*E*F = valenza ionica * k di faraday * voltaggio transmembrana

Lavoro chimico

$$W = R*T \ln \frac{[i]\ esterno}{[i]\ interno}$$

All'equilibrio

$$Z*E*F = R*T \ln \frac{[i]\ esterno}{[i]\ interno}$$

$$E\ i = \frac{R T}{Z F} * \ln \frac{[i]\ esterno}{[i]\ interno}$$

Costante dei GAS — temperatura — Valenza ionica — Costante di faraday

Questa equazione è alla base della formazione del potenziale di equilibrio per uno ione e tiene conto delle due forze che interessano l'equilibrio di uno ione: la forza elettrica relativa alla carica dello ione e la forza chimica relativa alla concentrazione dello ione tra i due lati della membrana.

LEGGE DI POISEUILLE

$$F = (P1 - P2)\ \frac{\Pi * r^4}{8 * L * eta}$$

$$R = \frac{(P1 - P2)}{F}$$

Lunghezza del vaso sanguifero.

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

Viscosità del liquido, strettamente associata all'ematocrito e ai fattori di velocità.

Raggio al quadrato, si tratta di un fattore di influenza notevole.

Le conseguenze di questa legge sono notevoli, possiamo dire che complessivamente la RESISTENZA periferica dipende da:

- LUNGHEZZA del vaso sanguifero, fattore non variabile.
- ETA viscosità del liquido strettamente associata all'ematocrito e alla velocità del sangue.
- RAGGIO ALLA QUARTA POTENZA fattore estremamente significativo, ad una variazione del raggio anche minima corrisponde una notevole variazione della resistenza periferica.

Diametro del vaso e viscosità del sangue sono i due fattori sui quali è possibile agire a livello farmaceutico.

VISCOSITÀ

Forza esercitata dal sangue sulla parete del vaso sanguifero.

$$\text{Viscosità} = \frac{\text{Shear stress}}{\text{Shear rate}}$$

Velocità con cui la forza viene applicata.

La VISCOSITÀ dipende quindi da due fattori:

- Lo sforzo esercitato dalle lamine del liquido sulla parete e sulle altre lamine, che è un indice diretto della viscosità in quanto indica la DIFFICOLTÀ DELLE LAMINE A SCORRERE.
- La velocità con cui tale forza viene applicata sulle lamine vicine e sul vaso saguifero, È UN INVERSAMENTE PROPORZIONALE ALLA VISCOSITÀ.

PRESSIONE MEDIA

$$Pmedia = Pdiastolica + 1/3\ Pdifferenziale$$

$$Pdifferenziale = Psistolica - Pdiastolica$$

P media SISTEMICA = 93mmHg.
P media POLMONARE = 14mmHg.

LEGGE DI LAPLACE

La TENSIONE della parete.

Fattore relativo al raggio del contenitore.

$$P = \frac{T\,2\,h}{r}$$

Fattore relativo allo spessore della parete.

Due applicazioni fondamentali di questa legge sono relative a:
CUORE:

- RISPETTO ALLA FORMA DEL VENTRICOLO SINISTRO che è a V: decrementa il raggio del contenitore e a parità di tutti gli altri valori incrementa la pressione esercitata.
- RISPETTO AL RIMODELLAMENTO VENTRICOLARE la riduzione dello spessore della parete è alla base del vantaggio meccanico della seconda fase del rimodellamento.
- RISPETTO ALLA CHF: l'eccessivo incremento del raggio diviene deleterio rispetto alla tensione esercitata dalle fibre actomiosiniche nella contrazione.

VESCICA:

- L'incremento del riempimento vescicale è accompagnato da un incremento del raggio e di conseguenza la pressione non aumenta.
- Il calo dello spessore della parete legato all'incremento della tensione contribuisce al mantenimento della pressione.

LEGGE DI STOCKES

Raggio della molecola al quadrato.

Differenza di densità tra oggetto e liquido.

Fattore gravitazionale.

Viscosità del liquido.

$$vt = 2/9\,a^2\,\frac{(\rho 1 - \rho 2)\,g}{\eta}$$

La velocità terminale della particella all'interno di un liquido è strettamente legata, oltre che ai fattori relativi alla natura del liquido, come la viscosità e la densità, UN FATTORE ESSENZIALE È IL DIAMETRO DELL'OGGETTO: si tratta di un fattore essenziale soprattutto nel comportamento dei rouleaux la cui velocità terminale quindi incrementata.

LEGGE DI STOCKES

$$D = \frac{sol}{\sqrt{PM}}$$

Area di diffusione.

Differenza tra le pressioni parziali dai due lati della membrana.

Spessore della membrana di diffusione.

$$V\,gas\ \alpha\ \frac{A\,D\,(P1-P2)}{T}$$

La diffusione di un gas attraverso la membrana è strettamente correlata a caratteristiche della membrana di filtrazione come lo spessore e l'area, altro fattore di importanza fondamentale è sicuramente D relativo alle caratteristiche del GAS e in particolare alla sua costante di solubilizzazione e alla sua densità.

CONCETTI INTRODUTTIVI

LA PRESSIONE

Possiamo dare della pressione una definizione fisica e una definizione fisiologica.
DEFINIZIONI FISICHE:
In MKS:

$$Pressione = \frac{Newton}{Metro\ quadro} = \frac{N}{m^2} = Pas$$

In CGS:

$$Pressione = \frac{dine}{Centimetro\ quadro} = \frac{dine}{cm^2} = BAR$$

DEFINIZIONE FISIOLOGICA:
In senso fisiologico la pressione diviene qualcosa di dinamico, in particolare possiamo assimilare il concetto di pressione arteriosa al concetto di voltaggio espresso dalla prima legge di ohm:

$V = corrente * resistenza = i * R$ ➤ $P = gittata\ cardiaca * resistenza = Q° * R$

Dove sostanzialmente si esprimono una forza motrice e una resistenza che si oppone a questa forza motrice, in particolare:
Q° è la gittata cardiaca = GITTATA SISTOLICA * FREQUENZA = 5L/min.
Si tratta di valori a riposo naturalmente: un individuo espelle 70cc per battito cardiaco e il suo cuore si contrae circa 70 volte al minuto, quindi espelle in un minuto circa 4900 cc di sangue.
R è la resistenza = LEGGE DI POISEUILLE:

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

R è quindi un valore variabile in relazione alla viscosità del sangue e soprattutto del RAGGIO DEL VASO in cui il liquido scorre.
POSSIAMO DIRE CHE COMPLESSIVAMENTE:
Q° = QUALITÀ DEL CUORE.
R = QUALITÀ DEI VASI.

LE DUE VARIABILI DA CUI DIPENDE Q:
Gittata sistolica → incremento positivo
Frequenza → incremento negativo
Incrementare la gittata sistolica significa incrementare la resa
Incrementa la frequenza significa incrementare la spesa.

R È UNA GRANDEZZA FONDAMENTALE:
la resistenza offerta dai vasi è associato alla pressione:
•Incremento resistenza → incremento pressione.
•Calo resistenza → calo pressione.

LA LEGGE DEL FLUSSO

Si tratta della legge che regola il flusso di un liquido in un vaso:

$$Q° = sezione * velocità = A * v = Konst$$

Detta anche legge di LEONARDO.
Possiamo dire che:
•Al diminuire della sezione, deve incrementare la velocità di scorrimento del liquido all'interno del vaso, tuttavia si DEVE CONSIDERARE IL COMPLESSO DI TUTTI I VASI DI UNA DATA CATEGORIA nella valutazione della pressione stessa.
•Se aumenta la sezione in seguito ad una DIRAMAZIONE di un vaso LA VELOCITÀ DIMINUISCE.

DIRAMAZIONE DI UN VASO → INCREMENTO DEL DIAMETRO
In caso di incremento del diametro assistiamo ad un DECREMENTO DELLA VELOCITÀ e di conseguenza ad UNA ROTTURA DEL MOTO LAMINARE
E SI GENERA UN MOTO TURBOLENTO
Tale per cui P diviene proporzionale ad al flusso al quadrato
Con conseguenti danni.

LEGGE DI BERNOULLI

Si tratta della legge che determina l'energia di un fluido:

$$Etot = P + 1/2\rho v^2 + \rho gh = Konst$$

Tale energia consta quindi di tre elementi fondamentalmente:
•ENERGIA PRESSORIA.
•ENERGIA CINETICA.
•ENERGIA DATA DALLA DIFFERENZA DI ALTEZZA.
Quest'ultima non viene considerata per i vasi sistemici generalmente.
LA SOMMATORIA DI QUESTE ENERGIE DA L'ENERGIA TOTALE CHE È UNA COSTANTE.

QUESTA LEGGE HA CONSEGUENZE MOLTO SIGNIFICATIVE

IL MOTO LAMINARE del sangue genera una disposizione di questo tipo:
•CENTRALMENTE si accumulano le particelle corpuscolate.
•LATERALMENTE si trova invece la componente plasmatica.
Questo è legato alla distribuzione energetica del liquido che lateralmente risulta PIÙ LENTO in quanto DISPERDE ENERGIA per il moto laminare in attrito con le Pareti del vaso stesso.

A QUESTO CONSEGUE IL FATTO CHE
Possiamo distinguere due tipologie
Energetiche diverse:
CINETICA → CENTRALE
PRESSORIA → LATERALE

Nella AORTA:
•90% pressoria.
•10% cinetica.

Nella ART. POL:
•60% pressoria.
•40% cinetica.

BISOGNA CONSIDERARE ANCHE L'ATTRITO
=
ENERGIA CHE VIENE DISPERSA
In forma di calore durante il passaggio del sangue nei vasi
La presenza dell'attrito genera nel sangue due componenti:
•A MONTE energetica.
•A VALLE meno energetica.
LA PRIMA SPINGE LA SECONDA → VIS A TERGO.
IL CUORE HA LA FUNZIONE DI REINTEGRARE L' ENERGIA PERDUTA DURANTE IL PASSAGGIO ATTRAVERSO IL SISTEMA VASCOLARE.

INOLTRE in caso di restringimento di una sezione le due grandezze variano ma La sommatoria delle due, non considerando il fattore altezza, resta costante, Infatti:
•Incrementa la VELOCITÀ quindi L'ENERGIA CINETICA.
•Diminuisce la PRESSIONE.

CASI ASSOCIATI:
CALO DEL VCE → calo di pressione e calo quindi della energia pressoria laterale:
•Le componenti corpuscolate non stanno più al centro del flusso.
•Viene a generarsi un INCREMENTO DELLA VISCOSITÀ DEL PLASMA.
•La circolazione peggiora.
PASSAGGIO DA POSIZIONE ORTO A CLINOSTATICA:
•ORTOSTATICA → in piedi, la forza gravitazionale raccoglie mezzo litro di sangue alle strutture degli arti inferiori.
•CLINOSTATICA → sdraiato, il calo della forza di gravità porta il mezzo litro di sangue alla parte superiore del corpo e questo viene immagazinato:
•Nel fegato.
•Nei polmoni.
•Nella milza.
IPOTENSIONE ORTOSTATICA → si verifica nel momento in cui ci si alza repentinamente e il Sistema vascolare non è in grado di far fronte al calo di VCE abbastanza rapidamente.

PESO E PERFUSIONE DEGLI ORGANI

organo	peso	a riposo/min (5,5L/min)	in esercizio/min (25L/min)
muscoli	35kg	1L (15-20%)	con cute → 21L (85%)
scheletro	25kg		
reni	300g → 150		
cervello	1500g	0,750L (13-15%)	0,750L (3-4%)
cuore	300g	0,275L (5%)	1,25L(5%)
fegato	1500g	1,2L (20%)	1,2L(2-4%)
matassa intestinale	1500g		
polmoni	1800g → 900		
cute	2100g	0,3L (3-6%)	con muscoli → 21L (85%)
adipe	3000g		

NOTIAMO CHE:
•Coronarico → percentuale costante.
•Cerebrale e renale → costanti.
•Muscolare e cutaneo → massimo gap

IONI DIFFUSIBILI E GAP ANIONICO

GLI IONI DIFFUSIBILI NEL NOSTRO ORGANISMO SONO SOSTANZIALMENTE:
•2 ANIONI = Cl^- e HCO_3^-
•5 CATIONI = Na^+ K^+ Mg^{++} Ca^{++} e H^+
Distribuiti in modo diverso nei diversi compartimenti intra ed extra cellulare.
IL GAP ANIONICO viene valutato sui tre ioni che solitamente vengono valutati nelle analisi del sangue:
•SODIO → 140meq/l
•BICARBONATO → 25meq/l
•CLORO → 105meq/l
Quindi 140-(105+25) = 10 CHE È IL GAP ANIONICO FISIOLOGICO.
Variazioni del GAP ANIONICO possono essere utili spie di squilibri in atto:

ACIDOSI CON AUMENTO DEL GAP ANIONICO CLORO NORMALE:
•Acidosi metabolica per esempio da CHETONI.
•I bicarbonati tamponano e calano a 15meq/l
IL GAP ANIONICO PASSA
DA 10 A 20

ACIDOSI CON GAP ANIONICO NORMALE ED IPERCLOREMIA:
In caso di perdita eccessiva di bicarbonati a lv Intestinale per diarrea per esempio:
•Il bicarbonato viene antiportato con il cloro.
•Viene importato sodio ed espulso un protone.
Sodio si importa per incrementare l'attrazione del Cloro e quindi il gradiente per il bicarbonato, il Protone si espelle per eliminare acidi MA NON È SUFFICIENTE.
IL GAP ANIONICO RESTA NORMALE infatti:
•ESCE BICARBONATO.
•ENTRA CLORO.
MA SI ASSISTE AD UNA IPERCLOREMIA.

LA DISTRIBUZIONE DEI LIQUIDI NEL CORPO UMANO
45kg di acqua (60%peso corporeo)

COMPARTIMENTO CELLULARE
=
55%
(40% peso corporeo)

Trasportatori attivi

COMPARTIMENTO PLASMATICO
=
12%
(5%peso corporeo)

Regole di Filtrazione Idrauliche e osmotiche

COMPARTIMENTO INTERSTIZIALE
=
33%
(15% peso corporeo)

GLI SCAMBI SONO RESI POSSIBILI DALLA PRESENZA DI ANIONI PROTEICI DI GROSSE DIMENSIONI PRESENTI NEL PLASMA
Prodotti prevalentemente dal fegato.
Questi ioni generano:
•PRESSIONE COLLOIDO OSMOTICA:
effetto dato dalla presenza delle sole proteine nel plasma = 25mmHg.
•PRESSIONE ONCOTICA:
effetto dato dalla presenza di PROTEINATO di SODIO nel plasma = 28mmHg.
La presenza del proteinato attira dall'interstizio Le componenti idriche per questo l'interstizio È asciutto.

GENESI DEL POTENZIALE DI MEMBRANA

Il potenziale di membrana È GENERATO DALLA PRESENZA DI ANIONI INDIFFUSIBILI ALL'INTERNO DELLA CELLULA che:
•Attirano ioni positivi incrementando il numero di cariche positive all'interno.
•Tali cariche positive attirano un numero equivalente di cariche negative.
VIENE A GENERARSI UNA SITUAZIONE DI EQUILIBRIO PER CUI:
•Dai due lati la carica complessiva è 0.
•All'interno della cellula è presente un numero maggiore di cariche negative rispetto a quanto avviene all'esterno.
Uno ione è soggetto a due forze:
•Ionica legata alla presenza di cariche elettriche.
•Chimica legata alla diversa concentrazione dentro e fuori la membrana.
AL COSIDDETTO POTENZIALE DI EQUILIBRIO DI UNO IONE QUESTE DUE FORZE DI EQUIVALGONO E IL FLUSSO NETTO È NULLO.

CALCOLO DEL POTENZIALE DI EQUILIBRIO DI UNO IONE:
È POSSIBILE CALCOLARE IL POTENZIALE DI EQUILIBRIO DI UNO IONE GRAZIE ALLA EQUAZIONE DI NERNST, in particolare:

Calcolo del lavoro ionico

$Lavoro = W = Z*E*F$ = valenza ionica * k di faraday * voltaggio transmembrana

Calcolo del lavoro chimico

$$W = R*T \ln \frac{[i]\ esterno}{[i]\ interno}$$

In una situazione di equilibrio quindi possiamo dire che:

$$Z*E*F = R*T \ln \frac{[i]\ esterno}{[i]\ interno}$$

Quindi ricaviamo che:

$$E\,i = \frac{R*T}{Z*F} * \ln \frac{[i]\ esterno}{[i]\ interno}$$

MANTENIMENTO DEL POTENZIALE DI MEMBRANA

Il mantenimento del potenziale di membrana è AFFIDATO ALLA ATTIVITÀ DELLE POMPE AD ATP che sono 7:
•Sodio potassio ATPasi.
•Calcio ATPasi.
•Protone potassio ATPasi.
•Protone ATPasi:
• MITOCONDRIALE.
• VACUOLARE.
•Bicarbonato ATPasi.
•Calcio magnesio ATPasi.
Inoltre le pompe ad ATP si occupano di:
•Consentire i meccanismi di simporto come per GLUCOSIO E AMMINOACIDI.
•Controllare il volume INTRACELLULARE.
•Garantire la ECCITABILITÀ CELLULARE.

LA POMPA SODIO POTASSIO ATPasi

FUNZIONAMENTO E REGOLAZIONE:
Importa due potassio.
Esporta tre sodio.
la pompa agisce circa 10.000 volte al secondo e consuma il 22% dell'ATP cellulare.
Il controllo della sua funzionalità è molto preciso:
REGOLAZIONE A BREVE TERMINE ATTIVATORIA:
•Noradrenalina.
•Adrenalina.
•Agonisti del beta 2.
•Insulina → sodio per importo del glucosio.
•IGF.
•amilina.
REGOLAZIONE A BREVE TERMINE INIBITORIA:
•Tireocalcitonina.
•Glicosidi cardiaci.
REGOLAZIONE A LUNGO TERMINE ATTIVATORIA:
•Ormoni tiroidei.
•Ormoni steroidei della surrenale.
•Accrescimento.
•ipercaliemia.
REGOLAZIONE A LUNGO TERMINE INIBITORIA:
•Digiuno.
•Ipossia → acidosi.
•Ipocaliemia.
REGOLAZIONE INDIRETTA:
LA CALCEMIA HA UNA AZIONE DI ATTIVAZIONE RISPETTO AI CANALI AL POTASSIO di conseguenza:
•IPERCALCEMIA → ATTIVAZIONE CANALI → IPERCALIEMIA = attivazione della pompa sodio potassio.
•IPOCALCEMIA → INIBIZIONE CANALI → IPOCALIEMIA = inibizione della pompa sodio potassio.
STRUTTURA:
•Composta di 1021 amminoacidi → 11 segmenti transmembrana.
•Amminoacido 501 → attività ATPasica:
•FOSFORILATA → AFFINE AL SODIO → passa sia contro gradiente ionico che contro gradiente chimico.
•DEFOSFORILATA → AFFINE AL POTASSIO → passa contro gradiente chimico e a favore di gradiente ionico → esposizione di amminoacidi negativi.
•È il risultato della fusione di due pompe ad ATP.

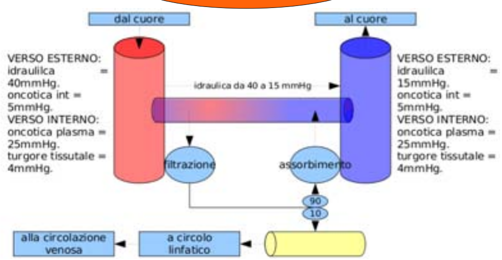
I MECCANISMI DI TRASPORTO DELLA CELLULA

TRASPORTO PRIMARIO
SI TRATTA DI TRASPORTO DIRETTAMENTE DIPENDENTE DA ATP
Complessivamente comprende le 7 sopradescritte pompe ad ATP la cui azione è Indispensabile per il funzionamento dei sistemi di controllo delle concentrazioni Ioniche intra ed extra cellulari.

TRASPORTO SECONDARIO
SI TRATTA DI TRASPORTO DIPENDENTE DA TRASPORTO PRIMARIO:
•CHIMICI → del sodio soprattutto dipendenti dalla pompa sodio potassio ATPasi.
•IONICI → la pompa sodio potassio è elettrogenica (3Na+ 2K+).

TRASPORTO TERZIARIO
SI TRATTA DI TRASPORTO DIPENDETE DA TRASPORTO SECONDARIO:
Per esempio l'antiporto cloro-bicarbonato intestinale è accoppiato all'antiporto di secondo Tipo sodio idrogeno.

IL MICROCIRCOLO



TUTTO IL SISTEMA DEL MICROCIRCOLO SI BASA SU UNA SERIE DI PRESSIONI in particolare:
•IDRAULICA che cala nel corso del capillare per la deformazione reologica.
•ONCOTICA che incrementa nel corso del capillare per la maggiore concentrazione dei soluti contenuti nel vaso.
IL DRENAGGIO COMPLESSIVO DEI LIQUIDI ESPULSI NELLA PRIMA PARTE DEL CAPILLARE è garantito:
•PER IL 90% DAL VASO CAPILLARE STESSO.
•PER IL 10% DAL VASO LINFATICO.
Un certo livello di pressione è garantito ed è costante per la presenza del TURGORE TISSUTALE.

LA RAGIONE DEL CALO PRESSORIO ALL'INTERNO DEL CAPILLARE È LA DEFORMAZIONE REOLOGICA DEL GLOBULO ROSSO:
•Diametro del globulo rosso → 10micron.
•Diametro del capillare → 8micron.
Il globulo rosso riduce la sua dimensione di due micron, ma tale Riduzione IMPLICA UNA PERDITA DI ENERGIA NOTEVOLE:
15mmHg per MILLIMETRO DI PERCORSO

LA CONSEGUENZA DEL CALO PRESSORIO IL GRADIENTE RESIDUO → 15mmHg
Il sangue torna al cuore a partire dal distretto capillare grazie ad Un residuo pressorio di soli 15mmHg
Per raggiungere il cuore il sangue venoso è supportato:
•Dalle VALVOLE A NIDO DI RONDINE.
•Dalla VIS A LATERE delle strutture muscolari.
•Dalla VIS A FRONTE della aspirazione polmonare.

UNA CAUSA POSSIBILE PER UN QUADRO PATOLOGICO DI QUESTO TIPO SI PUÒ TROVARE PER ESEMPIO A LIVELLO RENALE:
Un calo della perfusione renale, associato Ad ischemia renale per esempio, porta a:
•CALO DELLA PRESSIONE DI PERFUSIONE.
•ATTIVAZIONE DEL SISTEMA RAAAS.
•ECCESSIVA RITENZIONE IDRICA.

IL CICLO DELLA MORTE

POSSIAMO DIRE CHE IL PROBLEMA SI INCREMENTA DA SOLO:
L'incremento del VCE porta al riversarsi di LIQUIDO A LIVELLO INTERSTIZIALE e a livello non circolante, con conseguente calo del VCE che va di fatto a stimolare il sistema RAAAS che incrementa la RITENZIONE IDRICA che va a incrementare gli accumuli EDEMICI.
UNA ULTERIORE AGGRAVANTE è data dall'eventuale CHF cronica che porta ad un calo dell'unico ormone ad azione DIURETICA, cioè l'ANP, andando a rendere il ciclo ancor più pericoloso.
L'azione farmaceutica può essere solo quella di:
•ELIMINARE TRAMITE DIURETICI L'ECCESSO DI VCE.
•INCREMENTARE LA CONTRATTILITÀ CARDIACA CON FARMACI DI NATURA DIGITALICA.
LA POMPA LINFATICA, capace di riassorbire il 10% del volume interstiziale, NON È SUFFICIENTE A FAR FRONTE AD UN PROBLEMA DI QUESTO TIPO.

L'EDEMA

ECCESSIVO ACCUMULO DI FLUIDI NEL COMPARTIMENTO INTERSTIZIALE RICONDUCIBILE A CAUSE DIVERSE:

RIDUZIONE DELLE PROTEINE CIRCOLANTI
In particolare albumine.
Una causa possibile è una disfunzione epatica.

INCREMENTO GENERALE O LOCALE DELLA PRESSIONE CAPILLARE
Per esempio nel caso in cui il cuore Non sia sufficiente a svuotarsi del Ritorno venoso (CHF)

RIGONFIAMENTO VENOSO
IL CUORE OFFRE RESISTENZA AL RIEMPIMENTO
RIGONFIAMENTO CAPILLARE
INCREMENTO DELLA PRESSIONE CAPILLARE
INCREMENTO DELLA TRASUDAZIONE
EDEMA

ESISTONO DIVERSI TIPI DI EDEMA:
EDEMA CENTRALE = edema cardiaco associato a CHF assistiamo a:
INCREMENTO DEL LIQUIDO INTERSTIZIALE:
•Incremento della resistenza al ritorno venoso.
•Incremento della pressione capillare e della trasudazione capillare.
•Incremento del volume epatico che si gonfia.
•Incremento del sangue nel deposito POLMONARE → rischio edema polmonare.
INCREMENTO DELLA RITENZIONE IDRICA:
•Calo della pressione di perfusione renale.
•Incremento della attività del sistema RAAAS.

Preludio a questo tipo di Situazione sono spesso Edemi in posizione PERIMALLEOLARE.

EDEMI PERIFERICI = edemi a sviluppo periferico con numerose cause:
EDEMA DA STASI VENOSA → causato dalla occlusione di strutture venose:
•Incremento della pressione capillare.
•Incremento della trasudazione capillare.
EDEMA DA MALATTIA RENALE → incremento della secrezione di albumine con le urine.
•Calo della pressione oncotica.
•Incremento della trasudazione.
EDEMA INFIAMMATORIO → edema causato dalla secrezione di fattori tipici della infiammazione:
•Prostaglandine.
•Serotonina.
•Istamina.
•Altri composti infiammatori.
EDEMA CAUSATO DA MALNUTRIZIONE O SCITE → calo dell'intake proteico che porta a calo della produzione di proteine.
•Calo della pressione oncotica.
•Incremento della trasudazione.
EDEMA DA MALATTIE INFETTIVE.
EDEMA DA LINFOADENITI E ANGITI → ostruzione dei vasi linfatici.

Pilastri della fisiologia renale

- CLAUDE BERNARD → ambiente interno
- CARL LUDWIGH → pressioni di filtrazione
- WALTER CANNON → omeostasi
- HOMER SMITH → clearance

clearance

- ULTRA FILTRAZIONE → Barriera a 68Kd Quantità = 150L/die
- RIASSORBI MENTO → FACOLTATIVO Vs OBBLIGATORIO 20% 150l → 30L Si esprime nella colorazione Delle urine
- SECREZIO NE → Elimina: •Cataboliti organici •Farmaci (dosaggi)

EVOLUZIONE DEL RENE

MARE → ACQUA DOLCE → NON ACQUATICI

Aglomerulare → glomerulare → a funzione riassorbente
el.SALI - el ACQUA da osmol. - con.acqua

NON MAMMIFERI → meno filtrazione.
MAMMIFERI → filtrazione + riassorbimento

CATIONI INTRA ED EXTRA CELLULARI

ERITROPOIETINA

IPOSSIEMIA

STIMOLAZIONE DEI RECETTORI DELLE CELLULE INTERSTIZIALI RENALI

ATTIVAZIONE DELLE CELLULE INTERSTIZIALI

PRODUZIONE DI ERITROPOIETINA

STIMOLAZIONE DEL MIDOLLO OSSEO ROSSO

FATTORI CHE ATTIVANO LE CELLULE INTERSTIZIALI:
•Livello di ossigeno atmosferico.
•Fuzione cardiopolmonare soprattutto dx.
•Volume di sangue (mancanza di globuli rossi da emorragia).
•Concentrazione di Hb (normalmente 15g/100ml).
•Affinità della Hb per l'ossigeno e quindi fattori correlati

INCREMENTO ERITROPOIESI

I globuli rossi possono arrivare a 8 milioni per cm cubo in casi estremi

URINE

FLUIDO CORPOREO CARATTERIZZATO DA:
•Volume di 1-1,5L/die dipendenti da:
- Acqua assunta tramite alimenti e bevande.
- Acqua endogena prodotto reazioni chimiche = 0,5L/die.
- Perdite alternative:
- Ventilazione = 500mL no attività.
- Sudorazione = max 2000mL.
- Feci = fino a 250mL.

Ricorda fattori alterazione diuresi.
•Densità relativa = 1,010-1,035.
•Quantità minima = 500ml essenziale per eliminare scarti corporei.
•pH ACIDO GENERALMENTE variabile = 4,5-8:
- Dieta vegana = alcalino.
- Mantenimento del pH entro accettabilità è dato dall'epitelio delle vie.

•Colore = GIALLO per urocromo fattore colorante catabolico proteico (durante la notte più giallo per meno escrezione di acqua.
•Odore = AROMATICO subito, AMMONIACALE con il tempo.
•Composizione:
- IONI:
  - Sodio.
  - Cloruro.
  - Calcio.
  - Potassio.
  - Fosfati.
  - Solfati.
  - Ammoniaca tramite la glutamina viene prodotta dalla glutaminasi, drivato catabolico di tutto l'organismo, contribuisce a mantentere equilibrio acido base.
- ORGANICI:
  - Urea.
  - Acido urico.
  - Creatinina → essenziale.

Nei neonati COMPOSIZIONE variabile DENSITÀ minore.

	[plasmatica]	Filtrato mM	Filtrato g	Escreto mM	Escreto g	% riassorbita
sodio	140	25.500	600	150	2,3	99,4
cloro	105	18.900	660	180	3,7	99,1
potassio		720	30	92	4,2	87,8
acqua	---	180L		1-1,5L		99+

RENE

ORGANO CARATTERIZZATO DA:
•Peso 150g circa.
•Posizione retroperitoneale.
•Dimensioni = 12*8*4.
•Peduncolo vascolare = vaso vicino 2,5cm-vaso lontano 3,5cm.
•Perfusione di 1200cc/min → 400cc/100g.
•Struttura interna:
- CORTICALE più vascolarizzata FORMA LA PREURINA → glomerulo.
- MIDOLLARE meno vascolarizzata REGOLA LA [URINA] → 20%.

ricorda ORGANIZZAZIONE ANATOMICA (lobo + lobulo + raggio + colonna ecc).
•Pelvi renale → riassorbimento della urea.
•Nefrone.
•Organizzazione vascolare:
- Arterie segmentali:
- Ramo anteriore → anterosuperiore + anteroinferiore.
- Superiore.
- Inferiore.
- Posteriore.
- DIVISIONI SUCCESSIVE → arterie lobari → arterie arciformi → arterie interlobulari e arterie rette vere → arteriole afferente e efferente e rete mirabile → arterie rette spurie + microcircoli.

GLOMERULO

Diametro = 200micron.
ARTERIOLE:
- Afferente = maggiore.
- Efferente = minore.

Nel complesso possiamo dire che 5mm lunghezza + 30-100 micron diametro.
•CAPILLARI = 10-12 micron diametro.
•TIPI DI NEFRONI:
- Juxtaglomerulari → maggiore potere di filtrazione = 15% uomo.
- Mediocorticali → potere di filtrazione intermedio
- Corticali → minore potere di riassorbimento = 85% uomo.

I DUE MICROCIRCOLI RENALI:
Il rene presenta due microcircoli distinti:
- GLOMERULARE → associato al meccanismo di FILTRAZIONE RENALE.
- PERITUBULARE → necessario a garantire il RIASSORBIMENTO.

I due microlcircoli hanno quindi funzioni diverse.

SISTEMI DI FEEDBACK DEL NEFRONE

MANTENERE IL GFR

GLOMERULO - GLOMERULARE

Controllo AUTOMATICO della filtrazione glomerulare dato dal RAGGIUNGIMENTO DEL PUNTO DI EQUILIBRIO: più il glomerulo filtra, prima termina l'effetto della pressione oncotica e prima si raggiunge il punto di equilibrio

GLOMERULO TUBULARE

Controllo del RIASSORBIMENTO dato dal seguente fenomeno: più il glomerulo filtra, più INCREMENTA LA CONCENTRAZIONE DEL SANGUE DEI CAPILLARI PERITUBULARI e PIÙ INCREMENTA IL LIVELLO DI RIASSORBIMENTO.

TUBULO GLOMERULARE

Controllo del meccanismo di filtrazione che avviene in questo modo: il CARICO DI SODIO percepito dalla macula densa TRAMITE IL SISTEMA RAAAS influisce sul SISTEMA DI FILTRAZIONE GLOMERULARE.

PLASMA SKIMMING

BERNOULLI:
Etot = P + 1/2ρv² + ρgh = Konst

Fenomeno dato da:
- Accumulo assiale delle componenti corpuscolate per la legge di bernoulli.
- Diramazioni a 90° tra:
- Arteria arquata e interlobulare.
- Arteria interlobulare e arteriola afferente.

Genera una variazione dell'EMATOCRITO NELLE DIRAMAZIONI DELLE ARTERIE IN QUESTIONE variabile da:
- 10% nelle prime diramazioni.
- 80% nelle ultime diramazioni.

PRESSIONI DI FILTRAZIONE

Pressioni necessarie alla filtrazione renale:
•IDROSTATICA INTRACAPILLARE → dipende dalla pressione di perfusione = 50mmHg (attenzione alla IPERTENSIONE GLOMERULARE e GFR).
•CAPSULA DI BOWMAN → dipende dalla pressione dell'apparato (calcolo) = 10mmHg.
•ONCOTICA → proteinato di sodio = 28mmHg.
Mentre la IDROSTATICA resta costante LA ONCOTICA SALE fino al raggiungimento del PUNTO DI EQUILIBRIO (ATTENZIONE DUE QUADRI mancata produzione di proteine / occlusione dei pori di filtrazione)

FILTRAZIONE RENALE

RNF renal blood flow = 1200ml/min

- RPF renal plasma flow = 660ml/min.
- GFR glomerular filtration rate = 125ml/min (132)
- PLASMA FILTRATO = GFR/RPF = 0,20 = 20%

VALUTAZIONI SPERIMENTALI:

DEL GFR:
•Infusione continua (4ore) di inulina in un paziente fino a raggiungere il valore di 0,5mg/ml.
•INULINA viene unicamente filtrata quindi INULINA TUBULO = INULINA PLASMA = 0,5mg/ml.
•Attraverso il tubulo viene concentrata dal RIASSORBIMENTO = 2 → 10 → 30 → 60mg/ml.
Possiamo distinguere:
•Amount entering = 0,5mg/ml.
•Amount living = 60mg/ml.
Volume filtrato di inulina = GFR * [inulina plasmatica] (la sostanza viene liberamente filtrata).
Volume escreto di inulina = volume delle urine * [inulina nelle urine].
Ma se VOLUME FILTRATO = VOLUME ESCRETO → GFR * [inulina plasmatica] = volume delle urine * [inulina nelle urine].

Quindi:

$$GFR = \frac{60 \text{ (inulina nelle urine) * 1,1 (ml/min di urina prodotta)}}{0{,}5 \text{ (inulina plasmatica)}} = 132\text{ml/min}$$

132 è il 20% di 660 che è il RENAL PLASMA FLOW

DEL RBF:
L'acido paramminoippurico viene completamente eliminato dal RENE completamente, viene infatti FITLRATO e poi ESPULSO ottenendo una eliminazione completa, quindi possiamo dire che quanto espulso è maggiore di quanto filtrato; la clearance del PAI è quindi di 660ml/min, POSSO QUINDI DIRE CHE:
660ml:X=55%:100%
Eseguendo un rapido calcolo troviamo che il RBF è di 1200ml/min.

VASA RECTA

VASA RECTA:
•80% VERI → derivati dalle arterie arciformi.
•15% SPURI → derivati dalle arteriole efferenti dei juxtamidollari.
NUTRONO LA MIDOLLARE E CONTRIBUISCONO ALLA FORMAZIONE DEL GRADIENTE MIDOLLARE:
•Parte discendente → espelle sostanze nutritive ed acqua.
•Ansa → concentrazione non diffusibili MASSIMA.
•Parte ascendente → riassorbimento delle sostanze diffusibili fino ad ottenere una pressione ONCOTICA ANCORA MINORE DI QUELLA INIZIALE (maggiore quantità di solvente).

IL RIASSORBIMENTO

Il riassorbimento è sotto il controllo dei CAPILLARI PERITUBULARI che possono presentare due origini corticali:
•Dal NEFRONE JUXTAMIDOLLARE → CAPILLARI PERITUBULARI DELLA MIDOLLARE = tubulare distale
=
RIASSORBIMENTO FACOLTATIVO 20%.
danno vita ai vasa recta SPURI.
•Del NEFRONE CORTICALE → CAPILLARI PERITUBULARI DELLA CORTICALE = tubulare prossimale
=
RIASSORBIMENTO OBBLIGATORIO 80%.

IL GFR = PRESSIONI DI FILTRAZIONE + Kf indice di bontà della MEMBRANA DI FILTRAZIONE

ALTRI FATTORI CHE INFLUENZANO IL GFR:
•Sistema RAAAS.
•Sistema simpatico.
•Endotelina → agisce sui vasi.
•ADH.
•ANP + BNP.
•PRESSIONE DI PERFUSIONE.
•PARATORMONE → azione consequenziale di questo tipo:
INCREMENTO CALCIO EMATICO → INGRESSO CALCIO NELLA CELLULA → DEPOLARIZZAZIONE → USCITA DI POTASSIO → IPERCALIEMIA → ATTIVAZIONE ALDOSTERONE

DISTRIBUZIONE, RIASSORBIMENTO E FILTRAZIONE

DISTRIBUZIONE DEL PLASMA NEL RENE:
•500ml nella corticale.
•100ml nella parte bassa.
•20ml nella midollare.
Quindi I MECCANISMI DI FILTRAZIONE E RIASSORBIMENTO AVVENGONO NELLA CORTICALE mentre I MECCANISMI DI RIASSORBIMENTO AVVENGONO IN MINORE MISURA NELLA MIDOLLARE

CLEARANCE di X = il volume di plasma depurato da una sostanza X in un minuto.

DIVERSE SOSTANZE HANNO UNA CLEARANCE DIVERSA:
•SOSTANZE NON FILTRATE → CLEARANCE = 0.
•SOSTANZE FILTRATE hanno clearance variabile:
- Riassorbite totalmente → CLEARANCE = 0.
- Riassorbite parzialmente → CLEARANCE > 0.
- Unicamente filtrate → il 20% del volume di plasma che passa per il rene ne viene filtrato.
- Filtrate e secrete nel tubulo → CLEARANCE MASSIMA vengono praticamente completamente eliminate.

•UNICAMENTE SECRETE → CLEARANCE > 0 avviene questo perchè non passano la barriera di filtrazione.
•RIASSORBITE E SECRETE → CLEARANCE variabile avviene per esempio per l'acido urico.

Emodinamica delle arteriole → INFLUENZA SUL GFR

arteriola	dinamica	RBF	GFR	motivo
afferente	dilatazione	aumenta	aumenta	incrementa il flusso
	costrizione	diminuisce	diminuisce	decrementa il flusso
efferente	dilatazione	incrementa	diminuisce	incrementa il flusso e cala la pressione idrostatica
	costrizione	diminuisce	aumenta	diminuisce il flusso e incrementa la pressione idrostatica

CONTRAZIONE = incremento calcio
DILATAZIONE = decremento calcio

FATTORI CHE INFLUENZANO L'ATTIVITÀ DELLE ARTERIOLE(e quindi la pressione di perfusione)

FATTORI COSTRITTIVI:
•Per entrambe le arteriole:
- Angiotensina II.
- ADH (attenzione conc. Fisiologiche-farmaceutiche).
- PGD + PGF.

•Per la arteriola afferente:
- Adenosina.
- Bradichinina.
- ANP.

•Per la arteriola efferente:
- PGE.

FATTORI DILATATORI:
•Per entrambe le arteriole:
- PGI.
- Acetilcolina.
- Dopamina.

•Per la arteriola afferente:
- PGE.

•Per la arteriola efferente:
- Adenosina.
- Bradichinina.
- ANP.

PRESSIONE DI PERFUSIONE RENALE

AUTOREGOLAZIONE DEL RBF:
•Funziona entro i limiti di pressione di 80mmHg e 180mmHg di perfusione renale.
•Mantiene costante il GFR.
•Funziona grazie a:
•EFFETTO BAYLISS DELLE ARTERIOLE che da una risposta contrattile a seguito di una dilatazione da incremento della pressione.
•FEEDBACK TUBULO GLOMERULARE = RAAAS ma è un sistema molto più lento.
IL RBF è STRETTAMENTE LEGATO AL GFR:
•RBF da 1200 A 1000:
- Albuminuria da sforzo.
- Calo del GFR da 125 a 50.

