

## CONCETTI CHIAVE

- ❖ L'ambiente è ricchissimo di microrganismi: l'organismo si difende dall'attacco degli **agenti patogeni** grazie al **sistema immunitario**. Il sistema immunitario è in grado di rispondere a tutte le sostanze estranee all'organismo e riesce a riconoscere in modo altamente specifico milioni di antigeni diversi.
- ❖ Il **sistema linfatico** è responsabile della risposta immunitaria ed è composto dal tessuto linfoide e dal sistema linfatico diffuso, rappresentato dalle cellule presenti nella parte corpuscolata del sangue.
- ❖ Il **tessuto linfoide** è costituito da timo, midollo osseo, milza, linfonodi e tonsille.
- ❖ Il **sistema linfatico diffuso** è costituito dai globuli bianchi. Nel sangue sono presenti cinque tipi differenti di globuli bianchi: neutrofili, monociti, eosinofili, basofili e linfociti.
- ❖ In presenza di uno **stato infettivo**, i tessuti colpiti rilasciano fattori chemotattici, chinine, istamina e leucotrieni, che agiscono come segnali chimici e attirano i **linfociti**, i quali raggiungono il sito dell'infezione con movimenti ameboidi.
- ❖ I **neutrofili** e i **monociti** (che si trasformano poi in macrofagi) sono cellule fagocitiche e hanno la capacità di inglobare sostanze estranee.
- ❖ La risposta dell'organismo all'attacco di agenti patogeni o alla presenza di sostanze estranee si attua attraverso **risposte di difesa aspecifiche e specifiche**. Le prime difendono genericamente da qualsiasi agente patogeno, mentre le seconde rispondono in modo specifico a un particolare patogeno (risposta immunitaria).
- ❖ Le difese aspecifiche sono costituite da **barriere fisiche e chimiche** e rappresentano una prima linea di difesa. La difesa specifica è la **risposta immunitaria vera e propria**, che si innesca più lentamente e spesso necessita di una seconda esposizione al medesimo antigene. La coordinazione e l'interazione tra queste componenti garantisce il successo nella risposta di difesa.
- ❖ La risposta immunitaria si compone di un'**immunità umorale**, con conseguente produzione di anticorpi, e di un'**immunità cellulo-mediata**, con attivazione del sistema MHC.
- ❖ Nella difesa specifica, il primo contatto con l'antigene determina l'attivazione del clone appropriato e avvia la divisione cellulare. Questo processo è noto come **espansione clonale** e ha come effetto quello di aumentare il numero di cellule di un determinato clone. I neolinfociti possono, quindi, differenziarsi o in plasmacellule, che sintetizzano nuove molecole anticorpali o in cellule di memoria. Le prime hanno vita breve (pochi giorni) e sintetizzano molecole di anticorpo alla velocità di duecento molecole al secondo; le seconde hanno vita più lunga e continuano a riprodursi. Le **cellule di memoria** intervengono nella risposta secondaria, che segue, cioè, a una seconda stimolazione da parte dello stesso antigene.
- ❖ L'**immunità cellulo-mediata** è determinata dal complesso maggiore di istocompatibilità MHC costituito da una famiglia di proteine di membrana, codificate da uno specifico gruppo di geni. Queste proteine hanno un ruolo importante nel rigetto dei trapianti.
- ❖ Il **sistema del complesso maggiore di istocompatibilità di classe I** è presente su tutte le cellule nucleate e serve per presentare sulla superficie di membrana gli antigeni batterici e virali che hanno invaso la cellula. Questo sistema permette di ottenere una risposta immunitaria quando l'antigene è presente nel citoplasma di una cellula. Questa condizione si verifica, per esempio, quando un virus si replica all'interno della cellula ospite e origina proteine virali antigeniche.
- ❖ I **sistemi immunitario, nervoso ed endocrino interagiscono** in modo complesso e, pur mantenendo ognuno caratteristiche peculiari, presentano anche sorprendenti analogie.
- ❖ La via principale di interazione tra i sistemi coinvolge l'**ipotalamo**. La regolazione che l'ipotalamo esercita sul sistema immunitario si attua attraverso l'asse ipotalamo-ipofisi-corteccia surrenale.
- ❖ Anche l'**esercizio fisico** interagisce con il sistema immunitario. Soggetti dediti ad attività fisica moderata mostrano una minore incidenza di patologie e una maggiore longevità. L'esercizio fisico strenuo, al contrario, determina una forma di stress, con aumento della quantità di corticosteroidi e diminuzione della risposta immunitaria.

# 19

## SISTEMA E FUNZIONI CARDIOVASCOLARI

### PRINCIPALI GENERALI

A differenza degli organismi unicellulari, che possono eseguire direttamente scambi di calore, gas, molecole organiche e ioni con l'ambiente attraverso la loro membrana cellulare, i sistemi cellulari complessi dei Metazoi necessitano di specifici organi e sistemi di assorbimento, escrezione, scambio e trasporto (cfr. Capitoli 20-24). Il sistema cardiovascolare risponde alla necessità di ciascuna cellula all'interno di un organismo complesso di scambiare sostanze e informazione con l'ambiente esterno e con altre cellule. Esso è costituito da un mezzo di trasporto (il sangue, cfr. Capitolo 17), da un sistema di condotti dotati di superfici di scambio e da una pompa idraulica, il cuore.

La principale richiesta funzionale imposta al sistema cardiovascolare è di fornire in ogni istante un flusso di sangue (*perfusione*) adeguato alle necessità vitali di tutte le cellule dell'organismo. La complessità del sistema è in gran parte dettata dalla variabilità di queste necessità, a cui si aggiunge la mutevolezza delle condizioni ambientali in cui il sistema deve operare.

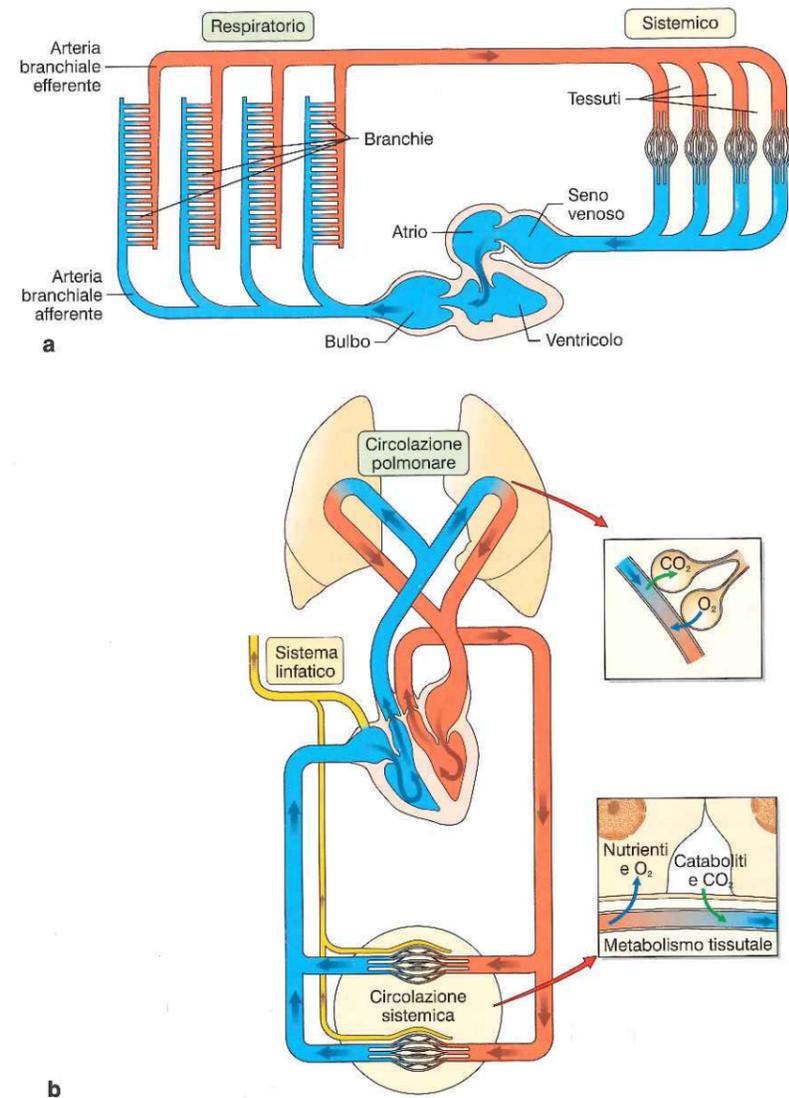
La richiesta funzionale condiziona le caratteristiche costruttive del sistema cardiovascolare in organismi di diversa complessità e ambiente vitale. Negli organismi di dimensioni ridotte (per esempio, gli Insetti) prevalgono sistemi circolatori *aperti*, in cui il mezzo di trasporto è contenuto in un'unica cavità (cavità celomatica) a cui si affacciano le cellule. In questi sistemi manca una vera e propria pompa e gli scambi sono affidati principalmente a processi diffusivi. Con l'aumentare della massa e della complessità dell'organismo, si sviluppano circuiti di condotti più o meno completi (*circoli misti e chiusi*), capaci di trasporto convettivo, destinati a sostenere scambi di entità maggiore e finemente compartimentati. Nei Mammiferi un circolo chiuso (*circolo sanguigno*) coesiste con un circolo misto (*circolo linfatico*), che ne complementa le funzioni.

I sistemi circolatori misti o chiusi scambiano acqua e soluti con lo spazio interstiziale, un compartimento fortemente idrofilo in cui sono immerse le cellule. Nel caso del circolo chiuso, lo scambio avviene attraverso *vasi capillari* la cui parete è continua, altamente permeabile all'acqua e

ai piccoli soluti, ma scarsamente permeabile alle macromolecole (proteine). In esso si distingue una sezione a monte del circolo capillare, detta *arteriosa*, e una a valle di esso, detta *venosa*. Nel caso del circolo misto, il lume del capillare si apre direttamente nell'interstizio, permettendo lo scambio di strutture di maggiori dimensioni (macromolecole, micelle, corpi cellulari eccetera).

Nei circoli chiusi si distinguono in generale una *sezione sistemica*, destinata allo scambio con i compartimenti interni all'organismo, e una *sezione respiratoria*, destinata allo scambio dei gas con l'ambiente esterno. Ciascun volume di sangue deve attraversare entrambe queste componenti in sequenza. I due circoli respiratorio e sistemico sono quindi in serie e, pertanto, trasportano flussi uguali. I Vertebrati esclusivamente acquatici hanno circoli chiusi in cui il sangue viene spinto da una pressione relativamente bassa (20-30 mmHg) e simile nei circoli sistemico e respiratorio. A questa funzione assolve un cuore bicamerale costituito da una camera di ricezione (atrio) e una di espulsione del sangue (ventricolo), separate da una valvola che garantisce il flusso unidirezionale (Fig. 19.1 a). La situazione è diversa per i Vertebrati terrestri in cui la pressione idraulica nel circolo sistemico è molto più alta che in quello respiratorio. I due circoli vengono quindi tenuti idraulicamente separati, ciascuno dotato del proprio meccanismo di propulsione. A questo scopo, due strutture bicamerali vengono messe in serie a costituire un cuore quadricamerale. Nel cuore quadricamerale ciascuna metà pompa sangue esclusivamente in uno dei due circoli e viene riempita dal sangue refluo dall'altro circolo (Fig. 19.1 b). Gli animali Anfibi presentano varie forme di transizione fra cuore bicamerale e quadricamerale (cuori tricamerale con due atri e un ventricolo con un setto incompleto): ciò suggerisce che la necessità della separazione idraulica dei circoli sia dettata dall'incompatibilità fra le pressioni adeguate a spingere il sangue sistemico contro gravità (virtualmente assente durante immersione in acqua, ma presente durante la vita terrestre) e una struttura del circolo capillare respiratorio adeguata alla funzione di scambio dei gas.

La necessaria sequenzialità fra il passaggio del sangue nei distretti sistemico e respiratorio richiede che il flusso



**Figura 19.1** - Architettura del sistema cardiocircolatorio. **a**, Circolo sistemico e respiratorio di Vertebrato esclusivamente acquatico: il sangue viene spinto da una pressione, relativamente bassa e simile nei due circoli, grazie a un cuore bicamerale costituito da una camera di ricezione (atrio) e una di espulsione (ventricolo) del sangue, separate da una valvola che garantisce il flusso unidirezionale. **b**, Schema della circolazione sistemica (grande circolo) e della circolazione polmonare (piccolo circolo), che derivano rispettivamente dal ventricolo sinistro e da quello destro, e del sistema linfatico. Le frecce indicano la direzione del flusso ematico. Nei riquadri sono riportate le principali funzioni del piccolo e grande circolo. CO<sub>2</sub>, anidride carbonica; O<sub>2</sub>, ossigeno.

del sangue sia unidirezionale. A questo scopo provvedono strutture anatomiche dette **valvole**, presenti sia nel cuore sia nei vasi. Le valvole sono strutture meccanicamente passive, la cui apertura e chiusura sono determinate da inversione della direzione del flusso (quindi del gradiente pressorio a cavallo della valvola).

Il percorso del sangue nel sistema circolatorio dei Mammiferi è illustrato nella figura 19.1 b, che ricapitola i concetti finora esposti. In esso, il **circolo respiratorio** (circolo polmonare o **piccolo circolo**) è sostenuto dalle sezioni destre del cuore (atrio destro e ventricolo destro) e quello sistemico (grande circolo) dalle sezioni sinistre (atrio sinistro e ventricolo sinistro). A causa delle differenti condizioni di operazione, le due sezioni presentano differenze strutturali e funzionali tali per cui si usa spesso distinguere fra cuore destro e cuore sinistro: queste definizioni hanno però un significato puramente operativo; infatti, il muscolo cardiaco è strutturalmente e funzionalmente unitario.

Nella trattazione seguente la fisiologia del cuore e dei vasi sono prima affrontate separatamente e quindi viste in modo integrato nei paragrafi dedicati alla modulazione della funzione cardiocircolatoria.

## CUORE

Il cuore è una pompa volumetrica discontinua il cui ciclo funzionale è costituito da una fase di rilassamento (**diastole**), deputata al riempimento dei ventricoli, e da una di contrazione (**sistole**), durante la quale il sangue viene espulso dai ventricoli. Il flusso generato dal cuore (in litri al minuto) viene detto **gittata cardiaca** ed è determinato dal prodotto del volume espulso in una sistole (**gittata sistolica** in millilitri,  $V_{\text{st}}$ ) per il numero di sistole nell'unità di tempo (**frequenza cardiaca** in battiti al minuto, **FC**):

$$\text{Gittata cardiaca (1 min}^{-1}\text{)} = V_{\text{st}} \text{ FC} \quad (19.1)$$