•RBF da 1200 a 800
- Pressione di perfusione cala a 50mmHg.
- Il GFR scende a 0.

IL NEFRONE

IL GLOMERULO

STRUTTURALMENTE:
•Alcuni presentano anse anastomiche altri no.
•I capillari del glomerulo si presentano:
•Altamente fenestrati.
•Di dimensioni di 10-12micron di diametro → NO MODIFICAZIONE REOLOGICA → NO CALO DI PRESSIONE

Membrana di FILTRAZIONE GLOMERULARE

- ENDOTELIO FENESTRATO → FINO A 1000 armstrong 20 micrometri; 20% del complesso della superficie dei vasi è fenestrata.
- MEMBRANA BASALE → TRIPARTITA: •Lamina RARA interna. •Lamina DENSA. •Lamina RARA esterna. → Canalicoli di Passaggio Anche di 20-10 nanometri.
- PODOCITI → Si sviluppano secondo processi primari, secondari e terziari = SLIGHT MEMBRANE. → LIPOSIALOPROTEINE A carica negativa nefrina e podocina. → Liposialoproteine PRESENTANO AZIONE FILTRANTE a livello di CARICA NEGATIVA

LAMINA DENSA si presenta:
•Maggiormente elettrondensa.
•Presenta strutture PROTEICHE PECULIARI:
- Gene TRP codifica per canali proteici ANIONICI che filtrano le molecole a carica negativa.
- LAMININA essenziale molecola di filtrazione.

LAMINA RARA ESTERNA:
•FIBRONECTINA importante per i meccanismi di filtrazione.

FRAZIONE DI CLEARANCE:
Frazione di clearance = rapporto tra filtrando e filtrato (dove = filtrato liberamente). I due fattori di maggiore interesse sono:
•DIMENSIONI DELLA MOLECOLA raggio di 18nm = frazione di filtrazione = 1.
•CARICA DELLA MOLECOLA:
- Carica negativa = REPULSIONE DI ½ delle molecole.
- Carica positiva = PASSAGGIO FACILITATO.

FATTORI CHE INFLUENZANO LA FILTRAZIONE ATTRAVERSO MEMBRANA:

•Dimensioni della molecola.
•Carica della molecola.
•Fattori di reptazione relativi alla conformazione della molecola.
•Area di filtrazione relativa allo spessore della membrana soprattutto.
•Gradiente di concentrazione.
•Liposolubilità della molecola.
•Esposizione di acquaporine essenziale per la regolazione osmotica.
Ricorda inoltre:
•GLOMERULONEFRITE.
•EFFETTO DEL VELENO DI SERPENTE.

I TUBULI

TUBULO PROSSIMALE

NUTRIZIONE:
•Acidi grassi
•Corpi chetonici.
•Lattato piruvato acetato
•Glutammina e glutammato

Tubulo contorto prossimale:
•Orletto a spazzola → riassorbimento.
•Molti mitocondri.
•Labirinto basale.

Tubulo retto prossimale:
Orletto a spazzola minore che nel Tubulo contorto prossimale ma stessa Funzione complessivamente

COMPOSTO DI TRE PARTI:
•S1 → riassorbimento di componenti organiche COME GLUCOSIO E AMMINOACIDI.
•S2 → riassorbimenti di sostanze essenziali inorganiche come BICARBONATI e ALTRI IONI.
•S3 → secrezione di componenti chimiche esogene.
S1 + S2 = componente convoluta MENTRE S3 = componente retta.
IL MECCANISMO DI RIASSORBIMENTO È ISOSOMOTICO CON SPESA DI ENERGIA per la formazione del gradiente quantomeno e avviene in linea generale in questo modo:
•Il materiale viene riassorbito dal tubulo grazie ai microvilli.
•Il materiale penetra sull'apice della cellula.
•Il materiale si porta verso il versante basale della cellula dove si ACCUMULA.
•IL MATERIALE VIENE RIASSORBITO NEI VASI CAPILLARI GRAZIE AL GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE DATO DALL'ACCUMULO.

IL RIASSORBIMENTO DEL BICARBONATO: solo il 10% del bicarbonato viene riassorbito come tale, il resto:
•Si associa a protoni e forma acido carbonico.
•Viene trasformato in anidride carbonica e acqua dalla ANIDRASI CARBONICA DI QUARTO TIPO all'esterno tra i villi delle cellule.
•Viene SMALTITO COME TALE o RIASSORBITO PER RIFORMARE I BICARBONATI che non si trovano quasi mai nelle urine.

IL RIASSORBIMENTO DELLE PROTINE:
Per fenomeni di reptazione alcune proteine penetrano nel tubulo prossimale, queste:
•Vengono catturate dall'orletto a spazzola.
•Vengono assorbite dalla cellula e inserite in FAGOSOMI.
•Vengono DIGERITE e RICICLATE LE COMPONENTI

ANSA DI HENLE

NUTRIZIONE:
•Lattato.
•Glucosio.
•Corpi chetonici.
•Acidi grassi.
•acetato

Composta di due componenti:
•H1permeabile all'acqua.
•H2 non permeabile all'acqua.
Non ci sono differenze anatomiche consistenti ma si occupa di FENOMENI DI FILTRAZIONE CONTROCORRENTE

TUBULO DISTALE

NUTRIZIONE:
•Glucosio.
•lattato.

Tubulo retto distale:
Presenza di non molti microvilli, in alcune Zone assenti completamente.

Tubulo contorto prossimale:
Estremamente variabile in relazione a Stimolazione ORMONALE.

COMPOSTO DI TRE PARTI:
•D1 → segmento DILUENTE ASSORBE ATTIVAMENTE SOLUTO DALLA PREURINA quindi:
- Presenta numerosi sistemi di trasporto attivo.
- Presenta una grande quantità di MITOCONDRI essenziali a fornire energia alla cellula.
- È uno dei punti più importanti per il sistema di riassorbimento.
- Impermeabile all'acqua.

•D2 → si porta nella CORTICALE DEL RENE e presenta la MACULA DENSA.
•D3 → cellule sensibili alla stimolazione ormonale.
- ADH = esposizione di acquaporine tramite recettore V2.
- ALDOSTERONE.
- ANP.

La D3 presenta anche cellule INTERCALATE e cellule PRINCIPALI molto presenti nel PRECOLLETTORE
Qui avviene il 20% del riassorbimento, LA PARTE FACOLTATIVA.

PRECOLLETTORE

NUTRIZIONE:
•Glucosio.
•lattato.

COMPOSTO DI QUATTRO PARTI:
•C1 → presenta cellule in comune anche con il D3 in particolare:
- CELLULE PRINCIPALI cellule sensibili agli ormoni ADH ALDOSTERONE E ANP.
  - MEMBRANA BASALE CONSISTENTE.
  - NUMEROSI MICROVILLI.
  - SISTEMA DI TRASPORTO INTRACELLULARE SVILUPPATO.
- CELLULE INTERCALATE A → secernono protoni.
- CELLULE INTERCALATE B → secernono bicarbonati.

•C2
•C3 caratterizzato dalla presenza di cellule INTERCALATE.
•C4 che contribuisce alla ACIDIFICAZIONE DELLE URINE.

ANGIOTENSINA
SISTEMA ATTIVABILE PER AZIONE DEL FEEDBACK TUBULOGLOMERULARE Dall'APPARATO JUXTAGLOMERULARE

FATTORI ATTIVI CHE AGISCONO SULLE CELLULE JUXTAGLOMERULARI:
INIBITORI:
•Prostaglandine classe E.
•Peptide atriale.
•Dopamina
FATTORI CHE AGISCONO SULLE CELLULE JUXTAGLOMERULARI
STIMOLATORI:
•Angiotensina II.
•Vasopressina.
•Noradrenalina.
•Trombossani e leucotrieni.
•Fafttori di attivazione piastrinica.
•Prostaglandine classe F

cAMP
Protein chiansi A.
Chelazione del calcio.

DAG-IP3
Protein chinasi C.
Secrezione di calcio.

SCARSO CARICO DI SODIO:
•Poco calcio escreto da cellule della macula densa.
•Trasmesso da juxtaglomerulari.
•Grande risposta secretiva e produttiva di renina.

NORMALE CARICO DI SODIO:
•Quantità di calcio normale escreta dalle cellule della macula.
•Trasmetto da juxtaglomerulari.
•Blocco della secrezione e produzione di renina

CELLULE JUTAGLOMERULARI → CELLULE MUSCOLARI ARTERIOLARI MODIFICATE con capacità:
•Barocettive.
•Secretive rispetto alla RENINA.
Appartengono prevalentemente alla afferente

CELLULE MESANGIALI → APPARATO DI COMUNICAZIONE agisce tramite una secrezione variabile di calcio

MACULA DENSA → CELLULE ASSOCIATE AL TUBULO DISTALE in particolare SEGMENTO D2 Con capacità RICETTIVA RISPETTO AL CARICO DI SODIO del tubulo.

FATTORI ATTIVATORI LE Cellule juxtaglomerulari = -Ca ++ e SECREZIONE

Media il passaggio di Ca++ da Macula densa a juxtaglomerulare

FATTORI INIBITORI LE Cellule juxtaglomerulari = + Ca ++ e STORAGE

ANGIOTENSINA II feedback = Fosfolipasi C → DAG-IP3

ANP atrial natriuretic peptide = Guanilato ciclasi → cGMP

T = P * r

Ipotensione renale

SISTEMA SIMPATICO
cAMP → protein chinasi A

NUMEROSE ACE sono presenti nel nostro corpo:
•Rene.
•Polmoni → circolo in serie.
•SNC.
•Surrenale.
•Tratto genitourinario.
•utero.duodeno e ileo

APERTURA DEI CANALI CALCIO SULLA MEMBRANA:
•Contrazione muscolare.
•Azione plastica riparativa a livello cerebrale.

FEGATO → ANGIOTENSINOGENO → ANGIOTENSINA I → ANGIOTENSINA II (RENINA, ACE)

ACE INIBITORI = -PRIL

COMPETITORI = SARTANI

VASOCOSTRIZIONE

Può non passare per angiotensina II

ANGIOTENSINA III →FRAMMENTI PEPTIDICI (AMMINOPEPTIDASI, ANGIOTENSINASI)

ATTIVAZIONE DEL SISTEMA DAG-IP3:
•DAG che presenta una azione trofica tramite attivazione della protein chinasi C.
•IP3 che va invece ad attivare la SECREZIONE INTRACELLULARE DI CALCIO E CONTRAZIONE.

RENINA

Preprorenina (140aa) → prorenina → renina (43aa)

GRANULO INTERO = Secreto
GRANULO ROTTO = Inattiva Ma secreta

RECETTORI PER LA ANGIOTESINA:
I recettori per la angiotensina II sono diversi, AT1 e AT2 i più noti:
AT1 → recettore a sette segmenti attiva 5 pathway:
•Metabotropica diretta con apertura dei canali calcio.
•DAG-IP3.
•Fosfatidil serina → serina tramite FOSFOLIPASI D.
•Fosfatidil serina → ac.arachidonico → prostaglanidine tramite FOSFOLIPASI C.
•CAMP → protein chinasi A.
COMPLESSIVAMENTE questo recettore:
•Vasocostringe.
•Attiva ADH e ALDOSTERONE che incrementano Q° che con l'incremento di R dato dalla angiotensina II ristabiliscono la PRESSIONE SANGUIFERA.
•Incrementa il riassorbimento renale.
•Diminuisce il RBF:
  • Direttamente contraendo le arteriole.
  • Tramite ADH.
•Inibisce la produzione di RENINA.
•Stimola l'ipertrofia cardiaca.
•Incrementa la contrattilità cardiaca.
•Proliferazione della muscolatura liscia vasale.
•Incremento attività noradrenergica periferica → soprattutto vasopressiva.
•Stimola gli osmocettori centrali a dare lo STIMOLO DELLA SETE.
Si riconoscono due isoforme:
AT1a = polmoni + cellule muscolari lisce arteriolari + fegato + cervello + rene + cuore.
AT1b = ipofisi + ghiandola surrenale.
AT2 → recettore del modellamento e rimodellamento:
•Rimodellamento del ventricolo sinistro post-infarto.
•Apoptosi.
•Proliferazione cellulare.
•Sviluppo tissutale fetale.
•Differenziazione delle cellule.
Si trova in particolare nel CERVELLO e nei TESSUTI FETALI o IN PROLIFERAZIONE, essenziale la sua presenza nel cuore per il rimodellamento post infarto.

AZIONE SPECIFICA DELLA ANGIOTENSINA II

SUL SNC
SISTEMA A CASCATA agisce su centri differenti:
•AREA POSTREMA → NUCLEI IPOTALAMICI SOPRAOTTICO E PARAVENTRICOLARE stimola la secrezione di ADH e OSSITOCINA associati dalla forte perdita di VOLEMIA che per esempio la LATTAZIONE PROVOCA.
•CENTRI DI CONTROLLO VASCOLARE DEL TRONCO ENCEFALICO.
•CENTRI OSMOTICI TALAMICI DELLA SETE.
•SUL MIDOLLO SPINALE dove incrementa la SECREZIONE DI ACETILCOLINA trasmettitore pre e post sinaptico del sistema nervoso autonomo che porta complessivamente ad un AUMENTO INTRASINAPTICO DI CALCIO.

SUL SISTEMA VASCOLARE
VARIE AZIONI CON MEDIATORI DIVERSI:
•AGISCE STIMOLANDO IL SISTEMA SIMPATICO e le sue sinpasi BLOCCANDO IL REUPTAKE DELLA NORADRENALINA.
•TRAMITE IL SISTEMA SIMPATICO E IL RECETTORE BETA 1 incrementa la CONTRATTILITÀ CARDIACA.
•TRAMITE IL SISTEMA SIMPATICO ancora INCREMENTA LA CONTRAZIONE DI VASI con il recettore ALFA 1.
•TRAMITE ALDOSTERONE un incremento dell'EXTRACELLULAR FLUID e quindi di Q°

SULLA SURRENALE
STIMOLA LA SECREZIONE DI PIÙ ORMONI:
•ALDOSTERONE → incremento del riassorbimento di sodio.
•ADRENALINA E NORADRENALINA → incrementa effetto SIMPATICO.
•ASSE IPOTALAMO IPOFISI SURRENTE → ACTH incremento attività generale surrenale → STRESS.

SUL RENE
AGISCE SU NUMEROSE COMPONENTI DEL RENE:
•Sull'apparto juxtaglomerulare dove inibisce la produzione e secrezione di RENINA.
•Incrementa il riassorbimento di SODIO TRAMITE ALDOSTERONE in particolare tramite due sistemi:
•Ingresso di sodio ed espulsione di potassio.
•Ingresso di sodio ed espulsione di protoni in caso di ipocaliemia → ALCALOSI METABOLICA CON URINE ACIDE data dalla secrezione di protoni e accumulo di bicarbonati.
•Vasocostrizione della arteriola EFFERENTE → FEEDBACK GLOMERULOTUBULARE agisce in questo modo:
•Incrementa il GFR.
•Diminuisce LA PRESSIONE DEI CAPILLARI PERITUBULARI.
•INCREMNENTA IL RIASSORBIMENTO DELL'ACQUA in modo da GARANTIRE ELIMINAZIONE CATABOLITI E CONTROLLO DELLA VOLEMIA.
•Stimola la secrezione di prostaglandine.
•Stimola la SECREZIONE CELLULARE DI LIQUIDI soprattutto in questa sede in caso di ipovolemia data anche dalla presenza di una maggiore osmolarità extracellulare.

OSMOCETTORI CEREBRALI:
•Calo del NaCl PLASMATICO.
•Area DELLA SETE viene raggiunta dal calo.
•Raggrinzimento degli OSMOCETTORI.
•Attivazione degli OSMOCETTORI:
  • SECREZIONE DI ADH.
  • STIMOLO DELLA SETE.

LE ACQUAPORINE:
Canali all'acqua in diverse isoforme presenti in tutto l'organismo; inizialmente si credeva fossero sistemi proteici chinasici attivati da ADH ma con il tempo di sono scoperte le 12 isoforme di cui ricordiamo:
1 → tubulo prossimale + parte discendente Henle + respiratorio + occhio.
2 → tubulo distale.
3 → cervello + dotto collettore + apparato respiratorio + occhio.
4 → fegato + dotto collettore + occhio.
5 → alveoli polmonari + sistema ghiandolare esocrino.
7-8 → tubulo contorto prossimale.
0 → occhio.
Strutturalmente possiamo dire che:
•Sono polipeptidi composti di 269aa.
•Hanno un peso molecolare di 28Kd.
•Sono pori di circa 3,5nm → solo acqua non ioni idratati che sono grossi.
Il TURNOVER prevede l'assorbimento della proteina di membrana e la sua digestione nonché il riciclo delle componenti amminoacidiche.

FATTORI CHE INFLUENZANO LA SECREZIONE DI ADH:
FATTORI OSMOTICI:
•Modificazioni di VCE e quindi:
  • Attivazione del sistema RAAAS.
  • Attivazione degli osmocettori cerebrali.
  • Attivazione della AREA POSTREMA (risponde al chimismo del plasma).
  • Allattamento (in coppia con ossitocina).
•Assunzione di soluzioni
  • Ipertoniche con che richiamano acqua dall'interstizio.
  • Ipotoniche che inviano acqua ai tessuti.
•Deficienze insuliniche con poliuria e glicosuria.
FATTORI EMODINAMICI:
•Variazioni dinamiche del VCE:
  • Postura.
  • Emorragia.
•Squilibri della concentrazione di aldosterone.
•Gastroenterite.
•CHF durante la quale comunque il sistema dei volocettori FUNZIONA.
•CIRROSI EPATICA associata a mala produzione di PROTEINE e quindi difetti osmotici.
•NEFROSI che blocca il riassorbimento proteico dalle urine.
•DISIDRATAZIONE DA RESPIRAZIONE ARTIFICIALE (1L di acqua perso).
•USO DI DIURETICI.
FATTORI PRESSORI:
•Calo ortostatico di pressione sanguifera.
•Reazione VASO VAGALE → iperattività del vago con calo della pressione e quindi secrezione di ADH.
•Farmaci di vario tipo.
Agiscono tramite BAROCETTORI AORTICI e VOLOCETTORI VENOSI.
FATTORI EMETICI:
•Nausea → fattore predittivo di perdita di VCE.
•FARMACI COME LA MORFINA oltre ad inibire il dolore possono stimolare l'area postrema a generare VOMITO.
•CINETOSI.
•CHETOACIDOSI → emergenza = attivazione RAAAS.
•GRANDI QUANTITÀ DI COLECISTOCHININA.
GLUCOPENIA:
Attiva il sistema RAAAS in quanto è una situazione di emergenza.
ALTRI FATTORI:
•Stress.
•Temperatura.
•Variazioni di respirazione associate a pH.

+ / -

ADH
ORMONE ESSENZIALE PER IL RIASSORBIMENTO FACOLTATIVO DI ACQUA.
Da 0,5L a 2,5L

NUCLEO SOPRAOTTICO = 90%
NUCLEO PARAVENTRICOLARE = 10%
→ CORPI DI HERING → IPOFISI ANTERIORE

2 RECETTORI:
V1 → effetto vasopressico:
•Arteriola afferente
•Arteriola efferente
•Vasa recta.
V2 → effetto antidiuretico:
•Tubulo distale.
•Tubulo collettore.

ADH e Acquaporine = CH 7

EFFETTO CELLULARE:
•Attiva una proteina Gstimolante.
•Attiva la ADENILATO CICLASI.
•Incremento del cAMP.
•Attivazione di chinasi.
•ESPOSIZIONE DI ACQUAPORINE.

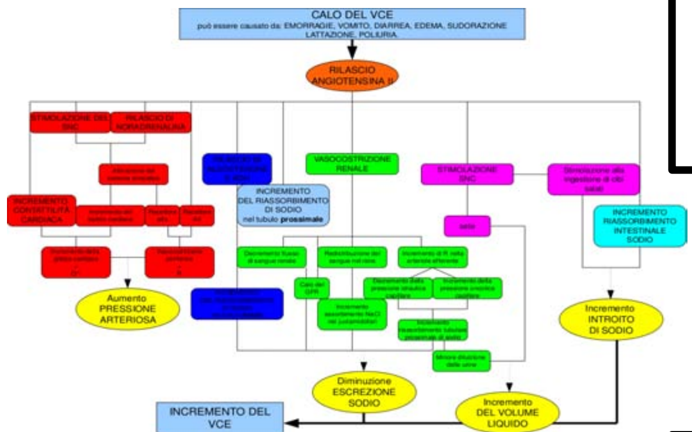
SINTESI E TRASPORTO ASSONICO DELL'ADH:
•VASOPRESSINA ASSOCIATA A NEUROFISINA → aumento di volume essenziale per associarsi a dineine che generano il trasporto assonico.
•FRAMMENTAZIONE DURANTE IL TRASPORTO → diviene sempre più piccola.
•SECREZIONE IN FORMA DI CORPUSCOLO DI HERING.
La secrezione avviene grazie alla presenza di un pH differente tra sangue e liquor dove il liquor ha un pH di 7,2 dovuto alla mancanza di TAMPONE PROTEICO.

SISTEMI FEEDBACK:
L'ADH presenta due sistemi feedback di autocontrollo

Rispetto alla vasocostrizione:
•L'ADH costringe le arteriole.
•La costrizione stimola la produzione e la secrezione di PGE che VASODILATANO.
Quindi a lungo termine la azione dell'ADH è autoinibente

Rispetto all'assorbimento Di acqua:
•Le acquaporine stimolano l'assorbimento di acqua nella midollare.
•La midollare decrementa la sua osmolarità.
•Il calo di osmolarità diminuisce il riassorbimento di acqua.
Anche l'azione di riassorbiento è quindi autoinibente.

IL RIASSORBIMENTO FACOLTATIVO DI ACQUA si giostra su due fattori:
•LA FORZA OSMOTICA GENERATA DAL SEGMENTO D1.
•LA PERMEABILITÀ DELLA MEMBRANA DELLE CELLULE DEL TUBULO DISTALE → ADH.
L'ADH come l'aldosterone è PRESENTE IN CIRCOLO ANCHE IN SITUAZIONI DI NORMALITÀ
=
2 pg/ml



ANP E BNP

SUL RENE
PRESENTA EFFETTI DIVERSI:
Sui tubuli:
•TUBULO PROSSIMALE:
  • S2 decrementa il RIASSORBIMENTO ISOOSMOTICO DI ACQUA → incrementa il livello di filtrato.
  • S3 inibisce l'azione degli scambiatori del sodio.
•ANSA DI HENLE:
  • Diminuisce la ipertonicità della midollare e quindi i FLUSSI DI LIQUIDI.
  • Diminuisce il flusso passivo di sodio all'esterno.
•TUBULO DISTALE: nessuna azione.
•D2: blocca l'eliminazione di acqua tramite acquaporine grazie alla mediazione di prostaglandine, tale azione è soprattutto svolta dal BNP.
•MACULA DENSA:
  • Incrementa il carico di sodio e quindi lo storage della renina.
•TUBULO COLLETTORE:
  • Blocca il canale sodio che consente il riassorbimento di sodio dal tubulo AMILORIDE SENSIBILE.
  • Blocca il simporto SODIO CLORO TIAZIDE SENSIBILE.
  • Incrementa la attività della POMPA CLORO BASALE incrementando quindi natriuresi e caliuresi.
  • Blocca quindi il RIASSORBIMENTO DI ACQUA ASSOCIATA A IONI.
Sul sistema di filtrazione:
•Incrementa la filtrazione e non il riassorbimento.
•Ha un effetto di lavaggio della midollare.
•Effetto di vasodilatazione rispetto a:
  • Arquate.
  • Interlobulari.
  • Afferente.
•Vasocostrizione rispetto a:
  • Arteriola efferente → PGF.
•Incrementa il coefficiente di filtrazione ANCHE AL 25%:
  • Rilassando il MESANGIO INTRAGLOMERULARE che non comprime i capillari.
  • Dilatando i CAPILLARI.

Azione molecolare:
•Si associa ad un recettori sui capillari peritubulari.
•Attiva la GUANILATO CICLASI e quindi il cGMP.
•Attiva protein chinasi.
•I canali di riassorbimento tubulare del sodio vengono chiusi (AZIONE AMILORIDE-LIKE).

SUL SISTEMA VASCOLARE
AGISCE A LIVELLO PERIFERICO:
•Dilata i vasi periferici.
•Diminuisce la resistenza vascolare

Azione sulle miocellule dei vasi tramite calcio:
•Riassorbe il calcio nel RE.
•Elimina il calcio dalla cellula tramite i sistemi di espulsione consueti.

SUL SISTEMA ENDOCRINO
AGISCE PREVALENTEMENE SULLA SURRENALE:
•Agisce come ANTIRENINA inibendo tutto il sistema RAAAS.
•Inibisce la produzione di aldosterone.

Azione sulla surrenale:
•Blocca l'azione delle chinasi attivate dalla angiotensina II.
•Espelle il calcio fatto entrare dalla angiotensina II.
•Incrementa il potassio intracellulare diminuendo l'eccitabilità.
•Decrementa l'uptake di colesterolo mitocondriale.

AZIONE

ELIMINATO DALLE CELLULE BERSAGLIO:
•Il complesso ANP recettore viene endocitato.
•Tale vescicola si rompe e da vita:
•Una vescicola contenente il recettore che viene riciclato.
•Una vescicola contenente l'ormone che viene smantellato e riciclato.

3 RECETTORI:
•A detto R3 → BNP
•B detto R2 → ANP
•C detto R1 → ENTRAMBI

PreproANP(151) → proANP(126) → ANP(28)

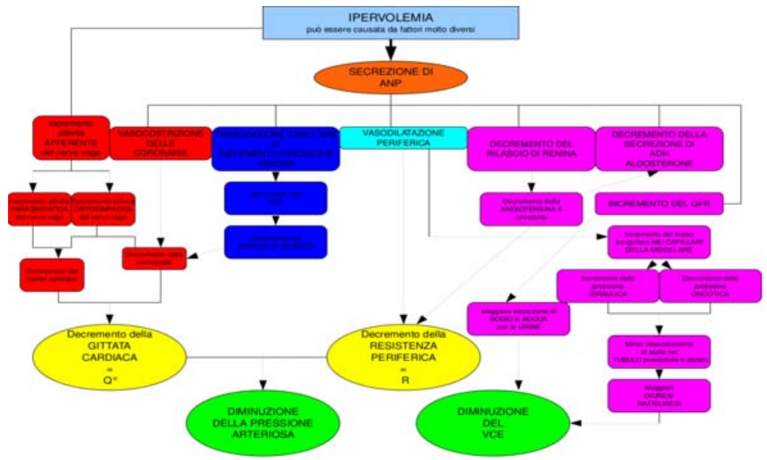
STIMOLAZIONE SECRETIVA:
•Incremento del ritorno venoso.
•Incremento dello stretch atriale.
•Incremento del calcio nella cellula → SECREZIONE.

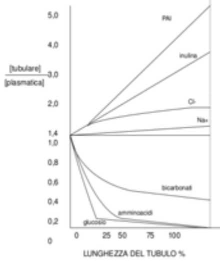
SECRETO DALLE STRUTTURE ATRIALI
In risposta ad un aumento di VCE

SECRETO DALLE STRUTTURE VENTRICOLARI
In risposta ad un aumento di VCE

COMMERCIALIZZATO come NESIRITIDE presenta una emivita doppia rispetto all'ANP.

IL CUORE RISPONDE AD UN AUMENTO DI VCE:
•Tramite la secrezione di ANP e BNP.
•Tramite la attivazione di recettori appositi:
  • VOLOCETTORI VENOSI che in aumento di VCE danno tachicardia essenziale ad eliminare la dilatazione.
  • BAROCETTORI ARTERIOSI che in aumento della pressione o eccesso di gittata danno bradicardia.
IL SISTEMA È OMEOSTATICO A FEEDBACK.





IL RIASSORBIMENTO TUBULARE

PASSIVO

ACQUA:
Sicuramente viene riassorbita:
•ASSOCIATA A IONI in particolare al sodio → 80%
•TRAMITE ACQUAPORINE → 20%
Il tutto grava sul **GRADIENTE SODIO** che consente:
•Il passaggio di cloro.
•Il passaggio di 20 molecole di acqua.
•Il passaggio di 2/5 dell'urea tubulare → 50% osmolarità midollare.

ATTIVO

PUÒ ESSERE DI DUE TIPI:
TM TUBULARE MASSIMO: per sostanze organiche che entro certi limiti vengono completamente riassorbite.
GRADIENTE TEMPO LIMITATO: per sostanze ioniche per esempio il cui riassorbimento:
•Ha un tempo massimo, il passaggio attraverso i tubuli.
•Un gradiente di concentrazione da sfruttare essenziale al riassorbimento.
Per queste molecole ci sarà quindi sempre un RESIDUO nel tubulo e quindi nelle urine.

Riassorbimenti di acqua OBBLIGATORI sono un esempio:
•Isoosmotici.
•Passivi.
•obbligatori

ELETTROFISIOLOGIA DEL TUBULO

Si fonda sul fatto che:
•Vi sono anioni negativi proteici nella cellula.
•Il potassio è più concentrato nella cellula e tende ad uscire → (120vs4)
•Il sodio è più concentrato all'esterno e tende ad entrare → (140vs14)
Non essendo presenti cellule eccitabili tutto si basa sul mantenimento
Del potenziale a -70mV

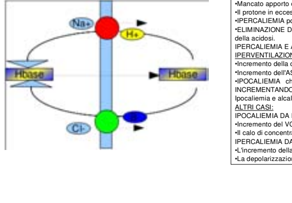
Per quanto riguarda il IL RIASSORBIMENTO TUBULARE possiamo distinguere diversi metodi di riassorbimento associati a diversi ioni, in particolare possiamo prendere in considerazione il variare tra sostanza e sostanza del rapporto TRA CONCENTRAZIONE NEL TUBULO e CONCENTRAZIONE NEL PLASMA:
IONI come:
•SODIO → filtrato in modo costante.
•CLORO → filtrato in modo lievementevariabile: seguendo il sodio la concentrazione tubulare in un primo momento cresce per poi stabilizzarsi.
•BICARBONATO → nel corso dello sviluppo del tubulo viene RIASSORBITO IN MISURA MOLTO CONSISTENTE e il rapporto TUBULO-PLASMA diminuisce in modo consistente.
MOLECOLE ORGANICHE come:
•AMMINOACIDI.
•GLUCOSIO.
Che sappiamo vengono completamente riassorbiti, di conseguenza il rapporto tubulo/plasma di porta praticamente a 0.
MOLECOLE COME INULINA E PAI:
•INULINA si concentra sempre più in quanto avviene un continuo riassorbimento di acqua non seguito da inulina.
•PAI si concentra in modo ancora maggiore in quanto viene oltre che concentrato dal riassorbimento di acqua, anche escreto nel tubulo.
Per queste molecole il RAPPORTO SALE fino ad arrivare a livelli piuttosto elevati.

METODI DI RIASSORBIMENTO TUBULARE possiamo dire che a livello tubulare le sostanze possono essere riassorbite:
•PER VIA TRANCELLULARE → la sostanza, per essere riassorbita, attraversa la cellula nella sua interezza.
•PER VIA PARACELLULARE → la sostanza assorbita in questo modo passa attraverso i pori tra le cellule GRAZIE ALLA PRESENZA DI APPOSITE PROTEINE DI CONNESSIONE che mediano inoltre il passaggio di alcune molecole fondamentali.
Per quanto concerne i meccanismi IONICI DI TRASPORTO di natura TRANSCELLULARE, è importante sottolineare il fatto che ciascuna componente tubulare presenta UN PATRIMONIO PROTEICO DI CARRIER PROPRIO e caratteristico.

RIASSORBIMENTO NEL TUBULO PROSSIMALE

Il tubulo prossimale si occupa del riassorbimento di numerose componenti ioniche e soprattutto di ACQUA OSMOTICAMENTE VINCOLATA, in particolare sulla superficie delle cellule qui presenti possiamo trovare:
SUL VERSANTE APICALE:
•SIMPORTO sodio-molecola organica → GLUCOSIO o AMMINOACIDI.
•ANTIPORTO sodio-protone → esporta un CATIONE per importare uno IONE SODIO.
•ANTIPORTO ANIONICO → utilizza generalmente CLORO e BICARBONATO.
SUL VERSANTE BASALE:
•COTRASPORTO SODIO BICARBONATO → esporta 3 BICARBONATI importa 1SODIO.
•ANTIPORTO BICATIONE -SODIO → esporta 1 CALCIO O MAGNESIO ed importa 3 SODIO = ELETTROGENICO.

In generale ricordiamo:



RIASSORBIMENTO NELL' ANSA DI HENLE

A livello dell'ansa di Henle gli scambi avvengono per semplice filtrazione controcorrente generalmente, tuttavia individuaiamo la presenza di un SEGMENTO ESTREMAMENTE IMPORTANTE detto SEGMENTO D1 O DILUENTE caratterizzato dalla presenza di:
SUL VERSANTE APICALE:
•SIMPORTO ELETTRONEUTRO sodio potassio cloro → importa 3 sodio e 3 potassio e 6 cloro.
IONI NON SEGUITI DA ACQUA = DILUIZIONE.
SUL VERSANTE BASALE:
•POMPA SODIO POTASSIO ATPasi.
•COTRASPORTO POTASSIO-CLORO → esporta 1potassio e 1cloro.
Questi trasportatori si collocano nella PARTE SPESSA DELLA PARTE ASCENDENTE DELL'ANSA DI HENLE e tramite essi gli ioni vengono riversati nell'INTERSTIZIO incrementandone la osmolarità.

RIASSORBIMENTO NEL TUBULO DISTALE

A livello del TUBULO DISTALE si incontrano citotipi differenti distribuiti nelle diverse regioni del tubulo distale stesso: nella prima parte incontriamo citotipi tipici della regione in questione mentre nelle parti terminali incontriamo citotipi identici a quelli presenti nel TUBULO COLLETTORE:
SUL VERSANTE APICALE:
•SIMPORTO SODIO CLORO → importa 1 cloro e 1 sodio = BLOCCATO DALLE TIAZIDI.
•SIMPORTO POTASSIO CLORO → esporta 1 potassio e 1 cloro.

RIASSORBIMENTO NEL DOTTO COLLETTORE

A livello di queste due regioni possiamo individuare 3 citotipi principali:
•CELLULE PRINCIPALI target di ormoni come angiotensina II ADH e aldosterone.
•CELLULE INTERCALATE A:
- DOMINIO APICALE:
  - Pompa H ATPasi.
  - ANTIPORTO POTASSIO PROTONE → importa 1 potassio esporta 1 protone.
- DOMINIO BASALE:
  - Antiporto cloro bicarbonato.

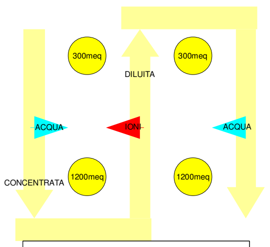
•CELLULE INTERCALATE B:
- DOMINIO APICALE:
  - Antiporto cloro bicarbonato.
- DOMINIO BASALE:
  - Pompa H ATPasi.

IL RIASSORBIMENTO CONTROCORRENTE

IL MECCANISMO DI FUNZIONALITÀ RENALE POCO COSTOSO E FUNZIONALE È BASATO SU SISTEMI DI TIPO CONTROCORRENTE generati dalla organizzazione particolare delle strutture che costituiscono il RENE:
•IL NEFRONE che è costituito:
- Ansa di HENLE discendente.
- Ansa di HENLE ascendente.
- Tubulo COLLETTORE discendente.

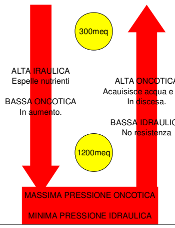
•I vasa recta che sono costituiti di UNA PARTE DISCENDENTE E UNA ASCENDENTE.
Il tutto si traduce in una diversa osmolarità DELLE STRUTTURE CHE COMPONGONO IL RENE TANTO CHE ANDANDO VERSO LA MIDOLLARE LA OSMOLARITÀ AUMENTA SEMPRE DI PIÙ (analisi al congelamento con piastra a CO2) tale osmolarità è data:
•Per il 50% dagli IONI.
•Per il 50% dalla UREA.
I PROCESSI CONTROCORRENTE:
•I segmenti S1 e 2 → assieme all'acqua e agli ioni passa nella midollare anche UNA DISCRETA QUANTITÀ DI UREA.
•Il segmento D1 → DILUENTE INCREMENTA LA CONCENTRAZIONE DELLA MIDOLLARE IN MODO MOLTO CONSISTENTE.
•I segmenti C1, 2 e 3 → IN QUESTA SEDE VIENE RIASSORBITA ACQUA NON LEGATA svincolata dalla urea.
•Il segmento C4 → ESCE A QUESTO DAL TUBULO UREA.

FUNZIONAMENTO CONTROCORRENTE TUBULARE



QUESTO SISTEMA FUNZIONA UNICAMENTE:
Per la presenza della diversa permeabilità dell'ansa di Henle:
•DISCENDENTE permeabile ai solventi e non ai soluti: concentra l'urina.
•ASCENDENTE permeabile ai soluti e non ai solventi: concentra la midollare.
Per la presenza del SEGMENTO D1 che consente una diluizione attiva della urina.
Per la presenza dell'ADH che consente di secerenere liquido non seguito da soluti.

FUNZIONAMENTO CONTROCORRENTE DEI VASA RECTA



QUESTO SISTEMA PRESENTA FORTI CAPACITÀ REGOLATIVE:
IL LAVAGGIO DELLA MIDOLLARE è un fenomeno che si verifica per aumento del flusso dei vasa recta, soprattutto i VASA RECTA VERI, in particolare:
•Incremento del flusso discendente fa espellere nutrienti in modo equivalente.
•L'incremento del flusso ascendente concentrato porta ad un massiccio ingresso di ioni e acqua DALLA MIDOLLARE che viene per questo LAVATA.
CONTROLLO FEEDBACK di fatto: aumento di VCE porta ad un INCREMENTO DEL FLUSSO MIDOLLARE che:
•Lava la midollare.
•Decrementa il riassorbimento di liquidi e ioni.
•Incrementa la diuresi.

IL GRADIENTE CORTICOMIDOLLARE È GARANTITO ANCHE DALLA PRESENZA DI VASI LINFATICI
Con la loro conformazione a forcina hanno una funzione di LAVAGGIO anch'essi.

L'UREA

Essenziale per la creazione del GRADIENTE CORTICO MIDOLLARE:
• Viene filtrata liberamente.
•Viene riassorbita per il 50%.
•Viene inserita in un SISTEMA DI RICIRCOLO.

LA GESTIONE DELLA UREA NEI TUBULI:
Per quanto riguarda la gestione dell'urea identifichiamo due distinte metodologie di riassorbimento:
<u>RICIRCOLO DELLA UREA</u> che interessa il sistema tubulare:
•I segmenti S1 e 2 → assieme all'acqua e agli ioni passa nella midollare anche UNA DISCRETA QUANTITÀ DI UREA.
•Il segmento D1 → decrementa la concentrazione delle urine, ma non la quantità di urea nella urina.
•I segmenti C1, 2 e 3 → IN QUESTA SEDE VIENE RIASSORBITA ACQUA NON LEGATA e di conseguenza L'UREA SI CONCENTRA.
•Il segmento C4 → L'UREA DAL TUBULO UREA.
Per quanto riguarda l'urea possiamo dire che TUTTO IL SISTEMA DI SECREZIONE E CONCENTRAZIONE DELLE URINE È FUNZIONALE A GARANTIRE LA SECREZIONE FINALE DI UREA e quindi UN ULTERIORE INCREMENTO OSMOLARITÀ INTERSTIZIALE necessaria ALLA CONCENTRAZIONE DELLA PREURINA STESSA.
<u>LA RETRODIFFUSIONE DELLA UREA</u> che interessa invece il sistema della PELVI:
I calici minori del rene umano presentano carattere particolare:
•Hanno capacità contrattile e possono regolare il deflusso dell'urina verso le vie urinifere successive.
•Avvolgono parte della midollare con cui sono in contatto 1-2/3 di essa.
LA RETRODIFFUSIONE PREVEDE IL PASSAGGIO DELLA UREA DALLA PELVI ALLA MIDOLLARE RENALE.

I MECCANISMI ATTIVI NEL RIASSORBIMENTO SONO UNICAMENTE DUE:
•IL SEGMENTO DILUENTE.
•IL SISTEMA DI RIASSORBIMENTO ATTIVATO DALL'ADH
Entrambi dipendono, in misura minore il secondo,
Dalla attività della pompa SODIO POTASSIO ATPasi

QUESTO MECCANISMO SI PUÒ REALIZZARE UNICAMENTE NEL MOMENTO IN CUI SIANO RISPETTATE QUESTE TRE REGOLE:
- LA PRESSIONE OSMOTICA DEVE ESSERE UGUALE PER OGNI LIVELLO TRASVERSALE (eccetto il D1 che presenta una concentrazione della preurina minore).
- LA PRESSIONE ONCOTICA DEVE AUMENTARE LUNGO L'ASSE CORTICOPAPILLARE.
- LA PRESSIONE OSMOTICA DEL LIQUIDO CHE LASCIA IL SISTEMA DEVE ESSERE IPOTONICA RISPETTO A QUELLA CHE ENTRA NEL SISTEMA.

TUBULARE MASSIMO IL GLUCOSIO

VALORI NORMALI DI GLICEMIA:
•Da 80 a 120 mg/dl.
•Sotto i 50 si va in coma ipoglocemico.
I valori limite di filtrazione sono sostanzialmente:
•180mg/dl → a questo livello si assiste a GLICOSURIA limitata, alcuni nefroni raggiungono il loro TM e non riassorbono tutto il glucosio, tuttavia a questo livello:
- L'80% dei nefroni ancora riassorbe tutto il glucosio.
- Il livello di GLICOSURIA è variabile.
- Vengono filtrati 225mg/min di glucosio = 1,8mg/ml * 125ml/min.

•300mg/dl → a questo livello tutti i nefroni hanno raggiunto il loro livello di SATURAZIONE a questo punto:
- La glicosuria è molto elevata.
- Vengono filtrati 375mg/min di glucosio = 3mg/ml*125ml/min.

FATTORI CHE POSSONO INFLUENZARE IL TM DI UN NEFRONE PER IL GLUCOSIO

DIFFERENZE ANATOMICHE: Le differenze anatomiche che i nefroni presentano possono influire in modo forte:
•Dimensioni del glomerulo: più piccolo è meno glucosio e in generale meno sostanze vengono filtrate.
•Lunghezza del segmento S1 variabile da nefrone a nefrone.

LEGGE DELLE AZIONI DI MASSA: La reazione tra glucosio e carrier è una reazione di tipo reversibile e per questo risulta applicabile la legge delle azioni di massa:

$$G + C \rightleftharpoons G\text{-}C \qquad K = \frac{G + C}{G\text{-}C}$$

K ALTA → scarsa affinità = poco riassorbito.
K BASSA → elevata affinità = molto riassorbito.

IL GRADIENTE SODIO: Il carrier che importa il GLUCOSIO NELLA CELLULA è ENERGIZZATO DAL GRADIENTE SODIO e di conseguenza il riassorbimento del glucosio stesso È STRETTAMENTE ASSOCIATO AL GRADIENTE SODIO.

IN BASE QUINDI ALLA NATRIEMIA SOPRATTUTTO, ma anche alla diversa affinità Tra carrier e glucosio, ABBIAMO UN DIVERSO LIVELLO DI RIASSORBIMENTO DEL GLUCOSIO.

IL SISTEMA DI CARRIER DI RIASSORBIMENTO:
IL RECETTORE ALLA FLORIZINA (molecola bloccante il recettore che diviene studiabile tramite immunofluorescenza) ASSORBE IL GLUCOSIO DAL LUME DEL TUBULO:
•Peso molecolare variabile da 240 a 345kD.
•È un simporto SODIO GLUCOSIO.
•Ha un meccanismo di funzionamento FLIP FLOP.
•Il trasporto è elettrogenico.
IL RECETTORE ALLA FLORETINA (molecola bloccante il recettore che diviene studiabile tramite immunofluorescenza) SI OCCUPA DI ESPELLERE IL GLUCOSIO DALLA CELLULA:
•Si tratta di un trasporto facilitato.
•Viene esportato glucosio sulla base del gradiente di concentrazione dato dal riassorbimento.
•Dipende in ultima istanza ancora, come tutti i trasporti, dal gradiente sodio.

GLI AMMINOACIDI:
Gli amminoacidi hanno un sistema di tipo TM tubulare massimo che risulta in questo caso influenzato anche dalla diversa carica dell'amminoacido stesso:
•AMMINOACIDI POSITIVI → riassorbiti direttamente non necessitano di gradiente al sodio perchè l'interno della cellula è NEGATIVO, serve solo il carrier.
•AMMINOACIDI NEGATIVI O NEUTRI → riassorbiti sulla base del gradiente sodio come il GLUCOSIO.
MOLECOLE PEPTIDICHE ORMONALI VENGONO RIASSORBITE E DISTRUTTE GRAZIE ALLA PRESENZA DI DIVERSI TRASPORTATORI.

GRADIENTE TEMPO LIMITATO GLI IONI

INFLUENZA DELLA CALIEMIA RISPETTO ALL'EQ ACIDO BASE:
Distinguiamo due casi principali:
<u>IPOVENTILAZIONE</u> = aumento CO2 calo O2 → IPOSSIEMIA quindi:
•Mancato apporto di di ossigeno ai tessuti e attivazione del metabolismo anaerobio → PRODUZIONE DI ACIDI.
•Il protone in eccesso diffonde nella cellula quindi il potenziale arriva a -65 ed ESCE POTASSIO PER BILANCIARE.
•IPERCALIEMIA porta a SECREZIONE DI ALDOSTERONE (attiva calcio sulla nella surrenale).
•ELIMINAZIONE DI POTASSIO rende PIÙ POSITIVO IL TUBULO e PIÙ DIFFICILE ELIMINARE IL PROTONE e quindi incremento della acidosi.
IPERCALIEMIA E ACIDOSI sono quindi strettamente correlate, lo stesso vale per incremento di altri cationi nel plasma.
<u>IPERVENTILAZIONE</u> = aumento O2 calo CO2 → ALCALOSI DA CALO DI CO2 (handerson hasselbach).
•Incremento della concentrazione di BICARBONATI nel plasma che vengono ASSORBITI DALLA CELLULA.
•Incremento dell'ASSORBIMENTO DI POTASSIO PER BILANCIARE L'INCREMENTO DI CARICHE NEGATIVE.
•IPOCALIEMIA che porta alla sostituzione del POTASSIO CON IL PROTONE che viene escreto per assorbire sodio INCREMENTANDO LA ALCALOSI METABOLICA.
Ipocaliemia e alcalosi sono quindi strettamente correlate.
<u>ALTRI CASI:</u>
IPOCALIEMIA DA IPERPOLARIZZAZIONE:
•Incremento del VCE porta a RIGONFIAMENTO CELLULARE e il potassio nella cellula DIMINUISCE DI CONCENTRAZIONE.
•Il calo di concentrazione STIMOLA L'INGRESSO DI POTASSIO NELLA CELLULA e quindi una IPOCALIEMIA.
IPERCALIEMIA DA IPOPOLARIZZAZIONE:
•L'incremento della concentrazione di uno ione nella cellula porta a DEPOLARIZZAZIONE DELLA MEMBRANA.
•La depolarizzazione porta ad una ESCREZIONE DI POTASSIO DALLA CELLULA con conseguente IPERCALIEMIA.

I DIURETICI:
Molecole molto utilizzate nella pratica clinica per incrementare la diuresi.
DERIVATI DELLA SULFONAMIDE:
•ACETAZOLAMIDE → blocca anidrasi carbonica e acqua associata ad HCO3-(si usa per alcalosi). MEDIO.
•CLORAZIDE → blocca il simporto sodio cloro. MEDIO.
•FUROSEMIDE → blocca la pompa cloro, POTENTE, parte del LASIX.
•In caso di eccessivo calo VCE → aldosterone troppo attivo = ALCALOSI.
•Viene secreto nel segmento S3 direttamente.
ANTIALDOSTERONICI:
•SPIRONOLATTONE → blocca ALDOSTERONE, incrementa + tubulo = ACIDOSI, POTENTE.
DERIVATI DELLA PIRAZINOILGUANIDINA:
•AMILORIDE → blocca il canale sodio bloccato dall'ANP, potenzialmente acidoigeno.

IL METABOLISMO DEI SINGOLI IONI:

IL RIASSORBIMENTO DEGLI IONI segue generalmente un sistema di tipo GRADIENTE TEMPO LIMITATO, anche se non sempre, DI CONSEGUENZA POSSIAMO DIRE CHE ALLA BASE DEL FUNZIONAMENTO DEI TRASPORTATORI STA SEMPRE E COMUNQUE LA QUALITÀ DEL FILTRATO GLOMERULARE.

SODIO

FATTORI CHE INFLUENZANO LA NATRIURESI:
Numerosi fattori possono influire sul sistema di riassorbimento GRADIENTE TEMPO LIMITATO del sodio in quanto SODIO = VCE:
•IPOPROTEINEMIA soprattutto albuminemia che altera in meccanismi di filtrazione incrementando il GFR (no oncotica).
•MANCANZA DI FATTORI INIBITORI LA NATRIURESI:
- Angiotensina II.

•ADH.
- Aldosterone.
- Attività simpatica.

•INCREMENTO DI FATTORI CHE FAVORISCONO LA NATRIURESI:
- ANP.
- Diuretici.

•CALO DELLA ATTIVITÀ DELLA INSULINA in due sensi:
- Non viene assorbito sodio con il glucosio.
- Non viene stimolata la pompa sodio potassio ATP asi.

•INCREMENTO DEL FLUSSO RENALE che porta ad un incremento della secrezione di sodio nel tubulo.

MONOCATIONE EXTRACELLULARE
I meccanismi di riassorbimento di questo ione sono essenziali anche per altri meccanismi di riassorbimento per due motivi fondamentalmente:
•La totalità dei trasporti che non prevedono consumo diretto di ATP dipendono dal gradiente sodio.
•La concentrazione del SODIO nei diversi compartimenti tubulari GENERA DIVERSI RAPPORTI IONICI e quindi DIVERSI POTENZIALI DI MEMBRANA.
NEL TUBULO PROSSIMALE:
Il riassorbimento avviene PER GRADIENTE, ma il passaggio del sodio dal tubulo alla cellula genera:
•Un incremento della NEGATIVITÀ DEL TUBULO che arriva a -4.
•Un decremento della NEGATIVITÀ DELLA MEMBRANA APICALE che arriva a -66.
Questa differenza stimola la secrezione di composti positivi o comunque la funzionalità di diversi sistemi di trasporto ionico.
NEL SEGMENTO DILUENTE:
•LA POMPA CLORO che IMPORTA 3sodio e 3 potassio per esportare cloro, si tratta di un MECCANISMO ATTIVO che è alla BASE DI TUTTI I MECCANISMI DI IPEROSMOLARITÀ DELLA MIDOLLARE (10000 volte al secondo).
NEL TUBULO DISTALE:
In questa sede il RIASSORBIMENTO DEL SODIO è ASSOCIATO ALLA STIMOLAZIONE DI ADH ed è ASSOCIATO ALL'ASSORBIMENTO DI LIQUIDO e risulta in ogni caso variabile dal punto di vista quantitativo. A prescindere da questo IL RIASSORBIMENTO GENERA UN GRADIENTE IONICO ANCORA PIÙ CONSISTENTE RISPETTO A QUELLO DEL TUBULO PROSSIMALE:
•-20 nel tubulo.
•-50 nella cellula.
Questo GRADIENTE È ESSENZIALE A GARANTIRE UNA BUONA FUNZIONALITÀ DELLA H ATPasi DELLE CELLULE INTERCALATE A.
QUANTITATIVAMENTE
140meq/L*180L = 25200 meq/gg di questi:

67% 16800meq TUBULO PROSSIMALE → 25% 6300meq DILUENTE → 5%1200meq TUBULO DISTALE → 3% 750meq TUBULO COLLETTORE

COMPLESSIVAMENTE vengono eliminati
150meq/gg
0,6%
3,5g
A livello di meq divisi in:
•140meq/d URINE.
•5meq/d SUDORE.
•5meq/d FECI

LA DIETA:
CIBI AD ALTO CONTENUTO DI SODIO:
•Cibi in scatola.
•Cibi sotto sale.
•Affettati.
•Olive nere.
CIBI A BASSO CONTENUTO DI SODIO:
•Frutta e verdura.
•Pesce fresco.

BICARBONATO

MONOANIONE EXTRACELLULARE
Il bicarbonato è uno ione essenziale per IL CONTROLLO DELL'EQUILIBRIO ACIDO BASE, in particolare:
10% VIENE RIASSORBITO COME TALE NEL TUBULO PROSSIMALE a formare BICARBONATO DI SODIO IN ASSOCIAZIONE CON IL SODIO.
90% ENTRA NEL CIRCOLO DELLA ANIDRASI CARBONICA:
•Viene associato ad un protone che tampona e forma ACIDO CARBONICO.
•Diviene soggetto della ANIDRASI CARBONICA IV dell'orletto a spazzola e FORMA ACQUA E ANIDRIDE CARBONICA.
•Il tutto viene riassorbito e RITRASFORMATO DALLA ANIDRASI CARBONICA DI TIPO II.
- IL PROTONE torna nel TUBULO.
- IL BICARBONATO viene inviato nell'INTERSTIZIO.

Tale ione viene trasportato in due modi:
•ANTIPORTO CON IL CLORO.
•SIMPORTO CON IL SODIO.

CLORO

MONOANIONE INTRACELLULARE
Anche lo ione cloro, comelo ione sodio, presenta una importanza fondamentale per il funzionamento dei sistemi di trasporto renali non solo relativi agli ioni, ma anche relativi alle proteine per esempio (sindrome di DENT).
•NEL SEGMENTO DILUENTE troviamo la POMPA CLORO essenziale per il riassorbimento di ioni: importa con 3 ioni potassio e 3 sodio BEN 6 IONI CLORO.
•NEL TUBULO DISTALE e NEL TUBULO COLLETTORE il cloro è essenziale per la GESTIONE DEL BICARBONATO che deve essere:
- Dalle cellule A inviato nella midollare.
- Dalle cellule B inviato nel tubulo.

POTASSIO

MONOCATIONE INTRACELLULARE.
Si tratta di un elemento fondamentale per il corretto funzionamento del sistema di eccitabilità cellulare:
•3,5 a 4,5meq/L nel sangue = 2%.
•120meq/L nella cellula = 98%.
•È essenziale:
•Per il mantenimento dell'equilibrio ionico.
•Per il controllo della eccitabilità cellulare.
I valori di concentrazione del potassio sono variabili per vari fattori soprattutto muscolari (+muscolo = +eccitabilità = +potassio → poco i piccoli e vecchi, molto i maschi, medio le donne)
A LIVELLO RENALE:
•NEL TUBULO PROSSIMALE viene riassorbito attivamente e poi riversato nella midollare per la negatività tubulare.
•NEL TUBULO DISTALE VIENE ESCRETO PER ATTIVAZIONE DI LATE RESPONSE GENES che codificano per canali al POTASSIO.

ASSE INTESTINO-RENE:
COORDINA LA ASSUNZIONE DI POTASSIO CON LA SUA ELIMINAZIONE:
•Digerente assorbe potassio a livello INTESTINALE PANCREATICO ED EPATICO.
•Renale si occupa di ELIMINARE IL POTASSIO.
Tanto che PASTO CON TANTO POTASSIO → INCREMENTO CALIURESI.
FATTORI A INFLUENZA DIRETTA:
•Uroguanilina → sull'aldosterone incrementa sec potassio.
•Insulina e glucagone.
•Fattore gastrointestinale → ?

COMPLESSIVAMENTE vengono eliminati:
70meq/gg con le URINE.
9 meq/gg con le FECI.
1meq(gg con la SUDORAZIONE.

LA DIETA:
CIBI AD ALTO CONTENUTO:
•Frutti esotici.
•Soia.
CIBI A MEDIO CONTENUTO:
•Frutta e verdura soprattutto.
•Moltissimi.
CIBI A BASSO CONTENUTO:
•Pollo e uova.
•cereali.

CALCIO

BICATIONE EXTRACELLULARE:
Essenziale come:
•Messaggero di vario grado.
•Composto calcemizzante per le ossa (azione di GH e INSULINA).
•Allattamento e produzione del latte materno.
ASSORBIMENTO = D3.
GESTIONE = PTH e tireocalcitonina e D3.
A livello RENALE:
•VIENE RIASSORBITO GRATUITAMENTE PER LA CARICA DELLA CELLULA.
•VIENE INVIATO NELLA MIDOLLARE tramite due sistemi:
•La calcio ATPasi stimolata dall'aumento di CALCIO.
•In antiporto con il SODIO come nei cardiomiociti.

IL D3:
Unico fattore relativo al calcio attivo nell'intestino.
•Richiama calcio dall'osso.
•Richiama calcio dal rene.
•Assorbe calcio dall'intestino.
•Si porta alla ghiandola mammaria.
•Tramite la placenta incrementa la calcemia del feto.
•Tramite il latte materno stimola l'assorbimento di calcio nel feto.

DISTRIBUZIONE:
1200g NELLE OSSA → 99%
1% nel resto del corpo 1,3g nello scomparto extracellulare:
•50% → libero.
•10% → complessato nel plasma.
•40% → legato ad altre molecole
CALCEMIA NORMALE → 4,5-5meq/L.

COMPLESSIVAMENTE vengono eliminati:
700mg/dl con le FECI.
200mg/dl con le URINE.

LA DIETA:
CIBI AD ALTO CONTENUTO:
•Latte e derivati.
•ostriche.
CIBI A MEDIO CONTENUTO:
•.pane e cereali.
•frutta.
CIBI A BASSO CONTENUTO:
•Carne e pesce e uova.
•Frutta secca.

FOSFATO

BIANIONE INTRACELLULARE:
Essenziale per la produzione di nucleotidi:
Il meccanismo di riassorbimento è simile a quello del GLUCOSIO quindi un TUBULARE MASSIMO, si tratta però di un trasporto IONICO MA:
•IL TM È 0,1mM/min.
•LA PRESENZA DI FOSTATO NEL TUBULO TAMPONA I PROTONI IN ECCESSO il 25% non tamponato dalla ammoniaca.

DISTRIBUZIONE:
85% nelle ossa.
14% dentro la cellula.
1% circolante → con lipidi, con cariche +, con albumina o LIBERO

COMPLESSIVAMENTE vengono eliminati:
900mg/dl con le URINE.
500mg/dl con le FECI.

MAGNESIO

BICATIONE INTRACELLULARE:
Essenziale per la funzionalità di enzimi cellulari (tra cui la sodio potassio ATPasi):
Il meccanismo di riassorbimento è simile al CALCIO quindi:
•Filtra in modo spontaneo dal tubulo alla cellula.
•Viene escreto nella midollare tramite due metodi:
•Antiporto sodio magnesio.
•Pompa magnesio ad ATP la cui esistenza nell'uomo è dubbia.

DISTRIBUZIONE:
67% nelle ossa.
31% dentro la cellula.
2% nel compartimento extracellulare → 1,5-2,5meq/L libero o proteine

COMPLESSIVAMENTE vengono eliminati:
100mg/dl con le URINE.
200mg/dl con le FECI.

REGOLAZIONE DELLA ACIDIFICAZIONE DELLE URINE

TUBULO PROSSIMALE

FATTORI DI IMPORTANZA ELEVATA:
•ANURIA O DISURIA → mancato smaltimento e quindi accumulo di protoni nel sangue.
•RIDUZIONE DEL GFR → mancata filtrazione e quindi mancato smaltimento di protoni dal sangue.
•RIDUZIONE DEI BICARBONATI FILTRATI : bicarbonati filtrano liberamente e contribuiscono a:
- Tamponare i protoni presenti nel tubulo in parte.
- Incrementare il livello di cariche negative del tubulo.

•IL Ph EMATICO STESSO INFLUISCE SULLA ACIDITÀ DELLE URINE.
•PCO2 VISTA L'EQUIZIONE DI HANDERSON ASSELBACH.
•ANGIOTENSINA II in due sensi:
- In associazione al fatto che viene prodotta per CALO DEL VCE.
- In associazione al fatto che viene STIMOLA LA ESCREZIONE DI PROTONI IN ANTIPORTO CON IL SODIO.

FATTORI DI IMPORTANZA MINORE:
•PTH IPERCALCEMIZZANTE quindi:
- Aumenta la calcemia.
- Il calcio entra nella cellula.
- Il potassio esce dalla cellula.
- Si genera una IPERCALIEMIA SECONDARIA.
- Incrementa la positività del tubulo per escrezione di potassio.

ACIDOSI METABOLICA A URINE SCARSAMENTE ACIDE.
•ATTIVITÀ DEL SISTEMA SIMPATICO → si attiva in emergenza e stimola la secrezione di ANGIOTENSINA II.
•POCALIEMIA → alcalosi ipocalliemica con secrezione di PROTONI NELLE URINE per RIASSORBIRE SODIO e incremento dei BICARBONATI EMATICI.

PARTE DISTALE DEL NEFRONE

FATTORI DI IMPORTANZA ELEVATA:
•ALDOSTERONE → SAPPIAMO PRESENTA DUE EFFETTI DIVERSI:
- ELIMINARE POTASSIO PER ASSORBIRE SODIO.
- STIMOLA LA ELIMINAZIONE DEL PROTONE a prescindere.

Quindi può avere effetti diversi.
•AZIONE TAMPONANTE DI COMPOSTI PRESENTI NEL TUBULO:
- AMMONIACA.
- FOSFATI.

•TRASPORTO DEL SODIO che influisce sulla positività del tubulo e quindi sulla secrezione di protoni.
•RIASSORBIMENTO DI ANIONI:
- INCREMENTO → ACIDOSI.
- DECREMENTO → ALCALOSI.

L'IPERALDOSTERNISMO
Può quindi essere di due tipi:
Primario → (PATO) acidosi per eliminazione
Eccessiva di potassio e positività
Del tubulo.
Secondario (da VCE) → alcalosi per stimolo
Alla eliminazione di protoni.

ACIDITÀ TITOLABILE E NON TITOLABILE
ACIDITÀ TITOLABILE → protoni tamponati dai fosfati
Si tratta di una quantità titolabile e valutabile direttamente.
ACIDITÀ NON TITOLABILE → protoni tamponati dalla Ammonica non sono quantificabili per titolazione.

IL RUOLO DELLA AMMONIACA NELL'EQUILIBRIO ACIDO BASE

LA PRODUZIONE DI AMMONIACA È FORTEMENTE STIMOLATA DALLA ACIDITÀ METABOLICA, nel rene viene manipolata in modo particolare:

PRODUCTION

PRODOTTA DALLA GLUTAMINASI nel TUBULO PROSSIMALE, la ammoniaca prodotta:
•85% → rimane tale e scorre nel tubulo.
•15% → si associa immediatamente ad un PROTONE e forma IONE AMMONIO.

TRANSPORT

Subisce diversi destini nel nefrone:
•TUBULO PROSSIMALE → lo ione ammonio diffonde nell'interstizio.
•ANSA DISCENDENTE → la ammoniaca tende a fluire nel tubulo dall'interstizio.
•ANSA ASCENDENTE → ammoniaca e ammonio diffondono nell'interstizio.

TRAPPING

AMMONIO e AMMONIACA possono subire due destini diversi:
•Se si trovano nella parte profonda della midollare → ASSORBITI DAL TUBULO ED ESPULSI CON LE URINE.
•Se si trovano nella parte più superficiale della midollare → POSSONO ESSERE RECUPERATI DA VASA RECTA O DAL TUBULO ED ENTRARE NEI PROCESSI DI OSMOLARITÀ DELLA MIDOLLARE.

IL RENE NELL'EQUILIBRIO ACIDO BASE

Il rene con il polmone, il muscolo
E il cuore è un organo essenziale
Per la regolazione dell'equilibrio
Acido-base del nostro organismo

PH fisiologico
=
7,35-7,43
Media = 7,4

La regolazione dell'equilibrio acido base è vincolata a sistemi tampone di vario Tipo ma il più importante è sicuramente IL SISTEMA TAMPONE BICARBONATO

Il pH del sangue è regolato sostanzialmente dalla equazione:

$$H+ + HCO3- \rightleftharpoons H2CO3$$

Ma H2CO3 è in equilibrio con la ANIDRIDE CARBONICA tramite LA AZIONE DELLA ANIDRASI CARBONICA:

$$H+ + HCO3- \rightleftharpoons H2CO3 \rightleftharpoons H2O + CO2$$

QUINDI POSSIAMO DIRE CHE:

$$H+ + HCO3- \rightleftharpoons \cancel{H2CO3} \rightleftharpoons \cancel{H2O + CO2} \longrightarrow k = \frac{CO2}{H+ * HCO3-}$$

Infatti si solidi puri come acido carbonico e acqua non contano nella legge delle azioni di massa.
È possibile a questo punto estrapolare tramite le equazioni di Handerson la [H+] e tramite la equazione di Handerson Hasselbach il pH:

$$H+ = K \frac{alfa * PCO2}{HCO3-} \qquad pH = 6,1 + \log \frac{HCO3-}{0,03 * PCO2}$$

Ma sappiamo che la concentrazione di bicarbonati nel sangue è gestita dal RENE mentre la pressione parziale di anidride carbonica è gestita dal POLMONE, quindi possiamo dire che:

$$pH = 6,1 + \log \frac{HCO3-}{0,03 * PCO2} \rightarrow \frac{RENE}{POLMONE} = pH$$

ORGANI CHE PARTECIPANO AL MANTENIMENTO DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE

- IL RENE: Elimina i bicarbonati in eccesso con la escrezione nelle urine
- IL POLMONE: Gestisce la pressione parziale di anidride carbonica
- IL MUSCOLO: Produce glutamina essenziale per ricavare ammonica per il tampone ammonio
- IL FEGATO: Lega il protone alla ammoniaca e smaltisce in forma di urea i residui azotati
- IL CUORE: Durante l'attività fisica arriva a consumare una quantità di acido lattico Molto elevata

ATTIVITÀ METABOLICA → INCREMENTO DI ATTIVITÀ DELLA AMMONIACA SINTASI tale per cui:
NORMALMENTE di 4 protoni nel tubulo:
3 → ammoniaca
1 → fosfati
IN CASO DI ATTIVITÀ di 10 protoni nel tubulo
9 → ammoniaca
1 → fosfati
Grazie all'incremento di attività della ammoniaca sintasi.
I muscoli PRODUCENDO GLUTAMINA sono alla base di questo fenomeno.

Gli acidi prodotti dalla dieta vengono tamponati dalla presenza di bicarbonati nel lume, acido carbonico viene poi assorbito tramite la azione della ANIDRASI CARBONICA. Entra nella cellula e si riformano BICARBONATO E PROTONE per azione di una ulteriore anidrasi, quindi:
•BICARBONATO → ritilizzato per acidi della dieta.
•PROTONE → associato alla ammoniaca prodotta dalla GLUTAMINASI e quindi:
- In parte smaltito con la UREA.
- In parte smaltito DIRETTAMENTE DAL RENE.

I MUSCOLI ATTIVANO
IL METABOLISMO E LA ACIDOSI
CONSUMANDO OSSIGENO
Ma
FORNISCONO ALL'ORGANISMO
LA GLUTAMINA NECESSARIA
PER ELIMINARE LA ACIDOSI
STESSA

LA RISPOSTA DELL'ORGANISMO A VARIAZIONI DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE

Si estrinsecano soprattutto a lv respiratorio

ACIDOSI
=
Risposta
Iperventilante
Elimini CO2 → alzi pH

ALCALOSI
=
Risposta
Ipoventilante
Trattieni CO2 → abbassi pH

NATURALMENTE IL RAPPORTO
È ANCHE INVERSO
IPERVENTILAZIONE → ALCALOSI
IPOVENTILAZIONE → ACIDOSI

IN LINEA GENERALE SE IL SISTEMA RENALE FUNZIONA CORRETTAMENTE ELIMINA IL PROBLEMA:
Nel plasma protone e bicarbonato vengono gestiti tramite l'equilibrio dell'acido carbonico.
NEL RENE
IL BICARBONATO viene filtrato liberamente e gestito tramite i protoni presenti.
IL PROTONE viene filtrato e TAMPONATO TRAMITE BICARBONATO + FOSFATI (ac.titolabile) + AMMONIACA

Il protone viene gestito diversamente nelle diverse regioni del TUBULO:
NEL TUBULO PROSSIMALE:
•Esportato dalla cellula da un carrier che:
- Separa sodio e bicarbonato di sodio nel tubulo.
- Espelle il protone che si associa al bicarbonato.

•ACIDO CARBONICO diviene soggetto della anidrasi carbonica che forma:
- ACQUA.
- CO2.

Che vengono RIASSORBITE.
•ANIDRASI CARBONICA DI SECONDO TIPO nella cellula riforma ACIDO CARBONICO e:
- Il protone viene reinviato nel tubulo.
- Il bicarbonato viene diviene SUBSTRATO DI UN CARRIER BASALE che:
  - RIVERSA 3 BICARBONATI NELL'INTERSTIZIO.
  - IMPORTA NELLA CELLULA UNO IONE SODIO.

In questo modo vengono riassorbiti bicarbonati e il protone risulta sempre tamponato.
NELLA PARTE ASCENDENTE DELL'ANSA DI HENLE:
Nel D1 è presente la H ATPasi che è soggetta alla positività del tubulo.
NEL TUBULO COLLETTORE sono presenti:
-CELLULE INTERCALATE A → eliminano protoni nel tubulo.
-CELLULE INTERCALATE B → eliminano bicarbonati nel tubulo.

PH DEL FILTRATO
=
7,25
Questo è dovuto al fatto che il filtrato è privo di
Proteine e quindi non è tamponato
Come il sangue

TUBULO PROSSIMALE
=
pH 6,7-6,8

•ESCREZIONE DI PROTONI IN ANTIPORTO CON IL SODIO.
•TAMPONAMENTO DA PARTE DI:
- Bicarbonati.
- Fosfati.
- Ammoniaca.

IL pH COMUNQUE SCENDE

ANSA DISCENDENTE
=
pH 7,4

•Riassorbimento di acqua.
•Utilizzo di bicarbonati rimasti come tampone.
IL pH SALE

ANSA ASCENDENTE
=
pH minore

SI CONCENTRA LO IONE AMMONIO E DISSOCIA SECONDO IL SUO EQUILIBRIO, quindi:
-AMMONIACA viene riassorbita.
-PROTONE permane nel tubulo.
IL pH SCENDE.

TUBULO DISTALE
=
pH 6,5-6,7

I PROTONI VENGONO VEICOLATI A:
-Bicarbonati.
-fosfati.
IL pH SALE.

TUBULO COLLETTORE
=
PH 6,3

CELLULE INTERCALATE A → eliminano protoni che:
•Vengono tamponati in piccola parte da bicarbonati.
•Vengono tamponati in gran parte da FOSFATI.
CELLULE PRINCIPALI che soggette alla azione dell'aldosterone possono emettere protoni tramite la H ATPasi.

LE CELLULE INTERCALATE:
Le cellule intercalate A e B agiscono in modo opposto:
CELLULE INTERCALATE A
Eliminano protoni nel tubulo
•Versante apicale = pompa H ATPasi + antiporto potassio protone.
•Versante basale = antiporto cloro-bicarbonato.
CELLULE INTERCALATE B
Eliminano bicarbonati nel tubulo
•Versante apicale = antiporto bicarbonato cloro.
•Versante basale = pompa H ATPasi.

PH DELLE URINE
=
VARIABILE DA 8 A 4,5
<4,5 → blocco da acidosi della pompa protonica
Delle cellule intercalate alfa
> 8 → può essere associato ad un eccesso
Di escrezione di potassio che si combina
Con il FOSFATO dando
NaKHPO3 che al contrario di NaHPO3-
Non è acido

LE VIE URINARIE

- LA PELVI RENALE — Fenomeni di RETRODIFFUSIONE
- L'URETERE — Essenziale a garantire Il flusso DELL'URINA Verso la vescica
- LA VESCICA — Serbatoio provvisorio Della urina
- L'URETRA — Parte terminale delle Vie urinarie

L'URETERE è un organo tubulare che presenta:
•Dimensioni differenti tra UOMO E DONNA nella donna è più grande per LA COMPRESSIONE DATA DALLA GRAVIDANZA.
•STRUTTURA MUSCOLARE IN TRE STRATI:
- Longitudinale esterno.
- Circolare intermedio.
- Longitudinale esterno.

•MOVIMENTO PERISTALTICO CHE:
- Origina a livello della GIUNZIONE PIELO URETERALE:
- Si colloca circa a 7cm dalla pelvi renale.
- Presenta CONTRAZIONE AUTORITMICA AUTOMATICA 7 VOLTE AL MINUTO.

È quindi essenziale per il passaggio della urina fino alla vescica anche perchè la CONTRAZIONE È CONTINUA e si sviluppa ad ONDA verso la vescica.

LA VESCICA è un organo muscolomembranoso che presenta:
•Struttura muscolare UNITARIA = SINCIZIO FUNZIONALE → muscolo DETRUSORE DELLA VESCICA.
•Risponde alla LEGGE DI LAPLACE: $P = \frac{T2h}{r}$

tale per cui più incrementa il raggio in relazione al riempimento, più la tensione si mantiene a livelli normali, nel momento in cui il raggio cessi di incrementare, ALLORA LA TENSIONE INCREMENTERÀ CONSIDEREVOLMENTE. 2H è il fattore relativo allo spessore della parete.
•Presenta una strutture MUSCOLARE MACROSCOPICA così organizzata:
- Longitudinale esterno.
- Circolare intermedio.
- Longitudinale esterno.

IL CISTATIOGRAMMA:
Si tratta del metodo di valutazione della DISTENSIBILITÀ DELLA VESCICA:
•Si inserisce un doppio catetere iniettore e barometro.
•Si inserisce liquido e si valuta la risposta pressoria.
IL COMPLESSO DI REGISTRAZIONE DA TRE SEGMENTI:
•Incremento iniziale della pressione.
•Plateu → legge di laplace per espansione della vescica:
- Fino a 400ml.
- Legata a PROPRIETÀ PARETE + ILEOIPOGASTRICO.

•Incremento della pressione dato dalla non ulteriore espandibilità.

GLI SFINTERI DELLA VESCICA

SFINTERE LISCIO

Si colloca tra vescica e prostata.
HA DUE FUNZIONI FONDAMENTALI:
•CONTROLLO NON COSCIENTE DEL FLUSSO DI URINA, anche se in minima parte.
•CONTROLLO DELLA VIS GENERANDI rispetto ALLA SUA CONTRAZIONE che impedisce il reflusso vescicale dello sperma.

SFINTERE STRIATO

ESSENZIALE PER IL CONTROLLO VOLONTARIO DELLA MINZIONE.
Struttura tripartita:
•Prima avvolge prostata e uretra.
•Poi solo l'uretra.
•Quindi uretra e ghiandole bulbo uretrali.
Innervato dal PLESSO PUDENDO:
•Origina dai mielomeri sacrali S2-4.
•Innerva diversi muscoli della regione perineale e sfinteri ANALE e VESCICALE.
•Per quanto riguarda la componente sfinterica ORIGINA DAL NUCLEO DI ONUF MIELOMERI S2-3.
Strutturalmente ricordiamo:
•MOLTE FIBRE ROSSE → contrazione continua e prolungata nel tempo.
•FIBRE NERVOSE PICCOLE → maggiormente eccitabili per una contrazione di natura tonica.

IL NUCLEO DI ONUF (S2-3)

Nucleo essenziale per il controllo della MINZIONE.
•Si sviluppa con L'ETÀ non è volontariamente controllabile alla nascita.
•GARANTISCE UNA ATTIVITÀ TONICA DELLA SFINTERE ESSENZIALE AD IMPEDIRE PERDITE NON VOLONTARIE DI URINA.
•PRESENTA MECCANISMI:
•DI ATTIVAZIONE RAPIDISSIMI.
•DI INIBIZIONE PIÙ LENTI (4s): il centro di controllo si colloca nella parte mediana della SCISSURA DI ROLANDO.

IL CONTROLLO DEGLI SFINTERI ANALE E URETRALE VA FILOGENETICAMENTE UNENDOSI fino ad arrivare all'uomo

CONTROLLO NERVOSO DELLA VESCICA

Coinvolge ovviamente il sistema di controllo VOLONTARIO SOMATICO ma anche I DUE GRANDI SISTEMI DI CONTROLLO INVOLONTARIO orto e para simpatico:
SISTEMA ORTOSIMPATICO:
ORIGINA DAL PLESSO IPOGASTRICO E CON I NERVI IPOGASTRICI SI PORTA ALLA VESCICA → MIELOMERI T10-L2 CORNA LATERALI.
•ASSICURA SOPRATTUTTO LO STORAGE.
•AGISCE CON DUE RECETTORI:
- BETA 2 → effetto calcio sequestrante sul DETRUSORE = DILATATORIO.
- ALFA 1 → effetto calcio stimolante sullo SFINTERE LISCIO → CONTRATTILE.

•Presenta effetto PARASIMPATICO INIBENTE.
•Veicola FIBRE NOCICETTIVE.
SISTEMA PARASIMPATICO:
ORIGINA DAL PARASIMPATICO SACRALE DEL NERVO PELVICO → MIELOMERI S2-S4:
•Presenta effetto di stimolazione contrattile sul MUSCOLO DETRUSORE DELLA VESCICA tramite RECETTORE MUSCARINICO M3.
•Agisce tramite sinapsi colinergiche.
SISTEMA SOMATICO SENSITIVO E MOTORE:
SENSITIVO → PELVICO MIELOMERI S2-4:
•Percezione meccanica del riempimento.
•Sensibilità di tutto il pavimento pelvico.
MOTORE → NUCLEO DI ONUF S2-3 LAMINA IX

INCREMENTO PRESSORIO = MENO DISTENSIBILITÀ
In caso di ostruzione incrementa artificialmente la pressione sulle Pareti della vescica e di conseguenza la sua distensibilità rispetto Alla quantità di urina che può ospitare:
•CONDIZIONI NORMALI → 20-40mmHg.
•CONDIZIONI DI OSTRUZIONE → 50-120mmHg.
•CONDIZIONI DI IPERTROFIA PROSTATICA → 40-120mmHg.
LO STIMOLO MITTORIO DIVIENE MOLTO PIÙ FREQUENTE.

ALTRI MUSCOLI COINVOLTI NEL CONTROLLO DELLA VESCICA:
OLTRE AL MUSCOLO DETRUSORE DELLA VESCICA E AI DUE SFINTERI STRIATO E LISCIO, ALTRI MUSCOLI POSSONO INFLUIRE SULLA FUNZIONALITÀ VESCICALE:
•ELEVATORE DELL'ANO che genera una piega con la sua contrazione a livello del collo della vescica:
- La sua distensione stimola la minzione.
- Durante la tosse si contrae per evitare perdite urinarie.

•MUSCOLI PUBOVESCICALI che facilitano il ciclo di apertura-chiusura.

I RIFLESSI DI BURRINGHTON

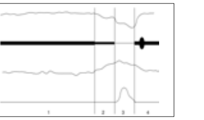
DIFINIAMO RIFLESSO:
•Recettore.
•Via afferente al SNC.
•Centro di controllo.
•Via efferente al SNC.
•Un effettore.

Si tratta dei 4 riflessi (7 per barringhton) che consentono il funzionamento automatico della MINZIONE e che sono qui riportati in ordine di attuazione effettiva:

RIFLESSO	STIMOLO	Via afferente	Centro di controllo	Via efferente	EFFETTORE
1 (V)	Distensione della vescica.	Nervo pelvico	Midollo sacrale	Nervo pudendo	Rilassamento dell'uretra
2 (I)	Distensione della vescica	Nervo pelvico	encefalo	Nervo pelvico	Contrazione della vescica
3 (II)	Flusso di urine attraverso l'uretra	Nervo pudendo	encefalo	Nervo pelvico	Contrazione della vescica
4 (VII)	Flusso di urine attraverso l'uretra	Nervo pelvico	Midollo sacrale	Nervo pelvico	Contrazione della vescica

RICORDIAMO CHE:
•PRIMO RIFLESSO DI RILASSAMENTO → coinvolge il midollo spinale → SIA INFANTE CHE ADULTO.
•SECONDO E TERZO RIFLESSO → coinvolgono l'encefalo → SOLO ADULTO.
•QUARTO RIFLESSO CONTRATTILE → coinvolge il midollo spinale → SIA INFANTE CHE ADULTO non controllabile.
Inoltre la MINZIONE È UN EVENTO A FEEDBACK POSITIVO: L'ATTUARSI STESSO DELLO STIMOLO MITTORIO PROVOCA UN INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ MITTORIA STESSA:
•Sia a livello encefalico → TERZO RIFLESSO.
•Sia a livello spinale → QUARTO RIFLESSO.