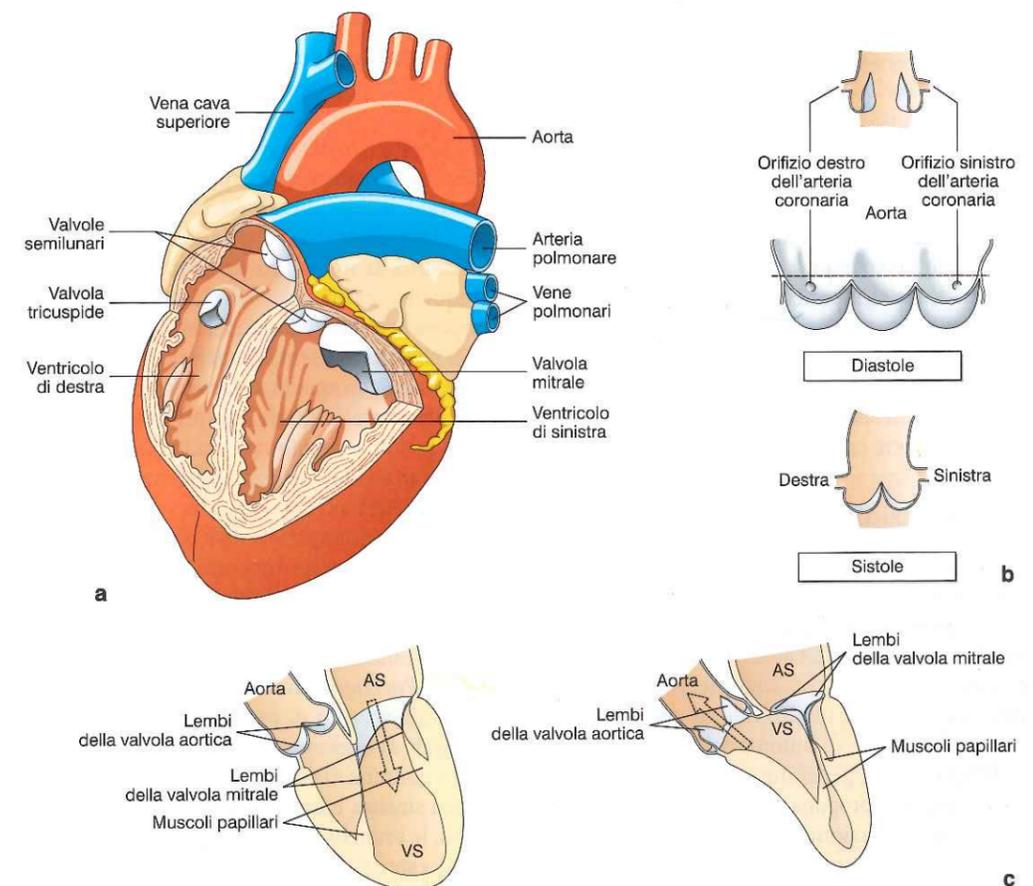
## ANATOMIA FUNZIONALE DEL CUORE

### Anatomia macroscopica

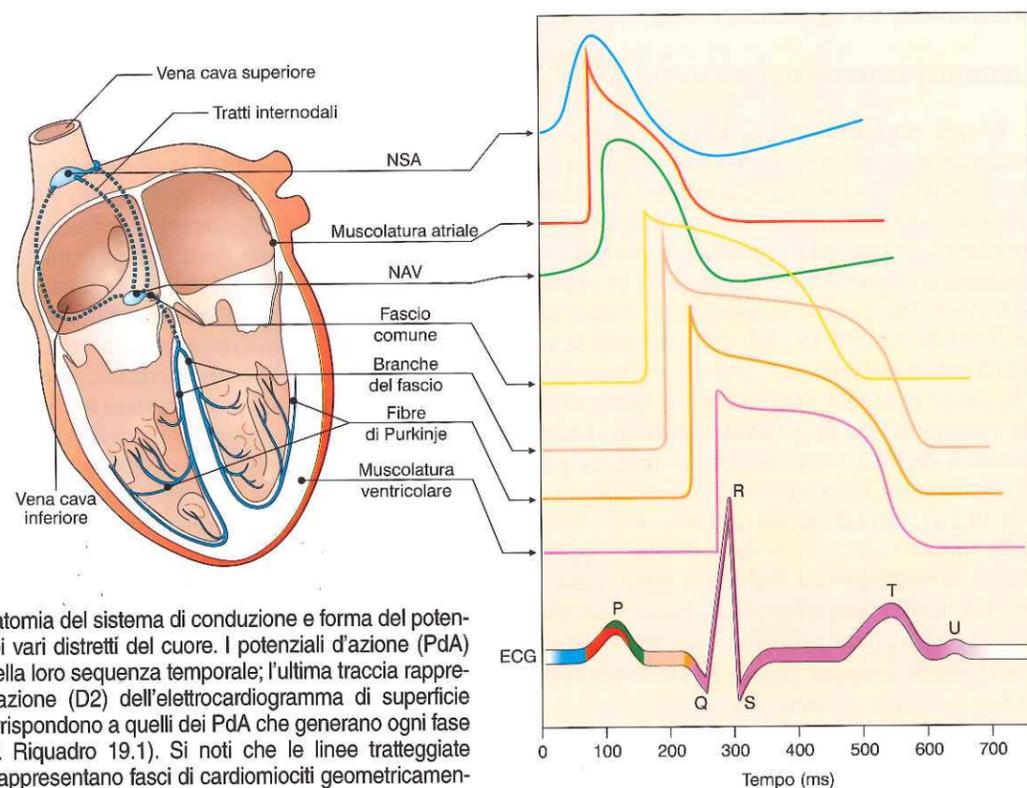
Il cuore nei Mammiferi è un organo prevalentemente muscolare a quattro cavità, con due **atri** posti superiormente, separati tra loro dal **setto interatriale**, e due **ventricoli** posti inferiormente, separati tra loro dal **setto interventricolare**. Fra gli atri e i ventricoli si interpone un setto di tessuto collagene a cui sono ancorate le valvole atrioventricolari, **tricuspide** nel cuore destro e **bicuspide** (o **mitrale**) nel cuore sinistro. Agli atri giungono le vene dal circolo sistemico (**vene cave**) a destra e le vene dal circolo polmonare (**vene polmonari**) a sinistra. Dai due ventricoli, con l'interposizione delle **valvole semilunari** (valvola polmonare a destra e **aorta** a sinistra), prendono origine l'**arteria polmonare** a destra e l'**aorta** a sinistra (Fig. 19.2 a). Tutte le valvole cardiache sono costituite da lembi **connettivali** rivestiti da **endotelio** e sprovvisti di muscolatura intrinseca; tuttavia, i lembi delle valvole atrioventricolari sono connessi mediante **corde tendinee** a muscoli fusiformi che aggettano dalla parete del ventricolo sottostante (**muscoli papillari**). Lo scopo delle corde

tendinee è di evitare il ribaltamento verso l'atrio dei sottili lembi valvolari durante la sistole; la **contrazione dei muscoli papillari** adatta la lunghezza delle corde tendinee alla **cospicua diminuzione della distanza fra parte ventricolare e piano valvolare**, che si verifica durante la sistole. La struttura a nido di rondine delle valvole semilunari è tale da non richiedere componenti attive (Fig. 19.2 b).

La parete delle camere cardiache è rivestita esternamente da una sottile membrana connettivale (**epicardio**) e internamente da **endotelio** (**endocardio**); fra questi è compreso il muscolo (**miocardio**). Nei ventricoli esso è formato dall'avvolgimento spirale, a velo di cipolla, di strati sovrapposti; gli strati superficiali sono comuni ai due ventricoli, quelli più profondi sono specifici per ciascun ventricolo e contribuiscono da ciascun lato alla formazione del setto interventricolare. Complessivamente, gli strati costituiscono un insieme funzionale atto a garantire che la contrazione produca lo svuotamento sincrono delle due camere ventricolari. Lo spessore della parete ventricolare sinistra è **tre volte maggiore** di quello del ventricolo destro. Pur comprendendo gli stessi strati, la parete atriale è considerevolmente più sottile di quella ventricolare e dotata di maggiore distensibilità; essa è simile dai due lati.



**Figura 19.2** - Anatomia del cuore. **a**, Anatomia generale delle camere cardiache e posizione delle valvole. **b**, Funzionamento delle valvole a nido di rondine (aortica). **c**, Valvole bicuspidi: si osservi la funzione della contrazione dei muscoli papillari durante la sistole. AS, atrio sinistro; VS, ventricolo sinistro.



**Figura 19.3** - Anatomia del sistema di conduzione e forma del potenziale d'azione nei vari distretti del cuore. I potenziali d'azione (PdA) sono disegnati nella loro sequenza temporale; l'ultima traccia rappresenta una derivazione (D2) dell'elettrocardiogramma di superficie (ECG, i colori corrispondono a quelli dei PdA che generano ogni fase della traccia, cfr. riquadro 19.1). Si noti che le linee tratteggiate nell'atrio destro rappresentano fasci di cardiomiociti geometricamente ben organizzati e connessi, ma non costituiscono un sistema di conduzione specializzato.

Tutto il cuore è contenuto in un sacco sieroso, detto *pericardio*, costituito da un foglietto parietale, aderente alle formazioni mediastiniche, e un foglietto viscerale, aderente e fuso con l'epicardio. I due foglietti delimitano uno spazio virtuale (spazio pericardico) lubrificato da un velo di secrezione mucosa, che facilita lo scorrimento di un foglietto sull'altro durante il movimento del cuore. La distensibilità del pericardio è tale da non costituire, in condizioni normali, un fattore limitante il volume di riempimento delle camere cardiache.

### Sistema di conduzione

Come in tutti i muscoli, la contrazione del miocardio viene iniziata da un'attivazione elettrica (potenziale d'azione) della membrana dei miociti. Diversamente dal muscolo scheletrico, il cuore è capace di attività autoritmica, cioè indipendente dal comando nervoso. L'attivazione del miocardio prende, infatti, origine da un gruppo di cellule cardiache dotate di automaticità, dette cellule *pacemaker* (letteralmente, generatori di ritmo). Successivamente, l'attivazione si propaga al resto del cuore attraverso il sistema di conduzione, un insieme di strutture cellulari con caratteristiche specifiche (Fig. 19.3).

Le cellule *pacemaker* sono raggruppate in due strutture discrete: il nodo senoatriale (NSA), situato nell'atrio destro fra lo sbocco delle vene cave superiore e inferiore, e il nodo atrioventricolare (NAV), situato sul lato destro

del setto interatriale, in stretta prossimità della giunzione atrioventricolare. In condizioni normali, il NSA rappresenta la struttura *pacemaker* dominante, la cui attivazione determina la frequenza di ripetizione del ciclo cardiaco (frequenza cardiaca). Dal NSA l'attivazione elettrica si propaga agli atri e, quindi, al NAV.

Il NAV rappresenta l'unico tessuto atriale in continuità elettrica con quello ventricolare, una sorta di imbuto che attraversa la giunzione atrioventricolare, costituita per il resto da tessuto non eccitabile. Il NAV conduce gli impulsi in modo relativamente lento, propagando l'attivazione ai ventricoli dopo un intervallo di 170-200 ms (tempo di conduzione atrioventricolare); questo intervallo separa la contrazione meccanica degli atri da quella dei ventricoli. Il NAV continua nel setto interventricolare in una struttura denominata sistema di conduzione.

Il sistema di conduzione ventricolare è costituito da cellule di Purkinje, miociti specializzati caratterizzati da un'elevata velocità di propagazione dell'impulso elettrico. Le cellule di Purkinje sono inizialmente raggruppate in un fascio comune (fascio di His) che si biforca poi in una branca sinistra e in una destra. Raggiunti i rispettivi ventricoli, le branche si sfoccano in una rete sempre più fine, che riveste la gran parte della superficie endocardica di entrambi i ventricoli. Qui le cellule di Purkinje prendono finalmente contatto con i miociti ventricolari; i contatti sono puntiformi (discreti) anziché diffusi. Seguendo il fascio di His, l'attivazione si propaga rapidamente dal NAV a tut-

ta la superficie endocardica. La successiva propagazione al muscolo ventricolare avviene in direzione radiale, a partire dall'endocardio verso l'epicardio (attivazione transmurale) e richiede un tempo di circa 80 ms. L'attivazione dell'apice precede leggermente quella della base; tutti i settori della parete ventricolare vengono quindi invasi in rapida successione dal fronte di attivazione, condizione essenziale perché la contrazione venga efficientemente spesa nella spremitura del contenuto della camera. Alterazioni di questa sequenza vengono definite discinesie di contrazione.

■ Alla frequenza di 60 b/min, il ciclo cardiaco dura 1 s. Nel miocardio umano le cellule sono depolarizzate per circa 400 ms (sistole elettrica) e spendono i rimanenti 600 ms a riposo (diastole elettrica). La sequenza di attivazione degli atri e dei ventricoli è determinata dagli intervalli di conduzione riportati nella tabella 19.1.

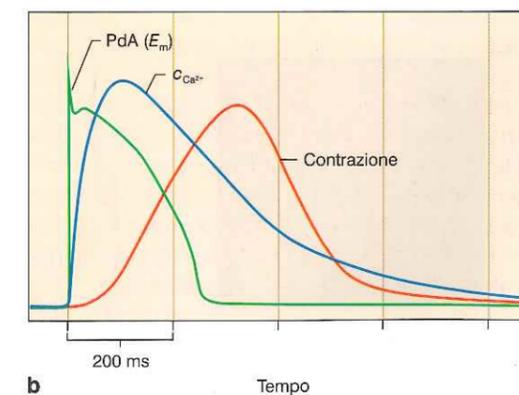
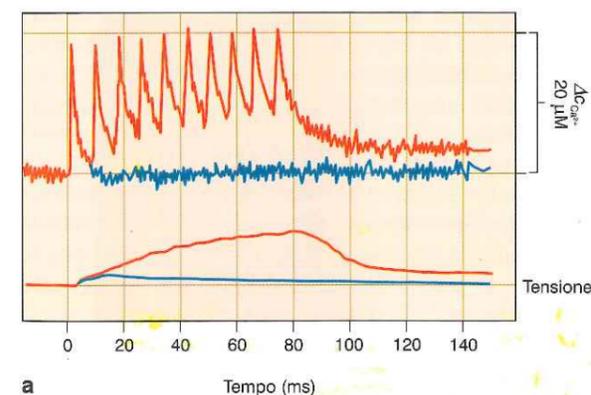
### Organizzazione del muscolo cardiaco

Come il muscolo scheletrico, anche il muscolo cardiaco ha la funzione di trasformare energia chimica in energia meccanica. Tuttavia, le prestazioni richieste al muscolo cardiaco differiscono da quelle proprie del muscolo scheletrico per i seguenti aspetti fondamentali:

- la sua attività è ciclica; ciascun ciclo contrazione/relasciamento è destinato a variare in modo stereotipato il volume della camera cardiaca (atrio o ventricolo). Ciò richiede che i singoli miociti si contraggano secondo una sequenza precisa, invariabile da ciclo a ciclo;
- la sua regolazione è di tipo omeostatico, cioè globalmente destinata a mantenere relativamente costante la pressione circolatoria sistemica a dispetto di ampie variazioni delle resistenze del circolo e della gittata.

Questa differenza nelle richieste funzionali condiziona ampie diversità di architettura.

Il cuore è composto da un insieme di cellule muscolari come il muscolo scheletrico; tuttavia, mentre in quest'ultimo ogni cellula è funzionalmente separata e individualmente innervata, i miociti cardiaci sono fra loro



**Figura 19.4** - Meccanismi di modulazione della forza nel muscolo scheletrico e cardiaco. **a**, Muscolo scheletrico: scossa semplice (blu) e tetano (rosso) come somministrazione dei transienti di calcio ( $Ca^{2+}$ ; tracce superiori) e di forza (tracce inferiori). Si ricorda che la tensione è una forza normalizzata per la lunghezza. **b**, Muscolo cardiaco: relazione fra potenziale d'azione, transiente di  $Ca^{2+}$  e forza sviluppata in un ciclo cardiaco.  $E_m$ , potenziale di membrana;  $c_{Ca^{2+}}$ , concentrazione del calcio intracellulare.

**Tabella 19.1** Durata dei fenomeni eccitabili cardiaci nel cuore umano

Struttura	Tempo (ms)
Propagazione NSA-NAV	30-50
Propagazione NAV-fascio di His	140-150
Propagazione fascio di His-miocardio	180-150
Durata eccitamento miociti	200-400

NSA, nodo senoatriale; NAV, nodo atrioventricolare.

collegati elettricamente a formare una singola unità funzionale (*sincizio*). Il rapporto fra innervazione e miociti è di tipo diffuso (il neuromediatore giunge alla cellula attraversando lo spazio interstiziale) e mancano vere sinapsi neuromuscolari. Ciò corrisponde al fatto che l'attività elettrica del sincizio miocardico non dipende direttamente dall'input sinaptico.

Nel muscolo scheletrico, ciascuna unità motoria ha un ambito di regolazione ristretto e la forza viene per lo più modulata mediante reclutamento di un numero variabile di unità motorie; nel sincizio miocardico il reclutamento non è possibile e la regolazione della forza è affidata interamente alla modulazione della funzione dei miociti.

Il rapporto tra attività elettrica e contrattile è pure diverso per i due tipi di muscolo. Nella cellula muscolare scheletrica treni di potenziali d'azione portano allo sviluppo di forza attraverso sommazione temporale (tetano, Fig. 19.4) di scosse semplici. Nel miocito cardiaco, ciascun ciclo di contrazione/relasciamento è attivato da un singolo potenziale d'azione, omologabile a una scossa semplice, ma di durata circa cento volte maggiore. La frequenza dei potenziali d'azione regola la frequenza di ripetizione dell'intero ciclo, piuttosto che lo sviluppo di forza all'interno di ogni ciclo. A causa della lunga fase di refrattarietà e del suo comportamento sinciziale, il muscolo cardiaco non è tetanizzabile (cfr. Fig. 19.4).

## Tipi cellulari

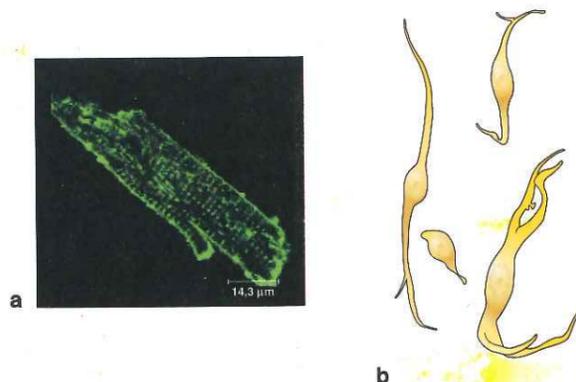
Nel miocardio sono presenti tre tipi cellulari fondamentali, identificabili in base a caratteristiche strutturali e funzionali (Fig. 19.5).

### Cellule di lavoro

Deputate principalmente allo sviluppo di forza, costituiscono la massa del tessuto atriale e ventricolare, con differenze minori fra le due camere. Hanno morfologia a bastoncino (circa 100  $\mu\text{m}$  di lunghezza e 10  $\mu\text{m}$  di diametro) e una struttura periodica (striature) chiaramente identificabile alla microscopia ottica e riferibile al susseguirsi ordinato dei sarcomeri. Sono ricche in mitocondri e la membrana cellulare (sarcolemma) presenta profonde invaginazioni, perpendicolari all'asse longitudinale della cellula, dette tubuli T (cfr. Capitolo 10). I tubuli T si trovano in corrispondenza delle strie Z del sarcomero e sono in stretto rapporto con le cisterne del reticolo sarcoplasmatico giunzionale, da cui sono separate da uno spazio di circa 10 nm (strutture diadiche, cfr. Fig. 19.5). L'espressione dei tubuli T è abbondante nel ventricolo e scarsa o nulla nell'atrio. Le cellule atriali contengono granuli, di significato secretorio, ripieni di *peptide natriuretico atriale* (atrial natriuretic peptide, ANP), una sostanza ad attività ormonale coinvolta nella regolazione della pressione arteriosa (cfr. Capitolo 16).

### Cellule nodali

Deputate primariamente alla genesi spontanea di attività ritmica (automaticità) per la quale esprimono specifici canali ionici, sono piccole e fusiformi, hanno ridotta attività contrattile e mancano dei tubuli T. Esse costituiscono sia NSA sia NAV, che contengono anche cellule di transizione con caratteristiche intermedie fra le nodali e i miociti atriali.



**Figura 19.5** - Tipi di cellule miocardiche. **a**, Miocito cardiaco; immagine confocale in fluorescenza di un miocito ventricolare (marcata con fluoroforo affine alla membrana cellulare, di-8-ANEPPS; i tubuli a T sono visibili come striature trasversali periodiche). Le cellule atriali e di Purkinje differiscono morfologicamente dal miocito di lavoro solo per dimensioni. **b**, Cellule dei nodi senoatriale e atrioventricolare. **c**, Rapporti fra apparato contrattile, cisterne del reticolo sarcoplasmatico e tubuli a T all'interno del miocito.