VALUTAZIONE FUNZIONALE → CISTATIOGRAMMA E ELTTROMIOGRAFIA:
La valutazione funzionale della vescica e del meccanismo della minzione si può effettuare tramite la misurazione delle pressioni nelle regioni vescicali e limitrofe in associazione con la valutazione della contrazione del muscolo sfintere striato o RABDOSFINTERE uretrale. Al momento della MINZIONE:
•AUMENTO DELLA PRESSIONE VESCICALE data da spinte di valsalva.
•CALO DELLA ATTIVITÀ DEL RABDOSFINTERE.
•CALO DELLA PRESSIONE URETRALE.
•INIBIZIONE COMPLETA DELLA ATTIVITÀ DELLO SFINTERE.
•CONTRAZIONE DEL DETRUSORE → AUMENTO PRESSIONE ENDOVESCICALE.
•FEEDBACK POSITIVO FINO A TERMINE DELLA MINZIONE.



ASSENZA STIMOLO → PRIMA STIMOLAZIONE → PROCRASTINARE → INCREMENTO DELLO STIMOLO → MINZIONE

DETRUSORE NON ATTIVO

ATTIVAZIONE NEURONI SENSITIVI PRIMARI:
•Arco riflesso spinale.
•Contrazione sfintere esterno.

Postponment:
Si tratta di una azione tipicamente UMANA Associata al controllo NERVOSO:
•Consente di procrastinare la minzione.
•Consente di eseguire la minzione tramite la stimolazione della pressione ADDOMINALE E PELVICA con LE SPINTE DEL VALSALVA.

DETRUSORE ATTIVO

ATTIVAZIONE NERVO IPOGASTRICO:
•Incremento contrazione sf. Liscio.
•Dilatazione del detrusore.

ATTIVAZIONE CENTRO PONTINO DI BARRINGHTON
•Inibizione NERVO IPOGASTRICO.
•Inibizione NUCLEO ONUF.
•Stimolazione NERVO PELVICO.

IL RIFLESSO È IN OGNI CASO NON CONTROLLABILE ED INNATO, è possibile unicamente il postponment.

LA COPIA EFFERENTE
Si tratta di un meccanismo che Consente al SNC di distinguere tra

INCREMENTO PRESSORIO Dato da stimolo mittorio

INCREMENTO PRESSORIO Dato da contrazione Del detrusore

La percezione di tale differenza è legata al fatto che nel CASO DI UN INCREMENTO PRESSORIO ASSOCIATO A CONTRAZIONE DEL DETRUSORE il sistema nervoso centrale RICEVE UNA STIMOLAZIONE AGGIUNTIVA DI NATURA POTREMMO DIRE RIFLESSA DATA DALLA AZIONE CONTRATTILE DEL MUSCOLO STESSO che gli consente di distinguere tra le due diverse sensazioni. Possiamo dire che la contrazione invia una COPIA AFFERENTE AL SNC dello STIMOLO CONTRATTILE stresso.

VESCICA PARALITICA E VESCICA INFANTILE:
VESCICA INFANTILE:
La vescica infantile è priva dei riflessi 2 e 3 di barringhton, quindi:
•La vescica si riempie e si innesca il riflesso spinale.
•Continua a riempirsi fino al limite dato dalla tenuta di tale sfintere.
•Il bambino minge.
MIELINIZZAZIONE DI PELVICO E PUDENDO si completa al secondo anno Di età.
LA VESCICA PARAPLEGICA:
La vescica paraplegica ha funzionalità diversa rispetto alla lesione,
Nei casi più comuni tuttavia:
•Aumenta lo stimolo che non viene percepito.
•Lo sfintere striato mantiene in modo autonomo un tono.
•Con la minzione abbiamo DISSINERGIA e MANCATO CONTROLLO TALI PER CUI IL PAZIENTE NON CONTROLLA LA MINZIONE e LO SFINTERE e IL DETRUSORE SI CONTRAGGONO IN MODO ASINCRONO DANDO MITTO DOLOROSO.

Accidenti che possono portare ad INCONTINENZA:
•ICTUS emorragico o trombotico.
•ALZHEIMER.
•LESIONI TRAUMATICHE.
•PARKINSON.
Possono portare ad incontinenza

CENTRI ENCEFALICI DI CONTROLLO DELLA MINZIONE:
CENTRI PONTINI:
•CENTRO PONTINO MEDIALE → STIMOLA LA MINZIONE TRAMITE IL NERVO PELVICO.
Associato alle aree relative ALLA INIBIZIONE DEL MOVIMENTO → da fermo lo stimolo si percepisce maggiormente.
•CENTRO PONTINO LATERALE → STIMOLA IL POSTPONMENT TRAMITE IL NUCLEO DI ONUF.
Associato alle aree relative al MOVIMENTO → in movimento lo stimolo si percepisce in misura minore.
NEL COMPLESSO COSTITUISCONO IL CENTRO DI BARRINGHTON.
ALTRI CENTRI ENCEFALICI:
•NUCLEO BULBARE DELLA MINZIONE → INIBITORIO (tecnica del doppio stimolo condizionato-condizionante).
•NUCLEI CEREBELLARI → diversa funzione.
•NUCLEO PREOTTICO → coinvolto nei meccanismi della SETE è INIBITORIO.
•AREA PREOTTICA → coinvolta nella attività sessuale → INIBISCE la minzione.
•AMIGDALA → connessione sentimenti – stimolo mittorio → STIMOLATORIO.
•GIRO FRONTALE SUPERIORE → consente il riflesso di continenza nel bambino → INIBITORIO (ev recente).
•LOBULO PARACENTRALE → azione INIBITORIA.
•GIRO CINGOLATO → analogamente alla amigdala STIMOLATORIO.
•AREA SUBCALLOSALE.
•NUCLEI SETTALI.
•NUCLEO PREOTTICO.

RECETTORI ADRENERGICI E COLINERGICI

I RECETTORI ADRENERGICI:
Esistono ben 5 tipi di recettori adrenergici con diverse funzioni:

RECETTORE	TESSUTO	RISPOSTA
Alfa 1	vasi	contrazione
	genitourinario	contrazione
	fegato	glicogenolisi glucoeogenesi
	intestinale	rilassamento
	cuore	aumento forza contrattile
Alfa 2	isole di langherans	calo secrezione di insulina
	piastrine	aggregazione
	terminazioni nervose	calo della neurotrasmissione
	sfintere liscio vescicale	contrazione
	muscolatura liscia vasale	contrazione
beta 1	cuore	aumento della forza e frequenza
	juxtaglomeruari	secrezione di renina
beta 2	gastrointestinale	rilassamento
	bronchiale	rilassamento
	genitourinaria	rilassamento
	vascolare	rilassamento
	muscolo scheletrico	glicoggenolisi e captazione di potassio
	fegato	glicogenolisi gluconeogenesi
beta 3	tessuto adiposo	lipolisi

I RECETTORI BETA 3 sono recettori per la mobilizzazione delle riserve adipose, sono essenziali per ricavare energia:
- nel momento in cui sia necessaria energia in forma utile alle cellule.
- nel momento in cui sia necessario nel bambino andare incontro a cali di temperatura notevoli, garantisce la termogenesi.

I RECETTORI COLINERGICI:
Esistono fondamentalmente due tipi di recettori colinergici:

RECETTORE		TESSUTO	RISPOSTA
nicotinici			
	Muscolari Nm	giunzione neuromuscolare	depolarizzazione placca motrice (contrazione)
	neuronali Nn	SNC	non definito
		midollare del surrene	secrezione di catecolamine
		gangli del SNA	depolarizzazione e attivazione
muscarinici			
	M1	gangli	depolarizzazione
	M2	cuore	effetto cronotropo negativo.
	M3	muscolo liscio	contrazione
		ghiandole esocrine	incremento secrezione

LA CHEMOTASSI E LA PRIMA EVOLUZIONE SESSUALE DELL'ENCEFALO

Gli spermatozoi viaggiano attraverso l'apparato genitale femminile per giungere a fecondare l'ovulo presente nella regione ampollare della tuba stessa, IL LORO MOVIMENTO È GIUDATO DALLA CHEMOSECREZIONE DELL'OVULO STESSO E IN PARTICOLARE SI PARLA DI CHEMOTASSI.

10 MILIONI nella vagina → 7 MILIONI nel canale vaginale → 1MILIONE nella cervice uterina → 100.000 nel corpo dell'utero → 10.000 inizio tuba → 100 nella regione ampollare → 1 Fecondera L'ovulo

LO SVILUPPO SESSUALE DELL'ENCEFALO:
Lo sviluppo dell'encefalo, e dell'embrione in generale, è classificabile in due grandi periodi:
•PERIODO EMBRIONALE → giorni da 1 a 60, in questo periodo i due encefali maschile e femminile sono IDENTICI.
•PERIODO FETALE → giorni da 60 a termine gravidanza; dal CENTESIMO GIORNO CIRCA l'encefalo diviene sensibile a:
- TESTOSTERONE nel maschio.
- ESTROGENI E PROGESTERONE nella femmina.

Che passano attraverso la BBB.
In questo modo si sviluppano i nuclei sessualmente dimorfici INAH 1-2-3-4.

NEUROMEDIATORI COINVOLTI

CROSS TALK:
Oltre a svolgere una azione diretta le sinapsi orto e para simpatiche si inibiscono vicendevolmente

ACETILCOLINA — NEUROTRASMETTITORE PARASIMPATICO ATTIVANTE:
AGISCE:
• A livello dei GANGLI PERIFERICI tramite recettori NICOTINICI ATTIVANTI.
•A livello delle MIOCELLULE DELLE TRABECCOLE con recettori MUSCARINICI DILATATORI.
STIMOLA L'EREZIONE.

NORADRENALINA — NEUROTRASMETTITORE ORTOSIMPATICO INATTIVANTE:
AGISCE:
•Con recettori ALFA1 ad azione COSTRITTIVA → INIBENTI presenti in numero 10 volte maggiore.
•Con recettori BETA2 ad azione VASODILATATIVA → STIMOLATORI.
INIBISCE L'EREZIONE.

OSSIDO NITRICO — POTENTE VASODILATATORE → STIMOLA L'EREZIONE.
LA SUA AZIONE in questo caso È DI NATURA NERVOSA non viene prodotto localmente, è un NEUROMEDIATORE VERO E PROPRIO.
•Attivazione guanilato ciclasi.
•Sintesi di cGMP.
•Chelazione del CALCIO.
•DILATAZIONE

VIP — VASODILATATORE si tratta di un composto che:
•Favorisce la trasmissione nervosa colinergica.
•Viene secreto e favorisce la trasmissione nervosa colinergica.
•Viene secreto e agisce sinergicamente alla ACETILCOLINA.
Si pensa sia un fattore importantissimo per innesco e mantenimento della erezione.
•Attivazione della adenilato ciclasi.
•Sintesi di cAMP.
•Chelazione del CALCIO.
DILATAZIONE

NEUROPEPTIDE Y — VASOCOSTRITTORE:
•Presenta azione stimolatoria contrattile rispetto alle miocellule dei corpi cavernosi inibisce l'erezione.
•Viene secreto e agisce sinergicamente alla NORADRENALINA.
•La sua funzione è ancora non chiara.

SEROTONINA — Neuromediatore periferico inibitore della EREZIONE.

Altri neuromediatori coinvolti sono:
•SOSTANZA P.
•PEPTIDE CORRELATO AL GENE DELLA CALCITONINA.
SI PENSA SIANO ASSOCIATI A FENOMENI DI NATURA RECETTORIALE DEL NERVO PUDENDO.

CENTRO TELENCEFALICO DI COORINAZIONE
Aree di brodman 11 e 12 area sovraorbitaria
Coordina tra
NUCLEO MD TALAMICO → stimoli di natura fisica
+
FASCIO MAMMILLOTALAMICO DI VICKTAZIR
→ necessità fisiologiche tradotte in sensazioni
COMUNICA CON L'AREA PREFRONTALE
PIANIFICAZIONE DEL MOVIMENTO

LE 5 FASI DELL'EREZIONE

0 DETUMESCENZA:
Durante questa fase possiamo dire che:
•Arterie CAVERNOSE ed ELICINE sono povere di sangue.
•I corpi cavernosi sono contratti e poveri di sangue, la vascolarizzazione è sufficiente a mantenere la vitalità cellulare.
•Le vene ricevono pochi ml di sangue e sono poco dilatate.
QUESTA FASE E STIMOLATA E MANTENUTA DAL SISTEMA SIMPATICO.
PRESSIONI: CAVERNOSA → 5-7mmHg. OSSIGENO → venosa.

1 LATENTE O DI RIEMPIMENTO:
Durante questa fase:
•Le arterie elicine e cavernose si dilatano incrementando il flusso ai corpi cavernosi stessi.
•I corpi cavernosi cominciano a riempirsi ma NON SI DILATANO.
DURANTE QUESTA FASE È CONSISTENTE LA SECREZIONE DI OSSIDO NITRICO.
PRESSIONI: CAVERNOSA → 5-7mmHg. OSSIGENO → 90-100mmHg.

2 TUMESCENZA:
L'organo si dilata considerevolmente:
•Incrementa il volume dei corpi cavernosi e si dilatano le trabeccole in seguito alla azione di:
- Fattori rilasciati a livello sinaptico.
- Fattori rilasciati in risposta allo shear stress in aumento.

•Diminuisce considerevolmente il deflusso venoso per l'effetto CORPOROVENOOCCLUSIVO.
ANCHE IN QUESTA FASE PREDOMINA L'OSSIDO NITRICO.
PRESSIONI: CAVERNOSA → 100mmHg. OSSIGENO → 90-100mmHg.

3 PIENA EREZIONE:
In questa fase:
•Si verifica in seguito all'instaurasi del fenomeno CORPOROVENOOCCLUSIVO.
•Caratterizzata da un flusso NETTO CONTINUO indispensabile ad evitare fenomeni di coagulazione.
•La tonaca albuginea raggiunge la sua massima estensione.
PRESSIONI: CAVERNOSA → 100mmHg Sensibile a sistole e diastole

4 EREZIONE RIGIDA:
Durante questa fase:
•La pressione incrementa addirittura al di sopra della pressione arteriosa sistemica.
•L'incremento della pressione, avendo la albuginea raggiunto la sua massima espansione, è data dai muscoli BULBOSPONGIOSO E ISCHIOCAVERNOSO dovuta o A RIFLESSO o a STIMOLAZIONE TATTILE.
PRESSIONI: CAVERNOSA arriva oltre la arteriosa.

5 DETUMESCENZA:
Durante questa fase:
•Il diametro delle arteriole diminuisce portando ad un decremento del flusso sanguifero.
•Diminuisce il volume dei CORPI CAVERNOSI e quindi LA COMPRESSIONE DELLE STRUTTURE VENOSE.
•Incrementa il DEFLUSSO VENOSO.
PRESSIONI: Tornano a livello della Fase 0

CENTRI ENCEFALICI DI CONTROLLO
Si tratta sostanzialmente di 4 grandi centri di controllo:

CENTRI AD AZIONE INIBITORIA — LOCUS CERULEUS, NUCLEO PARAGIGANTOCELLULARE

CENTRI AD AZIONE STIMOLATORIA — PVN paraventricolare → ossitocina. MPOA centro sessualmente dimorfico Dell'area preottica.

IL NUCLEO PARAGIGANTOCELLULARE è un nucleo a SEROTONINA, la serotonina presenta un effetto di natura INIBITORIA sulla erezione:
•Soprattutto in questa sede come trasmettitore del SNC.
•Anche a livello locale tramite azione diretta.
I farmaci antidepressivi stimolano il reuptake della serotonina e possono portare per esempio a disfunzioni erettili.

MPOA è il centro sessualmente dimorfico dell'area preottica, si tratta di un centro presente a livello di diverse specie animali a livello delle quali presenta caratteri comuni:
•Sono nettamente più evidenti nell'uomo.
•Sono circa 1/3 nella donna.
•Sembra siano poco visibili nei maschi omosessuali, si parla in questo caso di ALLOMORFISMO.
NELL'UOMO SI TRATTA DI NUCLEI INAH per essere precisi (nuclei interstiziali dell'ipotalamo anteriore):
•INAH1 → tra sopraottico e polo rostrale del paraventricolare.
•INAH2 → ventromediale a INAH 1.
•INAH3 → 2mm superiormente a paraventricolare.
•INAH4 → sopra il polo rostrale del nucleo paraventricolare.

RICORDIAMO CHE:
Le erezioni notturne:
•Hanno una durata di circa 10-12min.
•Sono essenziali per la ossigenazione.
Una erezione non deve durare oltre le 4 ore
In caso contrario diviene dolorosa e dannosa
E si parla di PRIATISMO.

Durante la visione di immagini sessualmente esplicite vengono Attivate specifiche zone della corteccia maschile:
•Si tratta di aree che si collocano prevalentemente A DESTRA.
•Si tratta di aree associate al sistema LIMBICO molto spesso:
- Amigdala.
- Giro del cingolo.
- Molte altre

Il SNC è importantissimo nella attività sessuale tanto Che sia nel maschio che nella femmina l'orgasmo È semplicemente una percezione alterata di una Contrazione muscolare:
•Nel MASCHIO delle vie spermatiche.
•Nella FEMMINA del pavimento pelvico.

L'ALTRO È LA SECREZIONE SALIVARE

L'EREZIONE PENIENA È UNO DEI DUE RIFLESSI CHE RICHIEDE PER POTER AVVENIRE ALMENO UNO STIMOLO DI TIPO VISCERALE

IN CASO DI DENERVAZIONE DEL PENE QUINDI L'EREZIONE È IMPOSSIBILE

FIBRE ORTOSIMPATICHE ARRIVANO AL PENE:
•TRAMITE IPOGASTRICO veicolato a strutture vascolari.
•TRAMITE PUDENDO che raggiungono con i prolungamenti più caudali della catena dell' ortosimpatico

FIBRE PARASIMPATICHE ARRIVANO AL PENE
Tramite il plesso pelvico del nervo pelvico DIRETTAMENTE.

Strutture nervose coinvolte nella erezione sono:
•SISTEMA SIMPATICO → IPOGASTRICO T12-L3.
•SISTEMA PARASIMPATICO → PELVICO.
•SISTEMA SENSITIVO SOMATICO → PUDENDO.

IL GLANDE:
INNERVATO PER L'80-90% DA TERMINAZIONI TATTILI NON CAPSULATE ESSENZIALI AD IMPEDIRE FENOMENI DI ADATTAMENTO.

CORTECCIA TELENCEFALICA = CONTROLLO

AMIGDALA = EMOZIONI ISTINTO

CENTRALE — Erezione erogena

PERIFERICO — Erezione riflessa

SISTEMA NERVOSO

VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ DEL PENE tramite metodo HOLTER:
Misurazione nelle 24h della attività peniena tramite elettrodi, se nel corso del sonno REM non si presentano erezioni, allora la disfunzione è di natura fisica, non psicologica.

Possiamo dire che interessa principalmente Due sistemi dell'organismo maschile
L'EREZIONE
Meccanismo essenziale alla riproduzione e che Interessa numerosi sistemi di controllo.

SISTEMA VASCOLARE

Per gli organi erettili in generale ricordiamo che il sistema vascolare presenta:
•Arteriole.
•Corpi cavernosi.
•Venule
Non ci sono capillari.

CORPI CAVERNOSI CONTRATTI = DETUMESCENZA

CORPI CAVERNOSI DILATATI = TUMESCENZA

Complessivamente diciamo che il pene è un organo erettile e come tale presenta corpi cavernosi caratterizzati da:
•Una grande quantità di lacune delimitate da trabecole.
•Trabecole costituite di tessuto fibromuscolare.
•Il tutto ORGANIZZATO IN TRE GRANDI CORPI ESTENSIBILI e in CIRCONDATO DA TONACA ALBUGINEA.

TRE sono le arterie principali che vascolarizzano il pene:
- BULBO URETRALE.
- DORSALE DEL PENE.
- CAVERNOSA → da questa derivano LE ARTERIE ELICINE.

Si tratta di rami della arteria ILIACA INTERNA tramite le arterie pudenda interna e iliaca comune.
Elicine e cavernosa sono soggette alla influenza di sinapsi diverse.
IL SISTEMA VENOSO va incontro a un fenomeno CORPOROVENO OCCLUSIVO tale per cui la espansione dei corpi cavernosi comprime le strutture venose provocando un DECREMENTO DEL DEFLUSSO VENOSO:
•Arriva a 7-12ml/min.
•In fase di scarico arriva anche a 13ml/min (fuga venosa patologica).

APPARATO CARDIOCIRCOLATORIO:
Una pompa premente
Una serie di tubi e tubuli
Che costituiscono un sistema chiuso e a scorrimento obbligatorio
=
CIRCOLAZIONE DOPPIA E COMPLETA

Tutto questo per veicolare il sangue che:
•Assicura l'apporto di ossigeno e nutrienti.
•Veicola composti ormonali.
•Elimina i prodotti di scarto del metabolismo.
•Si occupa della dispersione del calore.
•Garantisce inoltre funzioni di natura IMMUNITARIA.
Con i numerosissimi composti che trasporta Garantisce il funzionamento del nostro organismo.

VIS A TERGO
Forza alle spalle
=
ENERGIA DEL SANGUE A MONTE

VIS A LATERE
Forza dal lato
=
SPINTA LATERALE ESERCITATA DALLA MUSCOLATURA

VIS A FRONTE
Forza anteriore
=
ENERGIA DI RISUCCHIO DELLA PRESSIONE POLMONARE

IL SISTEMA VASCOLARE
COMPOSTO DI ARTERIE, VENE E CAPILLARI

NELL'UOMO:
•AORTA:
•40-50cm/s (variabile da fino 100)
•2,5cm quadrati di sezione totale.
•CAPILLARI:
•Diametro complessivo di 2500cm^2.
LA VELOCITÀ DIVIENE 1 MILLESIMO
Cioè si passa da 40-50cm/s a 0,4-0,5mm/sec.
La regolazione della velocità è essenziale perchè:
•L'ossigenazione del sangue richiede 0,2s e il capillare polmonare è lungo circa 1mm → fattore di sicurezza = 10 volte.
•Lo scambio dei metaboliti nel microcircolo dura circa 1s.

RICORDIAMO CHE:
•NUMERICAMENTE le venule sono il doppio delle arteriole.
•DIAMETRO:
- Arteria → 3mm.
- Capillari → 8micron.
- Vena → 6mm.

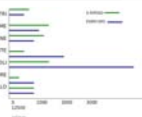
•SEZIONE TOTALE:
- il circolo capillare è 350 volte il circolo arterioso.
- Il circolo venoso è 4 volte il circolo arterioso.

•VELOCITÀ associata a sezione totale dalla LEGGE DEL FLUSSO:
- Diminuisce di 350volte nel circolo capillare.
- Diminuisce di 4 volte nel circolo venoso.

Q° = sezione * velocità = A * v = Konst

•CADUTA DI PRESSIONE:
- ARTERIOSA = 90mmHg.
- CAPILLARE = calo considerevole fino a 32mmHg = -58.
- VENOSA = calo relativo fino a 15mmHg = -33mmHg circa.

La distribuzione del sangue ai tessuti è variabile in relazione allo stato di esercizio o riposo ed è diversa da organo ad organo:
•rene = quasi costante.
•Cervello = costante.
•Cuore = 5% sempre.
•Muscoli = grande incremento → att.
•Cute = grande incremento → disp.



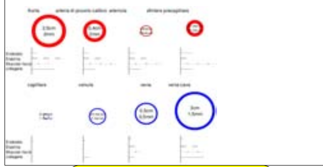
STRUTTURA DEI VASI E CONSEGUENZE

La complianza si gioca su due fattori:
•ELASTICHE = +complianza.
•COLLAGENE = -complianza.
La giusta proporzione da l'effetto richiesto

DIVERSA STRUTTURA = DIVERSA COMPLIANZA = DIVERSA FUNZIONE

$$\text{Complianza} = \frac{\text{Differenza di volume}}{\text{Differenza di pressione}} = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

COMPOSIZIONE ISTOLOGICA DEL VASO:
•ENDOTELIO → presente in tutti i vasi strato unicellulare di cellule epiteliali regola:
•Dimensioni del vaso.
•Fenomeni di coagulazione.
•MUSCOLO LISCIO → che si trova per la maggior parte nelle arteriole.
•COLLAGENE → che va diminuendo nelle strutture arteriose e aumentando in quelle venose in ordine di sviluppo.
Per quanto riguarda le ARTERIE andando dal centro alla periferia:
•Diminuisce la componente elastica.
•Incrementa la componente fibrosa.
•Compaiono FIBRE MUSCOLARI MULTIUNITARIE.
•Aumenta lo spessore della parete fino ad un rapporto parete/lume = 0,5



EFFETTO WINDKESSEL:
L'effetto windkessel è essenziale per il mantenimento della Spinta diastolica del sangue:
•Il cuore si contrae.
•L'aorta si DILATA per accogliere il sangue.
•Il cuore si dilata.
•L'aorta si CONTRAE per ritorno elastico e spinge il sangue.
In questo modo abbiamo perfusione continua anche durante La DIASTOLE.
QUESTO È POSSIBILE UNICAMENTE PER LA COMPOSIZIONE ELASTICA (50%) DELLA AORTA.

INVECCHIAMENTO
=
CALO COMPLIANZA
Risulta quindi indispensabile un controllo Della pressione diastolica in quanto un calo Della complianza aortica porta ad un calo dell' Effetto windkessel

AORTA = 2,5cm diametro * 2,5mm parete.
ART POLM = 1,8cm diametro.
La differenza è legata al fatto che devono Supportare effetti windkessel diversi.

IL CONTROLLO CONTRATTILE è dato da:
•Centro vasomotore bulbare.
•Fattori vasoattivi come ANP e angiotensina II.
•Fattori locali come NO° ed endotelina.
•FARMACI (viagra).

LE ARTERIOLE:
Per la loro tonaca muscolare sono IL PUNTO DI CONTROLLO DEL SISTEMA VASCOLARE da parte del SNA: la muscolatura Liscia multiunitaria che le caratterizza garantisce la vaso Motilità del sistema.
LE ARTERIOLE SONO I RUBINETTI DI CONTROLLO:
•della pressione arteriosa a monte per la RESISTENZA che possono offrire.
•Del flusso capillare a valle per LA CONTRAZIONE che che possono generare.

CONTROLLO DELLA CONTRAZIONE:
•Innervazione UNICAMENTE ORTOSIMPATICA.
•Due diversi recettori:
- ALFA 1 costrittivo.
- BETA 2 dilatatorio

Che si trovano su strutture diverse.

IL MICROCIRCOLO:
Il microcircolo è la ragion d'essere di tutto il sistema vascolare.
•Microcircoli profondi → nutritizio e rimozione cataboliti.
•Microcircoli superficiali → come sopra + controllo temperatura.
IL FLUSSO AL MICROCIRCOLO DEVE ESSERE CONTROLLATO PER:
•Garantire il flusso di nutrienti.
•Evitare la formazione di edemi.

IL PRERAFFREDDAMENTO:
Controllo del raffreddamento del sangue:
•Il sangue in arrivo cede calore a quello che entra
•Il sangue che entra si riscalda.
Diminuendo l'impatto termico del raffreddamento.

ATTIVITÀ TISSUTALE REGOLA IL SANGUE ALLA PERIFERIA → IL SANGUE ALLA PERIFERIA DETERMINA IL RITORNO VENOSO → IL RITORNO VENOSO CONTROLLA LA GITTATA CARDIACA

LEGGE DI FRANK STARLING
La gittata cardiaca È identica quantitativamente Al RITORNO VENOSO

POSSIAMO QUINDI AFFERMARE CHE L'ATTIVITÀ TISSUTALE STESSA CONTROLLA LA GITTATA CARDIACA

LA SATURAZIONE DEL SANGUE

LA SATURAZIONE DEL SANGUE:
Il sangue risulta:
•A livello arterioso saturo al 95%.
questo è dovuto ai due sistemi SHUNT polmonare e della vena di tebesio.
•A livello venoso saturo al 75%.
a riposo i tessuti utilizzano solo il 25% dell'ossigeno totale.
•A livello coronarico:
- Arterioso saturo al 95%.
- Venoso saturo al 25%.

il circolo coronarico consuma tre volte gli altri circoli sistemici.

EMOGLOBINA E SANGUE:
•L'ematocrito è circa il 45% del sangue.
•100ml di sangue contengono 15g di Hb.
•In una molecola di emoglobina possono essere Contenute 4 molecole di ossigeno.
L'OSSIGENO CONTENUTO NEL SANGUE È QUINDI LIMITATO

ANIDRIDE CARBONICA
18% → soluzione fisica nel plasma.
65% → associata al globulo rosso direttamente
17% → in forma di CARBAMMIDI.

OSSIGENO
Significative sono le variazioni di PERFUSIONE e VENTILAZIONE delle aree polmonari; in ogni caso:
•15mg di Hb in 100ml di sangue.
•1,37 millilitri di ossigeno legati da un mg di emoglobina.
15*1,37 = 20ml/100ml di ossigeno
Nel complesso quindi del nostro organismo è presente UN LITRO DI OSSIGENO (il 20% di 5litri).

NUMEROSI FATTORI INFLUENZANO LA SATURAZIONE:
•pCO2.
•pH.
•Concentrazione eritrocitaria di 2-3DPG.
•Temperatura.
Inoltre l'eritropoietina può incrementare il numero Di globuli rossi presenti nel SANGUE.

LE PRESSIONI DEI DIVERSI DISTRETTI

Pmedia = Pdiastolica + 1/3 Pdifferenziale

Pdifferenziale = Psistolica – Pdiastolica

Quindi:
•Sistolica media = 120mmHg
•Diastolica media = 80mmHg
Pressione media
=
80+(40*0,33) = **93,2mmHg**

CUORE DESTRO:
•SISTOLE = INCREMENTO DELLA PRESSIONE VENTRICOLARE FINO A 120mmHg
•DIASTOLE = DECREMENTO DELLA PRESSIONE VENTRICOLARE FINO A 0mmHg.

CIRCOLO ARTERIOSO SISTEMICO:
•LA PRESSIONE SISTOLICA È 120mmHg.
•LA PRESSIONE DIASTOLICA È 80mmHg → NON CALA PER LA RISPOSTA ELASTICA DELLE ARTERIE.
Dando una pressione media di 93,2mmHg.

CIRCOLO POLMONARE:
•LA PRESSIONE SISTOLICA È 25mmHg.
•LA PRESSIONE DIASTOLICA È 8mmHg.
Dando una pressione media di 14mmHg.
La pressione è molto più bassa perchè inferiore è la resistenza del circolo stesso.

CIRCOLO CAPILLARE:
LE PRESSIONI IN QUESTA SEDE SONO BASSE E NON CI SONO INFLUENZE IN SISTOLE O DIASTOLE grazie al TONO ARTERIOLARE SIMPATICO CHE MANTIENE STABILE E COSTANTE IL FLUSSO AL LETTO CAPILLARE.

VARIAZIONI DELLA PRESSIONE DIFFERENZIALE SI ESTRINSECANO IN ALTERAZIONE DEL LETTO CAPILLARE:
In caso di incremento della differenZiale si assiste ad una perdita dell' Effetto del tono arteriolare simpatico Che si traduce in una intermittenza Del flusso al letto capillare.
(visibile soprattutto su ungueale e oculare).

LEGGI REOLOGICHE

P = Q°*R
PRESSIONE = FLUSSO * RESISTENZA

$$F = (P1 - P2)\,\frac{\pi \cdot r^4}{8 \cdot L \cdot eta}$$

LEGGE DI POISEUILLE
Possiamo elaborare l'equazione ricordando che:

$$R = \frac{(P1 - P2)}{F}$$

E che quindi:

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

Capiamo quindi come:
•La resistenza sia strettamente associata alla viscosità del liquido.
•La resistenza di inversamente proporzionale al raggio alla quarta.
AD UN AUMENTO ANCHE MINIMO DEL CALIBRO DEL VASO CONSEGUE UNA SIGNIFICATIVA DIMINUZIONE DELLA RESISTENZA.

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

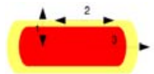
Non possiamo modificare la Lunghezza del vaso, si tratta Di un parametro fisso in una Data situazione

IL DIAMETRO DEL VASO
È una grandezza variabile in Relazione allo stato di attività Del sistema contrattile di Natura ORTOSIMPATICA

LA VISCOSITÀ DEL SANGUE
È un fattore estremamente Variabile e correlato come noto Alla VELOCITÀ e al MOTO ASSIALE DEI GLOBULI ROSSI.

SOFFI CARDIACI:
Incremento della viscosità
È quindi rottura del moto Laminare
PRODUZIONE DI SOFFI

FATTORI DI STRESS CHE AGISCONO SU UN VASO SANGUIFERO



1 → TENSIONE
2 → STRESS LONGITUDINALE
3 → STRESS DI SCORRIMENTO (shear).

L'ENDOTELIO
SI OCCUPA DI MANTENERE IL SANGUE FLUIDO E DI PROTEGGERE IL VASO DALLO SHEAR STRESS LEGATO ALLO SCORRIMENTO.

FUNZIONI DELL'ENDOTELIO:
•REGOLAZIONE DELLA PERMEABILITÀ DEL VASO SANGUIFERO → FENESTRATURE + TRANSCITOSI.
•PROTEZIONE DEL VASO DALLO SHEAR STRESS → struttura adatta:
- Elevata superficie di rapporto con il sangue = meno pressione.
- Tight e gap junction che rendono il tessuto compatto.

•REGOLAZIONE DELLA ATTIVITÀ CONTRATTILE DELLE ARTERIOLE → attività SHEAR STRESS SENSIBILE.

SHEAR STRESS

ATTIVAZIONE DEL GENE ET1 → PROENDOTELINA → ENDOTELINA BIG →

ECE Endotelial Converting enzyme

ENDOTELINA ET1

Le endoteline sono in realtà tre anche se la endotelina principale resta la ET1, queste si associano ai due recettori diversamente:
ET1, ET2, ET3
ETA = Gs e Gq
ETB = Gi e Gq

STRESS LIMITATO = QUANTITÀ LIMITATE

STRESS SIGNIFICATIVO = QUANTITÀ DISCRETE

UNA SOLA ENDOTELINA
=
FATTORE SICUREZZA
Eccessivo stress necessita Di contrazione per evitare ANEURISMA

ATTIVAZIONE RECETTORE ETB SULLE CELLULE ENDOTELIALI → PRODUZIONE DI OSSIDO NITRICO → ATTIVAZIONE DELLA PATHWAY Guanilato ciclasi → Cgmp CHELAZIONE DEL CALCIO → RILASSAMENTO MUSCOLARE

ATTIVAZIONE RECETTORE ETA SULLE CELLULE MUSCOLARI LISCE

ATTIVAZIONE DELLA FOSFOLIPASI C e produzione Di:
•DAG.
•IP3

ATTIVAZIONE DELLA FOSFOLIPASI D e produzione Di:
•DAG

Quindi:
DAG ATTIVA LA PROTEIN CHINASI C
IP3 MOBILITA IL CALCIO intra ed extra cellulare.
→ CONTRAZIONE MUSCOLARE

MONOSSIDO DI CARBONIO

QUESTO COMPOSTO:
Nell'aria è presente in quantità minime e ha una Affinità elevatissima per la EMOGLOBINA.
Nel sangue deriva dalla catabolizzazione dell'EME E ha numerosi utilizzi pratici:
•Attiva la catena delle MAP chinasi.
•Essenziale per i canali CALCIO e POTASSIO.
•Vasodilatazione associato ad endotelio.

ALTRO COMPOSTO AD AZIONE VASODILATATORIA SECRETO DALL'ENDOTELIO, AGISCE IN SENSO VASOMOTORE IN MODI DIVERSI:
•SECRETO E PRESENTE SOLO ha effetto VASODILATATORIO.
•SE ACCOPPIATO AD OSSIDO NITRICO ha effetto COMPETITIVO e quindi VASOCOSTRITTIVO.
•NEL SNC agisce associato al NUCLEO DEL TRATTO SOLITARIO e ai recettori AORTICI E CAROTICI.

A LIVELLO DI VASODILATAZIONE AGISCE IN QUESTO MODO:
•Attivazione della GUANILATO CICLASI.
•Produzione di cGMP.
•Sequestro del calcio intracellulare.
VASODILATAZIONE

AZIONE ANTICOAGULANTE DELL' ENDOTELIO

AGISCE COME ANTICOAGULANTE:
Produce infatti:
•PROSTACICLINA → prostaglandina.
•EPARINA → composto anticuagulante.
•ANTITROMBINA → anticoagulante proteico prodotto anche dal fegato.

AZIONE METABOLICA DELL' ENDOTELIO

SOPRATTUTTO A LIVELLO POLMONARE:
In due sensi:
Il circolo polmonare è l'unico circolo in serie con la grande circolazione presente nel nostro Corpo, TUTTO IL SANGUE PASSA ATTRAVERSO DI ESSO, sono quindi presenti SULL'ENDOTELIO DEI VASI POLMONARI NUMEROSI ENZIMI ATTIVATORI RISPETTO A FATTORI VASOATTIVI come Per esempio LA ACE.
JUXTAPULMONARY CAPILLARY RECEPTORS: recettori endoteliali che si attivano in situazione di PRE EDEMA all'aumento del flusso al di fuori dei vasi capillari polmonari, e:
•TRAMITE FIBRE NERVOSE SI PORTANO AI NERVI DI SION E HERING.
•STIMOLANO TRAMITE VAGO E GLOSSOFARINGEO LA SECREZIONE DI ANP E BNP.

POLMONARE / ARTERIOSO

Il cuore si sviluppa a livello embriologico uguale ma con l'inizio della vita extrauterina si modifica considerevolmente:

•VENTRICOLO SINISTRO deve vincere una piccola resistenza, quindi è meno trofico.
•I CAPILLARI POLMONARI presentano pressioni basse = 8mmHg devono effettuare infatti solo scambi gassosi.

•VENTRICOLO DESTRO deve pompare sangue alla grande circolazione dove la pressione è elevata quindi è molto più trofico.
•I CAPILLARI SISTEMICI devono effettuare scambi di natura LIQUIDA non solo gassosa, di conseguenza devono vincere i 28mmHg di pressione oncotica con 32mmHg di pressione idraulica.

LEGGE DI EQUIVALENZA DELL'EFFLUSSO VENTRICOLARE:
In ogni caso in un cuore sano il sangue pompato dal cuore Destro deve essere quantitativamente identico al sangue Pompato dal cuore sinistro.
Nel momento in cui per esempio il cuore sinistro espella una quantità di sangue lievemente minore di sangue rispetto a quello di sinistra, per esempio un cc per battito, VIENE A FORMARSI UN FENOMENO DI STASI DI SCARICO e si ACCUMULA SANGUE A LV POLMONARE (1cc*70bpm = 70cc/min → molto pericoloso)

IL SANGUE:
Nel nostro corpo abbiamo circa 5 litri di sangue

70% NEL SISTEMA VENOSO.
10% NEL SISTEMA ARTERIOSO.
5% NEL SISTEMA CAPILLARE
15% NEL SISTEMA CUORE-POLMONI
ALTRI SERBATOI: Milza Fegato Emocateretici soprattutto

45% CORPUSCOLATE

GLOBULI ROSSI
•5 milioni per mm cubo.
•Si occupano del trasporto di ossigeno.
•Contribuiscono al trasporto di anidride carbonica

PIASTRINE
•250-500 mila circa per mm cubo.
•Derivano dai MEGACARIOCITI.
•Piastrinopeina porta a disturbi della coagulazione.

GLOBULI BIANCHI
DA 5 A 10 mila PER mm cubo.
Si occupano di:
•Difesa generica dalle infezioni.
•Difesa specifica (anticorpi) dalle infezioni.
Si classificano in:
•GRANULOCITI = neutrofili (50-70%) + eosinofili (2-3%) + basofili (,1-1%).
•AGGRANULATI = monociti (3-8%) + linfociti (20-30%).