### Cellule di conduzione

Dette anche di Purkinje, hanno forma simile ai miociti di lavoro, ma con sezione maggiore (diametro fino a 80  $\mu\text{m}$ ); hanno ridotto contenuto di proteine contrattili e pochi tubuli T. L'analisi funzionale vi rileva un'elevata espressione delle correnti principalmente coinvolte nella propagazione del potenziale d'azione.

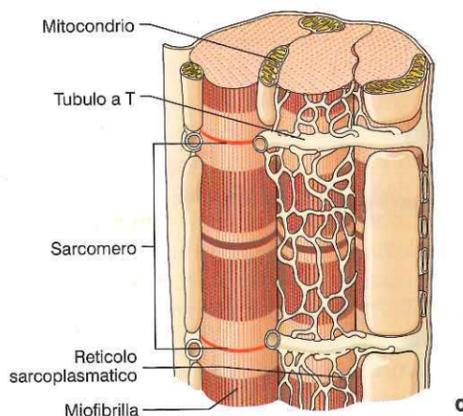
### Sinapsi elettriche

Il tessuto cardiaco è formato dalla giustapposizione dei miociti, a formare strati muscolari più o meno delimitati da collagene e comunicanti fra loro. In questa struttura tridimensionale i miociti sono meccanicamente collegati fra loro da giunzioni ancorate al citoscheletro (*dischi intercalari*). La continuità elettrica fra i miociti è garantita da sinapsi elettriche (*gap junction*, cfr. Capitolo 6) espresse nei contatti sia laterali sia terminali (Fig. 19.6). Le *gap junction* formano canali ionici a bassa selettività, con conduttanza assai maggiore di quella della membrana cellulare a riposo e solo moderatamente minore di quella del citosol.

La presenza di connessioni a bassa resistenza accoppia lo spazio intracellulare dei miociti formando uno spazio virtualmente comune, in cui la carica elettrica si propaga, almeno su scala macroscopica, in modo uniforme (*propagazione continua*). Questa condizione permette di considerare come unità funzionale non il singolo miocito, ma tutto il muscolo in cui i miociti sono fra loro elettricamente accoppiati. Da qui viene la definizione di sincizio funzionale comunemente accettata per il miocardio.

## ELETTROFISIOLOGIA CARDIACA

Nell'illustrare l'attività elettrica del cuore è utile affrontare dapprima le proprietà del singolo miocito e, quindi, la propagazione del potenziale d'azione che coinvolge il tessuto miocardico.



## Proprietà elettriche delle cellule cardiache

L'attività elettrica del miocito cardiaco presenta aspetti comuni con quella degli altri tessuti eccitabili (muscolo scheletrico, neurone), ma possiede alcune proprietà peculiari, correlate al contesto funzionale specifico. I canali ionici hanno un ruolo centrale nella patogenesi di malattie cardiovascolari, sia congenite sia acquisite, e la loro modulazione è alla base dell'azione di molti farmaci. La conoscenza della funzione e della struttura dei canali ionici ha quindi notevole valore applicativo.

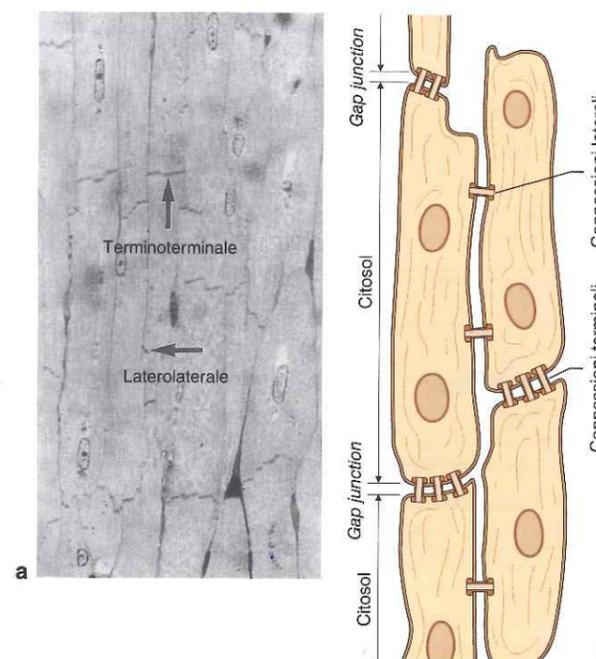
Le cellule di lavoro del miocardio devono essere guidate dall'attività del *pacemaker* sinusale e sostenere la propagazione dell'impulso: quindi, esse devono essere contemporaneamente prive di attività spontanea ed eccitabili. La stabilità del potenziale diastolico richiede la presenza di una soglia di attivazione ben delineata, che discrimini nettamente fra stimoli a cui rispondere e perturbazioni da smorzare. L'eccitabilità richiede un potenziale diastolico sufficientemente negativo da rendere completamente disponibile la corrente di sodio ( $I_{Na}$ ) responsabile, nel cuore come nei neuroni, della depolarizzazione autoritogenerativa (cfr. Capitolo 6).

Un ulteriore requisito funzionale è dettato dalla necessità che ciascuna curva di eccitazione, una volta propagata, si autoestingua. Ciò richiede che la durata del periodo refrattario ecceda il tempo necessario all'invasione di tutto il miocardio disponibile da parte del fronte di eccitazione. Nel cuore umano questo ammonta a circa 100 ms. D'altro canto, la necessità di coprire un ambito di frequenze cardiache abbastanza ampio impone che la ripolarizzazione diventi più rapida (la refrattarietà si accorci) al crescere della frequenza cardiaca. Questi requisiti giustificano la presenza di una fase di *plateau* nel potenziale d'azione (Fig. 19.7) e di meccanismi che ne regolano la durata in rapporto alla frequenza cardiaca.

Le correnti ioniche che sostengono l'attività elettrica del cuore sono numerose (cfr. Fig. 19.7) e in parte variabili da specie a specie. Piuttosto che darne una trattazione esaustiva e analitica, è preferibile in questo contesto prendere in considerazione quelle essenziali nel determinare la peculiarità funzionale delle varie fasi del ciclo cardiaco e maggiormente coinvolte nella sua modulazione. Si tenga inoltre presente che la corrente netta che attraversa la membrana risulta, in ogni istante del ciclo cardiaco, da un bilancio fra correnti entranti e uscenti. Per semplicità si fa riferimento spesso alla *corrente dominante* nel determinare il comportamento del potenziale di membrana, dando per scontato che essa sia in equilibrio dinamico con altre correnti minori.

### Meccanismi del potenziale diastolico

Nelle cellule prive di attività spontanea (quiescenti) è possibile misurare un potenziale di riposo. Tuttavia, per il cuore il riposo è notoriamente non fisiologico; piuttosto che di potenziale di riposo è preferibile quindi parlare di *potenziale diastolico*, cioè quello compreso fra due poten-

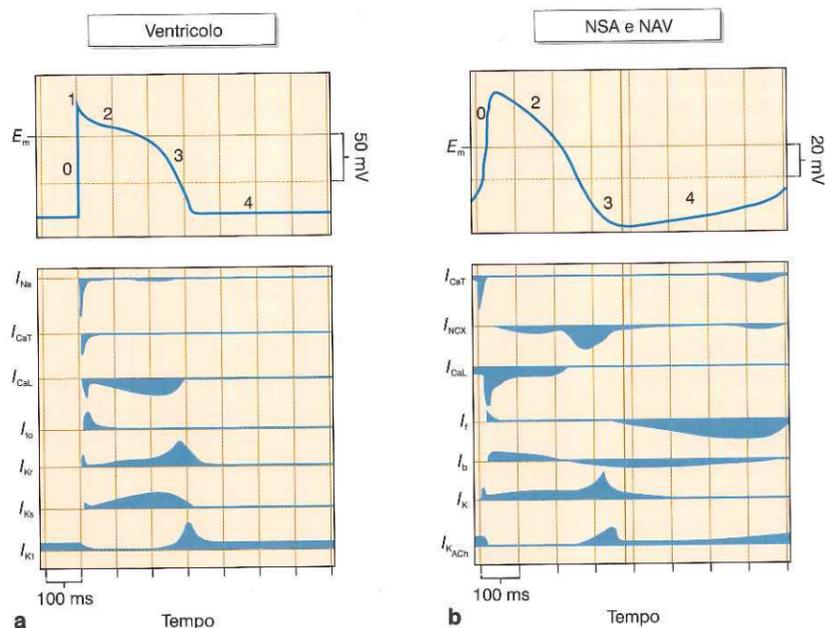


**Figura 19.6** - Distribuzione delle sinapsi elettriche (*gap junction*) nel sincizio ventricolare. **a**, Distribuzione delle giunzioni (in colore più scuro); si noti la maggiore densità di marcatura a livello dei contatti terminoterminali rispetto a quelle laterali. **b**, Rappresentazione schematica del sincizio. Si noti come, nella direzione dell'asse maggiore delle cellule, il percorso di propagazione intracellulare della carica sia rappresentato in larga misura dal citosol e in misura molto minore dalle *gap junction*. Questa differenza è di minore entità se si considera la direzione lungo l'asse minore (propagazione trasversale) (**a**, da R.A. Luke et al., Remodeling of ventricular conduction pathways in healed canine infarct border zones, J Clin Invest, 87: 1594-602, 1991).

ziali d'azione successivi. Esso differisce di fatto dal potenziale di riposo perché è influenzato dalla presenza di correnti, attivate durante il potenziale d'azione, la cui completa deattivazione richiede tempi maggiori dell'intervallo diastolico.

Le cellule di lavoro e del tessuto di conduzione hanno potenziali diastolici compresi fra -80 e -90 mV, leggermente positivi rispetto al potenziale di equilibrio del potassio ( $K^+$ ) (-97 mV). Questi valori sono determinati dal prevalere nella membrana della permeabilità per il  $K^+$ , sostenuta da un canale selettivo per  $K^+$  rettificante verso l'interno,  $K_{IR}$  (questo canale appartiene alla famiglia dei canali a due domini transmembrana: gene  $IRK1$ , cfr. Capitolo 6). Nel cuore, la corrente  $K_{IR}$  viene detta convenzionalmente  $I_{K1}$ .

Le caratteristiche di  $I_{K1}$  sono responsabili della stabilità del potenziale diastolico e contribuiscono alla presenza di una soglia di eccitabilità ben definita. La corrente  $I_{K1}$  è espressa in misura minore nelle cellule di Purkinje ed è assente nelle cellule nodali, in buon accordo con la diversa capacità di questi tipi cellulari di generare attività spontanea.



**Figura 19.7** - Fasi del potenziale d'azione e correnti che vi contribuiscono in cellule di lavoro (a) e in cellule nodali (NSA, nodo seno-atriale; NAV, nodo atrioventricolare; b). Fase 0, depolarizzazione rapida; fase 1, ripolarizzazione rapida iniziale; fase 2, *plateau*; fase 3, ripolarizzazione rapida terminale; fase 4, diastole (depolarizzazione diastolica nei nodi). In ogni traccia di corrente, la linea orizzontale rappresenta il valore 0, le correnti in direzione negativa sono entranti e hanno effetto depolarizzante, mentre quelle positive sono uscenti e hanno effetto ripolarizzante. In a, sono state omesse per semplicità le correnti generate dai trasportatori (pompa sodio/potassio e scambiatore sodio/calcio). In b, le componenti I<sub>Kr</sub> e I<sub>Ks</sub> sono state fuse nel termine I<sub>K</sub>.

Al potenziale diastolico contribuiscono in misura minore anche correnti generate da trasporti ionici elettrogenici, come la pompa sodio-potassio (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) (che trasporta una corrente uscente) e lo scambiatore sodio-calcio (Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>) (che trasporta una corrente entrante). Il contributo delle correnti di trasportatore tende ad aumentare con la frequenza di attivazione, che condiziona un maggiore accumulo degli ioni dai due lati della membrana (Na<sup>+</sup> e Ca<sup>2+</sup> nel citosol, K<sup>+</sup> nell'interstizio). Ciò conduce ad aumento dell'attività dei trasportatori destinati a ripristinarne i gradienti di concentrazione (cfr. Capitolo 3).

#### Meccanismi della depolarizzazione rapida

Come nel muscolo scheletrico, la corrente entrante responsabile della fase di depolarizzazione rapida (fase 0) è principalmente trasportata da un canale voltaggio-dipendente selettivo per il Na<sup>+</sup> (cfr. Fig. 19.7 a) (gene Na<sub>v</sub>1.5; corrente I<sub>Na</sub>). Il canale è attivato e poi rapidamente inattivato dalla depolarizzazione oltre circa -70 mV (cfr. Capitoli 5 e 6). Esso fornisce quindi un transiente di corrente entrante di breve durata (2-5 ms). Il canale ha conduttanza elevata e I<sub>Na</sub> costituisce la principale sorgente di carica per la propagazione dell'impulso nel sistema di conduzione, in cui è massimamente espressa, e nel miocardio di lavoro. Analogamente alla I<sub>K1</sub>, I<sub>Na</sub> è poco o nulla espressa nei miociti nodali. La depolarizzazione rapida attiva anche correnti voltaggio-dipendenti di Ca<sup>2+</sup>. Esse comprendono una componente a bassa soglia (I<sub>CaT</sub>) e una più grande a soglia elevata (I<sub>CaL</sub>; gene Ca<sub>v</sub>1.2). Quest'ultima è la principale responsabile dell'accoppiamento eccitazione-contrazione. Analogamente alla I<sub>Na</sub>, la depolarizzazione attiva e poi inattiva questo canale (cfr. Fig. 19.7 a), ma la soglia è a potenziali più positivi, la conduttanza minore e la cinetica più lenta (si noti che un

simile meccanismo governa l'attivazione delle correnti HVA nei neuroni; cfr. Capitolo 9). I<sub>CaL</sub>, quindi, contribuisce in modo minore alla depolarizzazione rapida, ma fornisce una seppur piccola quantità di corrente per un tempo lungo, contribuendo così al mantenimento della successiva fase di *plateau*. I<sub>CaL</sub> è espressa in tutti i distretti: in NSA e NAV essa è interamente responsabile della fase di depolarizzazione, che risulta quindi assai più lenta (circa 20 V s<sup>-1</sup>) che nel miocardio di lavoro (cfr. Fig. 19.7 b). Ciò spiega perché la propagazione dell'impulso nei nodi abbia velocità minore, refrattarietà maggiore e sia completamente inibita dal blocco dei canali del Ca<sup>2+</sup> (eccitazione Ca<sup>2+</sup>-dipendente).

#### Ripolarizzazione

La ripolarizzazione viene schematicamente divisa in tre fasi: una *rapida iniziale* (fase 1), una fase molto lenta detta di *plateau* (fase 2) e una fase *rapida finale* (fase 3). Durante tutte queste fasi il potenziale di membrana viene determinato dal bilancio fra correnti entranti e uscenti di piccola ampiezza (cfr. Fig. 19.7).

Le correnti uscenti sono portate principalmente da un gruppo di canali di K<sup>+</sup> che, diversamente da quello di I<sub>K1</sub>, vengono attivati dalla depolarizzazione (e deattivano quando la membrana ripolarizza). La corrente da essi trasportata è collettivamente denominata *delayed rectifier* (I<sub>K</sub>), ma comprende in realtà diverse componenti.

La principale caratteristica di I<sub>K</sub> è che, pur con meccanismi diversi, le sue componenti tendono ad aumentare di ampiezza con l'incremento della frequenza cardiaca. Questo fenomeno è principalmente responsabile del fatto che la durata del potenziale d'azione diminuisca con l'aumentare della frequenza. Se ciò non accadesse, l'intervallo diastolico sarebbe completamente annullato alle fre-

quenze elevate, condizione incompatibile con la funzione emodinamica.

Grazie alla lunga durata del potenziale d'azione cardiaco, ciascun miocito rimane depolarizzato e quindi refrattario a nuove attivazioni per 300-400 ms.

A causa di differenze regionali nella durata del potenziale d'azione (cfr. Fig. 19.3), la ripolarizzazione dei ventricoli avviene con sequenza all'incirca opposta all'attivazione. Essa inizia all'epicardio, prosegue transmuralmente e, per ultimo, nella rete di Purkinje. Dato che eccitazione e ripolarizzazione sono fenomeni di segno elettrico opposto, la sequenza inversa in cui si verificano fa in modo che i vettori elettrici globali generati da eccitazione e ripolarizzazione tendano ad avere lo stesso verso (cfr. riquadro 19.1).

Nel cuore umano, a una frequenza cardiaca di 60 battiti al minuto, le fasi di *attivazione* (sistole) e *riposo* (diastole) elettrico durano circa 400 e 600 ms rispettivamente; il rapporto sistole/diastole tende ad aumentare alle frequenze più elevate. Si ricorda anche che la frequenza cardiaca varia in ragione inversa rispetto alla taglia dell'animale.

#### Automaticità e funzione pacemaker

Per automaticità s'intende la capacità della cellula di generare spontaneamente potenziali d'azione. Fenomeni di segno opposto, che interagiscono mutuamente attraverso la dipendenza da un fattore comune, forniscono il meccanismo di base per la genesi di oscillatori (cfr. Capitolo 9). Nelle cellule esistono numerosi esempi di oscillatori, costituiti da correnti di segno opposto (per esempio, I<sub>K</sub> e I<sub>Ca</sub>) per le quali il fattore d'interdipendenza è costituito dal potenziale di membrana e/o dal Ca<sup>2+</sup> citosolico.