55% PLASMA
Composto principalmente da:
ACQUA
SALI
PROTEINE DEL PLASMA:
•Albumine.
•Globuline.
•Proteine della coagulazione.
•Immunoglobuline.
Prodotte principalmente dal fegato, il rapporto albumine/globuline deve essere intorno a 2.

EMATOCRITO E VISCOSITÀ:
L'ematocrito è direttamente associato alla viscosità Del sangue che come sappiamo è associata direttaMente alla RESISTENZA offerta allo scorrimento.
•CAPACITÀ VISCOELASTICHE DEI GL.ROSSI.
•DEFORMAZIONE REOLOGICA.
•MOTO ASSIALE DELLE PARTICELLE.
Rendono possibile distinguere tra:
VISCOSITÀ DEL SANGUE FUORI DAI VASI 4-5 VOLTE L'ACQUA.
VISCOSITÀ DEL SANGUE NEI VASI O ASSOLUTA 1,5 VOLTE L'ACQUA.

FENOMENI CIANOTICI:
Si tratta di fenomeni per cui il sangue diviene di Colore PORPORA BLUASTRO in risposta ad Un fenomeno di desaturazione tale per cui:
•1/3 della emoglobina sia associato a CO2.
•2/3 della emoglobina sia associata a O2.
LE CAUSE SI POSSONO RITROVARE:
•A livello polmonare.
•A livello cardiaco.

DEFORMAZIONE REOLOGICA E SCORRIMENTO DEL SANGUE:
Con il suo scorrimento nel fluido sangue la molecole del GLOBULO ROSSO Viene a GENERARE DUE FENOMENI:
•ANTERIORMENTE la molecola fende il FLUIDO.
•POSTERIORMENTE la molecola GENERA UN CIRCOLO DI SPINTA.
Possiamo dire che IL GLOBULO ROSSO STESSO muovendosi INCREMENTA LA SPINTA IN AVANTI CHE SUBISCE.
Questo fenomeno si osserva a velocità discrete e in caso di calo della velocità Viene meno.
TALE FATTORE È IMPORTANTE ANCHE NEL MANTENIMENTO DEL FLUSSO ASSIALE DEL GLOBULO ROSSO

FORMAZIONE DEL TROMBO
IL COAGULO OCCLUDE LA FERITA APERTA
IL COAGULO SI RETRAE

Questo avviene per la secrezione di granuli:
•SEROTONINA → retrazione del coagulo.
•ADENOSINA → dilata il vaso.
•FATTORI DI CRESCITA → tappano la ferita.

ICTUS:
VASCULOPATIA CEREBRALE può essere:
•TROMBOTICA → occlusione di un vaso asintomatica fino al 50% del diametro.
•EMBOLICA → occlusione da corpo non autoctono:
- SOLIDO = parte di trombo.
- GASSOSO = occlusione gassosa.

•EMORRAGICA → emorragia cerebrale devastante per la struttura spugnosa del tessuto che si impregna e muore.

AREE A RISCHIO
Si tratta di aree a rischio di danneggiamento vascolare per Incremento della turbolenza.

Aree in cui Diminuisce la VISCOSITÀ
DOVE IL SANGUE SUBISCE FENOMENI DI SKIMMING:
Diramazioni in particolare a 90° o ad angolazione elevata Tali per cui incrementa la percentuale di plasma.
Arterie PONTINE
Arterie LENTICOLO STRIATE

Aree in cui Incrementa il DIAMETRO
DIRAMAZIONI A 60° DOVE IL DIAMETRO INCREMENTA REPENTINAMENTE:
Si ha un calo improvviso della resistenza offerta allo scorrere.
Arteria CORONARIA SINISTRA

LA VISCOSITÀ DEL SANGUE

LA VISCOSITÀ DI UN LIQUIDO SI ESPRIME IN RELAZIONE ALLA DIFFICOLTÀ DELLE LAMINE CHE LO COMPONGONO A SCORRERE UNA SULL'ALTRA.

SHEAR STRESS
Stress di taglio che un liquido Esercita sull'endotelio.
FORZA SU SUPERFICIE

$$\text{Viscosità} = \frac{\text{Shear stress}}{\text{Shear rate}}$$

SHEAR RATE
La velocità alla quale lo STRESS Viene applicato:
SULLA PARETE.
SULLA LAMINA VICINA

EFFETTO FAHREUS LINDQVIST:
Spostandosi verso la periferia la VISCOSITÀ DEL SANGUE DOVREBBE AUMENTARE per:
•Decremento del calibro del vaso → calo plasma.
•Decremento della velocità di scorrimento → calo moto assiale.
In realtà questo fenomeno NON SI VERIFICA, in particolare:
IN UN VASO DI PICCOLE DIMENSIONI DIMINUISCE LA PERCENTUALE DELLA COMPONENTE CORPUSCOLATA E INCREMENTA LA PERCENTUALE DI QUELLA PLASMATICA che quantitativamente rimane costante 2-4micormetri di spessore periferico, DI MODO DA DECREMENTARE LA VISCOSITÀ.

SANGUE COME CORPO DI BINGHAM:
•IPOSSIA PERIFERICA FISIOLOGICA data dallo scarico di globuli rossi.
•SATURAZIONE DEL TAMPONE EMOGLOBINA che perde negatività.
•PERDITA DELLA FUNZIONE REPULSIVA DELLE CARICHE NEGATIVE.
I globuli rossi quindi in una situazione del genere si accollano tra loro:
•PER IL CALO DELLA VELOCITÀ TIPICO DEL LETTO CAPILLARE.
•PER LA PERDITA DELLE CARICHE NEGATIVE.
SI FORMANO QUINDI I ROULEAX
Per rompere questi aggregati di globuli bisogna:
•VINCERE UNA FORZA VISCOSA data dall'incremento della viscosità del plasma.
•VINCERE UNA FORZA ELASTICA data dalla resistenza DEFORMANTE che il rouleax esercita sul flusso.

SANGUE COME LIQUIDO NEWTONIANO:
IL SANGUE È UN LIQUIDO TIXOTROPO o NON NEWTONIANO viene considerato come LIQUIDO NEWTONIANO UNICAMENTE NEL MOMENTO IN CUI LA SUA VELOCITÀ NELLA AORTA RAGGIUNGA IL METRO AL SECONDO (raddoppiando quindi), in questa situazione la velocità è tale da eliminare fattori di associazione tra VELOCITÀ e VISCOSITÀ.

Fattori che possono alterare lo scorrimento Newtoniano del sangue:
•ANEMIA FALCIFORME → alterazione della forma del globulo.
•ACIDOSI DA CALO DI VCE → rigidità del globulo.
•INCREMENTO DELL'EMATOCRITO → rallentamento e rouleax

LA VES E la Legge di stockes

VES = velocità di eritrosedimentazione

$$vt = 2/9\, a^2\, \frac{(\rho 1 - \rho 2)\, g}{\eta}$$

La sedimentazione dei globuli rossi è regolata dalla legge di stockes, la velocità terminale di discesa è quindi legata a:
•Densità dell'oggetto e del mezzo.
•Inversamente proporzionale alla VISCOSTÀ DEL LIQUIDO.
•Correlata in modo molto stretto al raggio della molecola al quadrato.
In caso di formazione di ROULEAX quindi incrementando il raggio incrementa la velocità di sedimentazione del rouleaux rispetto al singolo globulo rosso.

FATTORI DELLA COAGULAZIONE DERIVANTI DA PROSTAGLANDINE

PROSTACICLINA
AZIONE ANTIAGGRAGNTE SULLE PIASTRINE. PRODOTTA DALL' ENDOTELIO

TROMBOSSANO
PRODOTTO DALLE PIASTRINE AGISCE SU DI ESSE STIMOLANDO LA AGGREGAZIONE

LA COAGULAZIONE prevede la attivazione di tre categorie di fattori essenziali:
FATTORI INTRINSECI PIASTRINICI.
FATTORI ESTRINSECI PLASMATICI dati dal contratto con l'endotelio.
FATTORI ESTRINSECI TISSUTALI dati dalle cellule danneggiate.
TUTTI QUESTI FATTORI CONVERGONO NELLA PRODUZIONE DI TROMBOPLASTINE CHE LIBERATE NEL PLASMA ATTIVANO IL SISTEMA DELLA COAGULAZIONE DEL SANGUE:

PROCONVERTINA → PCE → PROTROMBINA/TROMBINA → FIBRINOGENO/FIBRINA

PROTROMBIN CONVERTING ENZYME agisce in associazione A calcio e vit.K

SI FORMA QUINDI LA RETE DI FIBRINA CHE FORMA IL COAGULO.

LA SECREZIONE DI SEROTONINA DA PARTE DELLE PIASTRINE ANDRÀ QUINDI AD ATTACCARE IL COAGULO.

QUADRI PATOLOGICI DI INTERESSE

TAMPONAMENTO CARDIACO

MICROFESSURAZIONE VENTRICOLARE:
•SI APRE UNA FERITA CON FUORIUSCITA DI SANGUE.
•SI ACCUMULA SANGUE TRA PERICARDIO E MIOCARDIO.
•INCREMENTA LA PRESSIONE SUL CUORE.
Se aumenta eccessivamente l'individuo può morire per mancata dilatazione ventricolare.
Si verifica tipicamente per:
•Lesione delle coste dell'aia cardiaca.
•Ferite da coltello o aghi.
•In maniera fulminante in seguito ad INFARTO.

INFARTO DEL MIOCARDIO

OCCLUSIONE DI UN VASO CORONARICO con CONSEGUENTE INFARTO A VALLE:
LA PARETE INFARTUATA SI DANNEGGIA E PERDE LE SUE CAPACITÀ CONTRATTILI MUSCOLARI in particolare ricordiamo che al ritorno sistolico in seguito alla espansione diastolica contribuiscono:
•COMPONENTI MUSCOLARI che si contraggono.
•COMPONENTI ELASTICHE estese durante la diastole.
Alterazione delle percentuali delle componenti sono ovviamente deleterie per la risposta, per questo assume importanza la LEFT VENTRICLE END DIASTOLIC PRESSURE.
Possiamo distinguere tre fasi nel POST INFARTO:

FASE 1
LA PARETE INFARTUATA SI ESPANDE IN MODO ELASTICO:
•Risponde in modo insufficiente.
•Il cuore si dilata.
ENTRA IN UNA FASE DI SVANTAGGIO MECCANICO

FASE 2
LA PARETE INFARTUATA VIENE RIPARATA:
•La componente muscolare viene rimpiazzata da connettivo.
•Il connettivo è resistente e SOTTILE.
Per la legge di laplace una PARETE SOTTILE ESERCITA UNA MAGGIORE TENSIONE (fattore 2h al denominatore)
CREANDO UN VANTAGGIO MECCANICO

FASE 3
ULTERIORE DILATAZIONE POST RIPARAZIONE:
Se avviene una ulteriore dilatazione, come succede Spesso, il cuore perde il vantaggio meccanico Acquisito dall'assottigliamento della parete.

VARIAZIONI DEL TRATTO PQ:
Variazioni del tratto PQ sono indice di problemi di trasmissione ATRIOVENTRICOLARE dello stimolo contrattile.
•PR RIDOTTO → troppo veloce.
•PR PROLUNGATO → troppo lento e si parla di BLOCCO.
Si distinguono tre tipi di BLOCCO:
•I → rallentamento.
•II → passa 1 impulso ogni 2.
•III → passa 1 impulso ogni 3.

L'ELETTRO CARDIOGRAMMA

REGISTRAZIONE TRAMITE ELETTRODI SUPERFICIALI DELLA ATTIVITÀ CARDIACA, la qualità della registrazione varia in base a:
•MOMENTO DELLA FORZA APPLICATA → quantità di carica che il tessuto presenta = SPESSORE DELLA PARETE.
•DISTANZA TRA CARICA ED ELETTRODO.
•ANGOLO DI AZIONE relativa in particolare al COSENO dell'angolo:
- 90° = 0.
- 0° = 1 = Max.

tale per cui un elettrodo percepisce come POSITIVA una corrente diretta verso di sé e NEGATIVA una corrente diretta lontano da sè.
Gli elettrodi posti sul corpo del paziente sono 9 in tutto:
•6 CENTRALI.
•3 PERIFERICI a livello delle due braccia e della gamba sinistra.
La registrazione viene effettuata su CARTA MILLIMETRATA da un OSCILLOMETRO:
•Velocità della carta → 25mm/s.
•1mm = 40 millisecondi.
SI REGISTRANO VARIAZIONI DEL POTENZIALE BIOELETTRICO CHE SI PROPAGANO A DISTANZA IN SEGUITO ALLA ECCITAZIONE DELLE CELLULA CARDIACHE.

COMPLESSO QRS:
Coincide con la fase di eccitamento ventricolare
Durante questa fase l'eccitamento è rapidissimo, l'impulso viaggia a 5m/s nel fascio di Hiss.
Questa fase è contraddistinta dalla tripartizione del VETTORE che si propaga:
•Prima al VENTRICOLO DESTRO → Q NEGATIVA.
•Poi al VENTRICOLO SINISTRO → R POSITIVA.
•Infine alla BASE DEL CUORE → S NEGATIVA.
Risultando in una registrazione tripartita.
ELETTRICAMENTE:
•DURATA variabile da 0,06 a 0,10s.
•ONDA Q in particolare:
- Durata massima = 0,4s.
- Massimo voltaggio = ¼ R.

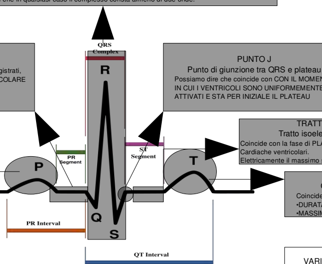
Ricordiamo infine che in qualsiasi caso il complesso consta almeno di due onde.

TRATTO PQ:
Tratto isoelettrico falso
In questa fase i potenziali sono molto profondi e non vengono registrati, CORRISPONDE AL TEMPO DI PROPAGAZIONE ATRIOVENTRICOLARE DELLO STIMOLO:
•Dura circa 160millisecondi, variabile da 0,12 a 0,20s
•Corrisponde a 4 millimetri di tracciato.

PUNTO J
Punto di giunzione tra QRS e plateau
Possiamo dire che coincide con CON IL MOMENTO IN CUI I VENTRICOLI SONO UNIFORMEMENTE ATTIVATI E STA PER INIZIALE IL PLATEAU

TRATTO ST
Tratto isoelettrico vero
Coincide con la fase di PLATEAU delle cellule Cardiache ventricolari.
Elettricamente il massimo sollevamento è di 0,1mV

ONDA P:
Onda di presistole coincide con l'eccitamento atriale
•DURATA = 0,05-0,10s.
•VOLTAGGIO MASSIMO = 0,25mV



ONDA T
Onda di ripolarizzazione
Coincide con la ripolarizzazione ventricolare
•DURATA di circa 0,10s.
•MASSIMO VOLTAGGIO di 2/3 dell'onda R

VARIAZIONI DEL TRATTO ST:
Nel caso in cui delle cellule della struttura VENTRICOLARE si comportino in modo ANOMALE a livello del PLATEAU, ASSISTIAMO A SLIVELLAMENTO DEL TRATTO ST distinguibile in:
•SOPRALIVELLAMENTO.
•SOTTOLIVELLAMENTO.

LA PRATICA ELETTROCARDIOGRAFICA:
Nella registrazione di un ECG possiamo dire che:
•Vengono messi gli elettrodi nella posizione corretta.
•Si pone il soggetto in posizione SDRAIATA → no contrazioni muscolari.
•Temperatura ideale → no contrazioni muscolari da freddo.
GLI ELETTRODI SONO 9:
Gli elettrodi vengono posti in posizioni idonee:
•3 ELETTRODI PERIFERICI:
- Polso destro.
- Polso sinistro.
- Gamba sinistra.

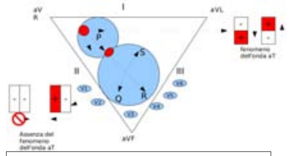
•6 ELETTRODI CENTRALI: posti in prossimità del cuore al di sotto di esso in posizioni diverse.
LE REGISTRAZIONI SONO 12 dette DERIVAZIONI:
•3 DERIVAZIONI DEGLI ARTI:
- I → braccio dx - / braccio sx +
- II → braccio dx - / gamba sx +
- III → braccio sx- / gamba sx +

gli elettrodi sono posti agli estremi del TRIANGOLO DI EINTHOVEN.
•3 DERIVAZIONI POTENZIATE DEGLI ARTI:
ottenute mettendo in rapporto un polo positivo con un polo negativo formato dagli altri due elettrodi periferici:
- aVR → polo positivo sul braccio dx.
- aVL → polo positivo sul braccio sx.
- aVF → polo positivo sulla gamba sx.

•6 DERIVAZIONI DELLE AREE PRECORDIALI poste in prossimità del cuore.

LA DEFINIZIONE DELLE ONDE DELL'ECG:
Le onde dell'ECG presentano una definizione relativa, non assoluta, cioè:
ONDA Q = prima onda negativa del complesso ventricolare rapido seguita da un'onda positiva.
ONDA R = prima onda positiva del complesso ventricolare rapido.
ONDA S = onda negativa del complesso ventricolare rapido preceduta da un'onda positiva.

ONDE ANOMALE:
Onde diverse da quelle descritte in precedenza si possono riscontrare in casi patologici in un ECG, in particolare ricordiamo:
•IN CASO DI PARETE INFARTUATA è assente in una data zona attività elettrica, l'elettrodo registra quindi la attività elettrica della parete opposta a quella immediatamente prossima al punto di registrazione.
•COMPLESSI QS si tratta di complessi di due onde negative prive di onda positiva, sono segno di ISCHEMIA.
•ONDA Ta SOSTITUTIVA DELL'ONDA QRS: si tratta di un fenomeno che si verifica nel momento in cui VI SIA UN BLOCCO TOTALE DELLA TRASMISSIONE ATRIOVENTRICOLARE e venga visualizzata UN'ONDA SEMPRE PRESENTE MA NORMALMENTE NASCOSTA, si tratta dell'onda di ripolarizzazione atriale che genera un fenomeno di ritorno elettrico che genera a sua volta una corrente elettrica che dalla parte terminale dell'atrio si porta al suo apice.
•IPERTROFIA CARDIACA: con l'incremento del volume della parete incrementa anche il MOMENTO ELETTRICO DELLA STESSA.
•SINDROME DI WOLF PARKINSON WHIGHT: presenta di un fascio a conduzione accelerata detto di KENT che bypassa il nodo ATRIOVENTRICOLARE e annullando il TRATTO PQ.



L'ONDA AT:
Il fenomeno dell'onda AT si verifica unicamente a livello ATRIALE non ventricolare, questo è dovuto al fatto che:
NELL'ATRIO:
•SI DEPOLARIZZA LA PARTE SUPERIORE.
•LO STIMOLO SI PROPAGA ALLA PARTE INFERIORE CHE SI DEPOLARIZZA.
•NEL FRATTEMPO LA PARTE SUPERIORE SI È RIPOLARIZZATA.
SI GENERA QUINDI UNA CORRENTE RETROGRADA.
NEL VENTRICOLO:
•SI DEPOLARIZZA LA SUPERFICIE ENDOCARDICA.
•LO STIMOLO SI PROPAGA VERSO L'ESTERNO.
•LA PRESSIONE ESERCITATA DAL SANGUE SULLA PARETE RITARDA LA RIPOLARIZZAZIONE DELLA PARETE ENDOCARDICA.
NON SI GENERA UNA CORRENTE RETROGRADA.

IL TRIANGOLO E LA LEGGE DI HEINTOVEN

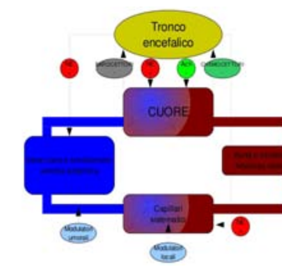
GLI ELETTRODI PERIFERICI sono AGLI APICI DI UN TRIANGOLO IDEALE ALL'INTERNO DEL QUALE SI COLLOCA IDEALMENTE IL CUORE, tale triangolo viene detto di Heintoven. Stabiliamo inoltre per le TRE DERIVAZIONI PERIFERICHE LA LEGGE DI HEINTOVEN:

$$D2 = D1 + D3$$

TALE DIFFERENZA è LEGATA ALLA DIVERSA POSIZIONE DEGLI ELETTRODI OVVIAMENTE infatti la DERIVAZIONE D2 SI COLLOCA:
•In prossimità della parete ventricolare sinistra che presenta il MOMENTO MAGGIORE IN ASSOLUTO.
•In asse con il vettore ventricolare sinistro e quindi CON COSENO MASSIMAMENTE FAVOREVOLE.

IN CASO DI GRAVIDANZA BISOGNA TENERE IN CONSIDERAZIONE LO SPOSTAMENTO DEL CUORE

LA LETTURA DELLE DIVERSE DERIVAZIONI DEVE QUINDI ESSERE ESEGUITA TENENDO IN CONSIDERAZIONE:
•Posizione dell'elettrodo.
•Variazioni di posizione del cuore rispetto alla canonica.
In ogni caso ricordiamo che nella produzione del referto Le derivazioni vengono unificate in gruppi di QUATTRO di mo-Do da generare una serie di tre tracciati.



ADATTARE LA FREQUENZA CARDIACA ALLE NECESSITÀ DEL MOMENTO:
L'azione del sistema nervoso si estrinseca tramite i due effettori fondamentali:
•ORTOSIMPATICO che agisce sui recettori:
- Alfa1 → VASOCOSTRITTORE.
- Beta2 → VASODILATATORE.

•PARASIMPATICO che agisce sul cuore tramite il recettore M2 → FA USCIRE POTASSIO DALLA CELLULA E QUINDI IPERPOLARIZZA LA CELLULA = inibisce.
Sulla attività di questi centri possono influire:
•ipotalamo.
•Sistema limbico.
•Area motrice primaria.

SISTEMI RECETTORIALI PERIFERICI:
•CHEMOCETTORI PERIFERICI percependo il livello di pO2 e del pH del sangue possono agire a livello dei centri VASOMOTORI per correggere problemi legati a tali parametri.
•BAROCETTORI PERIFERICI sono essenziali per la percezione della pressione arteriosa e la sua regolazione, tramite i nervi vago e glossofaringeo si portano al SNC e in particolare al NUCLEO DEL TRATTO SOLITARIO.

IL CUORE
QUATTRO CAVITÀ DUE ATRI E DUE VENTRICOLI

VENTRICOLO DESTRO
•1cm di spessore
•Forma a U.

VENTRICOLO SINISTRO
•1,5cm di spessore.
•Forma a V.

DIFFERENZE FISIOLOGICHE legate:
•Per lo spessore ad una ipertrofia fisiologica dovuta alla diversa pressione da vincere.
•Per la forma dalla LEGGE DI LAPLACE:

$$P = \frac{T\,2h}{r}$$

infatti al diminuire del RAGGIO, al denominatore INCREMENTA LA PRESSIONE CHE IL VENTRICOLO SINISTRO RIESCE AD ESERCITARE SUL SANGUE.

IL PERICARDIO
Struttura fibrosa che avvolge il cuore e lo protegge
•Riveste il cuore.
•Protegge il cuore da insulti esterni.
•Media il rapporto con le strutture vicine.
•Presenta 30ml di liquido LUBRIFICANTE che consentono il movimento del cuore rispetto agli altri visceri toracici.

FATTORI DI VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ CARDIACA

1 RIEMPIMENTO VENTRICOLARE
Fattore essenziale relativo alla capacità di rilassamento ventricolare.
Richiede energia per il distacco dei ponti ACTOMIOSINICI.

2 LA COMPLIANCE
Fattore essenziale a garantire la risposta all'incremento sistolico di pressione.
Numerose variabili:
•Spessore della parete che per la legge di starling è inversamente proporzionale alla tensione esercitata.
•Ipossia cardiaca cui conseguono RIGIDITÀ MUSCOLARE data dalla acidosi e dal calo energetico.
•Composizione strutturale 100 → 10 → 1 è il rapporto di elasticità per muscolo, tessuto connettivo elastico e connettivo fibroso.
•Pressione esercitata sul cuore (vedi tamponamento cardiaco).

3 RIEMPIMENTO DEL CUORE
Si tratta di un fattore utile a valutare la qualità della GITTATA CARDIACA che Deve essere identica al ritorno venoso.

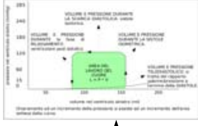
4 FREQUENZA CARDIACA
Variazioni di frequenza cardiaca possono interessare UNICAMENTE LA DIASTOLE NON LA SISTOLE

A 140bpm NON ESISTE FASE DI RIEMPIMENTO LENTO VENTRICOLARE

5 GITTATA CARDIACA
Prodotto della GITTATA VENTRICOLARE per la FREQUENZA CARDIACA
Utile alla valutazione della funzionalità cardiaca complessiva.

INDICE CARDIACO
INDICE DI VALUTAZIONE DELLA ATTIVITÀ CARDIACA
=
GITTATA CARDIACA * SUPERFICIE CORPOREA
Normalmente è 2,8, in casi estremi arriva a 12,5-15.

IL LAVORO DEL CUORE



LAVORO ESTERNO
PRESSIONE * VOLUME ESPULSO

Possiamo dire a questo proposito che:
•Il lavoro del cuore SI PUÒ VALUTARE COME UN'AREA DEL GRAFICO PRESSIONE-VOLUME.
•Il lavoro del ventricolo sinistro, essendo la pressione 5 volte maggiore, è di 5 volte maggiore.
•Durante la prima contrazione sotto sforzo INCREMENTA PER IL PRELIEVO DEL RESIDUO POST SISTOLICO IL VOLUME ESPULSO, le contrazione successive saranno a volume costante incrementato.

LAVORO INTERNO
AFTERLOAD

SI TRATTA DEL LAVORO NECESSARIO A VINCERE LA IMPEDENZA AORTICA, in particolare ricordiamo che in questa fase:
•Il cuore consuma 3 volte quanto consuma durante una contrazione isotonica.
•Un aumento di pressione sistemica si traduce in un incremento della presssione diastolica e quindi in un incremento dell'AFTERLOAD.

FATTORI DETERMINANTI LA RESA CARDIACA:
Sono molto numerosi e influiscono sulla effettiva resa del cuore rispetto al consumo in metaboliti e ossigeno che richiede per poter funzionare.

PROPRIETÀ STRUTTURALI DEL SISTEMA VASCOLARE:
•PROPRIE DEL VENTRICOLO relative a dimensioni e natura della parete nonché al volume che è capace di contenere.
•PROPRIETÀ DEL PERICARDIO che se alterate riducono la motilità del cuore all'interno del sacco stesso e quindi del torace.
•CARATTERISTICHE DELLE ARTERIE relative soprattutto a COMPLIANCE DELLA AORTA e MUSCOLO LISCIO DELLE ARTERIOLE.
•CARATTERISTICHE DELLE VENE.
•PROPRIETÀ DEL SANGUE relative soprattutto alla viscosità che sappiamo è associata alla composizione e alla pressione.
•POSIZIONE DEL CORPO orto e clino statica in relazione al VCE e al riempimento dei grandi serbatoi.
•PRESSIONE NEGATIVA INTRATORACICA che consente l'espansione del cuore.
•FREQUENZA CARDIACA in relazione alla capacità nutrizionale della diastole.

PROPRIETÀ FUNZIONALI DEL CUORE:
•PROPRIETÀ DEL MIOCARDIO → lunghezza delle FIBRE.
•SEQUENZA DI ATTIVAZIONE ATRIOVENTRICOLARE (sindrome di wolf parkinson wright).
•PROPRIETÀ DEL SISTEMA CORONARICO.
•PROPRIETÀ DEL SISTEMA DI PRELOAD-AFTERLOAD.
•PROPRIETÀ DELLE VALVOLE CARDIACHE.
•COMUNICAZIONE TRA LE CAMERE CARDIACHE → direzione della contrazione cardiaca.

PROPRIETÀ DEI CARDIOMIOCITI:
•CARATTERISTICHE DEI MIOFILAMENTI.
•CARATTERISTICHE DI ECCITAZIONE.
•ATTIVAZIONE DEI MIOFILAMENTI.
•LUNGHEZZA DEI SARCOMERI.
•METABOLISMO CELLULARE RELATIVO ALLA PRODUZIONE DI ATP.

IL CONTROLLO DELLA GITTATA CARDIACA

CONTROLLO ENCEFALICO

CONTROLLO UMORALE

AZIONE GENERALE DEL SISTEMA ENDOCRINO E PARACRINO:
•ORMONI SECRETI PER ESEMPIO DAL RENE MA ANCHE DALLA SURRENALE E DALL'ENCEFALO STESSO che anche agendo a livello DEL VCE influscono sulla funzionalità cardiaca.
•EFFETTORI PARACRINI AD AZIONE LOCALE come per esempio le prostaglandine e i fattori di natura endoteliale.

CONTROLLO RECETTORIALE

CONTROLLO LOCALE

CONTROLLO TISSUTALE LOCALE:
SI BASA SUL PRINCIPIO SECONDO CUI UN TESSUTO AUTOREGOLA L'AFFLUSSO DI SANGUE IN BASE ALLE PROPRIE NECESSITÀ ESPRESSE IN TERMINI DI CATABOLITI PRODOTTI i cataboliti sono infatti vasodilatatori, ovviamente se incrementa o diminuisce la richiesta di sangue e quindi il ritorno venoso MUTA ANCHE IL LIVELLO DI CONTRAZIONE CARDIACO.

IL MIOCARDIO

SPECIFICO
Nodale e di conduzione

Cellule del nodo SENOATRIALE

POSSIEDE LE P CELLS:
Cellule muscolari modificate caratterizzate da:
•Fibre di actina e miosina.
•Capacità AUTORITMICA.

Cellule del nodo ATRIOVENTRICOLARE

PRESENTA UNA STRUTTURA CELLULARE A RETE:
Nel passare dall'atrio al ventricolo lo stimolo, percorrendo tale rete, RALLENTA LA SUA CORSA di modo da garantire il ciclo contrattile.

POTENZIALE DELLE CELLULE AUTORITMICHE = -65mV

Il potenziale di queste cellule è estremamente variabile POSSIAMO DIRE CHE NON HANNO UN POTENZIALE DI RIPOSO.
INSTABILITÀ = AUTOECCITAMENTO
In questo caso.

FOCOLAI ECTOPICI DI FIBRILLAZIONE:
Se una cellula del miocardio comune, per malfun-Zionamento della pompa sodio potassio, Porta il suo potenziale di membrana a -65 ACQUISISCE CAPACITÀ AUTORITMICA
Quindi pericolo di:
•EXTRASISTOLI
•FIBRILLAZIONI VENTRICOLARI
•TACHICARDIE PAROSSISITICHE

NODO SENO ATRIALE
70/min
NODO ATRIO VENTRICOLARE
50/min
FASCIO DI HISS
30/min

LE CELLULE DI DIVERSE AREE PRESENTANO QUINDI DIVERSO POTENZIALE

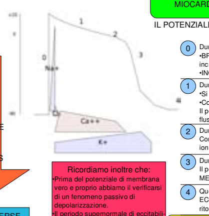
IL MIOCARDIO ISCHEMICO

ISCHEMIA
=
ACIDOSI

IL CALO DEL pH PROVOCA UN FENOMENO DI QUESTO TIPO:
•IL PROTONE ENTRA NELLA CELLULA.
•IL POTASSIO ESCE DALLA CELLULA PER BILANCIARE.
Tutto questo genera quindi:
•DEPOLARIZZAZIONE per l'ingresso di protoni.
•INIBIZIONE DELLA POMPA SODIO POTASSIO per la presenza di acidosi.
•Inoltre durante la RIPOLARIZZAZIONE si attiva un trasporto che ESPORTA POTASSIO la cui attività è INVERSAMENTE PROPORZIONALE ALLA PRESENZA DI ATP: in ischemia la concentrazione di ATP è bassa per la carenza di nutrienti.
LE RIPOLARIZZAZIONI DIVENGONO QUINDI PIÙ RAPIDE E SI INNESCA IL PERIODO SUPERNORMALE portando potenzialmente anche a GRAVI ARITMIE

COMUNE
Di lavoro

SI TRATTA DI UN MUSCOLO PARTICOLARE:
•Strutturalmente striato.
•Funzionalmente liscio.
Possiamo dire che presenta diverse strutture peculiari:
•Dischi o strie intercalari → aree di intercomunicazione e interadesione cellulare dove avviene l'accoppiamento ELETTRICO.
•Setto fibroso del cuore al quale le strutture muscolari si associano.



Ricordiamo inoltre che:
•Prima del potenziale di membrana vero e proprio abbiamo il verificarsi di un fenomeno passivo di depolarizzazione.
•Il periodo supernormale di eccitabili-tà non sempre presente è associato alla ripolarizzazione.

IL POTENZIALE DELLE CELLULE DEL MIOCARDIO CONTRATTILE

IL POTENZIALE SI SVILUPPA IN 4 FASI DISTINTE:

0 Durante questa fase:
•BRUSCO INGRESSO DI SODIO con conseguente incremento del potenziale fino a +20mV.
•INGRESSO DI CLORO che abbassa il potenziale a 0mV.

1 Durante questa fase:
•Si aprono i canali calcio.
•Cominciano ad aprirsi i canali potassio.
Il potenziale si STABILIZZA intorno allo 0 per questo duplice flusso di ioni.

2 Durante questa fase:
Comincia a prevalere l'azione ripolarizzante della uscita degli ioni potassio dalla cellula.

3 Durante questa fase:
Il potassio esce e RIPRISTINA IL POTENZIALE DI MEMBRANA AI LIVELLI INIZIALI.

4 Questa fase viene detta PERIODO SUPERNORMALE DI ECCITAMENTO e prevede una superpolarizzazione prima del ritorno alla normalità.

IL PLATEAU

LE CELLULE DEL MIOCARDIO CONTRATTILE PRESENTANO UN POTENZIALE ELETTRICO CARATTERIZZATO DA UN PLATEAU
Il plateau è essenziale per il controllo della eccitabilità cardiaca E in particolare per evitare RITORNI DEL POTENZIALE DI MEMBRANA pericolosamente aritmici.

ARRIVA LO STIMOLO CONTRATTILE

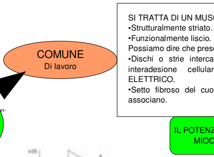
Si aprono i canali sodio → la membrana si depolarizza → si depolarizzano i tubuli T → si libera il calcio nella cellula

20 millesimi Di SECONDO
IL TEMPO NECESSARIO A TRASFORMARE UNA DELTA DI POTENZIALE IN UNA DELTA DI CONCENTRAZIONE

I SARCOMERI SI CONTRAGGONO E LA FIBRA SI ACCORCIA

UN SARCOMERO
=
2,2 micron
Ogni sarcomero si accorcia di 1 micron.

IPERTENSIONE = incremento consumo
In sistole ISOMETRICA.
DILATAZIONE = incremento consumo
Per creazione di ponti actina-miosina.
PRODUCONO CALORE TRAMITE EFFETTO FENN → il calore è un sottoprodotto della Dissociazione dell'ATP.



ACTINA: presenta il sito di legame per la miosina.
MIOSINA composta di due parti:
•Meromiosina leggera.
•Meromiosina pesante → ENZIMATICA.
Presenta il sito ATP asico e la capacità rotatoria necessaria alla CONTRAZIONE MUSCOLARE.
ATP → ruolo plastico, la sua energia è necessaria:
•Per l'associazione actina e miosina.
•Per la dissociazione del complesso a contrazione completata.
IL CALCIO presenta un ruolo fondamentale in quanto rende esposto il SITO DI ASSOCIAZIONE ACTINA-MIOSINA rimuovendo la troponina dalla sua sede.

DIGITALICI:
I farmaci digitalici bloccano in particolare l'uscita di sodio con la pompa sodio potassio ATPasi
E stimolano L'INVERSIONE DELL'ANTIPORTO
=
ENTRA 1 CALCIO, ESCONO 3 SODIO
INCREMENTANDO LA CONTRATTILITÀ

ESPULSIONE DEL CALCIO

VIENE ESPULSO TRAMITE ANTIPORTO SODIO-CALCIO

VIENE REIMMESSO NEL RETICOLO SARCOPLASMATICO

ANTIPORTO:
•Entrano 3 sodio.
•Esce 1 calcio.
È quindi NON ELETTRONEUTRO, importa una carica positiva.

IL RIGOR MORTIS:
Si verifica in quanto alla morte il corpo esurisce le sue scorte di ATP e finisce per NON RIUSCIRE A SEPARARE LE TESTE DELLA MIOSINA DALLA ACTINA, il muscolo quindi si BLOCCA.
IL CRAMPO:
Si verifica nel momento in cui la cellula muscolare sia povera di Ossigeno: si attiva un sistema di consuma ANAEROBICO per cui:
•Si produce ACIDO LATTICO.
•Si consuma molto GLUCOSIO.
Fino a creare una situazione di scompenso che porta alla forma-Zione del crampo.

IL METABOLISMO DEL MIOCARDIO

IN PERCENTUALI DI CONSUMO IL MIOCARDIO UTILIZZA:
•25% lattato.
•34% acidi grassi liberi → massima resa circa 95ATP.
•31% glucosio.
•7% amminoacidi.

DURANTE L'ATTIVITÀ FISICA IL CONSUMO DI LATTATO IN % ARRIVA A 60%
Il cuore si nutre anche di ciò che produce.
In caso di attività è il quarto (dopo Rene polmone e muscolo) grande Eliminatore di acido lattico.

ACCOPPIAMENTO ELETTROMECCANICO = CICLO MECCANICO DEL CUORE

CICLO CHE SI SVOLGE IN DUE MOMENTI DISTINTI RELATIVI ALLA CONTRAZIONE E DILATAZIONE DELLE STRUTTURE VENTRICOLARI, SI PARLA DI SISTOLE E DIASTOLE.

AFTERLOAD
IMPEDENZA o RESISTENZA AORTICA

SI TRATTA DELLA FORZA CHE LA SISTOLE ISOMETRICA DEVE VINCERE PER SPINGERE IL SANGUE NELLA AORTA, è molto pericolosa in quanto la contrazione isometrica consuma molto più di quella isotonica: 100mmHg di diastolica è il limite non patologico che il cuore supporta.

SISTOLE
Fase si svuotamento di Circa 0,3s

SISTOLE ISOMETRICA
VARIAZIONE DI PRESSIONE SENZA VARIAZIONE DI LUNGHEZZA DELLE FIBRE MUSCOLARI
FASE ESSENZIALE A VINCERE LA RESISTENZA OFFERTA DALLE STRUTTURE ARTERIOSE (AORTA) PER SPINGERE IL SANGUE FUORI DAL CUORE.

SISTOLE ISOTONICA
VARIAZIONE DI LUNGHEZZA DELLE FIBRE FUNZIONALE ALLE EIEZIONE DEL SANGUE
VINTA LA PRESSIONE AORTICA NELLA SISTOLE ISOMETRICA IL CUORE ESERCITA UNA PRESSIONE SUL SANGUE PER INVIARLO IN CIRCOLO.

Eiezione rapida
EIEZIONE RAPIDA LEGATA ALL'ULTERIORE INCREMENTO DELLA PRESSIONE DATO DALLA CONTRAZIONE VENTRICOLARE.

Eiezione lenta
TERMINE DELLA EIEZIONE VENTRICOLARE E CONTEMPORANEO RIEMPIMENTO ATRIALE

PROTODIASTOLE
CHIUSURA DELLE VALVOLE ARTERIOSE PER LA SPINTA DI RICIRCOLO DATA DALLA EIEZIONE DEL SANGUE STESSO.
IL FENOMENO È IL MEDESIMO CHE SPINGE I GLOBULI ROSSI NEL SANGUE.

PRELOAD
RITORNO VENOSO che Si riflette poi nella diastole ventricolare

È positivo fintanto che si mantiene nei limiti della legge di starling: se la dilatazione data dal ritorno venoso è eccessiva, si assiste a CHF.

DIASTOLE
Fase si riempimento di Circa 0,5s

DIASTOLE ISOMETRICA
FASE IN CUI LA VALVOLA ATRIOVENTRICOLARE E ANCORA CHIUSA
QUESTO AVVIENE IN QUANTO LA PRESSIONE VENTRICOLARE È ANCORA TROPPO ELEVATA PER ESSERE VINTA DALLA SISTOLE ATRIALE.

DIASTOLE ISOTONICA
VARIAZIONE DI LUNGHEZZA DELLE FIBRE FUNZIONALE ALLE EIEZIONE DEL SANGUE
VINTA LA PRESSIONE AORTICA NELLA SISTOLE ISOMETRICA IL CUORE ESERCITA UNA PRESSIONE SUL SANGUE PER INVIARLO IN CIRCOLO.

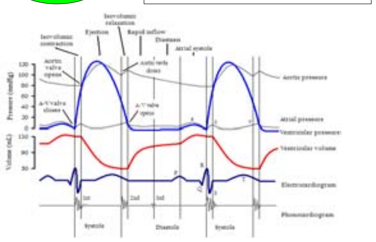
Riempimento rapido
APPENA LA PRESSIONE ATRIALE VINCE QUELLA VENTRICOLARE IL 50% DELLA GITTATA VIENE RIVERSATO NEL VENTRICOLO.

Seconda fase
DURANTE QUESTA FASE SOLO IL 20% DELLA GITTATA CARDIACA VIENE INVIATO AL VENTRICOLO PER IL CALO DI PRESSIONE.

Riempimento lento
COINCIDE CON LA SISTOLE ATRIALE, DURANTE QUESTA FASE SI RIVERSA NEL VENTRICOLO IL 30% DELLA GITTATA.

I SUONI CARDIACI:
Tono basso a bassa frequenza → chiusura atrioventricolari
INIZIO SISTOLE.
Tono secco a frequenza maggiore → chiusura semilunari
FINE SISTOLE.
Il periodo che intercorre tra questi due suoni è la sistole e viene detto PAUSA BREVE

Focolai di ascultazione:
•TRICUSPIDE → quarto intercostale di destra.
•MITRALE → sulla emiclaveare, quinto intercostale di sinistra.
•AORTICA → parasternale secondo intercostale di destra.
•POLMONARE → parasternale secondo intercostale di sinistra.



IN SITUAZIONI NORMALI VENGONO SECRETI 70cc DI SANGUE MA IL 50% DELLA CAPIENZA CARDIACA RESTA NEL CUORE
Che contiene complessivamente 140cc di sangue, si parla di RESIDUO POST SISTOLICO.
Tale residuo viene mobilitato durante l'attività fisica strenua.

IL POLSO VENOSO

IL POLSO VENOSO è una registrazione di onde retrograde rispetto alle onde contrattili del cuore, si registra tramite catetere, è composto da onde:
•A → onda reflua della contrazione atriale sulla vena cava.
•C → dovuto all'ampliamento delle valvole cardiache verso le strutture venose.
•X → "rinculo" si tratta dell'onda retrograda che spinge il cuore posteriormente dopo la contrazione.
•V → repentino calo della pressione sulla valvola data dal RIEMPIMENTO RAPIDO DEL VENTRICOLO.
•Y → riempimento lento genera una ulteriore onda detta Y, PRECEDE LA CONTRAZIONE ATRIALE.
Gli ultimi due toni sono percepibili unicamente con un ELETTROCARDIOGRAFO.

MISURAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA

NON INVASIVO

Misurazione tramite sfigmomanometro:
•Il bracciale gonfiandosi crea una pressione sulla arteria radiale andando a formare dei fenomeni di turbolenza.
•Con la chiusura totale della arteria tali suoni cessano.
•Rilasciando la valvola possiamo apprezzare:
IL PRIMO SUONO dato dal primo moto turbolento generato dall'afflusso di sangue alla arteria.
IL SECONDO SUONO dato dall'ultimo moto turbolento prima del ritorno alla normalità della struttura arteriosa.
SI PARLA DI SUONI DI KOROKOFF.

INVASIVO

Misurazione tramite catetere:
IL METODO INVASIVO prevede la inserzione di un catetere nella arteria RADIALE o nella arteria FEMORALE o nella arteria BRACHIALE, in questo modo viene ad essere valutata LA ENERGIA TOTALE DEL FLUSSO che è maggiore circa del 10% rispetto a quella misurata con il metodo non invasivo.

AUTOREGOLAZIONE E PRESSIONE CRITICA DI CHIUSURA

L'AUTOREGOLAZIONE DELLE STRUTTURE VASALI è ESSENZIALE PER IL CONTROLLO DELLA PERFUSIONE DI ORGANI QUALI LE RENI E L'ENCEFALO i cui flussi, per la sopravvivenza dell'individuo, devono essere COSTANTI:
•Se aumenta la pressione sul vaso il vaso risponde contraendosi e attivando fenomeni diuretici = FLUSSO COSTANTE.
•Se la pressione diminuisce il vaso risponde contrendosi e attivando sistemi e fenomeni ritentivi = PRESSIONE COSTANTE.
PRESSIONE CRITICA DI CHIUSURA:
Il calo del VCE porta ad attivazione del sistema RAAAS e del sistema SIMPATICO con conseguente incremento della VASOCOSTRIZIONE tale per cui:
•Il flusso è basso per la perdita di VCE.
•La pressione si mantiene accettabile per la contrazione del vaso sanguifero.
Ma se la contrazione diviene eccessiva si assiste alla occlusione del vaso che si verifica anche a valori pressori relativamente alti
LA PRESSIONE CRITICA DI CHIUSURA è la PRESSIONE MEDIA MINIMA ALLA QUALE IL VASO SANGUIFERO SI OCCLUDE.

AUTOREGOLAZIONE DELLA PRESSIONE

Sistema di controllo basato sulla attività del tessuto stesso e sulla produzione di cataboliti.

IPEREMIA REATTIVA

Fenomeno che si verifica in seguito ad occlusione momentanea del vaso sanguifero e provoca una consistente vasodilatazione:
•IL VASO SI CONTRAE PER ESEMPIO IN SEGUITO AD UNO STIMOLO DAL FREDDO.
•IL TESSUTO IN CARENZA DI OSSIGENO INNESCA GLICOLISI ANAEROBIA.
•VENGONO PRODOTTI NUMEROSI CATABOLITI CHE SI ACCUMULANO.
•IL FLUSSO SANGUIFERO RIPRENDE ALL'IMPROVVISO.
•IL VASO SI DILATA PER LA PRESENZA DI TALE QUANTITÀ DI CATABOLITI GENERANDO UN AFFLUSSO MASSICCIO DI SANGUE.

TIPOLOGIE DEI VASI SANGUIFERI
DIVERSI VASI
=
DIVERSE RISPOSTE

LE ARTERIOLE:
VASI DI RESISTENZA A CAPACITÀ CONTRATTILE
L'attività di questi vasi risponde a fattori di diverso tipo:
•Di natura nervosa.
•Di natura LOCALE.
•Di natura NEUROUMORALE.

LE VENE:
VASI DI CONTENIMENTO = 70-80% di tutto il sangue
Hanno funzioni diverse e rispondono quindi in modo diverso:
•VENE MUSCOLARI si dilatano in attività.
•VENE CUTANEE per la dispersione del calore (emozionali).
•VENE SPLANCNICHE per la digestione.
Le vene rispondono quindi in modo diverso a diversi fattori
In relazione alla diversa situazione.

Vene sottodiaframmatiche = VALVOLE

Vene periferiche superficiali = TERMODISPERSIONE

Vene del piede = CUSCINETTO DI PROTEZIONE PER LA CAMMINATA.

I PICCOLI VASI:
VASI CON FUNZIONE DI SCAMBIO
LO STATO CONTRATTILE DI QUESTE STRUTTURE
È REGOLATO FONDAMENTALMENTE DA FATTORI
DI NATURA CATABOLICA legati alla attività del tessuto
Stesso = METABOLISMO DIPENDENTE.

PH
Il protone entra nella cellula e
Esce il potassio, si abbassa la
Attività della ATPasi NaK
=
CALA ECCITABILITÀ
MENO CONTRAZIONE

OSMOLARITÀ
Un incremento della osmolarità
Esterna alla cellula attira l'acqua
E il potassio si CONCENTRA
Ed esce dalla CELLULA
=
CALA LA ECCITABILITÀ
MENO CONTRAZIONE

ADENOSINA
Prodotto catabolico dell'ATP
Fa parte del sistema NANC
Ha un effetto CALCIO CHELANTE
Sulle cellule muscolari.

CONTROLLO NEUROUMORALE DELLA PRESSIONE

Sistema di controllo basato sulla interazione tra fattori di natura NERVOSA e PARACRINA essenziale a breve termine soprattutto ma anche a lungo termine.

SEROTONINA -

Il fulcro di tale sistema di controllo
È composto di:
CENTRO VASOMOTORE BULBOPONTINO
ortosimpatico
NUCLEO DORSALE DEL VAGO
parasimpatico

NORADRENALINA +

ALL'IPOTALAMO
E quindi alla integrazione con
Il sistema LIMBICO.

AL CERVELLETTO
Dove si integra invece la
Risposta vascolare al
movimento.

NUCLEO DEL TRATTO SOLITARIO
Stimola in modo tonico il centro
Vasomotore bulbopontino

BAROCETTORI
Stimolano in modo TONICO il nucleo
Del tratto solitario

IL CUORE
Con la sua azione contrattile stimola
In modo tonico i barocettori

IL CUORE risponde a due innervazioni diverse:
•ORTOSIMPATICA → tutto il cuore.
•PARASIMPATICA → si ferma al nodo atrioventricolare:
• VAGO DX → fino al nodo senoatriale
• VAGO SX → fino al nodo atrioventricolare
ORTOSIMPATICO → CENTRO VASOMOTORE.
PARASIMPATICO → NUCLEO DORSALE DEL VAGO.

Recettori importantissimi per il controllo della attività cardiaca, in particolare sono:
•CAROTIDEI.
•AORTICI.
•CARDIOPOLMONARI

Si tratta di MECCANORECETTORI sensibili alla variazione di stress dovuto all'incremento della pressione interna del vaso

RECETTORI CAROTIDEI
ASSOCIATI ALLA CAROTIDE INTERNA a formare il SENO CAROTIDEO
Associati al nervo di CYON del VAGO.

RECETTORI AORTICI
ASSOCIATI ALL'ARCO DELLA AORTA a formare il SENO AORTICO.associati al nervo di HERING del GLOSSOFARINGEO.

RECETTORI CARDIOPOLMONARI
ASSOCIATI:
•CARDIACI → nel cuore prima di quelli aortici e carotici:
PERCEZIONE DEL RITORNO VENOSO E DELLA PRESSIONE CARDIACA
•POLMONARI → nella arteria polmonare in particolare.
PRESSIONE DELLA ARTERIA POLMONARE

INCREMENTO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA
Si attiva la trasmissione dei barocettori e quindi:
•INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ DEL CENTRO VAGALE.
•DECREMENTO DELLA ATTIVITÀ DEL CENTRO VASO MOTORE.

NATURALMENTE
Vengono modificate anche le attività
Di altri sistemi di natura VASOMOTRICE
A partire dal sistema RAAAS
Ma anche ANP e BNP

CALO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA
Cala l'attività dei barocettori periferici e di conseguenza:
•INCREMENTA L''ATTIVITÀ DEL CENTRO VASOMOTORE.
•DECREMENTA L'ATTIVITÀ DEL CENTRO VAGALE.

AZIONE DEI RECETTORI POLMONARI:
I RECETTORI POLMONARI RISPONDONO IN MODO DIVERSO
A DIVERSI AUMENTI DELLA PRESSIONE POLMONARE:
•Incremento consistente della pressione → POSSIBILE OSTRUZIONE
RALLENTAMENTO DELLA ATTIVITÀ CARDIACA
•Incremento non esagerato della pressione → DA VINCERE.
INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ CARDIACA

Sono classificabili
In recettori ad
ALTA e BASSA
SOGLIA
E afferenti al
midollo

FIBRE MIELINICHE A BASSA SOGLIA:
Vagali altamente eccitabili:
•RIFLESSO CARDIOACCELERATORE DI BEYMBRIDGE → incremento della attività cardiaca durante la inspirazione, RIFLESSO VAGO VAGALE ACCELERATORE la cui presenza nell'uomo adulto è in discussione.
•INIBIZIONE DELLA PRODUZIONE DI ADH quando necessario.
•STIMOLO ALLA PRODUZIONE DI ANP.

SENSIBILI A FILLING E STIRAMENTO

SENSIBILI A ACCORCIAMENTO DELLA FIBRA

FIBRE MIELINICHE AD ALTA SOGLIA:
Vagali sensibili ad incrementi di VCE notevoli:
Analogamente ai RECETTORI AORTICI E CAROTIDEI segnalano INCREMENTI DEL VCE pericolosi DAL PUNTO DI VISTA DI UNA CHF:
•Si attivano in risposta all'incremento del VOLUME.
•La loro attivazione scatena sistemi di ABBASSAMENTO DEL VCE e DELLA PRESSIONE.

EFFERENZE AL MIDOLLO SPINALE:
Fibre recettoriali responsabili del dolore ischemico:
Proiettano il dolore riferito per il CUORE a livello di strutture superficiali quali
Area retrosternale ma anche altre.

STRUTTURALMENTE:
•Sono terminazioni libere → non presentano fenomeni di desensibilizzazione.
•Si collocano nella AVVENTIZIA dei vasi in cui si trovano.
•Presentano dei limiti di sensibilità associati alla PRESSIONE ARTERIOSA che possono percepire:
• Collocandosi in tali posizioni presentano una ATTIVAZIONE durante la SISTOLE e una INATTIVAZIONE durante la DIASTOLE:
ATTIVITÀ TONICA CON INCREMENTI FASICI.
• DIMENSIONI DEL VASO sono INVERSAMENTE PROPORAZIONALI ALLA ECCITABILITÀ per la diversa espandibilità del vaso stesso → A 110mmHg carotidi scaricano al doppio degli aortici.
• SOTTO I 50mmHg NON TRASMETTONO PIÙ.
• SOPRA I 180-200mmHg LA TRASMISSIONE NON AUMENTA PIÙ in una tale ipertensione il nucleo del tratto solitario perde anche la capacità di disinguere tra SISTOLE E DIASTOLE.

REGOLAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA E DELLA PERFUSIONE
Fenomeno estremamente complesso e connesso a
Numerosissimi sistemi vitali

~~PER I MECCANISMI DI DISPERSIONE SONO STRETTAMENTE CORRELATI~~

ENCEFALO
Regola diversi fattori importanti quali:
•STRESS EMOTIVI E PSICHICI che possono assumere carattere ipertensivo.
•SUL CUORE FATTORI DI DIVERSA NATURA possono influire su NERVO VAGO e EFFETTORI ORTOSIMPATICI incrementando o diminuendo la frequenza cardiaca.
•STIMOLA LA RITENZIONE TRAMITE LA SECREZIONE DI ADH.
•STIMOLA LA ATTIVITÀ DELLA SURRENALE TRAMITE ADENOCORTICOTROPO

SURRENALE
Secerne fattori di grande importanza quali:
•CATECOLAMINE con capacità STIMOLATORIA IL SISTEMA ORTOSIMPATICO.
•ALDOSTERONE con capacità SODIO RITENTIVA.

IL RENE
Regola diversi fattori sia attivamente che in senso secretivo:
•PRODUCE RENINA.
•SI OCCUPA DELLA ESCREZIONE EFFETTIVA DEL VCE IN ECCESSO.
•ATTIVA TRAMITE L'APPARATO JUXTAGLOMERULARE IL SISTEMA RAAAS

FEGATO
Produce molecole proteiche di interesse enorme:
•ANGIOTENSINOGENO alla base del sistema di attivazione del RAAAS.
•PRODUCE LE PROTEINE PLASMATICHE necessarie a GARANTIRE IL MANTENIMENTO DELLA PRESSIONE ONCOTICA.

ALTRI FATTORI
Altri fattori di interesse sono:
•Lo stato fisico del sistema dei vasi sanguiferi in particolare in relazione alla COMPLIANZA.
•Lo stato fisico del CUORE.
•A DIETA soprattutto per quanto concerne l'introito di SODIO.

GHIANDOLE SUDORIPARE:
SI TRATTA DEGLI EFFETTORI DELLA DISPERSIONE DEL CALORE TRAMITE SUDORAZIONE
Si distinguono in due categorie:
•ECCRINE (sec normale) → NEFRONI IN MINUATURA.
•APOCRINE (sec gemmazione) → RIPRODUZIONE ma anche dispersione.
LE GHIANDOLE SUDORIPARE ECCRINE SONO INNERVATE DA SINAPSI ORTOSIMPATICHE AD ACETILCOLINA e inoltre la loro attività stimola la produzione Di CALLICREINA E BRADICHININA.

RIFLESSO DI BEZOLD-JARISH:
Riflesso che si verifica in risposta alla occlusione delle coronarie
DECREMENTA LA FREQUENZA CARDIACA INCREMENTANDO
IL TEMPO UTILE DI NUTRIMENTO CORONARICO
Che è massimo durante la diastole ventricolare.

IL POLSO ARTERIOSO
Onda che si propaga in continuità con la
Risposta elastica della aorta alla contrazione
ventricolare.

Per quanto riguarda questo polso ricordiamo che complessivamente:
•SI TRATTA DI UNA ONDA ELASTICA CHE SI PROPAGA A 4-12m/s E NON HA NULLA A CHE VEDERE CON LA VELOCITÀ DEL SANGUE NEI VASI.
•MENO ELASTICO È IL VASO, MAGGIORMENTE SCOCCANTE RISULTA IL POLSO, l'onda infatti si propaga a velocità maggiore.
•SI INSTAURA IN PERIFERIA UN FENOMENO DI QUESTO TIPO: le arteriole non sono elastiche e di conseguenza:
• La vibrazione rimbalza su di esse e torna indietro.
• La vibrazione forma un'onda retrograda distorta.
• L'onda distorta viene a SOMMARSI all'onda in arrivo della sistole successiva.

PNEUMOGRAMMA
+
CARDIOGRAMMA

Apprezziamo con una analisi di questo tipo una serie di onde differenti:
•ONDE RESPIRATORIE date dalla normale frequenza respiratorio dell'individuo.
•ONDE DI PRIMO TIPO associate a SISTOLE E DIASTOLE ventricolari.
•ONDE DI SECONDO TIPO date dalla diversa forza aspirante esercitata sul ritorno venoso dalle strutture polmonari durante INSPIRAZIONE ed ESPIRAZIONE, si parla di VIS A FRONTE.
•ONDE DI TERZO TIPO associate, anche se non si sa con certezza, alla oscillazione dei centri bulbari respiratori.

SUONI DEL POLSO ARTERIOSO:
Si possono individuare quattro suoni:
1 → CHIUSURA DELLE ATRIOVENTRICOLARI = INIZIO SISTOLE.
2 → CHIUSURA DELLE ARTERIOSE = FINE SISTOLE.
3 → RIEMPIMENTO RAPIDO del ventricolo = INIZIO DIASTOLE.
4 → FINE DELLA SPINTA ATRIALE = FINE DIASTOLE.

TERZO TONO
Normalente non udibile
E udibile indica un problema di tenuta
Valvolare atrioventricolare

QUARTO TONO
Normalmente non udibile
Viene percepito eventualmente come un
Allungamento del primo tono
Indice di stenosi valvolare.

# TERMOREGOLAZIONE
UOMO = ANIMALE OMEOTERMICO → + o – 4° = COMA

Variazioni della temperatura corporea vanno ad influire in modo significativo sulla velocità delle reazioni corporee tanto che:
•Incrementi di temperatura velocizzano le reazioni corporee.
•Per ogni grado centigrado di incremento della temperatura corporea si assiste ad un incremento della frequenza cardiaca di circa 8-10 battiti.

Il circolo PERIFERICO VENOSO È ESSENZIALE ALLA REGOLAZIONE DELLA TEMPERATURA CORPOREA, IN PARTICOLARE:

INCREMENTO DELLA TEMPERATURA
PROVOCA VASODILATAZIONE per incrementare la dispersione del calore

CALO DELLA TEMPERATURA
PROVOCA VASOCOSTRIZIONE INTERMITTENTE per diminuire la dispersione del calore:
Una vasocostrizione continua del vaso genererebbe un fenomeno deleterio per la mancanza di nutrienti alle strutture tissutali e eccessivo incremento della RESISTENZA PERIFERICA, di conseguenza si innesca un sistema SINUSOIDALE DI CONTRAZIONE E DILTATAZIONE CONTINUE TALE PER CUI:
•Diminuisce la dispersione del calore.
•La vena viene mantenuta pervia.

Ipertermia da agente esogeno
Un incremento da 37 a 39 gradi della
Temperatura corporea genera una
DIFFICOLTÀ DI PROLIFERAZIONE
DELL'AGENTE ESOGENO e protegge
L'organismo dallo stesso.

MISURAZIONE DELLA TEMPERATURA E NEUTRALITÀ TERMICA:

La misurazione della temperatura corporea, che è di 37°C, deve essere eseguita In modo controllato infatti:
•CENTRALMENTE in aree come la bocca o l'ano la temperatura è effettivamente di 37°C.
•PERIFERICAMENTE la temperatura scende anche di 10°C
•A livello della ascella la TEMPERATURA CORPOREA è di 36,5°C.

NEUTRALITÀ TERMICA → temperatura alla quale non avvengono né dispersione Né acquisizione nette di CALORE.
SI TRATTA DI UNA TEMPERATURA VARIABILE DA CONDIZIONE A CONDIZIONE:
•In costume da bagno è di 27°C.
•Con un vestiario medio è di 20°C.
COMINCIAMO A DISPERDERE CALORE TRAMITE SUDORE NEL MOMENTO IN CUI TALE TEMPERATURA SIA SUPERATA DA QUELLA AMBIENTALE e VICEVERSA.

IL CONTROLLO NERVOSO
DELLA TEMPERATURA CORPOREA

IPOTALAMO

ANTERIORE
Che si occupa della
DISPERSIONE DEL CALORE
Tramite i meccanismi di
Sudorazione soprattutto.

POSTERIORE
Che si occupa dell'
INCREMENTO DEL CALORE
CORPOREO
Tramite soprattutto:
•Ormone tiroideo.
•Noradrenalina.
•Contrazione pilifera → brivido

INTERLEUCHINE AGISCONO
A livelli ipotalamico spostando
Il SET POINT:
37 → 39 gradi centigradi

ANTIPIRETICI:
•ACIDO ACETILSALICIDICO → COX BLOCCANTE
•PARACETAMOLO00

LA PATOGENESI DELLA FEBBRE:
•Pirogeni esogeni sono per esempio I LIPOPOLISACCARIDI termosensibili delle membrane batteriche .
•I PIROGENI ESOGENI stimolano la produzione di UN PEPTIDE TERMOLABILE detto PIROGENO ENDOGENO.
•Il PIROGENO ENDOGENO ATTIVA:
• FOSFOLIPASI A2 = lipidi → AC. ARACHIDONICO.
• COX E LOX = AC ARACHIDONICO → PROSTAGLANDINE.
•PGE in particolare attiva l'incremento della temperatura corporea.

L'EFFETTORE FINALE presenta in ogni caso
Azione di natura PARACRINA ed agisce a livello tissutale

I FATTORI A SECREZIONE E STIMOLAZIONE LOCALE sono in particolare:
•ISTAMINA:
• Secreta in caso di danneggiamento tissutale.
• Inibisce inoltre le cellule gastriche.
•SEROTONINA:
• Secreta dalle piastrine come VASOCOSTRITTORE.
• Incrementa le permeabilità delle pareti gastriche.
Queste due molecole in ogni caso agiscono a livello di termoregolazione:
• Dilatando le ARTERIOLE.
• Contraendo le VENULE.
• Incrementando la PERMEABILITÀ CAPILLARE.
•BRADICHININA: potente vasodilatatore.
•PROSTAGLANDINE: classificate in due grandi serie:
• E → DILATATORIA.
• F → COSTRITTIVA.
Ricordiamo sicuramente appartenenti a questa categoria inoltre:
• PROSTACICLINA → dilatativa.
• TROMBOSSANO → costrittivo.

LE CHININE E LA VASODILATAZIONE

Le chinine sono molecole ad azione vasodilatativa in particolare:
•Prodotte a partire dal CHININOGENO.
•Grazie alla azione dell'enzima CALLICREINA.
•I PRODOTTI SONO:
• BRADICHININA → circolante.
• CALLIDINA → tissutale.
Sono composti attivi a livello TISSUTALE in particolare nelle INFEZIONI dove sono responsabili della eccitazione delle terminazioni libere e della incrementata vascolarizzazione locale:
•RUBOR.
•CALOR.
•TUMOR.
•DOLOR.
Tali molecole vengono attivate dall'IPOTALAMO localmente tramite diversi sistemi nel momento in cui vi sia un incremento della temperatura corporea:
•Percezione ipotalamica tramite la percezione del riscaldamento del sangue da parte dell'encefalo.
•Attivazione di vie:
• Discendenti → ORTOSIMPATICHE con attività stimolatoria la sudorazione.
• Ipotalamo bulbari → DECREMENTO DELLA ATTIVITÀ DEL CENTRO VASOMOTORE.

I CHEMORECETTORI
Sistemi recettoriali associati a carotide e aorta
Associati alle funzioni respiratorie dell'organismo

SULLA CAROTIDE
DESTRA E SINISTRA

SULLA AORTA
10-12 ACCUMULI DI RECETTORI
GRANDI COME CHICCHI DI RISO

SI ATTIVANO IN PARTICOLARE IN CASO DI
IPOSSIEMIA
Questa viene percepita a livello della dei recettori e
va a stimolare il NERVO VAGO E QUINDI

AGISCE SUI CENTRI DI CONTROLLO CARDIOVASCOLARE

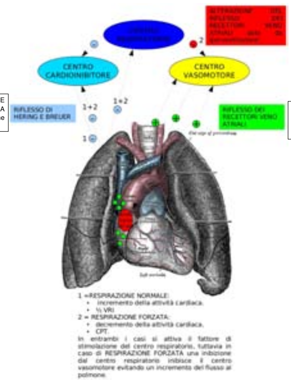
STIMOLA IL CENTRO RESPIRATORIO
Incrementando la ventilazione

INIBISCE IL CUORE
Riduce la pressione polmonare
Dove il sangue non sarebbe
ossigenato.

STIMOLA IL CENTRO VASOMOTORE
Mantiene quindi la pressione
Arteriosa a livelli elevati.

RIFLESSI DI HERING E BREUER E DEI RECETTORI VENO ATRIALI
E CONTROLLO DI CENTRI RESPIRATORI
Meccanico e non chemosensibile

RIFLESSO CHE NORMALMENTE PORTA AD INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ CARDIACA per inibizione del centro vagale.



RIFLESSO CHE NORMALMENTE PORTA AD UN INCREMENTO DELLA ATTIVITÀ CARDIACA tramite stimolazione del vasomotore.

IL CIRCOLO CORONARICO

SI TRATTA DEL PRIMO CIRCOLO IN PARALLELO DELLA CIRCOLAZIONE, IN PARTICOLARE ricordiamo che anatomicamente:
•L'AORTA HA UN DIAMETRO DI 2,5cm.
•E CORONARIE PRESENTANO UN DIAMETRO DI 5mm.
•IL SENO CORONARICO, che drena gran parte del circolo coronarico, SI GETTA NELL'ATRIO DESTRO.
•GLI ORIFIZI CORONARICI CI COLLOCANO NEI SENI DI VALSALVA in prossimità delle cuspidi della valvola aortica:
- IN 1/3 dei soggetti si possono anche occludere alla apertura completa dell'ostio arterioso.
- I lembi della valvola aortica PER LA PRESENZA DI MOTI DI RITORNO non sono mai completamente aperti quindi la coronaria non si occludono.

•L'ESPANSIONE TOPOGRAFICA DELLA CORONARIA SINISTRA sembra inferiore rispetto a quella della CORONARIA DI DESTRA ma questo non è vero, INFATTI LA CORONARIA SINISTRA SI SVILUPPA MAGGIORMENTE IN PROFONDITÀ.
•IL CIRCOLO CORONARICO È TRIPARTITO:
-CIRCOLAZIONE EPICARDICA → non influenzata dalla pressione cardiaca.
-CIRCOLAZIONE INTRAMURALE.
-CIRCOLAZIONE ENDOCARDICA → iperemia reattiva.
•FENOMENI DI OCCLUSIONE SONO MOLTO PIÙ COMUNI NELLA CORONARIA DI SINISTRA ramo DISCENDENTE.
•NELLA FEMMINA il diametro delle coronarie è minore, anche 4mm.

ANASTOMOSI DELLE CORONARIE:
Anatomicamente non esistono anastomosi tra le due arterie coronarie
Tuttavia in alcuni casi queste possono formarsi
IN SEGUITO ALL'INSTAURARSI DI FENOMENI DI IPOSSIA LE ARTERIE CORONARIE POSSONO ESSERE STIMOLATE A CREARE DELLE ANASTOMOSI SUPPLETIVE.
Per questo motivo un infarto a 40 anni è potenzialmente letale mentre a 70 è meno pericoloso: una occlusione lenta del sistema coronarico porta alla formazione di ANASTOMOSI che possono supplire alla mancanza di Nutrienti da occlusione limitando i danni dall'infarto.

A LIVELLO QUANTITATIVO:

•IL CIRCOLO CORONARICO RICHIEDE UNA PERCENTUALE COSTANTE DEL SANGUE EMESSO DAL CUORE = 5%.
•È L'UNICO CIRCOLO CHE PRESENTA UN CAPILLARE PER CIASCUNA CELLULA VASCOLARIZZATA = enorme quantità di capillari.
•IL CIRCOLO CORONARICO ESTRAE UNA QUANTITÀ DI OSSIGENO TRE VOLTE SUPERIORE AL CIRCOLO SISTEMICO = il sangue è desaturato al 75%, questo è dovuto al fatto che:
- I CAPILLARI PRESENTANO, essendo moltissimi, UN RAGGIO DI KRONG di 7 micron TALE PER CUI LA DIFFUSIONE DI OSSIGENO È ELEVATA.
- IL METABOLISMO DEL CUORE È SEMPRE ATTIVO E LE CELLULE SONO DOTATE DI UN NUMERO ELEVATISSIMO DI MITOCONDRI.

INCREMENTO ATTIVITÀ CARDIACA
=
DILATAZIONE DELLE CORONARIE

Si tratta del fenomeno che consente il mantenimento delle necessità cardiache in modo diretto rispetto all'incremento delle richieste di ossigeno e nutrienti del cuore
SI BASA SU DUE FENOMENI:

CALO DI OSSIGENO — Incrementando l'attività del cuore incrementa il consumo di ossigeno che viene strappato dalle coronarie, tale calo di ossigeno viene a tradursi in una DILATAZIONE DEL SISTEMA CORONARICO che incrementa in questo modo il flusso di ossigeno e nutrienti al cuore stesso.

ATTIVAZIONE SISTEMA NANC — Il sistema NANC agisce tramite sistemi di SEQUESTRO DEL CALCIO tramite i quali il è possibile una dilatazione delle coronarie.

Il flusso coronarico è sensibile anche ad altri effettori di natura centrale
Ma è SOPRATTUTTO METABOLISMO DIPENDENTE

LA CIRCOLAZIONE INTRAMURALE

La circolazione intramurale a destra e sinistra è differente:
•A destra origina da diramazioni a 60°.
•A sinistra origina da diramazioni a 90°.
DIRAMAZIONE A 90° = MENO VISCOSITÀ = TURBOLENZA
La turbolenza È IN QUESTO CASO FUNZIONALE A RISPONDERE ALLA COMPRESSIONE SISTOLICA DELLE STRUTTURE ARTERIOSE IN MODO ATTIVO debellando il rischio di occlusione intramurale.

LA CIRCOLAZIONE SUBENDOCARDICA

La circolazione subendocardica è soggetta a forti azioni pressorie
Ad ogni ciclo cardiaco tali vasi:
•Sono spinti verso l'interno dalla azione muscolare.
•Sono spinti verso l'esterno dalla incomprimibilità del sangue.
ESSENDO CHIUSI TRA QUESTE DUE FORZE SI OCCLUDONO AD OGNI CICLO CARDIACO andando a generare un fenomeno di IPEREMIA REATTIVA:
•OCCLUSIONE DEL VASO → INNESCO METABOLISMO ANAEROBICO.
•PRODUZIONE DI CATABOLITI.
•RIAPERTURA DEL VASO.
•DILATAZIONE INCREMENTATA DALLA AZIONE DEI CATABOLITI PRODOTTI.
DURANTE LA DIASTOLE IL CIRCOLO SUBENDOCARDICO RICEVE UN SURPLUS DI SANGUE DEL 30%

LA CIRCOLAZIONE SUBENDOCARDICA

La circolazione coronarica superficiale è soggetta a variazioni considerevoli di flusso in relazione alla attività cardiaca
Tale flusso risulta valutabile tramite tecniche di POMPAGGIO ELETTROMAGNETICO:
DURANTE LA SISTOLE ISOMETRICA:
•la pressione all'interno del ventricolo aumenta ed esercita una azione compressiva sul vaso coronarico che si OCCLUDE, il FLUSSO CALA A 0.
•La pressione all'intiemo della AORTA è minima, 80mmHg di conseguenza la pressione di perfusione coronarica, identica alla pressione aortica, è bassa.
DURANTE LA SISTOLE ISOTONICA:
•La pressione sulla parete è ancora forte ma il ventricolo si sta svuotando.
•La pressione di perfusione si alza a 120mmHg per l'azione eiettiva del cuore stesso.
DURANTE LA DIASTOLE:
•La pressione esercitata sulla parete è minima.
•La pressione di perfusione permane a 120mmHg.

La diastole è il momento di massima nutrizione del Circolo coronarico
Tale periodo subisce delle variazioni considerevoli in
Relazione alla frequenza cardiaca: un frequenza cardiaca Elevata in un paziente allettato è pericolosa in quanto Riduce il nutrimento alle coronarie.

METODI DI INDAGINE:
IL POMPAGGIO ELETTROMAGNETICO: un fluido ionico che Scorre in un tubo immerso in un campo magnetico e soggetto A una corrente ad asse perpendicolare porta ad una azione di POMPAGGIO ELETTROMAGNETICO.
IL COLORDOPPLER: il flusso sanguifero viene bombardato Con una serie di ultrasuoni e la variazione del rimbalzo dello filmolo sonico permette di valutare direzione e velocità del Flusso sanguifero.

L'ENDOTELIO DEI CAPILLARI CORONARICI
È particolarmente impermeabile

CANALI TRANSENDOTELIALI — Serie di vescicole intracellulari endoteliali: VANNO A COSTITUIRE UNA VIA VESCICOLARE PREFERENZIALE E RAPIDA PER IL PASSAGGIO DI SOSTANZE DA UN LATO ALL'ALTRO DELLA MEMBRANA

ACQUAPORINE — Canali all'acqua: ANCHE IN QUESTO CASO COME NEL RENE INCREMENTANO LA PERMEABILITÀ DELLA MEMBRANA CELLULARE.

I SISTEMI SHUNT
Sistemi per cui il sangue dell'atrio sinistro risulta Saturo al 95% e non al 100%:
•-4mmHg → dato dal riversarsi del sangue venoso del circolo polmonare direttamente nella vena polmonare.
•-1mmHg → dato dal riversarsi del sangue della VENA DI TEBESIO direttamente nell'atrio di sinistra.

RIFLESSI CORONARICI
Distinguibili in tre categorie

Associati a chemorecettori
Sono due riflessi:
•RILESSO DI HERING E BREUER.
•RIFLESSO DEI RECETTORI VENO ATRIALI.
Normalmente tali riflessi presentano una azione di natura CARDIOACCELERATORIA e quindi DIMINUISCONO IL FLUSSO CORONARICO IN DIASTOLE. In caso di ipoventilazione si forma un riflesso di CARDIOINBIZIONE.

Associati a barocettori
Relativi all'incremento della pressione arteriosa o alla sua diminuzione CON CONSEGUENTI EFFETTI SULLA CONTRAZIONE CARDIACA e SULLA PERFUSIONE CORONARICA.

Riflessi intracoronarici
Sono riflessi propri delle coronarie:
•L'occlusione di una coronaria porta alla DILATAZIONE DELLE CORONARIE VICINE.
•Riflesso di BEZOLD JARISH ATTIVO IN CASO DI ISCHEMIA CORONARICA porta alla STIMOLAZIONE DEL VAGO E INIBIZIONE DEL CENTRO VASOMOTORE con conseguente incremento del flusso coronarico da bradicardia.

REGOLAZIONE DEL FLUSSO CORONARICO:
Risponde sostanzialmente a:
•LEGGE DI POISEUILLE.
•FATTORI DEL SNA
•COMPRESSIONE DELLE STRUTTURE VASALI.
•DILATAZIONE METABOLICA.
L'INCREMENTO È IN OGNI CASO LINEARE E MANTIENE LA % COSTANTE

FATTORI REGOLATIVI ASSOCIATI AL SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

SI AMMETTE QUINDI
LA AUTOREGOLAZIONE DEL FLUSSO
UNICAMENTE IN STATO DI RIPOSO
In quanto con l'attività si ha un incremento
Di natura LINEARE

VAGALE — AGISCE TRAMITE RECETTORI MUSCARINICI M3
COMPLESSIVAMENTE IL PARASIMPATICO si occupa di:
•Diminuire la frequenza cardiaca → ALLUNGA LA DIASTOLE.
•Dilatare le coronarie.
INCREMENTANDO LA NUTRIZIONE DELLE CORONARIE STESSE.

SIMPATICA — AGISCE TRAMITE RECETTORI ALFA 1 E BETA 2 con azione:
•ALFA 1 → costrittori presenti in quantità limitata (att.effetti genetici).
•BETA 2 → dilatatori presenti in quantità discreta con effetto positivo.

NANC — AGISCE TRAMITE RECETTORI DILATATORI A1 con azione:
•AZIONE DI VASODILATAZIONE con effetto nutrizionale positivo.
•ABBASSA LA FREQUENZA CARDIACA con conseguente incremento dell'effetto di nutrizione delle coronarie.

PER QUANTO RIGUARDA IL SISTEMA NANC ricordiamo che:
•Esso presenta due recettori:
- A1 rilassante ad azione calcio chelante.
- A2 stimolatorio ad azione calcio liberante.
•LA ADENOSINA si presenta come il trasmettitore preferenziale in quanto è il prodotto finale del catabolismo dell'ATP e filtra facilmente attraverso le membrane, altri fattore contenenti adenosina presentano effetti simili ma diffondo in modo differente.

CAFFEINA e prodotti simili
Presentano azione competitiva rispetto
Al recettore A1 della adenosina.

ALTRI FATTORI IONICI CHE INFLUENZANO TALE SISTEMA:

•IL CALCIO con la sua capacità contrattile se presente incrementa la contrazione coronarica.
•IL POTASSIO:
- Ipocaliemia → inibizione della pompa SODIO POTASSIO ATPasi → incremento della resistenza coronarica.
- Ipercaliemia → attivazione della pompa SODIO POTASSIO ATPasi → decremento della resistenza coronarica.

•IPEROSMOLARITÀ = incremento del sodio extracellulare → incremento del potassio intracellulare per uscita di liquidi → ipercaliemia → INCREMENTO DELLA DILATAZIONE CORONARICA.

IL CIRCOLO CEREBRALE

SI TRATTA DI UNO DEI CIRCOLI IN PARALLELO DELLA CIRCOLAZIONE SISTEMICA, in particolare ricordiamo che:
•RICEVE 750cc DI SANGUE AL MINUTO, 500cc ogni 100g.
•IL MASSIMO FLUSSO SOPPORTABILE È 1000cc AL MINUTO.
•L'ENCEFALO GALLEGGIA NEL LIQUIDO CEFALO RACHIDIANO → diminuisce il suo peso in modo considerevole fino a renderlo sopportabile al tronco encefalico (uscita = morte per schiacciamento dei centri respiratori).
•PESA UN QUARANTESIMO DEL CORPO e CONSUMA IL 15% DELL'OSSIGENO DELLA GRANDE CIRCOLAZIONE.
•CONSUMA UNA GRANDE QUANTITÀ DI GLUCOSIO sotto i 50 di glicemia l'INDIVIDUO VA IN COMA.
•IL SUO FLUSSO È CONTINUAMENTE REGISTRATO di modo da supplire alle sue ESIGENZE DINAMICHE.
•LE ARTERIE CEREBRALI SONO ARTERIE TERMINALI e NON ANASTOMIZZANO MAI neanche in seguito a traumi.
•È DOTATO DI BARRIERA EMATOENCEFALICA.
•PRESENTA UN SISTEMA DI AUTOREGOLAZIONE DEL FLUSSO che si mantiene funzionale:
- 60-70mmHg di pressione media minima.
- 140-150mmHg di pressione media massima.