■ Si considerino, per esempio, le correnti I<sub>K</sub> e I<sub>Ca</sub>, di segno opposto, ma entrambe attivate dalla depolarizzazione. L'attivazione di I<sub>Ca</sub>, da parte di un'iniziale depolarizzazione, sostiene l'ulteriore depolarizzazione. A questa consegue l'attivazione di I<sub>K</sub> (con cinetica più lenta) che, assieme all'inattivazione di I<sub>Ca</sub>, inverte il bilancio e conduce alla ripolarizzazione. Quest'ultima deattiva I<sub>K</sub> e rimuove l'inattivazione da I<sub>Ca</sub>. Quindi, al termine della ripolarizzazione la somma netta fra le due correnti diventa nuovamente entrante (depolarizzante) e il ciclo ricomincia spontaneamente (cfr. Fig. 19.7 b). Fra le componenti I<sub>Ca</sub>, quella a soglia più negativa (I<sub>CaT</sub>) ha un ruolo preminente nel generare automaticità. Ciò è in parte dovuto al fatto che l'ingresso di Ca<sup>2+</sup> da essa mediato promuove transienti di Ca<sup>2+</sup> citosolico, che attivano lo scambiatore Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>. La corrente entrante fornita da quest'ultimo contribuisce alla depolarizzazione diastolica. ■

Quindi, in assenza di un meccanismo di stabilizzazione del potenziale di membrana, tutte le cellule del cuore possono essere sede di attività automatica. L'espressione di I<sub>K1</sub> stabilizza il potenziale del miocardio di lavoro, privandolo dell'automaticità, come dimostrato dal fatto che l'ablazione di I<sub>K1</sub> mediante *knock-out* genico è in grado di generare attività *pacemaker* nel miocardio ventricolare.

La ridotta o nulla espressione di I<sub>K1</sub> rappresenta quindi una caratteristica fondamentale delle cellule nodali e di

Purkinje, fisiologicamente deputate all'attività *pacemaker*, e ne condiziona le caratteristiche funzionali.

■ A causa dell'assenza di I<sub>K1</sub>, nelle cellule nodali la ripolarizzazione è interamente affidata a I<sub>K</sub>; quest'ultima si deattiva gradualmente durante la diastole smascherando così piccole correnti entranti di varia natura (dette di *background*) (I<sub>b</sub>, cfr. Fig. 19.7 b). Quindi, dopo aver raggiunto un picco negativo a circa -50 mV, il potenziale diastolico tende nuovamente verso valori positivi. La progressiva depolarizzazione diastolica porta il potenziale alla soglia di attivazione per la genesi di un nuovo potenziale d'azione ed è quindi alla base dell'automaticità. ■

Tuttavia, le cellule *pacemaker* sono dotate anche di una corrente, praticamente assente nelle cellule di lavoro del miocardio, con caratteristiche ideali per sostenere l'attività automatica e la sua modulazione nervosa. Questa corrente, denominata I<sub>f</sub> (gene HCN4) è lentamente attivata dall'iperpolarizzazione della membrana, è entrante durante la diastole (trasportata da Na<sup>+</sup>) ed è direttamente modulata dalla concentrazione citosolica di adenosinmonofosfato ciclico (AMPC). La I<sub>f</sub> viene attivata dalla ripolarizzazione del potenziale d'azione e fornisce una corrente crescente durante la seguente diastole (cfr. Fig. 19.7 b), contribuendo così alla depolarizzazione diastolica. La stimolazione di I<sub>f</sub> conduce quindi ad aumento della frequenza sinusale. L'importanza funzionale della I<sub>f</sub> sta probabilmente anche nella sua capacità di stabilizzare l'attività *pacemaker*, rendendola resistente agli stimoli inibitori.

L'ordinata attivazione del muscolo cardiaco richiede che l'attività automatica sia ristretta a un solo sito, che assume funzione di *pacemaker* e determina il *ritmo cardiaco*. Automaticità è normalmente presente, a frequenza intrinseca decrescente, in NSA, NAV e nelle cellule di Purkinje. L'unicità del sito *pacemaker* si deve al fatto che l'attivazione propagata dal sito a frequenza maggiore (dominante) eccita gli altri siti (ausiliari) prima che essi possano scaricare spontaneamente. Se la frequenza dell'attività propagata da NSA scendesse sotto quella di NAV, quest'ultimo diverrebbe dominante, sostenendo così una gittata cardiaca ancora compatibile con la vita. Il ritmo stabilito dal *pacemaker* accessorio prende il nome di *ritmo di scappamento nodale* se ha sede in NAV, o *idioventricolare* se ha origine dal fascio di His.

#### Modulazione della frequenza del pacemaker

La frequenza di scarica del *pacemaker* sinusale è modulata in un ampio intervallo di valori (da 40 a 200 battiti al minuto circa nell'uomo) dal sistema nervoso autonomo.

Seppur in un intervallo di frequenze più ristretto, la stessa modulazione interessa anche l'attività del NAV; quindi, *pacemaker* dominante e ausiliario vengono modulati in modo che i loro rapporti di frequenza rimangano sostanzialmente inalterati.

Le componenti adrenergica e colinergica esercitano effetti antagonisti sulla frequenza, attraverso la modulazione di due correnti entranti - I<sub>f</sub> e I<sub>CaL</sub> - e di una corrente uscente, I<sub>KACH</sub>. La frequenza viene aumentata dalla sti-

## RIQUADRO 19.1

### ELETTROCARDIOGRAFIA

Durante la propagazione dell'impulso (potenziale d'azione) a tutto il muscolo cardiaco si stabilisce nel volume conduttore toracico extracardiaco un flusso di correnti bioelettriche che può essere misurato alla superficie del corpo. L'elettroencefalogramma (EEG) è generato da variazioni di intensità e direzione nel tempo di questo flusso sono identificabili da modificazioni della differenza di potenziale che si può misurare fra coppie di punti sulla superficie del corpo.

L'elettrocardiogramma è pertanto un indicatore della successione degli eventi elettrici cardiaci.

In ogni istante del ciclo cardiaco si stabiliscono nel volume extracellulare del miocardio differenze di potenziale tra zone (cellule) attive (elettricamente negative) e zone (cellule) in riposo (elettricamente positive). La regione di demarcazione fra le due zone ha dimensioni molto ridotte (all'incirca 1 mm) e costituisce il *fronte di attivazione*. Questo si manifesta come un salto di potenziale corrispondente alla fase di depolarizzazione rapida del potenziale d'azione con segno invertito (potenziale extracellulare, Fig. R19.1-1 a). La distribuzione spaziale del potenziale extracellulare corrisponde a quella di un generatore elettrico equivalente costituito da una distribuzione superficiale di doppio strato di carica (o strato di dipoli) capace di produrre un flusso di corrente diretto per convenzione dal positivo al negativo, cioè un flusso che, all'esterno del fronte, prendendo origine dalla faccia positiva del fronte si dirige verso la faccia negativa. Le correnti generate dai fronti non sono limitate al miocardio, ma invadono tutto il tessuto circostante extracardiaco, fino a raggiungere la superficie del corpo dove si creano le differenze di potenziale che possono essere mi-

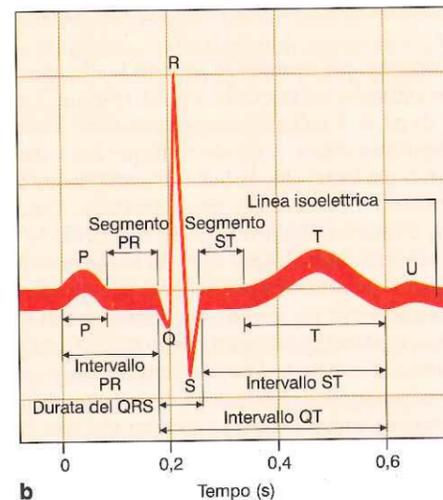
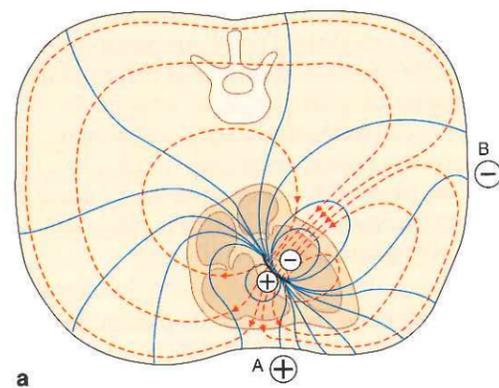
surate mediante due elettrodi di superficie connessi a un amplificatore differenziale.

Il campo di corrente in un volume conduttore viene rappresentato da linee di corrente che originano da una carica positiva (sorgente), fluiscono nel volume conduttore e terminano su una carica negativa (pozzo). Per convenzione, il numero di linee di corrente per unità di volume è proporzionale alla densità di corrente. Le superfici perpendicolari in ogni punto alle linee di corrente costituiscono le superfici equipotenziali. Le linee equipotenziali visualizzate in un piano rappresentano l'intersezione fra questo piano e le superfici equipotenziali.

In ogni istante del ciclo cardiaco le regioni della superficie toracica in cui affiorano le linee di corrente sono caratterizzate da valori di potenziale positivo (*massimo di potenziale*), mentre le regioni in cui le linee di corrente ritornano in profondità, dirigendosi verso la faccia negativa del fronte, sono caratterizzate da valori di potenziale negativi (*minimo di potenziale*). Nelle regioni della superficie toracica comprese tra quella con valore massimo e quella con valore minimo, il potenziale varia con continuità da valori positivi a valori negativi passando per il potenziale zero (*potenziale di riferimento*). Si noti che le linee equipotenziali per definizione sono ortogonali alle linee di corrente.

#### Elettrocardiogramma

Il segnale elettrocardiografico è la rappresentazione grafica di una variazione di potenziale in funzione del tempo ed è costituito da una sequenza di onde denominate P,



**Figura R19.1-1** - a, Rappresentazione schematica di una sezione orizzontale di torace umano con il campo di correnti (linee tratteggiate rosse) e il campo di potenziale (tracce blu) generate da un fronte di attivazione nel setto ventricolare sinistro. Punto A, area dove le correnti, che provengono dalla faccia positiva del fronte, raggiungono la superficie toracica e dove il potenziale assume valore massimo (+); punto B, area della superficie toracica da cui le correnti si allontanano ritornando verso la faccia negativa del fronte e dove il potenziale assume valore minimo (-). b, Tracciato elettrocardiografico "tipico" con indicazioni standardizzate delle diverse deflessioni (od onde) e dei diversi intervalli e segmenti utilizzati in clinica per la descrizione del tracciato (a, modificata da P.W. Macfarlane, T.D. Veitch Lawrie, eds, Comprehensive electrocardiology. Theory and practice in health and disease, Pergamon Press, 1989).

Q, R, S, T, U. La successione temporale di queste onde resta costante, mentre possono variare ampiezza e segno, dipendendo dalla posizione sulla superficie toracica degli elettrodi di registrazione (Fig. R19.1-1 b).

In generale si riconoscono i seguenti principi.

Innanzitutto, un fronte bipolare positivo in avanzamento verso l'elettrodo genera un'onda positiva, che si inverte non appena il fronte ha superato l'elettrodo (*diffusione intrinseca*); chiaramente, ne consegue che le onde generate da un fronte positivo in avanzamento o da un fronte negativo in allontanamento hanno il medesimo segno.

In secondo luogo, il potenziale in un punto risulta dalla somma algebrica dei potenziali che in ogni istante vengono generati in quel punto da tutti i fronti (*sorgenti elettriche intracardiache*) presenti nelle diverse parti dell'intero cuore, con possibilità di sommazione o di cancellazione di effetti a causa del segno del potenziale risultante dall'orientamento spaziale dei fronti rispetto al punto considerato. In particolare, si sommano i potenziali di quei fronti che avanzano verso l'elettrodo di registrazione, mentre si cancellano i potenziali dei fronti che si allontanano.

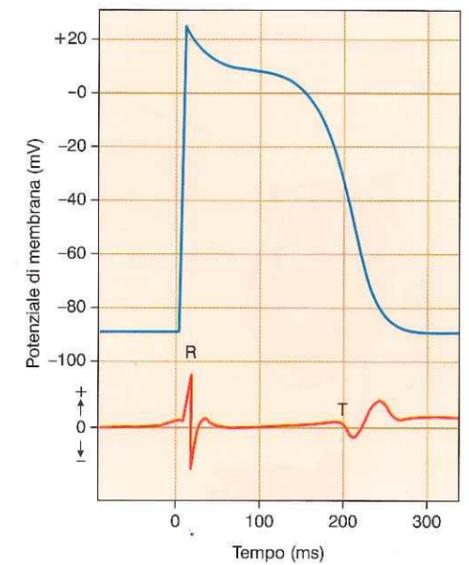
Infine, l'ampiezza dei segnali ECG, a parità di altri fattori, dipende dalla differenza di potenziale presente fra le diverse regioni del cuore. L'ampiezza dell'ECG sarà pertanto maggiore durante l'attivazione del cuore, quando ci sono regioni depolarizzanti separate da regioni in riposo (onda P e complesso QRS) (Fig. R19.1-2). La differenza di potenziale misurabile durante questo intervallo di tempo direttamente attraverso il fronte di attivazione, è molto marcata in considerazione del fatto che le cellule attivate hanno un potenziale transmembranario di +30 mV rispetto alle cellule a riposo che sono a -90 mV. Durante le fasi finali della ripolarizzazione, quando alcune regioni sono già tornate a riposo (onda T), si verifica una situazione simile a quella del fronte di attivazione anche se non si può individuare una regione ben definita di fronte di ripolarizzazione.

Le regioni di miocardio che si ripolarizzano sono distribuite in un'ampia area e la differenza di potenziale fra coppie di punti vicini è meno marcata che durante l'attivazione. Inoltre, l'onda T e il complesso QRS hanno lo stesso segno, poiché il fronte di ripolarizzazione si propaga in senso opposto a quello di attivazione, procedendo dall'epicardio all'endocardio. Ciò è dovuto al fatto che la durata del potenziale d'azione è minore all'epicardio che non all'endocardio, dove le regioni che si sono attivate per prime ripolarizzano tardivamente. Quando tutto il miocardio è attivato non vi sono differenze di potenziale significative fra le diverse regioni del cuore, perché tutte le cellule si trovano approssimativamente al valore di potenziale della fase di plateau. Questi intervalli corrispondono ai segmenti isoelettrici PR e ST, rispettivamente per la ripolarizzazione atriale e ventricolare.

#### Relazione fra attività elettrica e onde elettrocardiografiche nell'uomo

Nella figura R19.1-3 sono riassunte le fasi di depolarizzazione e di ripolarizzazione.

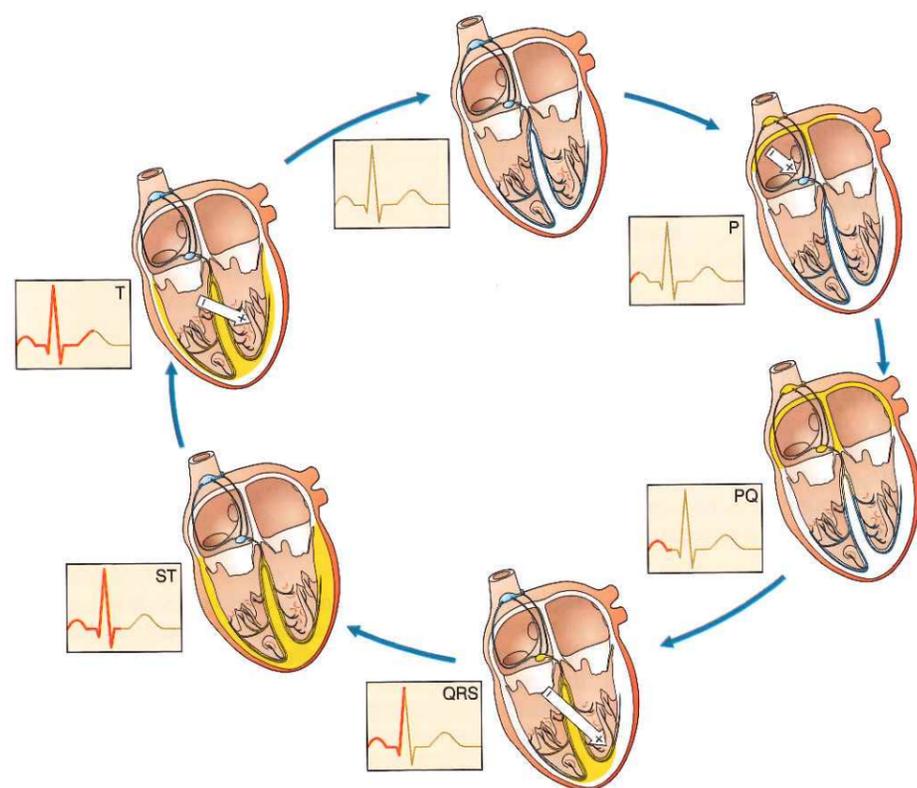
**Depolarizzazione atriale.** L'onda P rappresenta l'attivazione elettrica della muscolatura atriale della durata di circa



**Figura R19.1-2** - Segnale elettrocardiografico (traccia rossa) e sua relazione temporale con le fasi di un potenziale d'azione "ideale" rappresentativo dell'eccitazione ventricolare media (traccia blu). Si tenga presente che nella realtà il segnale elettrocardiografico non è in relazione diretta con uno specifico potenziale d'azione, per cui la relazione qui presentata ha significato puramente illustrativo.

100 ms. L'attivazione del nodo del seno non si traduce in effetti misurabili alla superficie del corpo a causa delle ridotte dimensioni della struttura. Il segmento PQ rappresenta il tratto successivo all'onda P della durata di circa 100 ms ed è espressione di parte della ripolarizzazione degli atri. Il completamento della ripolarizzazione atriale dà luogo a un'onda, definita onda Ta (T atriale), non visibile nei normali tracciati elettrocardiografici perché nascosta dal complesso QRS che a essa si sovrappone. La ripolarizzazione atriale avviene simultaneamente all'invasione del nodo atrioventricolare e del fascio di His. L'intervallo PQ costituisce una misura del tempo tra l'inizio dell'attivazione atriale e quello dell'attivazione ventricolare e identifica il passaggio dell'eccitamento dagli atri ai ventricoli. La sua durata è di norma compresa tra 120 e 180 ms (tempo di conduzione atrioventricolare).