•QUANTITATIVAMENTE RICORDIAMO CHE:
- ARTERIA CAROTIDE = 335°2
- ARTERIA VERTEBRALE = 75°2
Considerando le diverse diramazioni si arriva al circolo di willis
=
750 cc DI SANGUE AL MINUTO

CIRCOLO DI WILLIS
=
3 ARTERIE CEREBRALI
ARTERIA CEREBRALE ANTERIORE — ARTERIA CEREBRALE MEDIA — ARTERIA CEREBRALE POSTERIORE

L'ARTERIA CEREBRALE MEDIA VASCOLARIZZA 2/3 DELL'ENCEFALO tra cui:
•Larga parte del sistema telencefalico FRONTALE PARIETALE e TEMPORALE soprattutto la superficie esterna.
•Strutture PROFONDE del SNC.

In caso di occlusione
=
EMIPARESI CONTROLATERALE
Nel caso in cui la ostruzione si verifichi a Sinistra si assiste anche a problemi legati alla CAPACITÀ DI PARLARE.

LA DISTRIBUZIONE DEL FLUSSO SANGUIFERO NON È UNIFORME

SOSTANZA GRIGIA 0,8-1,1 ml/g/min
SOSTANZA BIANCA 0,15-.25 ml/g/min

A questo fatto si deve che:
•La colorazione della sostanza grigia è più scura.
•La sostanza bianca in caso di ICTUS TROMBOTICO o EMBOLICO resiste molto più a lungo.

AREE A RISCHIO
Possiamo distinguere due categorie di
Aree a rischio accidente vascolare.

Aree a rischio per posizione
Area di confine tra la competenza delle arterie cerebrali: in caso di ostruzione di una delle strutture controlaterali non possono un alcun modo supplire alla mancanza di vascolarizzazione.

Aree a rischio per conformazione
Strutture vascolari con diramazioni a 90° per cui diminuisce la viscosità del plasma e incrementa la turbolenza:
•ARTERIE PONTINE.
•ARTERIE SPINALI (ricevono da radicolari a 90°).
•ARTERIE BULBARI.

IL LIQUOR
O
LIQUIDO CEFALO RACHIDIANO

LIQUIDO ESSENZIALE AL MANTENIMENTO DELLE FUNZIONI ENCEFALICHE:
Prodotto nei ventricoli si porta nello spazio subaracnoideo dove sostiene tutte le strutture encefaliche.
•VOLUME = 200cc.
•RINNOVATO COMPLETAMENTE OGNI 3-4gg.
•PRIVO DI RESIDUI PROTEICI → acidosi fisiologica funzionale per moltissimi fenomeni.
•GARANTISCE UN EFFETTO ARCHIMEDE CONSIDEREVOLE il peso encefalico:
- E di 1500g reali.
- Diviene di 350g effettivi sul tronco encefalico.

Ottenendo una riduzione del 90% del carico.

Il riassorbimento del LIQUOR
Fenomeno che avviene nelle GRANULAZIONI ARACNOIDALI associate ai seni venosi della DURA MADRE:
•Semplie di LIQUOR.
•Pressione ENDOVENTRICOLARE IN USCITA DI 10mmHg.
•Pressione IDRAULICA di 6mmHg.
•Pressione ONCOTICA IN USCITA DALLA GRANULAZIONE di 28mmHg (proteinato di sodio).
SI GENERA UNA FORZA DI RIASSORBIMENTO DI 38mmHg
TALE PER CUI IL LIQUOR VIENE RIASSORBITO A LIVELLO VENOSO.

RICORDIAMO CHE PER LA PARTICOLARE CONFORMAZIONE DELL'ENCEFALO
I vasi venosi devono essere sostenuti
Fisicamente da strutture rigide quali:
•LA DIPLOE DELLE OSSA DEL CRANIO.
•LA DURA MADRE.

LA BARRIERA EMATOENCEFALICA
Essenziale a mediare i rapporti tra il neurone
E i vasi sanguiferi

I neuroni sono nutriti indirettamente per la mediazione delle cellule GLIALI in particolare L'ASTROGLIA. La barriera ematoencefalica è composta di:
•GLIA PROTOPLASMATICA → detta anche astroglia:
- NUTRE IL NEURONE.
- CONTRIBUISCONO ALLA COMPATTAZIONE DEL TESSUTO CEREBRALE.
- CONTRIBUISCONO AL CONTROLLO DELLA RIPOLARIZZAZIONE.
- IMPEDISCONO LA DISPERSIONE DI NEUROMEDIATORI.
- NON SONO ECCITABILI IN OGNI CASO.

•MEMBRANA BASALE MOLTO STRETTA.
•ENDOTELIO PERCITICO.
La presenza di TIGHT JUNCTION a livello delle cellule astrocitarie consente in ogni caso il passaggio controllato di:
•Molecole liposolubili.
•Amminoacidi e neuropeptidi a funzione regolativa anche.
Antibiotici penetrano unicamente in caso di lesione PATOLOGICA della BBB.
Una importante funzione isolante è svolta contro la NORADRENALINA PLASMATICA che non passa la BBB, la noradrenalina encefalica è prodotta dal LOCUS CERULEUS.

ECCEZIONI ALLA BARRIERA EMATOENCEFALICA
Si tratta di punti di contatto tra il sangue e le strutture Cerebrali:
•IN CORRISPONDENZA DELL'OBEX.
•A LIVELLI DELLA EPIFISI.
•A LIVELLO DELLA IPOFISI.
•NELL'IPOTALAMO ANTERIORE → centro della sete.

FUNZIONI DELLA BARRIERA EMATOENCEFALICA:
Presenta diverse funzioni importanti oltre a quelle sopra accennate
•MEDIA RISPOSTE DEL SNC a traumi e radiazioni.
•REGOLA IL METABOLISMO DEL NEURONE.
•MEDIA FENOMENI BIOELETTRICI DI ECCITAZIONE NEURONALE la guaina mielinica in particolare.
•CONTRIBUISCE ALLO SVILUPPO DEL SNC in particolare tramite fattori CHEMIOTATTICI:
- CELLULE GLIALI CORRIDOIO.
- CELLULE GLIALI SEMAFORO.

•CONTRIBUISCONO ALLA TRASMISSIONE SINAPTICA tramite meccanismi di ricaptazione soprattutto.
•SEMBRA SVOLGANO UN RUOLO NELLA MEMORIZZAZIONE.

LA REGOLAZIONE DEL FLUSSO CEREBRALE
PRESENTA DUE SISTEMI DI CONTROLLO
DISTINTI TRA LORO

REGOLAZIONE INTRACRANICA DEL FLUSSO
Controllo della distribuzione del flusso sanguifero nel cranio

Si tratta di un sistema di controllo essenziale per LA FUNZIONALITÀ CEREBRALE.
POSSIAMO SCHEMATIZZARE:

POSSIAMO DIRE CHE SOSTANZIALMENTE GLI EFFETTI DI DILATAZIONE SONO MEDIATI DA DIVERSI TRASMETTITORI, in particolare:
•ATTIVAZIONE DI PROSTAGLANDINE tramite la attivazione della COX che a partire dall'acido arachidonico forma la PGI2 ad azione dilatativa attraverso la sintesi di cAMP.
•ATTIVAZIONE DI NOS che dalla L arginina produce ossido nitrico che tramite cGMP attiva i sistemi di rilassamento muscolare.
•ATTIVAZIONE DEL FATTORE EDHF fattore di iperpolarizzazione endoteliale CHE ATTIVA:
- Apertura dei canali POTASSIO.
- Iperpolarizzazione della cellula.
- Calo di eccitabilità.
- Decremento della contrazione muscolare.

Tutti questi fattori di fatto sono attivati da:
•CADUTA DELLA pO2.
•CADUTA DELLA [ATP].
•INCREMENTO DELLA [AMP].

REGOLAZIONE EXTRACRANICA DEL FLUSSO
Controllo del flusso effettivo in ingresso al cranio

Controlla la quantità di sangue (750-1000cc) che entra a livello cranico prima che questa diventi non gestibile: il meccanismo di funzionamento è il solito meccanismo di regolazione del diametro arteriolare:
•AUMENTA LA PRESSIONE.
•AUMENTA LO SHEAR STRESS.
•IL VASO SI CONTRAE tramite la secrezione di endoteline PER MANTENERE IL FLUSSO COSTANTE.

IL PICCOLO CIRCOLO

PRESENTA UNA STRUTTURA PARTICOLARE:
- •Presenta una pressione media di 14mmHg.
- •Presenta una minore resistenza legata alla espansione dei vasi in relazione al calo della resistenza da espansione del polmone.
- •Presenta strutturalmente una tonaca muscolare liscia ridotta e una risposta contrattile particolare sensibile a diversi fattori.
- •È assente un tono SIMPATICO VASOMOTORE.
- •È presente una scarsa pressione extravalsale data dalla struttura del tessuto polmonare.

REGOLAZIONE DEL FLUSSO POLMONARE

CUORE POLMONARE
Si verifica nel caso in cui la pressione Incrementata del piccolo circolo stimoli una Ipertrofia della PARTE DESTRA DEL CUORE.

LA VASOCOSTRIZIONE IPOSSICA
L'ipossia è il fattore che più Interessa l'attività contrattile Dei vasi polmonari.

I RECETTORI DELLA IPOSSIA SONO PRESENTI A LIVELLO POLMONARE
ATTIVAZIONE → SECREZIONE ENDOTELINA → COSTRIZIONE

FATTORI METABOLICI DI REGOLAZIONE

ALTRI FATTORI ASSOCIATI A VASOCOSTRIZIONE POLMONARE:
- •Ipossiemia.
- •Ipercapnia.
- •Ipoglicemia.
- •Acidosi → in caso di ACIDOSI si attiva un sistema di antiporto che:
  - ESPORTA PROTONI.
  - IMPORTA CALCIO → incremento contrattilità.

NESSUNO DI QUESTI FATTORI È PARAGONABILE ALLA CONTRAZIONE IPOSSICA CHE SI INSTAURA A -70mmHg DI PRESSIONE PARZIALE DI OSSIGENO
Inoltre il fenomeno di contrazione ipossica SI PRESENTA ANCHE A POLMONE ISOLATO.

FATTORI MECCANICI DI REGOLAZIONE

POSSIAMO DISTINGUERE DUE EFFETTI simili per certi versi all'effetto Bayliss:
- •DISTENSIONE DEI VASI DALL'INTERNO → INCREMENTO DELLA CONTRAZIONE.
- •DISTENSIONE DEI VASI DALL'ESTERNO → DECREMENTO DELLA CONTRAZIONE.

In caso di embolo o trombo tale effetto di contrazione è utile in quanto spinge ad una diramazione maggiormente periferica la ostruzione limitando i danni che essa porta.

FATTORI LOCALI DI REGOLAZIONE

Sostanze endogene che possono agire direttamente sul circolo polmonare:
- •ISTAMINA → prodotta in caso di reazioni allergiche per esempio.
- •PROSTAGLANDINE → di vario tipo derivati dall'acido arachidonico.
- •TROMBOSSANO → prodotto prostaglandinico particolarmente presente in questa sede.

FATTORI AMBIENTALI DI REGOLAZIONE

Il FREDDO VASOCONTRAE i vasi sanguiferi del polmone che sono in contatto con l'ambiente esterno, due casi:
- •In inverno viene meno la irrorazione polmonare e quindi la difesa immunitaria di date zone del polmone.
- •In alta montagna IL FREDDO RIDUCE L'EFFETTO DI CONTRAZIONE DELLA VASOCOSTRIZIONE IPOSSICA generando un effetto positivo.

ESPANSIONE DELLA GABBIA TORACICA
Essenziale alla creazione della Pressione negativa respiratoria

PRIMA SI ESPANDE LA GABBIA TORACICA
POI ENTRA L'ARIA NEL POLMONE
L'espansione è data da due movimenti muscolari

CONTRAZIONE DEL DIAFRAMMA
LA CUPOLA DIAFRAMMATICA SI CONTRAE E SI ABBASSA AMPLIANDO LA CAVITÀ TORACICA

CONTRAZIONE DEI MUSCOLI INTERCOSTALI
I MUSCOLI INTERCOSTALI GENERANO PER LA DOPPIA ARTICOLAZIONE COSTE-VERTEBRE UN MOVIMENTO A MANICO DI SECCHIO

SPERIMENTALMENTE possiamo evidenziare i valori di saturazione del sangue con composti gassosi di diversa natura, in particolare:
OSSIGENO → sappiamo che presenta una differenza di pressione parziale di 60mmHg, in ogni caso:
- •L'ossigeno filtra nel sangue per la legge di Fich.
- •Il sangue si satura di ossigeno e non ne filtra più.
- •L'emoglobina si associa all'ossigeno e la saturazione cala.
- •L'ossigeno filtra ancora.

Si crea in sostanza una saturazione che regola il flusso di ossigeno al sangue e quindi l'efficienza della saturazione della Hb.
MONOSSIDO DI CARBONIO → si combina ad alta velocità con la emoglobina tanto che non viene a crearsi una pressione retrograda.
PROTOSSIDO DI AZOTO → non si associa con la emoglobina quindi genera immediatamente una pressione retrograda che blocca l'afflusso del gas al sangue.

CONSEGUENZE SIGNIFICATIVE:
La vasocostrizione ipossica porta a delle conseguenze significative
- •MANCATA VENTILAZIONE DI UNA ZONA per una occlusione o simili porta ad una VASOCOSTRIZIONE LOCALE.
  Tale vasocostrizione INCREMENTA LA PERFUSIONE ALLE AREE SANE CIRCOSTANTI.
- •IN ALTA MONTAGNA assistiamo ad un effetto di VASOCOSTRIZIONE GENERALIZZATA che porta ad un incremento della pressione fino a 28mmHg.
  In questo modo viene perfuso anche lo SPAZIO MORTO Incrementando la superficie utile allo scambio gassoso.

IL FETO presenta una vasocostrizione ipossica fisiologica in quanto la ossigenazione del sangue è data dalla Circolazione placentare tramite i VILLI CORIALI; alla nascita:
- •Il polmone subisce una dilatazione improvvisa.
- •Si attiva il sistema di sostegno pleurico del polmone.

LA RESPIRAZIONE
Si possono individuare due tipologie di respirazione

RESPIRAZIONE CELLULARE
Produzione di CO2 a Partire da nutrienti e ossigeno

RESPIRAZIONE POLMONARE
Scambio alveolare di GAS A livello polmonare

IL PROCESSO È GARANTITO DALLA PRESENZA DELLA BARRIERA ARIA-SANGUE
Essenziale al controllo dei fenomeni della respirazione tali per cui:
OSSIGENO entra nel sangue.
ANIDRIDE CARBONICA esce dal sangue.

ARIA ALVEOLARE
Presenta una composizione differente rispetto a quella della atmosfera, infatti:
- •AZOTO = 573mmHg.
- •OSSIGENO = 100mmHg.
- •VAPORE ACQUEO = 47mmHg.
- •ANIDRIDE CARBONICA = 40mmHg.

100mmHg → OSSIGENO → 40mmHg
40mmHg ← ANIDRIDE CARBONICA ← 46mmHg

Il gradiente della CO2 è molto Inferiore a quello dell'O2, questo MA LA LIPOSOLUBILITÀ DEL GAS RENDE LA SUA FILTRAZIONE UGUALMENTE VELOCE

TEMPO DI SATURAZIONE DEL GLOBULO ROSSO
Ricordiamo che:
- •Un globulo rosso attraversa un capillare alveolare in 0,75s.
- •In 0,25s il sangue è saturo di OSSIGENO → lo è anche la Hb.

La reazione è temporalmente finita e presenta fattori di sicurezza:
1 → anche durante l'esercizio fisico il passaggio arriva a 0,3s.
2 → un globulo rosso entra in contatto con numerosi alveoli.

MISURE SPIROMETRICHE

RICORDIAMO ANZITUTTO CHE:
•A RIPOSO CON UN ATTO RESPIRATORIO ASSUMIAMO 500ml di aria
- 150ml nello spazio morto.
- 350ml arrivano al polmone.

GAS ALVEOLARE COMPLESSIVO = 3000ml
Possiamo quindi definire:

VOLUME RESIDUO	Volume che permane nell'apparato respiratorio dopo una espirazione forzata. = 1500ml
VOLUME DI RISERVA ESPIRATORIO	Volume che viene espulso durante una espirazione forzata = 1500ml
VOLUME DI RISERVA INSPIRATORIO	Massimo volume immesso durante una inspirazione forzata. = 2500ml
CAPACITÀ VITALE	Massimo volume espirabile dopo una inspirazione forzata = 3500-4000ml Volume di riserva inspiratorio + volume di riserva espiratorio
CAPACITÀ POLMONARE TOTALE	Massimo volume di aria contenuto nei polmoni. = 5000-6000ml

GLI ALVOLI
Sono la sede di scambio polmonare di GAS
Si tratta di:
- •400milioni di sferette.
- •Creano una superficie complessiva di 70-80mq

Ricordiamo che:
- •L'ENORME ESPANSIONE DELLA SUPERFICIE DI SCAMBIO È DATA DA:
  - Presenza di ben 23 diramazioni bronchiali.
  - La presenza di un numero enorme di ALVEOLI.
- •L'ALVEOLO È COSTITUITO DI PNEUMOCITI:
  - Di primo tipo → 90% piatti ed estesi.
  - Di secondo tipo → 10% alti ma poco estesi → SURFACTANTE.

LA COMPLIANZA POLMONARE
La complianza polmonare è data dalla ORGANIZZAZIONE STRUTTURALE Del polmone non dalla sua composizione Una serie di trabeccole associate tra loro Donano alla struttura una complianza Notevole.
NON SONO PRESENTI FIBRE ELSTICHE IN QUANTITÀ SIGNIFICATIVE

RIDUZIONE DELLA COMPLIANZA
=
INCREMENTO RESISTENZA AL FLUSSO POLMONARE
SI VERIFICA TIPICAMENTE:
- •con la vecchiaia.
- •Con malattie polmonari da assunzione di polveri.

SI GENERA UNA IPERTENSIONE DEL PICCOLO CIRCOLO nociva per la qualità Della respirazione e per la qualità degli scambi a livello respiratorio.

IL POLMONE TENDE AL COLLASSO
Presenta sempre una Pressione negativa

La tendenza al collasso è generata dalla ATTRAZIONE TRA LE MOLECOLE DI ACQUA PRESENTI A LIVELLO DELLA SUPERFICIE INTERNA DI CIASCUN ALVEOLO

La tendenza al collasso è limitata da due fenomeni fondamentali:

IL SURFACTANTE: Inibisce la attrazione tra le molecole di ACQUA presenti perifericamente nella struttura alveolare, senza:
- •Il polmone avrebbe una tendenza al collasso notevole.
- •Lo sforzo muscolare per la respirazione sarebbe elevatissimo.

INTERDIPENDENZA ALVEOLARE: Alveoli attigui sono strettamente associati tra loro DI CONSEGUENZA LA TENDENZA AL COLLASSO DI UN ALVEOLO SI TRADUCE NELLA RESISTENZA DI QUELLI LIMITROFI.

LA DIFFUSIONE DEI GAS È REGOLATA DALLA LEGGE DI FICH
In particolare analizza la VELOCITÀ DI DIFFUSIONE

$$D = \frac{sol}{\sqrt{PM}}$$

LA COSTANTE DI DIFFUSIONE DEL GAS
Dipende da due fattori sostanzialmente:
- •LA SOLUBILITÀ che:
  O2 = 1
  CO2 = 6
- •IL PESO MOLECOLARE DEL GAS
  Viene detta legge di GRAHM
  In un GAS PM → densità.

$$V\,gas \propto \frac{A \cdot D \cdot (P1-P2)}{T}$$

LA DIFFERENZA DI PRESSIONE PARZIALE DEL GAS
Che come visto è:
60mmHg per OSSIGENO.
6mmHg per ANIDRIDE CARBONICA.

CARATTERE STRUTTURALE:
A = area di diffusione
Che come noto è elevatissima
T = spessore della parete
Che come noto è estremamente limitato

IL FLUSSO POLMONARE IN UN MINUTO
Il flusso polmonare in un minuto presenta i seguenti valori complessivamente:
- •15 atti respiratori al minuto.
- •Assumiamo 500ml per atto respiratorio di cui 350 arrivano ai polmoni.

Scambiamo con l'ambiente 7500ml di aria.
Arrivano ai polmoni 5250 ml di aria.

IL FLUSSO È COSTANTE

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

AUMENTA con la espirazione e la espulzione di aria. (ΔP)

INCREMENTA per il graduale collasso delle vie respiratorie durante la espirazione. (R)

BRONCO → BRONCHIOLO → ALVEOLO

LA COMPONENTE MUSCOLARE BRONCHIOLARE
È innervata da:
- •PARASIMPATICO → broncocostrittore.
- •ORTOSIMPATICO → broncodilatatore. BETA 2.

- •PERDITA DI COMPONENTE CARTILAGINEA
- •ACQUISIZIONE DI COMPONENTE MUSCOLARE

EPITELIO BRONCHIOLARE e MUCO
L'epitelio dei bronchioli è CILINDRICO MONOSTRATIFICATO CILIATO
Le ciglia costituiscono l'ascensore MUCOCILIARE con senso BRONCHIFUGO; il sistema:
- •DIMINUISCE LA VELOCITÀ DELL'ARIA per incremento dell'attrito e della total cross sectional area.
- •VIENE PERSO IL MOTO ASSIALE DELLE MOLECOLE.
- •LE MOLECOLE SI PORTANO IN CONTATTO CON LA PARETE DEL CONDOTTO DOVE VENGONO INTRAPPOLATE DAL MUCO.

IN QUESTO MODO L'ARIA SUBISCE UN PROCESSO DI PURIFICAZIONE.

IL PRINCIPIO DELLA EQUIVALENZA DELLA GITTATA CARDIACA o PRINCIPIO DI FICH:
Adolf Fich valutò la gittata cardiaca in questo modo:
GITTATA CUORE DESTRO = GITTATA CUORE SINISTRO
In quanto non c'è edema
Quindi:
- •Sangue arterioso = 180ml/L di ossigeno.
- •Sangue venoso = 140ml/L di ossigeno.

Per ogni litro di sangue vengono assorbiti 40ml di ossigeno
CONSUMO TOTALE DI OSSIGENO = 240ml.
Quindi passano per il circolo polmonare 6L si sangue = 240/40
Essendo le gittate dei due ventricoli uguali, la gittata del ventricolo destro deve essere di 6L circa.

LE LEGGI DEI GAS IDEALI
- PRIMA LEGGE DI CHARLES: a pressione costante il volume è proporzionale alla temperatura assoluta:
  V1 : V2 = T1 : T2
- SECONDA LEGGE DI CHARLES: a volume costante la pressione è direttamente proporzionale alla temperatura.
  P1 : P2 = T1 : T2
- LEGGE DI BOYLE: stabilisce la inversa proporzionalità tra pressione e volume di un gas a condizioni di temperatura costante:
  P1 * V1 = P2 * V2
- LEGGE DEI GAS IDEALI:
  PV = nRT.
- LEGGE DI AVOGADRO: stabilisce che volumi identici di gas diversi ai medesimi valori di temperatura e pressione contengono lo stesso numero di molecole, in condizioni standard una mole di gas occupa sempre 22,4 litri.
- LEGGE DI DALTON: il contributo di un gas alla pressione della miscela nella quale è contenuto è identico alla pressione che quel gas eserciterebbe da solo nelle medesime condizioni.
- LEGGE DI HENRY: stabilisce che la concentrazione di un gas in un liquido è proporzionale alla costante di solubilità di quel gas e alla sua concentrazione al di sopra della soluzione liquida:
  Ci = K * Pi
- LEGGE DI GRAHAM: la velocità di diffusione di un gas è inversamente proporzionale alla radice quadrata della sua densità.

BILANCIO IDRICO POLMONARE
E patologie correlate

IL BILANCIO IDRICO DEL POLMONE è sotto il controllo molto stretto di vasi linfatici che presentano una efficienza molto elevata.
- •Un edema polmonare si instaura quasi sempre in seguito alla ALTERAZIONE DELLE STRUTTURE LINFATICHE e alla loro occlusione.
- •Un edema da INTOSSICAZIONE si verifica in seguito alla lesione della barriera aria sangue e alla perdita della divisione tra i due compartimenti sanguigno e alveolare.

ALTRI QUADRI PATOLOGICI:
- •Embolia polmonare in particolare per quanto riguarda la occlusione delle arterie polmonari.
- •Enfisema si verifica per la rottura delle pareti degli alveoli e in particolare porta ad una alterazione della superficie di contatto ARIA-SANGUE.

LA VENTILAZIONE
Distribuzione dell'aria nel polmone

LO SPAZIO MORTO POLMONARE

SPAZIO MORTO = REGIONE VENTILATA MA NON PERFUSA.
Distinguiamo due tipi di spazio morto:
Spazio morto anatomico:
Dato dalle vie respiratorie alte che sono con la ventilazione VENTILATE ma non PERFUSE.
Spazio morto fisiologico:
Spazio di circa 150ml posto all'apice del polmone dove per IL FATTORE ALTEZZA LA PERFUSIONE È MINIMA.
Lo spazio morto fisiologico è un fattore di SICUREZZA molto importante dal punto di vista funzionale → consente l'incremento della superficie di ventilazione e perfusione nel momento dell'esercizio fisico o di necessità.

ENTRAMBE SI ABBASSANO PROCEDENDO VERSO GLI APICI DEL POLMONE Ma in misura diversa

LA REALE DISTRIBUZIONE DELL' OSSIGENO
Dipende sia dalla VENTILAZIONE Che dalla PERFUSIONE

VARIAZIONI DELLA PRESSIONE DI OSSIGENO
LA PRESSIONE DI OSSIGENO VARIA NON SOLO IN RELAZIONE ALLA VENTILAZIONE MA ANCHE IN RELAZIONE ALLA PERFUSIONE
A questo consegue che:
- •ALLA **BASE** L'OSSIGENO VIENE PRELEVATO DAI GLOBULI ROSSI CHE PASSANO VISTA L'ELEVATA PERFUSIONE.
  pO2 = 89mmHg.
- •**ALL'APICE** LA VENTILAZIONE È INFERIORE, MA LA PERFUSIONE NULLA QUINDI L'OSSIGENO NON VIENE PRELEVATO.
  PO2 = 132mmHg.

IL RAPPORTO VENTILAZIONE PERFUSIONE

La funzionalità polmonare è associata alla attività di due fattori:

LA PERFUSIONE
Senza la quale non arriva sangue al polmone e dipendente dall'apparato cardiocircolatorio.
LE VENTILAZIONE
Senza la quale non arriva aria al polmone e dipendente dall'apparato respiratorio.

	[illegible]	[illegible]	[illegible]
	L/min	L/min	/
	1,0	0,5	2,0
	1,5	1,5	1
	1,5	3,0	0,5
	1,0	1,0	NP
TOTALE =	5,0	6,0	0,8

IL RAPPORTO Va quindi Diminuendo Dalla base Verso L'apice

Il rapporto VENTILAZIONE / PERFUSIONE Varia considerevolmente Andando dalla base Verso l'apice

VERSO L'APICE
la ventilazione diminuisce poco
la perfusione diminuisce molto di più

VERSO LA BASE
la ventilazione incrementa poco
la perfusione incrementa molto di più

VENTILAZIONE -1/4
PERFUSIONE -15 volte

LA PERFUSIONE
Distribuzione del flusso nel polmone

LA PRESSIONE DI PERFUSIONE

PER LA PARTICOLARE CONFORMAZIONE ANATOMICA DEL POLMONE la perfusione delle strutture polmonari non è uniforme, DISTINGUIAMO 4 AREE PER LA PRESSIONE DI DIFFUSIONE:
- •1 → APICALE = 4mmHg → zona di sicurezza, viene perfusa in caso di necessità.
- •2 → ILARE = 14mmHg.
- •3 → MEDIA =24mmHg.
- •4 → BASE = inferiore per la presenza di fattori compressivi legati alla azione del diaframma.

LA PERCEZIONE DELLA IPOSSIA:
LA PERCEZIONE DELLA IPOSSIA DELL'ARIA AVVIENE:
- •A LIVELLO DELLE BASI DEI POLMONI dove l'ossigeno viene distribuito ed utilizzato immediatamente = calo della pO2 da 89 a 70-75mmHg.
- •IL TESSUTO POLMONARE È AERATO e di conseguenza:
  - Gli scambi di ossigeno avvengono prima del livello alveolare.
  - La percezione della IPOSSIA avviene prima che questa divenga ALVEOLARE.

INOLTRE ESSENDO PERCEPITA A LIVELLO ARTERIOLARE LA IPOSSIA PROVOCA UNA RISPOSTA COSTRITTIVA IMMEDIATA.

LA PRESSIONE DI PERFUSIONE DELLA ARTERIA POLMONARE DURANTE L' ESERCIZIO FISICO

CIRCOLO POLMONARE = ASSENZA TONO SIMPATICO
QUINDI NESSUN INCREMENTO DI R

QUINDI:
P = Q°

Cioè per quanto riguarda il circolo polmonare l'incremento della pressione è direttamente proporzionale all'incremento del flusso sanguifero.
Normalmente la pressione della ARTERIA POLMONARE è di 20mmHg:
- •25mmHg di pressione misurata.
- •5mmHg da sottarre per la pressione atriale destra che si mantiene tale anche durante la diastole.

MODIFICAZIONI DEI VALORI DI PRESSIONE E PERFUSIONE SI POSSONO RISCONTRARE:
- •IN ALTA MONTAGNA dove abbiamo un incremento della resistenza dato dalla contrazione ipossica ma CHE PERMANE COSTANTE NEL TEMPO ED È UNIFORME, la relazione resta quindi diretta.
- •NEGLI SPORTIVI incrementa la CAPACITÀ VITALE e quindi DIMINUISCE LA RESISTENZA ma sempre in modo diffuso e costante, il rapporto permane quindi diretto.

DURANTE L'ESERCIZIO FISICO:
La gittata incrementa di 5 volte.
Il consumo di ossigeno aumenta di 14 volte.
Complessivamente si attivano quattro fattori fondamentali per Implementare la RESA DEL SISTEMA:
- •Reistribuzione del flusso sanguifero al polmone.
- •Incrementa il reclutamento.
- •Incrementa la velocità di transito delle cellule rosse.
- •Si dilatano i capillari incrementando la superficie di contatto.

LA PRESSIONE TANSPOLMONARE
Data dalle pressioni PLEURICA e ALVEOLARE

Le pressioni che agiscono a livello polmonare sono sostanzialmente due:
- •PLEURICA negativa → -25mmHg.
- •ALVEOLARE positiva → +5mmHg.

COMPLESSIVAMENTE LA PRESSIONE TRANSPOLMONARE risulta essere quindi di 30mmHg
DURANTE L'ESPIRAZIONE con il collasso del polmone LA PRESSIONE TRANSPOLMONARE SI RIDUCE DA 30 a 15mmHg.
In espirazione forzata si può portare anche a 4mmHg.
La regolazione della espirazione e la variazione del flusso sono ALLA BASE DELLA CAPACITÀ DI ESPRIMERE SUONI DA PARTE DELL'UOMO, in particolare la regolazione di tale flusso è controllata dalla attività dei MUSCOLI INTERCOSTALI INTERNI la cui innervazione è FINISSIMA.

RESPIRAZIONE ED EQUILIBRIO ACIDO - BASE

LA REGOLAZIONE DELL'EQUILIBRIO ACIDO BASE DEL POLMONE SI BASA SULLA EQUAZIONE DI HANDERSON ASSELBACH PER IL TAMPONE BICARBONATO:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{HCO3-}{0{,}03 * PCO2}$$

ALCALOSI RESPIRATORIA O IPOVENTILAZIONE

CALO VENTILAZIONE → INCREMENTO CO2 → CALO pH

CAUSE POSSIBILI:
INIBIZIONE DEI CENTRI RESPIRATORI:
- •Abuso di sostanze stupefacenti, alchool o farmaci sedativi.
- •Ipercapnia.
- •Commozione cerebrale con danno ai centri respiratori.
- •Arresto cardiaco con danno ai centri respiratori.

DISORDINI DEI MUSCOLI RESPIRATORI DELLA CASSA TORACICA:
- •Debolezza patologica muscolare.
- •Morbo di Both o cifoscoliosi.
- •Obesità estrema → MORBO I PICKWICK.
- •Gravidanza.

In questi ultimi due casi si assiste ad alterazione delle pressioni addominali.
DISORDINI DEGLI SCAMBI GASSOSI:
- •Patologici → BRONCHITE o ENFISEMA o ASMA.
- •Edema polmonare.
- •asfissia.

ACIDOSI RESPIRATORIA O IPERVENTILAZIONE

INCREMENTO VENTILAZIONE → CALO CO2 → INCREMENTO pH

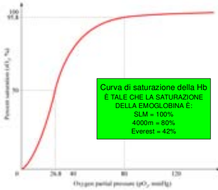
CAUSE POSSIBILI:
IPOSSIEMIA:
- •Da malattie polmonari che inibiscono il flusso di aria ai polmoni o la diffusione dei gas.
- •Spostamenti ad alta quota per calo della pO2.

IPEREVENTILAZIONE DA STRESS.
PROBLEMI AL SNC → emorragia subaracnoidea/danneggiamento centri respiratori.
PROBLEMI IPERMETABOLICI → febbre ipertiroidismo.
ANEMIA.
CIRROSI → rischio edema.
VENTILAZIONE ASSISTITA a pressione positiva.
CORREZIONE DI ACIDOSI METABOLICA conseguenza possibile.
IPERVENTILAZIONE DA SFORZO.

EMOGLOBINA E IL TRASPORTO DEI GAS

I GAS si sciolgono nei liquidi sulla base della LEGGE DI HENRY:

$$Ci = kPi$$



Curva di saturazione della Hb
È TALE CHE LA SATURAZIONE DELLA EMOGLOBINA È:
SLM = 100%
4000m = 80%
Everest = 42%

FATTORI CHE INFLUISCONO SULLA SATURAZIONE DELLA EMOGLOBINA:

2,3 difosfo glicereato DPG

Il difosfoglicerato ha la funzione di regolare la distanza tra le subunità proteiche della emoglobina e ne regola la affinità con l'ossigeno:
LA SUA CONCENTRAZIONE È INVERSAMENTE PROPORZIONALE ALLA AFFINITÀ DELLA EMOGLOBINA CON L'OSSIGENO.
IN ALTA MONTAGNA → viene aumentata tramite glicolisi la concentrazione di 2,3DPG e quindi la affinità diminuisce e viene rilasciato più ossigeno a livello tissutale.

EFFETTI BOHR E ALDANE

Effetto combinato della presenza/assenza di protoni e anidride carbonica in soluzione.
A LIVELLO TISSUTALE:
- •La anidride carbonica esce per la legge di Fich dalla cellula (52-40mmHg) e si porta:
  - 18% direttamente disciolta.
  - 65% viene associata ad acqua e forma ACIDO CARBONICO che contribuisce alla acidità.
  - 17% in forma di carbammidi.
- •Viene prodotta una grande quantità di acidi per il metabolismo cellulare normale.

IL PROTONE si associa alla emoglobina e in particolare al TAMPONE ISTIDINA andando a diminuire la affinità della emoglobina per l'ossigeno.
IL BICARBONATO viene esportato dalla cellula per il FENOMENO DI HAMBURGHER o dello shift dei cloruri per cui il cloro esce dal globulo.
TUTTO QUESTO DIMINUISCE LA AFFINITÀ DELLA EMOGLOBINA PER L'OSSIGENO.

EFFETTO BOHR:
Diminuzione della affinità a livello periferico
Per la presenza dei fattori descritti.

EFFETTO ALDANE:
Incremento della affinità a livello polmonare
Per la assenza dei fattori descritti.

2,3 difosfo glicereato DPG

La temperatura influisce sulla attività della emoglobina diminuendo la sua affinità per l'ossigeno.
A livello tissutale la affinità della Hb per l'ossigeno diminuisce anche per l'incremento della temperatura.

POSSIBILI CAUSE DI IPOSSIA

IPOSSIA AEROGENICA	•OSTRUZIONE DELLE VIE AEREE. •IPOSSIA. •EDEMA POLMONARE. Che impediscono la ventilazione effettiva degli alveoli.
IPOSSIA ANEMICA	Anemia porta ad un calo del trasporto di ossigeno e quindi una ipossia effettiva.
IPOSSIA ISTOTOSSICA	Alterazione della barriera aria sangue da agente tossico esogeno.
IPOSSIA ECCESSO DI CONSUMO DI OSSIGENO	Un eccessivo consumo di ossigeno porta ovviamente ad un debito che si traduce in una ipossia.
IPOSSIA ISCHEMICA	Occlusione di un vaso polmonare blocca la perfusione ad una data area del polmone.
IPOSSIA STAGNANTE	Parziale ostruzione di un vaso che riduce la perfusione ad una data area del polmone e quindi la saturazione della Hb.
IPOSSIA DA RAGGIO DI KRONGH ALTERATO	Sopra i 50 micron di raggio il flusso di ossigeno alla cellula risulta dimezzato.

CASI ESTREMI

pneumotorace

Scollamento delle pleure con conseguente collasso del polmone. Anche in questo caso rimangono intrappolati 600cc di aria nel polmone.

Espirazione forzata

In tal caso viene a creare nella CAVITÀ ORALE una PRESSIONE NEGATIVA data dalla tendenza alla espansione della gabbia toracica.

Inspirazione forzata

Si viene a creare nella CAVITÀ ORALE una pressione POSITIVA data dalla tendenza al collasso del polmone.

LA LEGGE DI MURRAY:
La somma dei quadrati delle sezioni figlie è uguale al quadrato della Sezione madre
Vale per la formazione delle diramazioni di tutti i sistemi diramati del Nostro corpo, BRONCHI, VASI SANGUIFERI e DENDRITI.

LA REGOLAZIONE NEUROGENA DEL RESPIRO

Si attiva alla nascita e accompagna l'individuo
Per tutta la sua vita.

SI TRATTA DI CENTRI ENCEFALICI DI CONTROLLO in senso rostrocaudale sono:

CENTRO PNEUMOTASSICO
CENTRO APNEUSTICO
CENTRO RESPIRATORIO BULBARE suddivisibile in INSPIRATORIO BULBARE ventrale ed ESPIRATORIO BULBARE dorsale
•Presentano un attività molto INTERELAZIONATA.
•Sono associati a recettori periferici POLMONARI:
- ASSOCIATI AL NERVO VAGO.
- SENSIBILI ALLO STRESS MECCANICO.

CONTROLLO DELLA RESPIRAZIONE

IL TORACE HA TRE DIAMETRI ESPANDIBILI

LONGITUDINALE = DIAFRAMMA

•Controllato dal nervo frenico → mielomeri C3-5.
•Capacità di espansione della gabbia toracica notevole:
- AMPLIA LA GABBIA DI 250cc DURANTE LA RESPIRAZIONE NORMALE ABBASSANDOSI DI 1cm.
- IN RESPIRAZIONE FORZATA SI ABBASSA ANCHE DI 10cm.

•Il suo abbassamento provoca:
- Decremento della pressione toracica.
- Incremento della pressione addominale.

ANTEROPOSTERIORE + TRASVERSO = INTERCOSTALI

GENERANO UN MOVIMENTO A MANICO DI SECCHIO possibile perché:
•Doppia articolazione coste-vertebre.
•I muscoli si tendono trasversamente tra due coste attigue.
INCREMENTA LA GABBIA TORACICA DI 100cc.

CON LO STUDIO TRAMITE SEZIONI DEI CENTRI RESPIRATORI
Valutiamo che

DONNE = respiro costale
Utile durante la gravidanza
UOMINI = respiro addominale
In quanto non ci sono necessità diverse.

MUSCOLI RESPIRATORI ACCESSORI
Sono molto numerosi:
-SCALENI che sollevano le prime due coste.
-STERNOCLEIDOMASTOIDEI che elevano sterno e clavicola.

VOLUMIZZAZIONE = ESPIRAZIONE CONTROLLATA
Subentra il controllo dei muscoli Intercostali interni ad innervazione Estremamente fine.

CONTROLLO CAPNICO
Centrale della respirazione

A LIVELLO ENCEFALICO il controllo della respirazione è affidato a CHEMOCETTORI:
•Posti anteriormente al tronco encefalico.
•Compresi tra le radici dei nervi IPOGLOSSO e TRIGEMINO.