**Depolarizzazione ventricolare.** Le onde Q, R e S (complesso QRS) rappresentano la fase d'invasione ventricolare. L'onda Q è la prima deflessione negativa successiva all'onda P e corrisponde all'attivazione del setto interventricolare. L'onda R è la prima deflessione positiva successiva all'onda P ed esprime il completamento dell'attivazione del setto con l'invasione dell'apice del cuore. L'onda S è la prima deflessione negativa successiva all'onda R e rappresenta l'attivazione delle pareti libere dei ventricoli e della base del cuore. Il complesso ha una durata di norma compresa fra 60 e 100 ms. Le tre onde non sono sempre rilevabili separatamente, ma possono fondersi l'una nell'altra, dipendendo dalla posizione degli elettrodi di misura sul torace, conferendo al complesso QRS una morfologia estremamente variabile.



**Figura R19.1-3** - Relazione fra le successive fasi di attivazione e ripolarizzazione nel cuore e le corrispondenti onde e intervalli dell'elettrocardiogramma (grafici). Le aree attivate del miocardio sono rappresentate in giallo; le frecce indicano la direzione e l'intensità del vettore cardiaco medio, risultante dai dipoli di tutte le cellule attivate, all'istante considerato.

**Ripolarizzazione ventricolare.** Il tratto ST, di bassa ampiezza di potenziale, è successivo al complesso QRS quando tutte le fibre cardiache sono in fase di ripolarizzazione. L'onda T è espressione del completarsi della ripolarizzazione ventricolare (l'onda U, successiva all'onda T, non è sempre visibile; di significato non completamente definito, potrebbe indicare il completamento della ripolarizzazione

delle fibre di Purkinje e/o di quelle cellule del miocardio che hanno un potenziale d'azione di durata superiore a quella di tutte le altre cellule).

La depolarizzazione e la ripolarizzazione ventricolari possono essere espresse globalmente come intervallo QT, cioè indice del tempo richiesto per lo svolgersi dell'intero processo elettrico ventricolare.

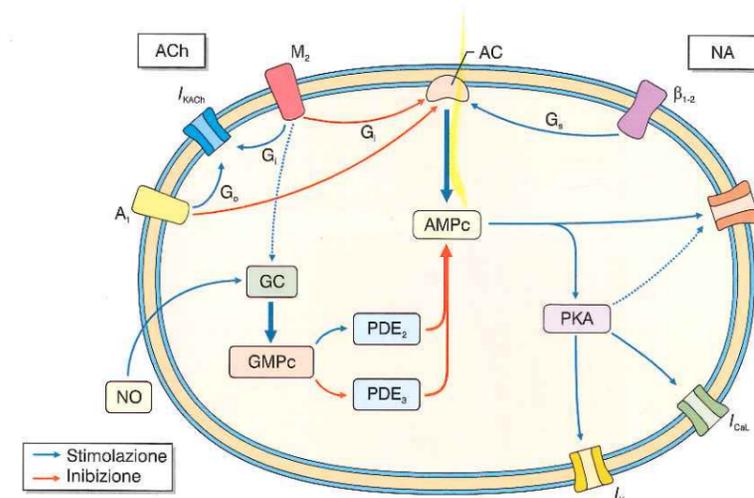
molazione delle correnti entranti e inibita dalla stimolazione della corrente uscente.  $I_f$  e  $I_{CaL}$  sono stimulate dalla concentrazione citosolica di AMPc. Gli effetti reciproci dei recettori  $\beta$  adrenergici e  $M_2$  muscarinici (attraverso le rispettive proteine  $G_s$  e  $G_i$ ) sulla concentrazione di AMPc (cfr. Capitoli 7 e 15) si traducono rispettivamente in aumento e diminuzione di queste correnti. La concentrazione di AMPc è anche controllata dalla degradazione da parte delle fosfodiesterasi ( $PDE_2$ - $PDE_3$ ), la cui attività è influenzata da altre vie di segnalazione (per esempio, quella del monossido d'azoto) (Fig. 19.8).

■  $I_f$  viene modulata direttamente dal legame dell'AMPc a un dominio citosolico del canale, con conseguente variazione della sensibilità al voltaggio del meccanismo di *gating*. L'AMPc ha tempi di *turnover* inferiori a 1 s, quindi la modulazione di  $I_f$  esercita effetti in tempi brevi, pari a quelli di un singolo ciclo cardiaco. La modulazione di  $I_{CaL}$  avviene invece attraverso fosforilazione del canale da parte della proteinchinasi AMPc-dipendente (PKA), con tempi di risposta nell'ordine dei secondi. ■

$I_{KACH}$  (gene GIRK 1.4) è trasportata da un canale selettivo per il  $K^+$ , attivato dall'acetilcolina, per derivazione genica, struttura e funzione vicino a quello dell' $I_{K1}$ .  $I_{KACH}$  è espressa selettivamente nelle cellule nodali e nel miocardio atriale, dove compensa la densità relativamente bassa di  $I_{K1}$ . Diversamente da  $I_{K1}$  (costitutivamente attiva), l'attivazione di  $I_{KACH}$  richiede l'interazione del canale con subunità G- $\beta\gamma$ , derivate dall'attivazione di una proteina G ( $G_o$ ) da parte del recettore  $M_2$  muscarinico. L'attivazione della proteina G rappresenta il primo passaggio della via di trasduzione intracellulare che consegue all'attivazione del recettore  $M_2$ ; quindi, l'attivazione di  $I_{KACH}$  fornisce una modalità molto rapida di controllo della funzione *pacemaker* da parte dell'acetilcolina. L'attivazione di  $I_{KACH}$  nelle cellule sinusali (e nei miociti atriali a essi elettricamente accoppiati) iperpolarizza la membrana e tende a sopprimere la depolarizzazione diastolica. Ne risulta quindi una diminuzione della frequenza del *pacemaker*.

La frequenza del *pacemaker* sinusale è anche controllata da ormoni e fattori locali, per lo più attraverso gli stessi

**Figura 19.8** - Recettori, secondi messaggeri e canali ionici coinvolti nella modulazione autonoma (simpatica e parasimpatica) della funzione miocardica. I canali ionici sono rappresentati con la rispettiva denominazione della corrente ( $I_f$ ,  $I_{CaL}$ , eccetera). Le frecce blu indicano stimolazione, quelle rosse inibizione, mentre quelle tratteggiate si riferiscono a vie di modulazione tutt'ora discusse. ACh, acetilcolina; NA, noradrenalina; NO, monossido di azoto; AC e GC, adenilato- e guanilatociclastasi; AMPc e GMPc, adenosin- e guanosin-monofosfato ciclico; PDE, fosfodiesterasi; PKA, proteinchinasi A; A1, recettore adenosinico;  $M_2$ , recettore muscarinico;  $\beta_{1,2}$ , recettori  $\beta$ -adrenergici.



meccanismi molecolari descritti per la modulazione da parte del sistema nervoso autonomo. Un esempio illustrativo è quello dell'adenosina, la cui produzione da parte del miocardio aumenta con il diminuire della concentrazione dell'adenosin-trifosfato (ATP) rispetto a quella dell'adenosin-difosfato (ADP). Il legame dell'adenosina ai recettori purinergici A1 (cfr. Capitolo 7) produce effetti del tutto simili a quelli dell'acetilcolina (diminuzione dell'AMPc, attivazione di  $I_{KACH}$ ), diminuendo così la frequenza cardiaca (cfr. Fig. 19.8). L'azione dell'adenosina rappresenta verosimilmente un meccanismo di autolimitazione del lavoro cardiaco, innescato da condizioni di deficit metabolico (per esempio, ipossia). Anche il NO ha effetto inibitorio sull'attività sinusale. Esso riduce la concentrazione di AMPc attraverso la stimolazione di fosfodiesterasi attivate dal guanosin-monofosfato ciclico (cfr. Capitolo 7 e Fig. 19.8).

### CICLO MECCANICO DEL CUORE

Per ciclo cardiaco o rivoluzione cardiaca s'intende la successione degli eventi meccanici che caratterizza l'attività del cuore.

Ogni ciclo cardiaco comprende una sistole ( $\sigma\upsilon\sigma\tau\omicron\lambda\eta$ , *sustolé*, contrazione) e una diastole ( $\delta\iota\alpha\sigma\tau\omicron\lambda\eta$ , *diastolé*, rilasciamento). Gli eventi meccanici del ciclo cardiaco si verificano contemporaneamente sia nel cuore destro sia in quello sinistro e, a parte le diverse pressioni di operazione, sono simili. Per semplicità si fa innanzitutto riferimento agli eventi del cuore sinistro.

Una frequenza di 60 battiti al minuto corrisponde a una durata del ciclo di 1 s, così suddivisa: *sistole atriale* (0,2 s circa, termina con l'inizio della sistole ventricolare); *sistole ventricolare* (0,4 s circa); *diastole ventricolare* (circa 0,4 s, atrio ancora in diastole).

Il ciclo cardiaco può essere rappresentato come andamento temporale della pressione nelle cavità del cuore (Fig. 19.9); questa rappresentazione permette di apprezzare la sequenza e contemporaneità degli eventi.

Una rappresentazione alternativa mette in relazione le variazioni di pressione con quelle di volume nel ventrico-

lo (ciclo P/V). Apparentemente meno chiara perché non esplicita la sequenza temporale, quest'ultima rappresentazione è in realtà più utile a illustrare la funzione cardiaca e la sua modulazione (Fig. 19.10).

Nel definire la relazione fra pressione e volume nelle camere cardiache e nei vasi si usa spesso il termine *compliance* e il suo reciproco *elastanza*:

$$\text{compliance} = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

$$\text{elastanza} = \frac{\Delta P}{\Delta V}$$

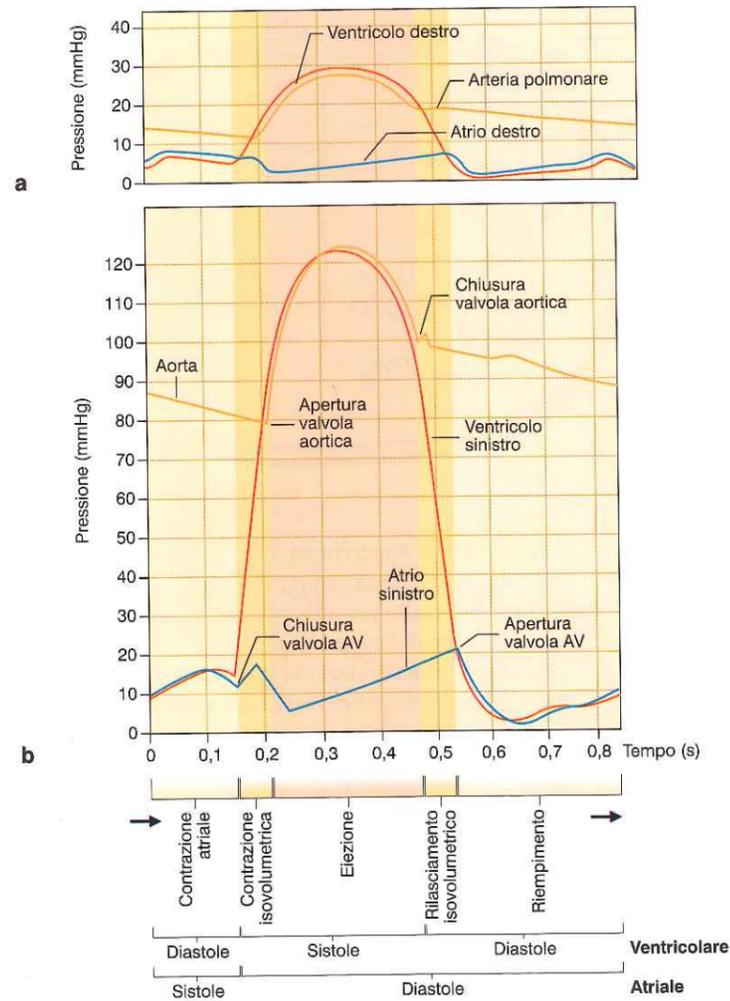
Un'elevata *compliance* implica distensibilità della parete della camera.

I due termini sono più intuitivamente riferibili alle proprietà passive della parete (per esempio, *compliance* diastolica), ma sono talvolta utilizzati anche per quelle attive (per esempio, *elastanza* sistolica).

### Sistole atriale

La sistole atriale precede di poco (0,2 s) l'inizio della sistole ventricolare: essa avviene quindi quasi al termine della fase di riempimento ventricolare. In questo istante la valvola atrioventricolare è aperta (valvole semilunari chiuse) e la pressione atriale è in equilibrio con quella del ventricolo sottostante, già quasi completamente pieno di sangue. Questa pressione è normalmente 5-10 mmHg ed è determinata dalla *compliance* passiva del ventricolo.

La contrazione dell'atrio produce un piccolo incremento della pressione (indentatura che precede il punto B del ciclo P/V, illustrato nella figura 19.10 a), che ha modesta rilevanza per il riempimento del ventricolo, già avvenuto passivamente durante la fase precedente di diastole. Tuttavia, essa contribuisce alla distensione finale della camera ventricolare, che raggiunge un *volume telediastolico* (al termine della diastole, cfr. Fig. 19.10 a, punto B) pari a 120-130 ml. Alla fine della contrazione atriale il gradiente



**Figura 19.9** - Ciclo meccanico del cuore rappresentato come variazione di pressione nelle camere cardiache in funzione del tempo. Le sezioni destre (a) e sinistre (b) del cuore operano a pressioni molto diverse e sono rappresentate separatamente per chiarezza.

di pressione tra atrio e ventricolo si inverte, provocando la chiusura della valvola atrioventricolare.

### Sistole ventricolare

All'inizio della sistole ventricolare, il ventricolo è pieno di sangue (volume pari a 130 ml e pressione uguale a circa 15 mmHg) e le valvole atrioventricolari e semilunari sono chiuse. La contrazione del muscolo genera pressione contro il volume di sangue contenuto nella camera. Quest'ultimo rimane però costante (il contenuto è incompressibile e tutte le valvole sono chiuse) fino a che la pressione ventricolare non eccede quella aortica (pressione arteriosa diastolica pari a circa 80 mmHg).

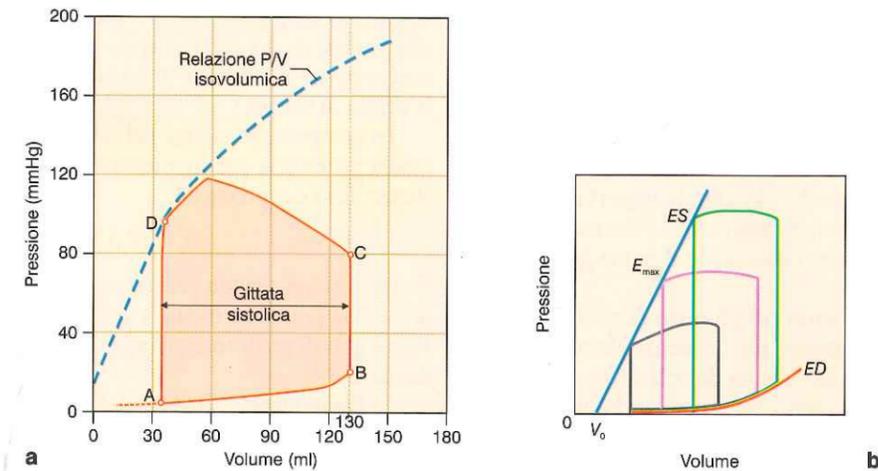
La prima fase della sistole ventricolare è quindi isovolumica (contrazione isometrica); in essa la pressione sviluppata dipende esclusivamente dal ventricolo (ancora isolato dal circolo) e il valore massimo della sua derivata temporale ( $dP/dt_{max}$ ) viene utilizzato come grossolano indice di contrattilità ventricolare.

La fase isovolumica termina a causa dell'apertura della valvola aortica (punto C del ciclo P/V, cfr. Fig. 19.10 a),

ben prima che la pressione raggiunga il limite stabilito dalla curva di Frank-Starling. Quando la pressione ventricolare eccede quella aortica, la valvola semilunare si apre e inizia la fase eiettiva della sistole, in cui il sangue viene espulso contro le resistenze del circolo a valle. Durante questa fase il volume della camera si riduce (contrazione isotonica) e la pressione raggiunge un picco a circa la metà della fase eiettiva (*pressione sistolica*). Questo valore, variabile da circa 100 a più di 200 mmHg, dipende sia dalla forza sviluppata dal ventricolo sia dalle caratteristiche del circolo a valle (distensibilità e resistenze), a cui la contrazione ventricolare cede energia sotto forma di lavoro dinamico.

■ Si noti che la sistole eiettiva può essere considerata propriamente isotonica perché, sebbene la pressione aumenti, lo stress di parete ( $\gamma$ ) rimane approssimativamente costante. Ciò accade a causa della diminuzione del raggio della camera ( $r$ ) e dell'aumento dello spessore della sua parete ( $\Delta x$ ), che influenzano  $\sigma$  come previsto dalla legge di Laplace.

Durante la fase eiettiva, in accordo con la natura isotonica della contrazione, la pressione sviluppata si mantiene sempre



**Figura 19.10** - a, Ciclo pressione-volume (P/V) del ventricolo sinistro. Le relazioni P/V isovolumica (Frank-Starling, linea tratteggiata) e ausovolumica (ciclo P/V, traccia rossa) sono rappresentate sullo stesso piano. Si osserva che tutte le pressioni del ciclo ausovolumico, eccetto quella al termine della sistole (pressione telesistolica, punto D), sono inferiori a quelle previste dalla relazione isovolumica. Ciò riflette la relazione inversa fra velocità di accorciamento e forza sviluppata. b, Costruzione della relazione di Frank-Starling come interpolazione delle pressioni telesistoliche registrate in presenza di diversi valori di precarico e postcarico. La pendenza della relazione di Frank-Starling viene definita contrattilità o elastanza massima ( $E_{max}$ ). ED, elastanza diastolica; ES, elastanza sistolica.

inferiore a quella prevista dalla curva di Frank-Starling, tanto di più quanto la velocità di riduzione del volume è maggiore. ■

La sistole eiettiva cessa quando la coppia di valori pressione-volume raggiunge la curva di Frank-Starling (punto D del ciclo P/V, cfr. Fig. 19.10 a). Questa curva stabilisce infatti il valore massimo di pressione che il muscolo può sviluppare al nuovo volume, raggiunto in seguito allo svuotamento del ventricolo (*volume telesistolico*).