SONO SENSIBILI ALLE VARIAZIONI DI ACIDITÀ DEL LIQUOR ASSOCIATE AD UN INCREMENTO DELLA CONCENTRAZIONE DI ACIDO CARBONICO cioè di anidride carbonica.

Sono sempre attivi e regolano il normale ciclo respiratorio.

CONTROLLO OSSICO
Periferico della respirazione

A LIVELLO PERIFERICO il controllo della respirazione è affidato a
CHEMOCETTORI SENSIBILI ALLA OSSIA DEL SANGUE

Si attivano unicamente in caso di calo consistente della CAPNIA nel momento in cui i recettori centrali siano inservibili.

SISTEMA VAGALE
CENTRO PNEUMOTASSICO
Presentano una funzione di natura inibitoria
CONTROLLANO IL TERMINE DEL RESPIRO

CENTRO APNEUSTICO
Presenta una funzione di natura regolativa
Rispetto alla cordinazione del respiro
IN SEGUITO ALLA RECISIONE IL RESPIRO DIVIENE DISORDINATO E SI ARRIVA FINO ALLA MORTE PER APNEA.

I CENTRI BULBARI INSPIRATORIO ED ESPIRATORIO
Non possono in alcun modo regolare
Soli il sistema della respirazione

L'ESPANSIONE DELLE STRUTTURE TORACICHE, data dalla contrazione muscolare, PORTA AD UN INCREMENTO DELLA PRESSIONE TRANSPOLMONARE che DIVIENE MAGGIORMENTE NEGATIVA:
•INSPIRAZIONE → le coste tirano le pleure verso l'esterno incrementando la pressione.
•ESPIRAZIONE → il polmone tira le coste verso l'interno riportando la pressione a livelli normali.

INSPIRAZIONE
L'equilibrio si sposta verso
Le coste che tendono ad Espandersi.

Si gioca su due equilibri

ESPIRAZIONE
L'equilibrio si sposta verso
Il polmone che tende a Collassare.

IPERVENTILAZIONE PROLUNGATA:
In caso di iperventilazione prolungata il contollo della RESPIRAZIONE si sposta
CENTRI RESPIRATORI CAPNICI centrali → CENTRI RESPIRATORI OSSICI periferici
Il paziente è già ipocapnico per la iperventilazione ma presenta una forte IPOSSIEMIA che al iperventilazione Tenta i correggere, è necessario in questo caso riportare con una SOMMINISTRAZIONE CONTROLLATA DI OSSIGENO IL CONTROLLO DELLA RESPIRAZIONE A LIVELLO CENTRALE.

IL FLUSSO DELL'ARIA NELLE VIE AEREE
Segue sostanzialmente le stesse regole seguite dal Sangue nello scorrere nei vasi sanguifer.

LEGGE DI POISEUILLE
Incremento della resistenza
Con il diminuire del diametro
Del vaso.

LEGGE DI LEONARDO
O del flusso secondo cui con
L'incremento del diametro
Complessivo dei bronchioli
Diminuisce la velocità.

IL MECCANISMO OSCILLATORIO DELLA RESPIRAZIONE
Interessa i 4 centri respiratori
E i recettori periferici

Questo meccanismo oscillatorio:
•Si innesca alla NASCITA con la produzione di anidride carbonica legato al taglio del cordone ombelicale.
•Prosegue tutta la vita dell'individuo.
Ricordiamo inoltre che si tratta di un vero e proprio sistema CICLICO tale per cui la INSPIRAZIONE inibisce la ESPIRAZIONE e viceversa.

ALLA NASCITA
Durante la vita fetale la circolazione polmonare:
•Presenta una pressione di 70mmHg (ipossia).
•Il sangue dalla arteria polmonare si porta al dotto di botallo e alla grande circolazione.
Al momento della nascita:
•La pressione polmonare cala a 14mmHg.
•Il dotto di BOTALLO collassa e si chiude.
•Si innesca il ciclo di ventilazione.

RIFLESSO DI INSUFFLAZIONE
Di Hering e Breuer

TISSUTALE
Che il tessuto offre alla espansione

TENSIONE ALVEOLARE
Su cui agisce il surfactante

RESISTENZA DELLE VIE AEREE

FORZA DI GRAVITÀ
Che si oppone anche se minimamente

ISTERESI
Fattori di resistenza che si oppongono
Alla espansione della gabbia
Toracica durante la inspirazione

La fonazione altera la normale durata
Dell'atto respiratorio:
3s ESPIRAZIONE
2s INSPIRAZIONE
Si accorcia il tempo di inspirazione
Si allunga il tempo di espirazione
PER LA AZIONE DEI MUSCOLI INTERCOSTALI.

PRESSIONI DURANTE IL CICLO RESPIRATORIO
Con una ventilazione normale

INSPIRAZIONE		ESPIRAZIONE
Sale di circa 500ml di cui 350 arrivano al polmone.	VOLUME	Scende di circa 500ml riportandosi a 0.
Cala fino a -8mmHg vincendo diversi fattori di resistenza.	PRESSIONE INTRAPLEURICA	Risale a -5mmHg favorita dai fattori di resistenza vinti precedentemente.
Diviene negativo in quanto abbiamo un aspirazione di aria dall'esterno.	FLUSSO	Diviene positivo per la espirazione dell'aria.
Cala di 1mmHg, quanto basta a far entrare l'aria nel polmone.	PRESSIONE ALVEOLARE	Risale del millimetro di mercurio perduto, quanto basta ad espellere l'aria.

VINTE LE FORZE DI ISTERESI
La espirazione per la tendenza del Polmone al collasso
È COMPLETAMENTE GRATUITA

IL LAVORO RESPIRATORIO
PRESSIONE * VOLUME

SI VALUTA IN MODO ANALOGO A QUANTO AVVIENE PER IL POLMONE in particolare:

PRESSIONE NEGATIVA INTRAPLEURICA → più diviene negativa, più elevato è il lavoro svolto nella espansione della gabbia toracica.
Tale pressione ricordiamo è sempre presente anche in stato di espirazione massima..
VOLUME → da valutarsi come ulteriore alla capacità polmonare residua che in ogni caso permane nel polmone.

FATTORI CHE INFLUISCONO SULLA ATTIVITÀ DEL CENTRO RESPIRATORIO

MOLTO NUMEROSI si tratta di AFFERENZE ed EFFERENZE di carattere molto diverso, in particolare:
FATTORI CHIMICI:
•pCO2.
•pO2
•pH
Percepiti dai diversi recettori presenti nel nostro organismo.
TEMPERATURA DEL SANGUE:
•Incremento della temperatura → incremento della frequenza respiratoria.
•Decremento della temperatura → ATTIVAZIONE FRIGOCETTORI → inibizione della frequenza respiratoria.
BAROCETTORI CUTANEI:
Possono influire in particolare in relazione a TRAUMI.
RECETTORI MUSCOLARI E TENDINEI:
In interazione con il cervelletto consentono di adattare la frequenza alla attività muscolare.
SISTEMA SIMPATICO:
Con azione stimolatoria ovviamente.
LA NUTRIZIONE:
In particolare ovviamente durante la deglutizione viene BLOCCATA LA RESPIRAZIONE tramite l'abbassamento della epiglottide.
LO SBADIGLIO:
Prevede un incremento dell'introito di aria a livello polmonare.
STIMOLO IPNOGENO:
Associato alla azione dell'area motrice primaria può stimolare o inibire la respirazione.
FONAZIONE:
Influisce in modo diretto sulla rapidità del processo di espirazione.

I RECETTORI MECCANICI POLMONARI SI DIVIDONO IN DUE CATEGORIE DISTINTE

A LENTO ADATTAMENTO

Stimolati per un arco di tempo della durata della Inspirazione
GENERANO UN RIFLESSO CHE PORTA AD UNA STIMOLAZIONE DELLA INSUFFLAZIONE
Generando di fatto la espirazione
Danno vita all'effetto HERING e BREUER.

A RAPIDO ADATTAMENTO

Se stimolati per un arco di tempo maggiore di 0,5s
Si adattano e non rispondono più
GENERANO UN RIFLESSO DI INSUFFLAZIONE OPPOSTO A FEEDBACK POSITIVO
Per cui una breve suffazione del polmone stimola
Un ulteriore incremento della suffiazione polmonare

CALO DELLA COMPLIANZA POLMONARE
=
INCREMENTO DELLO SFORZO DI RESPIRAZIONE
In quanto diviene più difficile espandere il polmone
Contro la sua tendenza al collasso.

NORMALE PERDITA DI COMPLIANZA LEGATA ALL'ETÀ

INCREMENTO DELLA TENSIONE SUPERFICIALE LEGATO ALLA MANCANZA DI SURFACTANTE

IL SURFACTANTE
È prodotto dagli
PNEUMOCITI DI SECONDO ORDINE

COMPOSTO LIPIDICO
=
DIPALMITOIL FOSFATIDIL COLINA
Composta quindi di una componente apolare e una testa polare:
•Componente polare → si associa all'acqua che si trova sulla superficie degli alveoli.
•Componente apolare → protende nell'alveolo decrementando la tensione tra le superfici.

IL SURFACTANTE
Si può organizzare in due modi distinti:
MONOSTRATO → negli alveoli più grandi che hanno una Minore tendenza al collasso.
DOPPIO STRATO → negli alveoli di dimensioni minori che Presentano una maggiore tendenza al collasso.

IL METABOLISMO DEL SURFACTANTE

SINTESI

Avviene nello pneumocita stesso:
•Sintesi del DIACIL GLICEROLO a partire da diidrossiacetone fosfato della catena glicolitica.
•Attivazione della colina a CDP colina.
•Formazione della fosfatidil colina.
•Associazione della fosfatidil colina a due molecole di PALMITATO.
Questo composto viene CONDENSATO A FORMARE IL CORPO LAMELLARE e quindi ESCRETO DALLA CELLULA.

CATABOLIZZAZIONE

Avviene tramite la formazione di piccoli aggregati lipidici che possono:
•ESSERE REINTEGRATI NEGLI PNEUMOCITI.
•ESSERE INGLOBATI DAI MACROFAGI ALVEOLARI per essere poi LISATI.

IL SURFACTANTE È COMPOSTO ANCHE DI MOLECOLE DI NATURA PROTEICA CHE SONO SINTETIZZATE IN PARTE DAGLI
Pneumociti di II ordine, in parte dalle Cellule di CLARA

Proteine della famiglia delle collectine sono di 4 tipi:
•A → cellule di clara.
•B → cellule di clara.
•C → cellule di clara e pneumociti di II tipo.
•D → cellule di clara.

COMPLIANZA = CAPACITÀ DI ESPANSIONE POLMONARE
QUESTA SI TRADUCE IN UNA DIFFERENZA DI PRESSIONE SULLE STRUTTURE POLMONARI STESSE

La capacità di espansione di un polmone elastico è diversa da regione a regione:
APICI → maggiore espansione in espirazione della struttura polmonare = pressione maggiore = -10mmHg
Inferiore capacità di espansione in inspirazione.
BASE → minore espansione in espirazione della struttura polmonare = pressione minore = -2,5mmHg
Maggiore capacità di espansione in inspirazione.
QUESTO È DOVUTO ALLA DIVERSA DISTRIBUZIONE DELLA MASSA POLMONARE.

CON LA VECCHIAIA I RAPPORTI SI ALTERANO
Con la vecchiaia il polmone perde di elasticità e
La sua massa tende a collassare portando ad
Una distribuzione della pressione di questo tipo:
BASI → +0,5mmHg
Il peso del polmone grava infatti su di esse.
APICI → -4mmHg
Infatti con la redistribuzione della struttura
Assumono carattere più consono alla respirazione.

LA RESISTENZA DELLE VIE RESPIRATORIE
RISULTA REGOLATA DALLA ATTIVITÀ DEL SISTEMA ORTOSIMPATICO TRAMITE RECETTORI DI TIPO BETA2 DILATATORI

FUSI NEUROMUSCOLARI
Dei muscoli massettere e temporale
Che stimolano la contrazione e
La chiusura delle fauci stesse

SISTEMA CICLICO
Gestito da:
NEURONI SEGNAPASSI
Associati a
GENERATORI DI
PATTERN CENTRALI
60 masticazioni
Al minuto

APERTURA FAUCI

OCCLUSIONE FAUCI

RECETTORI GENGIVALI
Molto sensibili stimolano l'azione
Del muscolo digastrico in risposta
Alla occlusione delle fauci

Riconosciamo due articolazioni distinte da un disco di grosse dimensioni:
•CONDILODISCALE → apertura normale si tratta di una condiloartosi.
•TEMPORODISCALE → apertura incrementata si tratta di una artrodia.

Articolazione TM
Articolazione doppia

GARANTITA DA:
Articolazione temporomandibolare
Azione dei muscoli masticatori

Muscoli masticatori
Di vario tipo chiudono
Aprono e muovono
lateralmente

I muscoli di tipo masticatorio sono di tre tipi, in particolare:
•OCCLUDONO LE FAUCI → massettere e temporale.
A livello riflesso sono analoghi ai muscoli estensori.
•MUOVONO LATERALMENTE LE FAUCI → pterigoidei interno ed esterno.
•APRONO LE FAUCI → digastrico.
A livello riflesso è analogo ai muscoli flessori.

INNERVATI DAL NERVO MANDIBOLARE
Terza branca del trigemino

MASTICAZIONE
Funzione fondamentale
Iniziale per la preparazione del
Cibo passaggio nel tubo
digerente

APPARATO DIGERENTE

Presenta un controllo nervoso
Molto significativo
IL 30% DELLE SECREZIONI
È SOTTO CONTROLLO
NERVOSO.

IL SISTEMA NERVOSO ASSOCIATO ALLA DIGESTIONE

È composto di due miliardi di neuroni.
L'elemento maggiormente significativo è sicuramente il NERVO VAGO che innerva:
•IN SENSO MOTORE i visceri interstinali.
•IN SENSO ECCITOSECRETIVO le ghiandole dell'apparato digerente.
Tutto sotto il controllo del nucleo dorsale parasimpatico del VAGO.

IL SISTEMA NERVOSO È ANCHE ASSOCIATO ALLA ORESSIA
Tramite l'azione di due centri.

CENTRO ORESSIGENICO
=
fame

CENTRO ANORESSIGENICO
=
sazietà

Durante un pasto mangiando:
•Si attiva la stimolazione della SAZIETÀ.
•Si attivano sistemi di natura secretiva che stimolano la sazietà.
•Si attivano numerosi enzimi gastroenterici quali CCK, gastrina, VIP, GIP ecc...che stimolano la sazietà.
•La GLICEMIA STESSA stimola la sazietà → percepita da cellule ipotalamiche sensibili alla insulina, oltrepassa la BBB.

DEGLUTIZIONE
Azione fondamentale
Che interessa numerosi
Sfinteri associati a
FARINGE
ESOFAGO
STOMACO

PERISTALSI
Azione fondamentale
A garantire la
Prosecuzione
Del bolo alimentare
Attraverso il
CANALE
DIGERENTE

Funzioni della secrezione Salivare:
•Digestiva → amilasi.
•Amalgamante → muco-
•Antibatterica → lisozima.
•Gustativa → matrice.
•Lubrificante.
•Stimolante la sete.

LE SECREZIONI DELL'APPARATO DIGERENTE

La digestione avviene grazie alla esposizione del bolo alimentare alla azione Di ENZIMI DIGESTIVI SECRETI DA GHIANDOLE ASSOCIATE ALL'APPARATO DIGERENTE sia intra che extra murali.

LA PRODUZIONE DELLA SALIVA:
Regolazione della composizione ionica soprattutto:
•GLI ACINI producono secrezione primaria = enzimi + concentrazioni ioniche come quelle del sangue.
•DOTTI ESCRETORI DELLE GHIANDOLE riassorbono parte di questo secreto:
- Antiporto sodio potassio CALA IL SODIO NELLA SALIVA.
- -70mv NEL LUME → REPULSIONE PER
- IL CLORO che viene riassorbito.

Tre fattori di stimolazione:
•Nervosi → 30%.
•Afferenze gustative (fungiformi + vallate e foliate).
•Afferenze tattili dalla bocca e dalla lingua.

Il programma neuronale che presiede
Alla sua apertura interessa:
MUSCOLI FARINGEI soprattutto
Costrittore inferiore.
TERZO SUPERIORE DELLA
MUSCOLATURA FARINGEA
Cioè la componente striata.

SFINTERI ASSOCIATI ALLA DEGLUTIZIONE

MOVIMENTI ESSENZIALI PER
LA PROSECUZIONE DEL BOLO ALIMENTARE
DALLO STOMACO VERSO LE
L'INTESTINO

LA SECREZIONE SALIVARE

Attuata da ghiandole associate al cavo orale:
•Salivari maggiori → PAROTIDI (sierosa), SOTTOMASCELLARI (entrambe), SOTTOLINGUALI (entrambe).
•Salivari minori (mucosa) → IN NUMERO VARIABILE NEL CAVO ORALE.
COMPOSTA DI DUE TIPOLOGIE DI SECRETO:
•SIEROSO → funzione digestiva = PTIALINA con optimum di azione pH 6-7.
•MUCOSO → funzione protettiva lubrificante = MUCINA.
ATTIVAZIONE E INATTIVAZIONE sono strettamente correlati alle concentrazioni di CALCIO.

Prevede la attivazione di diverse fasi:
I DUE SFINTERI = Profilo pressorio caratteristico con:
•Calo della pressione a seguito della apertura.
•Picco di pressione per la chiusura.
ONDA MUSCOLARE = coordinata:
L'onda peristaltica coordinata si presenta lievemente sfasata nelle diverse regioni dell'esofago stesso.

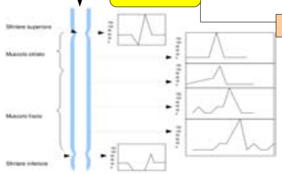
Sfintere faringeo superiore
30-50 mmHg
Chiuso durante la deglutizione impedisce il passaggio del bolo alimentare nelle cavità nasali, si tratta del PALATO MOLLE.

Sfintere faringeo inferiore
-5 esp
-10 insp
mmHg
Detto anche esofageo si colloca tra faringe ed esofago, viene aperto per una complessa interazione neuronale al momento della deglutizione.

Sfintere esofageo inferiore
+10 insp
+5 esp
mmHg
Non è il cardias (punto anatomico di passaggio) è un restringimento muscolare essenziale ad impedire il reflusso gastrico a livello esofageo potenzialmente corrosivo.

Questo sfintere:
•È PRATICAMENTE SEMPRE CHIUSO.
•PRESENTA UNA PRESSIONE FISIOLOGICA DI +25mmHg.
•È INNERVATO ANCHE DAL SISTEMA NANC.
•NEL BAMBINO NON È COMPLETAMENTE FORMATO la sua azione è supplita dal diaframma.

DEGLUTIZIONE ESOFAGEA



LA SECREZIONE ESOFAGEA

Secrezione mucosa protettiva associata a ghiandole di tipo tubulare ramificato.

SEQUENZA DI ATTIVAZIONE DEGLI SFINTERI

Chiusura faringeo superiore → apertura faringeo inferiore (e chiusura epiglottide) → apertura esofageo inferiore (e chiusura immediata)

IL BOLO ARRIVA NELLO STOMACO

INNERVAZIONE:
ORTOSIMPATICA → INATTIVANTE
PARASIMPATICA → ATTIVANTE
Il complesso della deglutizione
NANC → sfintere esofageo inferiore.

LA VELOCITÀ DELL'ONDA DI DEGLUTIZIONE
È di circa 2,5cm/s
DIPENDE STRETTAMENTE DA FATTORI QUALI:
•Contrazione dei muscoli associati all'apparato digerente.
•Livello di SALIVA presente nel bolo alimentare.
•Solidità del BOLO ALIMENTARE.
I LIQUIDI VIAGGIANO A 5cm/s

LA SECREZIONE GASTRICA

Due funzioni sostanzialmente:
•DIGESTIVA → pepsina.
•DISINFETTANTE → pH molto basso prodotto dalle cellule parietali.

LA SECREZIONE PANCREATICA

A livello pancreatico viene prodotto il SUCCO PANCREATICO capace di digerire tutte le componenti alimentari. La attivazione del succo pancreatico è legata alla alcalinità dell'ambiente duodenale data da bicarbonato di sodio.

LA SECREZIONE EPATICA

A livello epatico viene prodotta la BILE essenziale per la emulsione delle strutture lipidiche presenti a livello duodenale e in tutto l'intestino. Tale composto presenta anche CARATTERE BASICO e contribuisce ad alcalinizzare il duodeno.

BILE
=
Composto a carattere basico
Prodotto continuamente dal
FEGATO
Tre tipi di bile:

A — Si riversa nel duodeno direttamente durante il periodo INTERDIGESTIVO.

B — Riversata nel duodeno durante la digestione grazie alla azione:
•del NERVO VAGO.
•Della CCK che inibisce anche lo sfintere di ODDI.
Che generano contrazione della COLECISTI.

C — Prodotta in seguito a pasto abbondante per azione del circolo enteroepatico per cui le componenti della BILE vengono riassorbite:
•PASSIVAMENTE nel digiuno.
•ATTIVAMENTE nell'ileo.
RIPORTATE AL FEGATO STIMOLANO LA PRODUZIONE DI BILE soprattutto durante pasti abbondanti.

LA BILE NELLA COLECISTI

SUBISCE UN PROCESSO DI CONCENTRAZIONE
Tale per cui si ha:
800cc → 80cc
Grazie a meccanismi di assorbimento di
ACQUA
ELETTROLITI
I meccanismi sono analoghi a quelli di riassorbimento renale

FATTORI CHE AGISCONO SULLA ATTIVITÀ GASTRICA SECRETIVA

FATTORI NERVOSI (30%)
•Vista o immaginazione del CIBO agisce tramite i nervi vaghi.
•Calo del rifornimento di glucosio al cervello agisce tramite i nervi vaghi.

FATTORI GASTRICI
•Distensione dello stomaco agisce tramite fattori:
- Vago vagali.
- Vago antrali → GASTRINA.
•Calcio amminoacidi e peptidi → incrementano la circolazione gastrica e quindi l'azione della GASTRINA.

FATTORI INTESTINALI
Retrogradi dati dalla attività intestinale:
•Concentrazione di amminoacidi e peptidi nel lume intestinale.
•Livello di riassorbimento intestinale di peptidi e amminoacidi.

FATTORI CHE AGISCONO SULLA ATTIVITÀ PANCREATICA SECRETIVA

STIMOLAZIONI DI TIPO NERVOSO
Come per tutto l'apparato
Digerente il 30%
(nervo vago)

FATTORI SECRETIVI INTESTINALI
CCK → +enzimi
SECRETINA → +bicarbonato

ALTRI FATTORI ATTIVI:
VIP
GIP
Insulina
Glucagone

Alla digestione dei GLUCIDI
Provvedono anche le disaccarasi
Dell'orletto a spazzola

LA DIGESTIONE DELLE PROTEINE

Peptidi → peptoni → dipeptidi → amminoacidi

Assorbiti per:
GRADIENTE SODIO
GRADIENTE DI CONCENTRAZIONE
Dato dall'accumulo
Nel lume intestinale.

ATTIVITÀ DELLE GHIANDOLE GASTRICHE
Composte di:
Cellule di rimpiazzo.
Cellule mucipare del colletto.
Cellule principali → PEPSINOGENO.
Cellule parietali → ACIDITÀ

ATTIVITÀ DELLE CELLULE PARIETALI

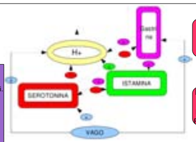
FABBRICAZIONE DEL SECRETO

Un prodotto ancora non modificato viene secreto nei canalicoli associati a queste cellule e modificato direttamente nel lume tramite sistemi diversi:
SI ATTIVANO DUE SISTEMI DI TRASPORTO IONICO PER CUI:
•IONI CLORO = ESPORTATI VERSO IL LUME.
•IONI SODIO = SOTTRATTI AL LUME.
SI GENERA UN POTENZIALE DI MEMBRANA DI
-40/-70mV
CHE ATTIRA IONI POTASSIO E SODIO
=
Soluzione di cloruro di sodio e cloruro di potassio.
SI ATTIVA UN SISTEMA DI ANTIPORTO DETTO H-K ATPasi CHE:
•ESPORTA PROTONI.
•IMPORTA POTASSIO.
FORMANDO UNA SOLUZIONE IONICA DI
ACIDO CLORIDRICO.
Questa soluzione:
•Presenta un pH di 0,8.
•Richiede una spesa di elaborazione di 1500cal per litro.
I MATERIALI vengono così ricavati:
•PROTONE → ACIDO CARBONICO da anidrasi carbonica.
•CLORO → antiporto con il BICARBONATO.
(teoria alternativa → antiporto K/H + simporto K/Cl)

REGOLAZIONE DELLA SECREZIONE

TRE FATTORI CHIMICI DI CONTROLLO:
•GASTRINA secreta dalle cellule G.
•SOMATOSTATINA.
•ISTAMINA.
Formano un sistema complesso che prevede:
•VAGO = STIMOLATORE:
- GASTRINA.
- SOMATOSTATINA.
- PARIETALI direttamente.
•SOMATOSTATINA = INIBENTE:
- PARIETALI direttamente.
- ISTAMINA.
- GASTRINA.
•GASTRINA = STIMOLATORIA:
- PARIETALI.
- ISTAMINA.
- SEROTONINA.
•ISTAMINA = STIMOLATORIA SULLE CELLULE PARIETALI.

Fattori inibenti la secrezione gastrica:
•Controllo bulboduodenale = -G.
•CCK = compete con la gastrina + attiva oressigenico + stimola enzimi pancratici.
•Secretina.
•GIP.
•Riflesso enterogastrico = distensione + acidità + prodotti lume.
Segue vie VAGALI.
•FEEDBACK NEGATIVO delle cellule G:
- Calo del pH stimola somatostatina.
- Somatostatina inibisce tutto.



L'ATTIVITÀ DELLA PEPSINA
•Innescata dalla acidità gastica.
•Mantenuta dalla acidità gastrica.
OPTIMUM DI AZIONE = 1,8-3,5

LA GASTRINA è secreta dalle ghiandole Piloriche
L'AZIONE PERISTALTICA È ESSENZIALE PER PORTARLA IN CONTATTO CON LE PRINCIPALI

PERISTALSI GASTRICA

La muscolatura gastrica si divide in tre regioni distinte:
•Stomaco prossimale → RILASCIAMENTO DA RIEMPIMENTO O ACCOMODAZIONE GASTRICA:
- Lo stomaco = 100ml → 1500-2000ml di capienza.
- Scatenato da RECETTORI BETA 2 ADRENERGICI.
- Con il termine della digestione torna alle dimensioni normali.

•Stomaco distale → PERISTALSI RITMICA
diviene sempre più profonda portandosi verso le strutture piloriche fino a formare una contrazione simultanea con l'antro prepilorico e con il piloro detta TAC = CONTRAZIONE TERMINALE DELL'ANTRO che porta il bolo al duodeno.
- Le contrazioni hanno una frequenza di 3 al minuto.
- Scatenano un meccanismo di RETROPULSIONE per cui LA SPINTA ANTERIORMENTE DEL BOLO ALIMENTARE PORTA AD UNA RETROPULSIONE DEL BOLO POSTO ANTERIORMENTE CHE TORNA INDIETRO.
- Anche se l'onda pilorica non si porta al duodeno, comunque genera un rimescolamento del bolo alimentare.

•Piloro → SINERGICO ALLO STOMACO DISTALE.

IL RIMEPIMENTO DELLO STOMACO
Il riempimento dello stomaco avviene a BULBO DI CIPOLLA
In questo modo il bolo alimentare in arrivo si trova isolato
Rispetto all'ambiente gastrico e la AMILASI SALIVARE
Presenta una ulteriore possibilità di azione di circa 30 minuti.

L'APERTURA DEL PILORO
La valvola pilorica si presenta chiusa per impedire fenomeni
Di FLUSSO GASTRICO pericolosi
IL BULBO PILORICO
Percepisce la qualità a livello di pH del contenuto del duodeno
E DETERMINA UNA VOLTA SMALTITO IL CARICO ACIDO
DEL BOLO LA ULTERIORE APERTURA DELLO SFINTERE
PILORICO.

PERISTALSI DELL'INTESTINO TENUE

LA PERISTALSI È AFFIDATA AL RIFLESSO DI BAYLISS STARLING:
Un anello contrattile + un anello di distensione
Che viene ad essere applicato in questo modo:
•Per l'arrivo del bolo alimentare l'intestino si dilata.
•La dilatazione stimola una risposta contrattile della muscolatura intestinale.
•La contrazione spinge SIA A MONTE SIA A VALLE il bolo alimentare garantendo il suo spostamento.
Il procedere del bolo alimentare è dato dalla diversa frequenza delle contrazione nelle diverse regioni:
DUODENO → 18/min
DIGIUNO → 12/min
ILEO → 8/min
= MOVIMENTI DI SEGMENTAZIONE A GRADIENTE ORO-ABORALE

GIP
Gastric inibitor peptide
BLOCCA LA PERISTALSI IN SEGUITO AD UN PASTO RICCO DI LIPIDI
Onde incrementare la azione Della BILE.

PERISTALSI DELL'INTESTINO CRASSO

LA PERISTALSI QUI PREVEDE UN GRAN NUMERO DI MOVIMENTI DIVERSI:
•PERISTALSI → movimento che spinge il materiale fecale anteriormente.
•PERISTALSI INVERSA → movimento che spinge il materiale fecale posteriormente.
Avvengono in particolare nel COLON ASCENDENTE.
•PERISTALSI PASSIVA → effetto Bayliss Starling che genera fenomeni di ONDEGGIAMENTO PENDOLARE.
•MOVIMENTI DI MASSA → stimolano la defecazione:
- Stimolati da riflessi enterocolico (gas) e gastrocolico.
- Si portano fino al RETTO.
•PERISTALSI MASSIVA → fenomeni di diarrea.
•HAUSTRAZIONI → movimenti contrattili del singolo HAUSTRA.

Tanti e tali movimenti
Sono necessari per il
Riassorbimento dell'acqua
=
2000ml → 200ml
Riassorbimento di
1800ml

MOVIMENTI DELLA AMPOLLA RETTALE

INNERVAZIONE AMPOLLA RETTALE
=
INNERVAZIONE VESCICA
I centri di controllo e le modalità sono i medesimi:
•ORTOSIMPATICO:
- Beta 2 dilatatori.
- Alfa 1 costrittori su sfintere.
•PARASIMPATICO: costrittore.
•NUCLEO DI ONUF: controllo volontario.

LA DIGESTIONE DEGLI ELEMENTI DELLA DIETA

LA DIGESTIONE DEI GLUCIDI

•Iniziata dalla AMILASI SALIVARE = attacca i legami alfa 1 → 4 delle molecole formando MALTOSIO o POLIMERI MAGGIORI (azione proporzionale al tempo di esposizione).
•Continuata dalla AMILASI PANCREATICA che produce MALTOSIO o MALTOTRIOSIO.
•Terminata dalle DISACCARASI dell'orletto a spazzola degli ENTEROCITI che formano glucosio o fruttosio o galattosio o mannosio.

LA DIGESTIONE DELLE PROTEINE

•Iniziata dalla PEPSINA a livello gastrico.
•Continuata a livello intestinale dalla presenza di numerose ENDOPEPTIDASI (tripsina chimotripsina ed elastasi) ed ESOPEPTIDASI (carbossipeptidasi A e B).
•Terminata da enzimi associati all'enterocita che degrada dipeptidi ad amminoacidi.
Un processo rapidissimo viste le numerose peptidasi presenti.

LA DIGESTIONE DELLE PROTEINE

Molecole di natura APOLARE si organizzano in MICELLE che devono essere aggredite dalla BILE per poter essere solubilizzate, collaborano complessivamente a tale digestione:
•LIPASI PANCREATICHE:
- PROFOSFOLIPASI → FOSOLIPASI.
- PROCARBOSSIL ESTER IDROLASI → CARBOSSIL ESTER IDROLASI.
- PROCOLIPASI → COLIPASI.

•SECREZIONE BILIARE:
- Acidi biliari derivati del colesterolo.
- Fosfolipidi.
- Colesterolo.

La digestione viene eseguita per FASI in particolare:
•Il secreto biliare attacca la micella = ACIDI GRASSI della micella si associano a FOSFOLIPIDI BILIARI attaccando l'interfaccia olio-acqua.
•Le fosfolipasi attaccano i lipidi periferici e li digeriscono.
•Le lipasi pancreatiche associate alla membrana olio acqua per azione delle COLIPASI proteine cationiche ad azione ancorante.
Si formano infine:
PICCOLE VESCICOLE LIPIDICHE
MICELLE MISTE POLARI/APOLARI
Che possono essere riassorbite dagli enterociti.

ASSORBIMENTO DELLE DIVERSE CATEGORIE DI NUTRIENTI

L'ASSORBIMENTO DEI NUTRIENTI
Funzione essenziale, garantita da:
DIGESTIONE che smantella le molecole a strutture
Assorbibili dal corpo umano.
A meno che non siano presenti specifici carrier non si possono
Assorbire molecole di dimensioni maggiori del GLUCOSIO.
IL PROCESSO HA UNA RESA ELEVATISSIMA:
Un pasto viene digerito e assorbito in 3ore.
L'efficienza dell'assorbimento raggiunge il 95%.

L'assorbimento delle molecole avviene per la maggior parte nell'intestino tenue:
MAGGIOR PARTE NELLA PARTE PROSSIMALE
PER ACIDI BILIARI E VIT.B12 A LIVELLO DISTALE NELL'ILEO

COMPOSTI LIPOSOLUBILI
Si dirigono al CIRCOLO LINFATICO
•Lipidi alimentari.
•Esteri del colesterolo.
•Vitamine liposolubili.
•Farmaci liposolubili.
TRAMITE UN VASO CHILIFERO

COMPOSTI IDROSOLUBILI
Si dirigono al CIRCOLO SANGUIFERO
•Monosaccaridi.
•Amminoacidi.
•Elettroliti.
•Vitamine idrosolubili.
•NEFA acidi grassi liberi.
TRAMITE VASI VENOSI E LA VENA PORTA

Due possibili vie di riassorbimento
TRANSCELLULARE
O
PARACELLULARE

GLUCIDI

Ottenuti i singoli monosaccaridi a partire dagli zuccheri complessi:
•VENGONO ASSORBITI PER VIA TRANSCELLULARE IN MODO ANALOGO AL RENE = trasportatore di membrana sensibile al gradiente sodio + trasportatore basale a gradiente glucosio.
•VENGONO RIASSORBITI PER VIA PARACELLULARE per una certa permeabilità presente.

AMMINOACIDI

Ottenuti i singoli amminoacidi o i dipeptidi:
•VENGONO ASSORBITI TRAMITE SISTEMI DI COTRASPORTO che sfruttano IL GRADIENTE SODIO LUMINALE generato dalla escrezione di bicarbonato di sodio E IL GRADIENTE DELLA POMPA SODIO POTASSIO.
•PER VIA PARACELLULARE.
•TRAMITE ENZIMI APPOSITI PER I DIPEPTIDI la cui azione accoppia il trasporto e la lisi della molecola (sono tanto efficienti che il trasporto di un dipeptide è più rapido di quello di un amminoacido.

LIPIDI

Ottenute le vescicole lipidiche di piccole dimensioni assorbibili:
•Essere assorbiti in forma di MICELLA senza contrarre interazione con le molecole polari della membrana.
•Micelle a carattere maggiormente polare possono essere assorbite in cotrasporto con il sodio.
L'assorbimento dei lipidi prevede la formazione di CHILOMICRONI:
•Dentro l'enterocita → BOLLA OLEOSA APOLARE → BOLLA OLEOSA CIRCONDATA DI LIPIDI POLARI → BOLLA OLEOSA CIRCONDATA DI APOPROTEINA detta CHILOMICRONE.
•Riversato nel vaso chilifero quindi nel dotto toracico e quindi nel sangue.
ACIDI GRASSI A MENO DI 12aa DI CARBONIO SONO ASSORBITI SPESSO COME NEFA.

CONSIDERAZIONI ANATOMICHE:
MACROSCOPICAMENTE:
Il tenue presenta un lunghezza di 6m divisi in:
•30cm prossimali → DUODENO.
•6m circa → tenue mesenteriale (2/5digiuno+3/5ileo).
Presenta una superficie di assorbimento enorme ampliata da:
•Valvole semilunari → rilievi di competenza della muscolare e della sottomucosa presenti nel tenue via via più radi = INCREMENTO DELLA SUPERFICIE DI 3-4 volte.
•Villi intestinali → rilievi di competenza della mucosa presenti in tutto il tenue con conformazione diversa = INCREMENTO DELLA SUPERFICIE DI 10 VOLTE.
•Micorvilli cellulari → rilievi della parte apicale della membrana = INCREMENTO DELLA SUPERFICIE DI 30-40 VOLTE.
GENERANO UN INCREMENTO DELLA SUPERFICIE FINO A
400mq
ORGANIZZAZIONE MICROSCOPICA DEL VILLO INTESTINALE:
Presenta uno scheletro di due strutture vasali:
•CIRCOLO VASCOLARE SANGUIFERO → arteriola + sistema capillare + due venule.
•CIRCOLO VASCOLARE CHILIFERO → un vaso chilifero.

ALL'APICE
Registriamo:
430meq/L di sodio
Per il riassorbimento di acqua
10mmHg di pO2
Per l'elevato metabolismo
mitocondriale.

LA VENA PORTA
Formata dalla anastomosi di mesenterica superiore e splenica
Veicola il sangue con nutrienti al fegato

IL LOBULO EPATICO:
forma esagonale-circolare associata a numerose strutture vascolari:
•RAGGI VASCOLARI → sinusoidi associate al lobulo che dalla periferia vanno verso il centro.
•VENA CENTRALE → si colloca al centro e ad essa fanno capo i raggi vascolari.
•TRIADI PERIFERICHE → rami vena porta + dotti biliari + rami arteria epatica.

VENA PORTA = ricca di nutrienti + povera di ossigeno
ARTERIA EPATICA = ricca di ossigeno + povera di nutrienti
LA NUTRIZIONE DEL FEGATO SI REALIZZA PER
ANASTOMOSI DIRETTE TRA ARTERIA EPATICA E VENA
PORTA
•IL SANGUE ARTERIOSO SI GETTA NELLA VENA PORTA DIRETTAMENTE.
•LE ANASTOMOSI AVVENGONO SOPRATTUTTO A LIVELLO DEGLI SPAZI PERIBILIARE E PERIPORTALE.

LE FUNZIONI DEL FEGATO

Numerose funzioni associate a:
PROCESSI ANABOLICI:
•Mantenimento della glicemia → gluconeogensi.
•Sintesi delle proteine plasmatiche.
•Sintesi e gestione di trigliceridi, colesterolo, lipoproteine.
PROCESSI CATABOLICI:
•Coniugazione ed escrezione di BILIRUBINA.
•Produzione della ammoniaca in UREA.
•Degradazione degli STEROIDI.
•Metabolismo dell'alchool.
•Processi DETOSSIFICANTI.
FUNZIONI DI DEPOSITO:
•Glicogeno.
•Vitamine liposolubili.
•Vitamina B12.
•Ferro e ferritina.

Il materiale pubblicato è posto sotto licenza creative commons

Leggi le note legali.
Trovi una raccolta dei miei appunti e molto altro su
www.sonofgreatmatrix.altervista.org
nella sezione “I MIEI APPUNTI”.
Tutte le immagini non prodotte da me (e di conseguenza poste sotto la medesima licenza sopra descritta) sono tratte:

- DA WIKIPEDIA e sono quindi poste sotto licenza, nello specifico le licenze possono essere:
  - Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.
  - GNU Free Documentation License.

  Ogni immagine riporta uno specifico link alla pagina di riferimento su wikipedia dove sono indicate le specifiche licenze.
- DA UNA VECCHIA EDIZIONE DEL GRAY'S ANATOMY del 1918 che ha perso il diritto d'autore, tali immagini sono completamente opensource e le trovate qui.

Nonostante le mie attenzioni e le attenzioni delle persone che mi aiutano (e che ringrazio) sicuramente possono essere presenti degli errori o delle imprecisioni che vi invito, se possibile, a segnalarmi. Per qualsiasi problema, errori, consigli, informazioni mandami una mail a:
figliodibuonamatrix@gmail.com