■ La relazione di Frank-Starling (cfr. riquadro 15.1) riferita al cuore rappresenta la dipendenza della pressione (forza per unità di superficie) sviluppata dal ventricolo in funzione del volume della camera (lunghezza delle fibre muscolari) durante una contrazione isovolumica. In condizioni fisiologiche il cuore opera sempre a volumi che corrispondono alla sezione ascendente della relazione di Frank-Starling. Dato che il muscolo sviluppa la forza massima quando la sua velocità di accorciamento è nulla (condizione isovolumica), i punti della curva di Frank-Starling rappresentano la pressione massima che il muscolo può sviluppare a un dato volume di riempimento. Quando la velocità di accorciamento è diversa da 0, la pressione sviluppata è quindi necessariamente minore di quella prevista dalla relazione di Frank-Starling. ■

Contemporaneamente alla fine della sistole il gradiente di pressione a cavallo della valvola semilunare s'inverte, provocandone la chiusura. Durante la fase eiettiva viene espulso circa l'80% del volume telediastolico. Questa percentuale, detta *frazione di eiezione*, può essere aumentata attraverso la regolazione della contrattilità. Il volume espulso dal ventricolo a ogni sistole viene detto *gittata sistolica* (80-100 ml nell'uomo adulto).

Durante tutta la sistole ventricolare l'atrio si riempie di sangue. Il riempimento atriale è promosso sia dalla

pressione positiva del sangue proveniente dal circolo venoso (*vis a tergo*) sia da una depressione attiva (*vis a fronte*), creata dall'abbassamento del piano atrioventricolare, che consegue alla contrazione del muscolo ventricolare.

### Diastole ventricolare

All'inizio della diastole (punto D del ciclo P/V, cfr. Fig. 19.10 a) il volume ventricolare è minimo, la pressione è inferiore a quella aortica, ma ancora superiore a quella atriale. Quindi, le valvole sia semilunari sia atrioventricolari sono chiuse. Fino all'apertura di queste ultime, la pressione esercitata dal muscolo diminuisce senza che il volume della camera possa variare. La fase iniziale della diastole è quindi di *rilasciamento isovolumico*.

Quando la pressione ventricolare scende sotto quella atriale, le valvole atrioventricolari si aprono (punto A del ciclo P/V, cfr. Fig. 19.10 a) e ha luogo la fase di riempimento passivo del ventricolo, che termina con la successiva sistole atriale. La pendenza della relazione fra pressione e volume durante questa fase (tratto A-B del ciclo P/V, cfr. Fig. 19.10 a) descrive l'*elastanza passiva della parete ventricolare*; se l'elastanza è elevata (*compliance* ridotta), la pressione che si sviluppa con il riempimento è maggiore.

Durante la fase di riempimento, il ventricolo comunica con l'atrio e il circolo venoso che vi affluisce; la pressione di riempimento si riflette quindi sulla pressione di tutto il circolo reflu a monte, compreso il distretto capillare. Il limite superiore della pressione telediastolica è determinato dalla massima pressione capillare compatibile con un normale equilibrio di filtrazione. Questo valore è di circa 25 mmHg, superato il quale vi è accumulo di acqua nel distretto interstiziale (edema).

■ Se l'eccesso di pressione di riempimento si verifica nel cuore destro, l'edema riguarda il circolo capillare sistemico (edema sistemico); se si verifica nel cuore sinistro, ne viene interessato il circolo capillare polmonare in cui l'edema può compromettere lo scambio dei gas, con grave danno alla funzione respiratoria (edema polmonare).

È, quindi, comprensibile la grande importanza emodinamica della *compliance* ventricolare e dei meccanismi che la determinano, che vanno sotto il nome generale di *funzione diastolica*.

Fra essi vi è l'efficienza del processo di rimozione del  $Ca^{2+}$  dal citosol che, almeno alle frequenze elevate, contribuisce a determinare la velocità del rilasciamento attivo (*effetto lusitropo*). La *compliance* è però anche influenzata da componenti passive, quali lo spessore della parete ventricolare e il suo contenuto in tessuto fibroso. Le componenti passive prevalgono alle frequenze cardiache più basse.

■ Il ciclo meccanico del cuore è scandito da rumori, definiti *toni cardiaci*. I toni sono generati dalla brusca decelerazione del sangue in corrispondenza della chiusura delle valvole atrioventricolari (I tono) e delle valvole semilunari (II tono). In caso di ridotta *compliance* ventricolare, un III e un IV tono possono comparire rispettivamente durante la fase di riempimento veloce e in corrispondenza della sistole atriale. I toni possono essere percepiti direttamente con un amplificatore acustico (fonoscopio) posto sulla superficie del torace o commutati in segnale elettrico (fonocardiogramma). Le caratteristiche dei toni e degli eventuali rumori patologici tra essi compresi (soffi, *click* eccetera) hanno avuto per lungo tempo un grande significato diagnostico. Oggi vengono generalmente affiancati dalla visualizzazione diretta della dinamica delle camere, dei movimenti valvolari (ecocardiografia) e dei flussi transvalvolari (ecodoppler).

## LAVORO MECCANICO DEL CUORE

Durante un ciclo cardiaco il muscolo cardiaco esegue un lavoro meccanico ( $w$ ) destinato a muovere il sangue (*lavoro esterno*) e un lavoro interno dovuto alla forza esercitata sulle componenti strutturali del muscolo e a tutti i processi endoergonici che stanno alla base dell'accoppiamento eccitazione-contrazione (trasporto del  $Ca^{2+}$ , man-

Tabella 19.2 Lavoro cardiaco esterno

Statico			
Camera	Pressione ( $N\ m^{-2}$ )	Volume ( $cm^3$ )	Lavoro statico ( $N\ m$ )
Ventricolo sinistro	13.300	70	0,931
Ventricolo destro	1.995	70	0,140
Dinamico			
Camera	Massa (g)	Velocità ( $m\ s^{-1}$ )	Lavoro dinamico ( $N\ m$ )
Ventricoli sinistro e destro	70	0,5	0,009 N

1 mmHg = 133  $N\ m^{-2}$  = 133 Pa

tenimento dei gradienti ionici eccetera). Per ciascuno dei due ventricoli il lavoro esterno può essere suddiviso in una *componente statica* e in una *dinamica* (per accelerare la massa di sangue).

La *componente statica* del lavoro ( $w_s$ ) corrisponde a quella necessaria per mantenere il flusso contro le resistenze. Essa è espressa da:

$$w_s = \int P\ dV$$

di dimensione newton per metro dove  $V$  è la gittata sistolica e  $P$  la pressione media a cui il sangue viene espulso. Essa è quindi graficamente rappresentata dall'area sottesa dal ciclo P/V.

La *componente dinamica* del lavoro ( $w_d$ ) corrisponde alla quota di lavoro spesa per l'accelerazione del sangue durante l'eiezione. Questo lavoro corrisponde all'energia cinetica impartita al sangue:

$$w_d = \frac{1}{2} m v^2$$

dove  $m$  è la massa e  $v$  la velocità del sangue.

In totale, il lavoro esterno del cuore è quindi rappresentato da:

$$w = (\Delta P \cdot \Delta V) + \left( \frac{1}{2} m v^2 \right)$$

Una stima quantitativa del lavoro esterno in condizioni di riposo è fornita dalla tabella 19.2. Si osserva che, mentre la *componente statica* è maggiore nel ventricolo sinistro a causa della maggiore resistenza del circolo sistemico, la *componente dinamica* è uguale nelle due sezioni del cuore.

La modulazione della contrattilità si realizza attraverso variazioni sia della concentrazione citosolica di  $Ca^{2+}$  che innesca la contrazione (ampiezza del transiente di  $Ca^{2+}$ ), sia della sensibilità dell'apparato contrattile al  $Ca^{2+}$  stesso. La variazione del  $Ca^{2+}$  disponibile per la contrazione rappresenta il meccanismo d'azione di due importanti modulatori della contrattilità: le modificazioni della frequenza cardiaca e la stimolazione dei recettori che attivano la proteinkinasi A ( $\beta$ -adrenergico, dopamina, glucagone eccetera). Nelle specie in cui il potenziale d'azione presenta una chiara fase di *plateau* (coniglio, cavia, cane, uomo), l'aumento della frequenza cardiaca comporta una riduzione del rapporto di durata diastole/sistole e, quindi, un aumento del contenuto intracellulare dello ione. Ne risulta un incremento dell'ampiezza del transiente di  $Ca^{2+}$  e, quindi, della contrattilità. L'attivazione della PKA agisce invece regolando l'attività di effettori quali SERCA2,  $I_{CaL}$  e TnI (cfr. Capitolo 10).

## CIRCOLO

Il sistema circolatorio dei Mammiferi è di tipo chiuso, cioè è costituito da un circuito continuo di condotti in

Tabella 19.3 Distribuzione del flusso, resistenze idrodinamiche, capacità di estrazione (differenza artero-venosa di ossigeno,  $DAV_{O_2}$ ) e consumo di ossigeno ( $\dot{V}_{O_2}$ ) nei vari distretti vascolari

Circolo	Flusso (ml/min)	Flusso (% GC)	Resistenza (Pa s/ml)	$DAV_{O_2}$ (ml/dl)	$\dot{V}_{O_2}$ (ml/min)
Cerebrale	750	13	1.025	6,3	46
Coronarico	250	4	3.330	11,4	27
Muscolare	1.200	21	670	8,0	70
Splanchnico	1.400	24	580	4,1	58
Renale	1.110	19	740	1,3	16
Cutaneo	500	9	1.670	1,0	5
Altri organi	600	10	1.330	3,0	12
Sistemico totale	circa 5.800	100	circa 140	35,1	234
Polmonare	circa 5.800	100	circa 22	-	-

GC, gittata cardiaca

quale è interposta la pompa cardiaca. La variabilità delle richieste dell'organismo assegna al circolo un ruolo attivo nella distribuzione del flusso ematico, che richiede caratteristiche costruttive e funzionali molto più complesse di quelle di un semplice sistema di condotti. Nell'illustrare queste caratteristiche si fa riferimento in generale al circolo sistemico, destinando alla descrizione delle peculiarità del circolo polmonare un apposito paragrafo.

La funzione principale del sistema cardiovascolare è quella di garantire un apporto di sangue (*flusso ematico*) sufficiente alle necessità metaboliche di tutti i distretti dell'organismo. Ciò richiede la presenza di un'adeguata *pressione idraulica*. Nel contempo, la richiesta di flusso ematico differisce nei diversi distretti dell'organismo e varia continuamente in relazione alla loro attività e alle condizioni ambientali. Mentre l'adeguamento del flusso ematico totale (*gittata*) è compito del cuore, il circolo è responsabile della redistribuzione di questo flusso ai vari distretti. Il circolo deve quindi garantire contemporaneamente:

- il mantenimento della pressione del sangue (pressione sistemica) entro un ambito controllato di valori durante tutto il ciclo cardiaco;
- la variabilità del flusso ematico e della sua distribuzione distrettuale.

## ARCHITETTURA DEL CIRCOLO

Nel circolo si distinguono una *sezione arteriosa* e una *venosa*, destinate rispettivamente a trasportare il sangue dal cuore verso la periferia e viceversa. Fra la sezione venosa e quella arteriosa è interposto il distretto capillare, che costituisce l'unica sede di scambio con lo spazio extravascolare.

Il distretto arterioso e quello venoso sono fra loro in serie. Tuttavia, ciascuno di essi è costituito da numerose gerarchie di diramazioni che, progredendo verso la periferia, formano un imponente sistema di condotti in paral-

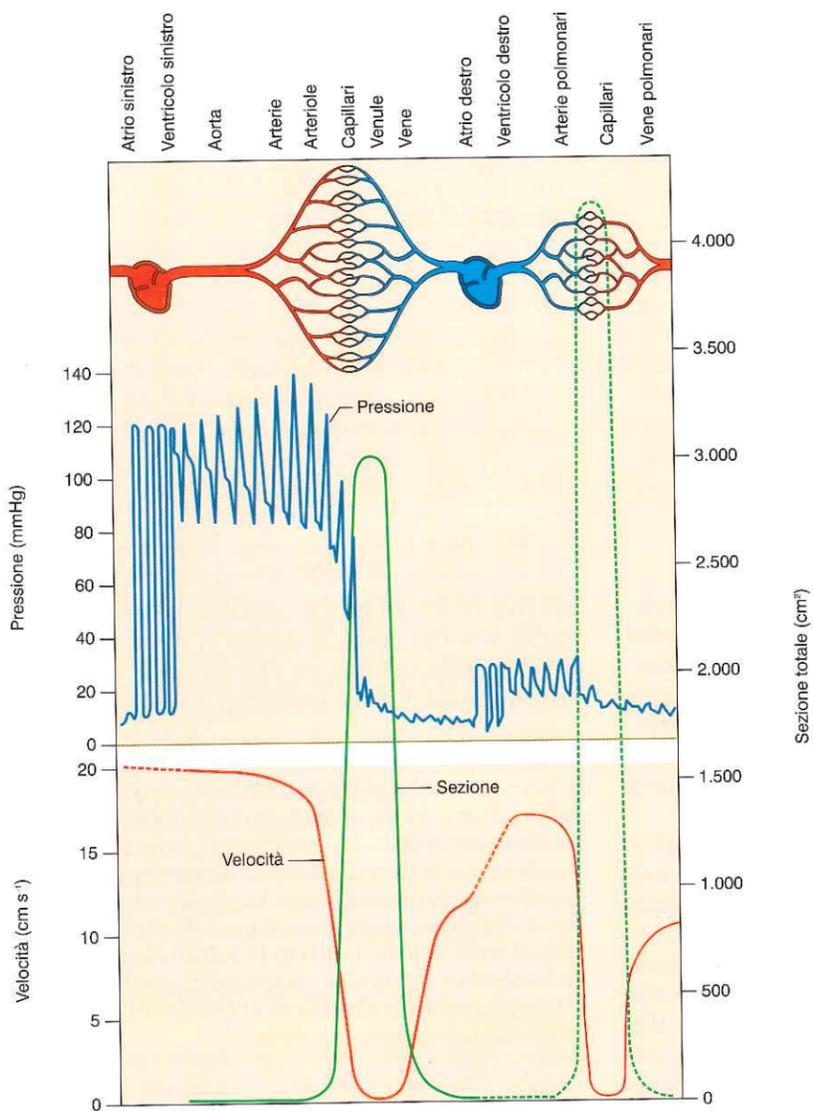
lelo (Fig. 19.11). Mentre ciascuna diramazione dà luogo a vasi di sezione minore, la somma di queste sezioni aumenta progressivamente, per raggiungere il valore massimo a livello del distretto capillare (Fig. 19.12).

■ Questa organizzazione è dettata dalla necessità di distribuire il flusso ematico in modo indipendente a ciascun distretto dell'organismo. La situazione è simile a quella di un palazzo con molti rubinetti, a ciascuno dei quali l'impianto idraulico deve fornire acqua in modo diverso, utilizzando il lavoro idraulico effettuato da un'unica pompa. La gittata cardiaca (uguale al flusso totale) viene quindi frazionata in molteplici flussi distrettuali, di entità variabile. La tabella 19.3 riporta le caratteristiche di distribuzione del flusso ai più importanti circoli distrettuali, le rispettive resistenze idrodinamiche e la capacità di estrazione (differenza artero-venosa di ossigeno).

La struttura della parete vascolare è diversa fra i circoli venoso e arterioso e varia in modo sistematico dalle sezioni prossimali al circolo capillare, in relazione alle esigenze funzionali di ciascun distretto (Fig. 19.13).

La parete delle grosse arterie (aorta e prime gerarchie di divisione) è priva di muscolatura e il robusto stroma connettivale è elastico grazie al contenuto in specifiche proteine (elastina). Questa sezione del circolo è destinata ad assorbire l'energia cinetica, impartita al sangue dalla sistole cardiaca, per restituirla durante la diastole sotto forma di pressione (effetto di volano idraulico o *windkessel*).

Progredendo verso le gerarchie più periferiche, la parete arteriosa si assottiglia e lo stroma elastico viene progressivamente sostituito da tessuto muscolare liscio. Quest'ultimo è presente fino nelle arteriole precapillari, in cui organizza strutture a manicotto (sfinteri precapillari), il cui grado di contrazione regola l'accesso al distretto capillare vero. Nell'insieme, l'albero arterioso è quindi caratterizzato da una distribuzione periferica delle resistenze regolabili, a cui corrisponde un'espansibilità passiva (*compliance*) del distretto a monte.

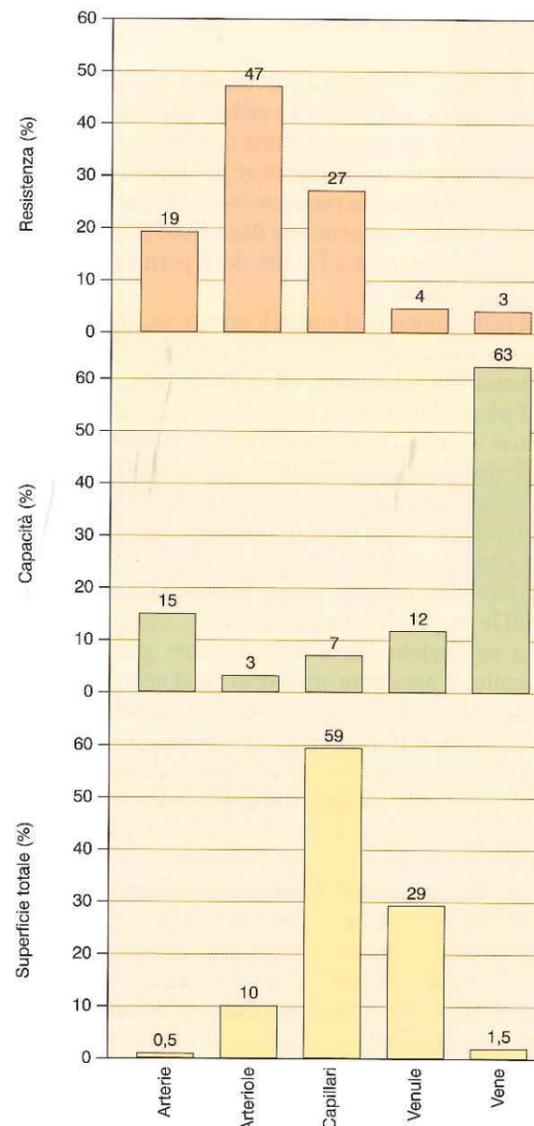


**Figura 19.11** - Profili di pressione (traccia blu, ordinate di sinistra), velocità di flusso ematico (traccia rossa, ordinate di sinistra) e area di sezione vascolare (traccia verde, ordinate di destra) nelle diverse sezioni del circolo. Tracce verde e rossa: la linea continua si riferisce al circolo sistemico, quella tratteggiata al circolo polmonare. Si osservi la relazione reciproca tra area di sezione vascolare, velocità di flusso e pressione e il progressivo decremento della pulsatilità della pressione dal cuore al circolo capillare.

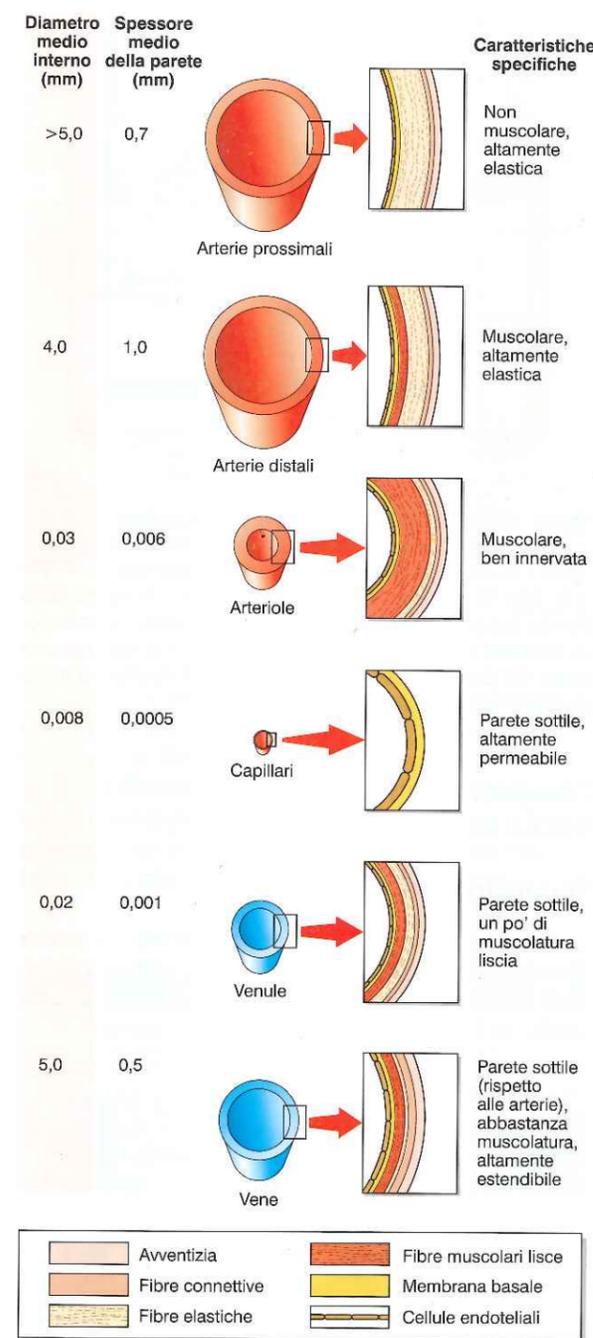
Tabella 19.4 Componenti funzionali del circolo		
Vasi	Proprietà	Funzione
Elastici	Elevato modulo elastico	Continuità del flusso ( <i>windkessel</i> )
Resistivi	Regolazione attiva del calibro	Regolazione resistenze e distribuzione selettiva del flusso
Di scambio	Elevata permeabilità	Scambi con l'interstizio
Di <i>shunt</i>	Connessione arterovenosa, regolazione attiva del calibro	Cortocircuito regolabile del distretto capillare
Di capacità	<i>Compliance</i> elevata e attivamente regolabile	Regolazione del volume di ritorno al cuore

Nei tessuti a flusso fortemente regolabile (per esempio la cute), la sezione terminale del circolo arterioso ha un'architettura che ricorda la rete viaria di una città (capillari veri), contornata da una via perimetrale (arteriola di *shunt*) (Fig. 19.14). I capillari nascono dall'arteriola e compongono una rete di condotti in parallelo, l'accesso ai quali viene regolato dagli sfinteri precapillari. Se questi ultimi sono contratti, il distretto capillare viene escluso e il sangue defluisce solo lungo l'arteriola di *shunt*, che lo conduce direttamente al sistema venoso. Questa architettura permette di regolare ampiamente il flusso destinato a uno specifico distretto capillare.

Nel distretto capillare la parete vascolare è costituita essenzialmente dall'endotelio, appoggiato su una struttura microfibrillare (membrana basale) che lo unisce alla matrice connettivale circostante. In particolari distretti vascolari (encefalo, glomerulo renale), elementi cellulari dello stroma (glia, podociti) avvolgono il vaso



**Figura 19.12** - Distribuzione percentuale di resistenza, capacità e superficie totale di sezione vascolare nelle varie sezioni del circolo sistemico.



**Figura 19.13** - Struttura della parete vascolare dei vasi medi e piccoli.

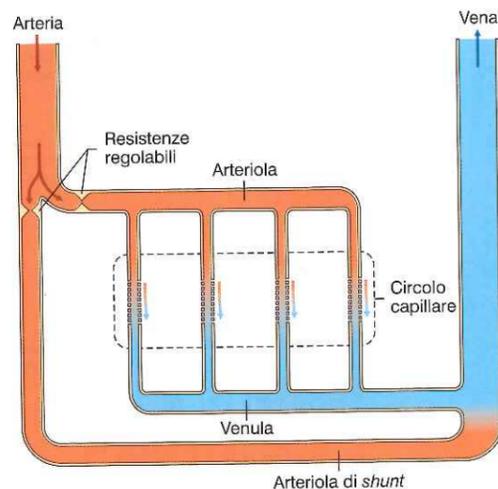
capillare in modo più o meno continuo, contribuendo così alla struttura della sua parete. La densità e le funzioni specifiche di questo rivestimento influenzano in ogni distretto l'entità e la selettività dei processi di scambio fra sangue e interstizio (per esempio, barriera ematoencefalica).

La parete delle piccole vene è caratterizzata da notevole distensibilità (*compliance*) e da una distribuzione più continua della tonaca muscolare. La contrazione del muscolo vascolare produce, quindi, una regolazione del volume del distretto venoso. Le vene di maggior calibro sono dotate di valvole, ripetute a intervalli lungo il decorso, che garantiscono unidirezionalità al flusso del sangue (Fig. 19.15). Le valvole sono destinate a frazionare il peso che la colonna di sangue acquisisce durante la stazione eretta,

riducendone così l'effetto sulla pressione a livello del distretto capillare.

In base alle caratteristiche sopra descritte si possono identificare diverse componenti del circolo con funzione specifica, elencate nella tabella 19.4.

Le numerose funzioni attive del sistema vascolare sono affidate alle cellule endoteliali e muscolari lisce, tra cui esistono importanti interazioni.

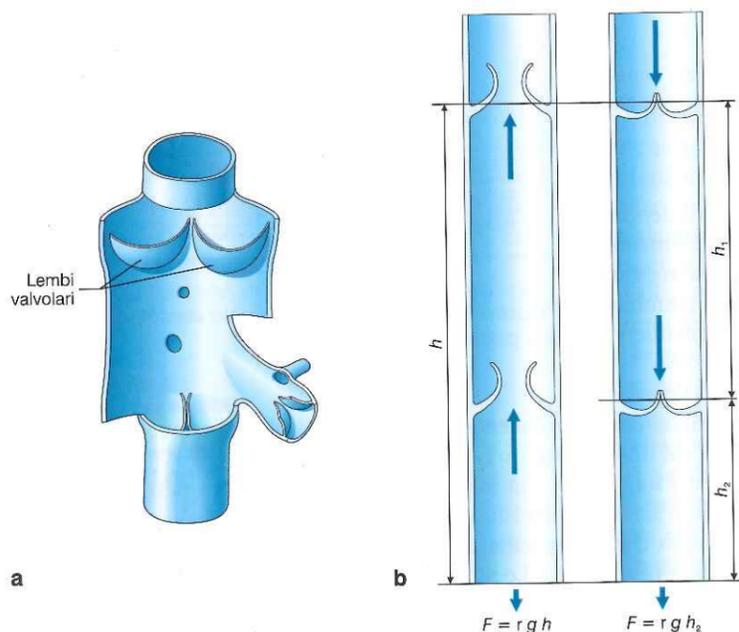


**Figura 19.14** - Architettura del distretto precapillare e capillare. L'attività del muscolo precapillare può alternativamente dirigere il flusso verso il distretto capillare (di scambio) o deviarlo in vasi di cortocircuito (arteriola di *shunt*). A causa della diversa superficie di sezione vascolare coinvolta, la variazione permette di regolare il volume contenuto e la resistenza al flusso del distretto vascolare. Questo tipo di struttura è molto rappresentato nel circolo cutaneo.

**COMPONENTI FUNZIONALI DELLA PARETE VASCOLARE**

**Endotelio**

L'endotelio è un epitelio monostratificato che riveste tutte le cavità contenenti sangue (vasi, camere cardiache). L'endotelio ha molteplici funzioni, elencate nella tabella 19.5.



**Figura 19.15** - Struttura (a) e funzionamento (b) della valvole venose. La chiusura passiva dei lembi valvolari, causata dall'inversione della direzione di flusso, consente di frazionare la colonna liquida, diminuendo così la forza idrostatica ( $F$ ) che contribuisce a generare la pressione capillare.  $p$ , densità del sangue;  $g$ , accelerazione di gravità;  $h$ , altezza della colonna liquida.

**Funzione di barriera**

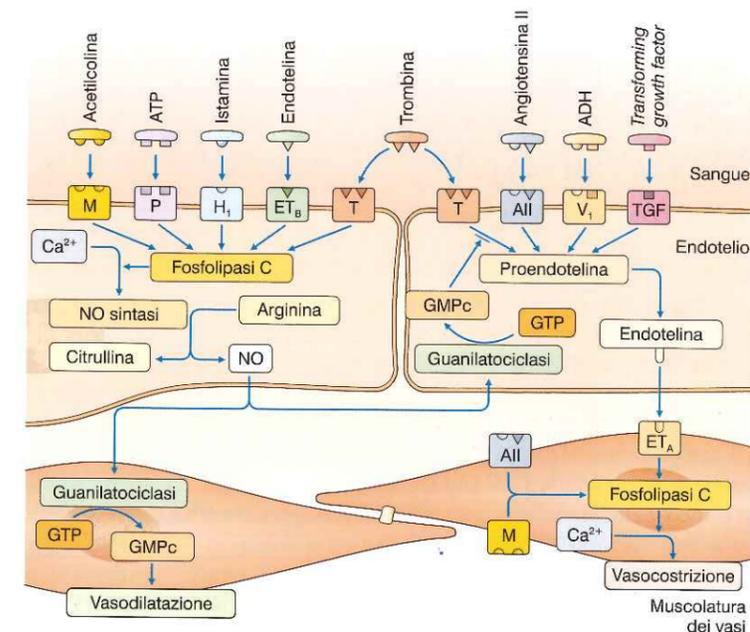
La funzione di barriera è destinata a regolare gli scambi fra sangue e interstizio. Le cellule endoteliali sono fra loro connesse mediante strutture di adesione (giunzioni), costituite da proteine filamentose in rapporto con il citoscheletro. Le giunzioni possono essere più o meno serrate, condizionando la dimensione degli spazi intercellulari e, con essi, la selettività e l'entità della permeazione attraverso l'endotelio.

Si distinguono così endoteli serrati, in cui la permeazione avviene essenzialmente per via transcellulare (basso flusso, alta selettività), ed endoteli lassi, in cui ampi spazi paracellulari consentono flussi abbondanti e poco selettivi (scambi per filtrazione).

Le giunzioni intercellulari hanno carattere dinamico e le loro caratteristiche possono variare in rapporto ad appropriati stimoli. Lo stato di polimerizzazione di importanti proteine giunzionali (per esempio, caderine) è influenzato dalla concentrazione locale di  $Ca^{2+}$ , che regola quindi le proprietà della giunzione.

La regolazione attiva delle strutture giunzionali può consentire il passaggio attraverso l'endotelio di elementi cellulari (diapedesi) come si verifica durante i processi infiammatori e immunitari (cfr. Capitolo 18). In condizioni normali, la permeabilità endoteliale è tale da permettere il libero passaggio di acqua e soluti di piccole dimensioni (per esempio, ioni, aminoacidi, glucosio), ma non di proteine.

Ciò condiziona la distribuzione asimmetrica di queste ultime fra sangue e interstizio, che è la base per il mantenimento del gradiente osmotico fra i due compartimenti (pressione colloidosmotica). L'importanza di questo gradiente è discussa nel paragrafo dedicato al meccanismo di filtrazione capillare.



**Figura 19.16** - Recettori endoteliali e regolazione del tono vascolare. Recettori endoteliali per numerose sostanze circolanti conducono alternativamente alla produzione di monossido d'azoto (NO) ed endotelina. Queste due sostanze diffondono alle cellule muscolari sottostanti inducendo rispettivamente vasodilatazione e vasocostrizione. ADH, ormone antidiuretico; ATP, adenosin-trifosfato;  $Ca^{2+}$ , calcio; GM-Pc, guanosin-monofosfato ciclico; GTP, guanosin-trifosfato.

**Regolazione del tono vascolare**

La funzione di regolazione del tono vascolare ha un'importanza fondamentale nella modulazione del flusso ematico distrettuale e nella risposta al danno vascolare. Questa funzione è stata identificata in seguito all'osservazione che una stessa sostanza circolante può avere effetti di vasodilatazione o vasocostrizione secondo che l'endotelio sia intatto o meno. Si è ipotizzato che il legame della sostanza a recettori della cellula endoteliale porti alla liberazione di un fattore capace di agire sulle miocellule vascolari sottostanti determinandone il rilasciamento. In mancanza di informazioni sulla sua natura, a questo fattore è stato dato inizialmente il nome di fattore derivato dall'endotelio ad azione vasodilatatoria (EDRF, *endothelial-derived relaxing factor*), più tardi identificato con il monossido di azoto (NO, Fig. 19.16).

Il NO è un gas che permea facilmente le membrane e diffonde quindi alle miocellule sottostanti l'endotelio, dove inibisce la contrazione mediante un meccanismo mediato dall'aumento di guanosin-monofosfato ciclico (GM-Pc) (NO attiva la guanylatocicliasi; cfr. Capitoli 7, 16 e 17).

Sostanze circolanti ad azione di vasocostrizione producono il loro effetto agendo direttamente sulla cellula muscolare o stimolando la secrezione endoteliale di *endotelina*, un peptide che ne provoca la contrazione. La produzione endoteliale di NO ed endotelina rappresenta la via comune dell'azione di molte sostanze circolanti vasoattive e media il bilancio fra vasodilatazione e vasocostrizione, alla base del tono vascolare (cfr. Fig. 19.16).

**Muscolo vascolare liscio**

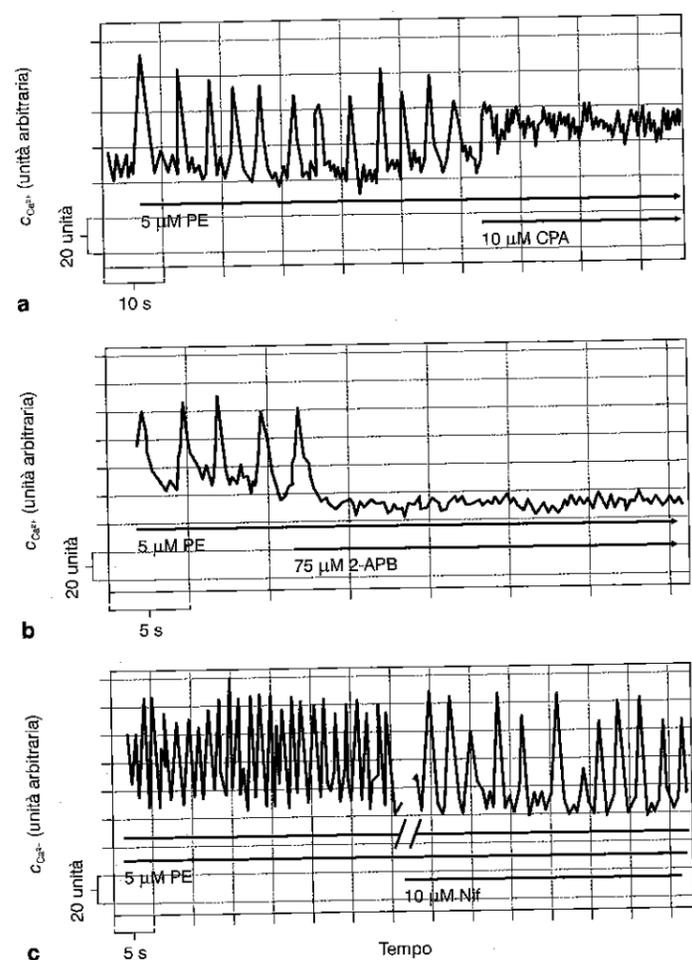
Il compito del muscolo vascolare liscio è la regolazione del lume del vaso e, con esso, di resistenze emodinami-

che e volume del compartimento vascolare. Il muscolo liscio ha caratteristiche strutturali e funzionali distinte (cfr. Capitolo 10). In esso coesistono meccanismi simili a quelli già illustrati per il muscolo striato (cfr. Capitolo 10) con altri assimilabili a quelli di tessuti non eccitabili. In contrasto con la sostanziale omogeneità funzionale del muscolo striato, questa molteplicità di meccanismi è va-

**Tabella 19.5** Funzioni dell'endotelio

Funzione	Caratteristiche
Barriera	Con selettività specifica per ciascun distretto
Regolazione della contrazione del muscolo liscio vascolare	Trasduzione di segnali meccanici e neuroumorali mediante produzione di monossido d'azoto/endotelina
Regolazione dell'adesione e diapedesi leucocitaria	Mediante esposizione al lume di recettori affini a glicoproteine della membrana leucocitaria (selectine e integrine)
Regolazione adesione piastrinica e coagulazione	Previene l'adesione piastrinica e impedisce l'innescò della coagulazione
Indirizzamento specifico di molecole circolanti	Espone verso il lume recettori per l'indirizzamento tissutale di diverse molecole circolanti (per esempio, lipoproteine)
Funzione di trasporto selettivo di grosse molecole	Trasporto transcitotico di alcune grosse molecole (per esempio, proteine)
Neoformazione di vasi (angiogenesi)	Formazione del gettone vascolare in risposta al VEGF secreto da tessuto ipossico

VEGF, fattore di crescita vascolare endoteliale



**Figura 19.17** - Meccanismi coinvolti nella risposta contrattile del muscolo vascolare. L'agonista  $\alpha$ -adrenergico fenilefrina (PE, a effetto vasoconstrictore) innesca oscillazioni del calcio, che vengono completamente abolite dall'inibizione di SERCA da parte dell'acido ciclopiazonico (*cyclopiazonic acid*, CPA) (a) o dei canali dell'inositolo trifosfato del reticolo sarcoplasmatico da parte del 2-aminoetossidifenilborato (*2-aminoethoxydiphenyl borate*, 2-APB) (b). L'inibizione dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  voltaggio-dipendenti del sarcolemma da parte della nifedipina (Nif) produce solo una diminuzione di frequenza dei transienti (c). L'osservazione indica l'importanza primaria di meccanismi voltaggio-indipendenti nella regolazione del tono vascolare.  $\text{Ca}^{2+}$  concentration, gradients, and homeostasis in vascular smooth muscle, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282: H1571-83, 2002).

riamente espressa nei diversi distretti vascolari. In questo capitolo ci si limita a descrivere gli aspetti generali della fisiologia del muscolo vascolare, che ne condizionano il ruolo funzionale e la risposta ai farmaci.

Le cellule muscolari vascolari lisce presentano un potenziale di membrana che può variare nel tempo dando luogo a potenziali d'azione. Inoltre, è spesso presente attività autoritmica (*pacemaker*), che può trasmettersi e coordinare cellule adiacenti, collegate da *gap junction*. La sostanziale differenza rispetto al muscolo striato è che il rapporto causale fra eccitazione elettrica e contrazione non è sempre il medesimo. Infatti, nel muscolo vascolare liscio l'attività elettrica è spesso secondaria a oscillazioni del  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare generate dal reticolo sarcoplasmatico con meccanismo indipendente dal voltaggio (Fig. 19.17).

Per la mobilitazione del  $\text{Ca}^{2+}$  nel muscolo vascolare liscio coesistono meccanismi mediati dall'eccitazione elettrica della membrana (meccanismi voltaggio-dipendenti) e indipendenti da essa. I primi sono analoghi a quelli descritti per il muscolo cardiaco (CICR derivante da interazione fra  $I_{\text{CaL}}$  e RyR), mentre i secondi sono legati all'attivazione di recettori metabotropi che agiscono sui depositi intracellulari attraverso secondi messaggeri (Fig. 19.18). Praticamente tutti i recettori di membrana che innescano la contrazione del muscolo vascolare conducono ad attivazione della PLC, con liberazione nel citosol di diacilglicerolo (DAG) e  $\text{IP}_3$ . L' $\text{IP}_3$  aumenta la probabilità di apertura di specifici canali del  $\text{Ca}^{2+}$  della membrana del reticolo sarcoplasmatico ( $\text{IP}_3\text{R}$ , cfr. Fig. 10.41) parzialmente omologhi ai RyR. Il  $\text{Ca}^{2+}$  accede così al compartimento citosolico profondo, iniziando il processo di contrazione. Inoltre, l'interazione fra DAG e  $\text{Ca}^{2+}$  attiva la proteinchinasi C (PKC), che, a propria volta, contribuisce a regolare lo stato di fosforilazione della miosina.

#### Modulazione della contrazione

La modulazione della contrazione nel muscolo vascolare è affidata a fattori meccanici, chimici e nervosi. Alcuni di essi agiscono direttamente sul muscolo, altri richiedono la mediazione da parte dell'endotelio.

**Regolazione meccanica.** Gli stimoli meccanici sono costituiti principalmente da forze risultanti dal flusso di sangue. Se ne distinguono due tipi:

- con vettore perpendicolare all'asse del vaso (*stress radiale*), come quella esercitata dalla pressione laterale del sangue (inversamente proporzionale alla velocità di flusso);
- con vettore parallelo all'asse del vaso (*stress tangenziale* o *shear stress*), attribuibile all'attrito del sangue con la parete vascolare (direttamente proporzionale alla velocità di flusso).

Essi agiscono per lo più depolarizzando la membrana mediante l'attivazione di canali ionici (SAC, *stretch-activated channel*), di tipo diverso per *stress radiale* e *stress tangenziale*. I canali ionici interessati possono essere

espressi dalla cellula muscolare o da quella endoteliale, che trasmette poi il segnale al muscolo sottostante.

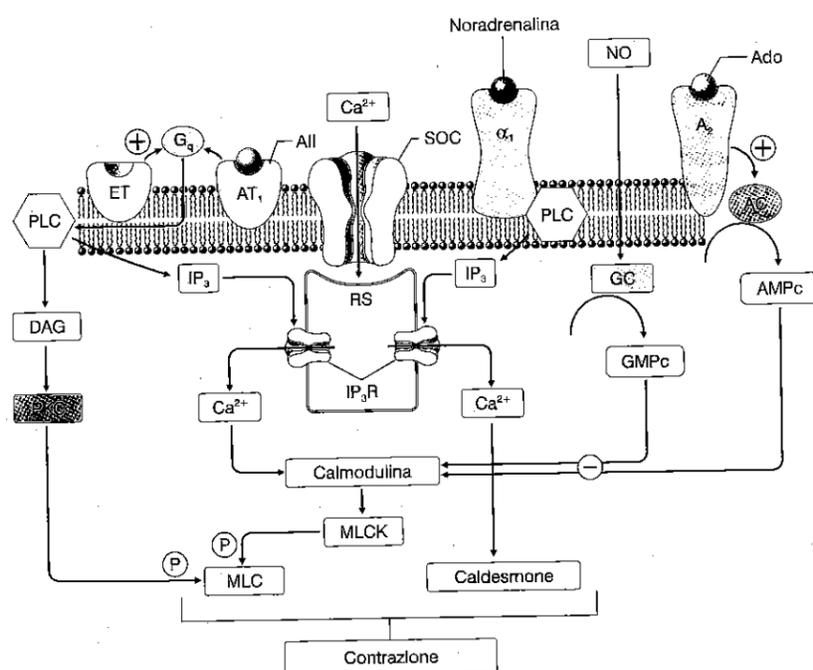
**Regolazione chimica.** La regolazione chimica, fondamentale nel muscolo vascolare, corrisponde all'azione della molteplicità di agonisti recettoriali che giungono per via ematica (per esempio, ormoni) o rilasciati da cellule dell'interstizio (chinine, istamina eccetera). I rispettivi recettori fanno capo a vie di secondi messaggeri che controllano la liberazione del  $\text{Ca}^{2+}$  dai depositi intracellulari (principalmente PLC- $\text{IP}_3$ ), o influiscono sul livello di fosforilazione di MLCK. La modulazione da parte di sostanze circolanti è in buona parte mediata dall'endotelio.

**Regolazione nervosa.** La regolazione nervosa è sostenuta in modo prevalente dal sistema nervoso simpatico, le cui fibre dirette ai vasi sono contenute in tutti i nervi spinali e quindi distribuite diffusamente nell'organismo. L'adrenalina circolante fornisce inoltre stimolazione adrenergica.

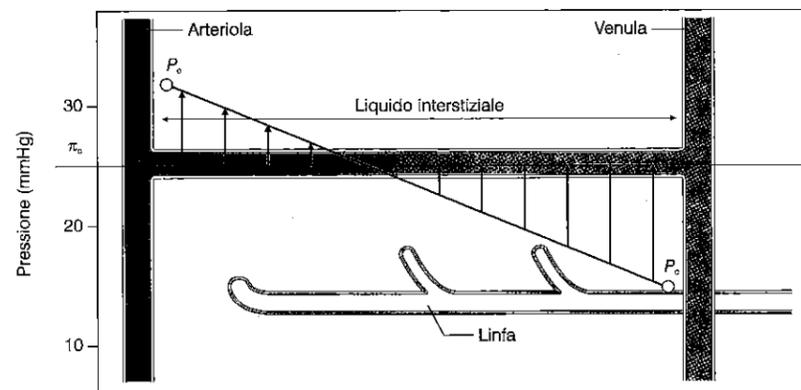
Le catecolamine agiscono sul muscolo vascolare mediante recettori  $\alpha_1$  e  $\beta_2$  adrenergici, diversamente espressi nei vari distretti vascolari. Il recettore  $\alpha_1$  adrenergico attiva la via PLC- $\text{IP}_3$  del miocito e ha, quindi, effetto vasoconstrictore. Il recettore  $\beta_2$  adrenergico riduce lo stato di fosforilazione della MLC (attraverso la via adenilatociclasa-PKA) e ha quindi effetto vasodilatatore. Dato che il neurotrasmettitore (noradrenalina) stimola sia  $\alpha_1$  sia  $\beta_2$ , l'effetto dell'attivazione simpatica (vasocostrizione o vasodilatazione) non è univoco, ma dipende dal tipo di recettore espresso in ciascun distretto vascolare. L'adrenalina ha invece affinità maggiore per il recettore  $\beta_2$ , quindi ha effetto prevalentemente vasodilatatore.

La modulazione colinergica del muscolo vascolare liscio è meno diffusa di quella adrenergica, ma ha un ruolo significativo in alcuni distretti (per esempio, circolo coronarico). Essa avviene attraverso attivazione di nervi parasimpatici o in distretti specifici (per esempio, cute palmare delle mani) di contingenti di fibre simpatiche che hanno l'acetilcolina come mediatore della sinapsi efferente (fibre simpatiche colinergiche). Gli effetti dell'acetilcolina sono complessi e dipendono dalla sede. L'effetto diretto sul muscolo liscio è di attivazione della contrazione, mediata dalle isoforme disperse del recettore muscarinico ( $M_1$ ,  $M_3$ ,  $M_5$ ) attraverso la via PLC- $\text{IP}_3$ . Tuttavia, in condizioni normali, l'effetto dell'acetilcolina è generalmente vasodilatatore. L'azione vasodilatatrice dipende strettamente dalla liberazione di NO, indotta per azione dall'acetilcolina sui recettori muscarinici delle cellule non muscolari (principalmente l'endotelio). L'inibizione della sintesi di NO o il danneggiamento dell'endotelio convertono l'effetto vascolare dell'acetilcolina a vasoconstrizione.

Il controllo nervoso del muscolo vascolare è affidato anche a neuromediatrici di natura peptidica, cosecreti dalle sinapsi adrenergiche (neuropeptide Y, NPY) e colinergiche (peptide intestinale vasoattivo, VIP, e peptide



**Figura 19.18** - Regolazione recettoriale della contrazione del muscolo vascolare liscio. AII, angiotensina II; AC, adenilatociclasa; ADO, adenosina; AMPc, adenosin-monofosfato ciclico;  $\text{Ca}^{2+}$ , calcio; DAG, diacilglicerolo; ET, endotelina; GC, guanilatociclasa;  $\text{IP}_3$ , inositolo trifosfato;  $\text{IP}_3\text{R}$ , recettore dell' $\text{IP}_3$ ; MLC, catena leggera della miosina; MLCK, chinasi della MLC; PKC, proteinchinasi C; PLC, fosfolipasi C; RS, reticolo sarcoplasmatico.



**Figura 19.19** - Filtrazione capillare. La pressione idrostatica capillare ( $P_c$ ) e la pressione oncologica ( $\pi_c$ ) sono le principali forze che si contrappongono a livello del versante arteriolare e venulare. Sul versante arteriolare prevale la pressione idrostatica con formazione di filtrato (freccie verso l'interstizio), mentre sul versante venulare prevale la pressione oncologica con assorbimento del filtrato (freccie verso il capillare). Il liquido interstiziale in eccesso va a formare la linfa, che viene drenata nel capillare linfatico (ridisegnata da M.P. Wiedeman et al., *An introduction to microcirculation*, Academic Press, 1981).

correlato al gene della calcitonina, CGRP). Questi peptidi hanno generalmente effetto consensuale a quello del neurotrasmettitore principale (costrittore per NPY e dilatatore per VIP), di cui prolungano e potenziano l'azione, agendo in parte a livello presinaptico.

### Distretto capillare e scambi con l'interstizio

Il distretto capillare è sede dello scambio reciproco di acqua e soluti fra i compartimenti vascolare e interstiziale. L'entità dei flussi di scambio è variabile nei diversi distretti capillari, ma è comunque molto superiore a quella consentita dalla semplice diffusione. Il processo coinvolto è in generale la *filtrazione*, in cui la permeazione avviene attraverso pori (via paracellulare o acquaporine), i soluti vengono trasportati con l'acqua e la forza motrice è rappresentata dalla pressione.

Il gradiente netto di pressione a cavallo della parete capillare deriva dalla somma di gradienti idrostatici e osmotici di segno opposto (Fig. 19.19).

Il gradiente idrostatico è diretto dal vaso verso l'interstizio (promuove la filtrazione), quello osmotico dall'interstizio verso il vaso (promuove la filtrazione inversa o riassorbimento).

■ È opportuno ricordare che pressione idrostatica e osmotica sono fisicamente omologabili e direttamente interconvertibili. A causa delle caratteristiche di selettività dell'endotelio capillare, la pressione osmotica è essenzialmente sostenuta dalle proteine (pressione colloidale od oncologica), la cui concentrazione rimane più elevata nel sangue che nell'interstizio. ■

La pressione osmotica ha un valore che ammonta a circa 20 mmHg all'ingresso del capillare e tende ad aumentare a mano a mano che l'acqua viene persa verso l'interstizio (la concentrazione intravascolare delle proteine aumenta).

La pressione idrostatica nel vaso è massima all'ingresso del capillare (circa 25-30 mmHg) e tende a diminuire lungo il suo decorso per la resistenza idraulica del capillare e per perdita del volume filtrato. A causa del bilancio globale fra filtrazione e riassorbimento, la pressione idrostatica interstiziale (che si oppone alla filtrazione) si può considerare costante.

A causa del bilancio fra le due pressioni, il flusso netto è di filtrazione all'inizio del capillare e di riassorbimento alla fine di esso. Il punto in cui il flusso si inverte (*equilibrio di filtrazione*) può spostarsi lungo il decorso del capillare secondo l'entità del flusso, condizionando il bilancio fra filtrazione e riassorbimento. Questo bilancio è, in generale, leggermente a favore della filtrazione; il volume interstiziale in eccesso viene rimosso dal sistema linfatico, che lo riversa poi nel sistema venoso.

Essendo praticamente bilanciati, i flussi di filtrazione e riassorbimento non cambiano il volume dell'interstizio, ma generano in esso un movimento continuo di acqua e soluti, che mantiene l'ambiente interstiziale in rapido equilibrio chimico con il sangue. La composizione chimica dell'ambiente in cui le cellule sono immerse viene così mantenuta costante a dispetto dei flussi di sostanza generati dalla funzione e metabolismo cellulare.

### EMODINAMICA

L'analisi del movimento del sangue nei vasi parte necessariamente dalle leggi fondamentali della dinamica dei fluidi. Queste leggi sono valide per fluidi incompressibili (liquidi) omogenei, in moto stazionario in un condotto a pareti rigide. Le condizioni in cui si svolge la circolazione sanguigna sono però complicate dalle caratteristiche della pompa, dei vasi e del sangue. A causa dell'attività ritmica del cuore, il moto del sangue nelle arterie è intermittente piuttosto che stazionario; le pareti dei vasi non sono rigide, ma elastiche e nella gran parte dei vasi possono con-

trarsi attivamente; il sangue contiene cellule e quindi non è un fluido omogeneo. In questo paragrafo viene affrontato l'effetto delle proprietà specifiche del sistema circolatorio sul flusso del sangue e sui fattori che lo controllano.

### Viscosità del sangue e natura del flusso

La viscosità è spesso quantificata in unità relative, rispetto alla viscosità dell'acqua a 20° C ( $10^{-3}$  Pa s) considerata unitaria. I fluidi omogenei, o newtoniani, quali acqua, soluzioni elettrolitiche e plasma, hanno coefficiente di viscosità costante. Il sangue, costituito da plasma ed elementi corpuscolati, è un fluido non omogeneo (non newtoniano) e la sua viscosità varia in funzione della quantità di cellule in sospensione e, in grado minore, del contenuto in proteine del plasma. La viscosità di un fluido non omogeneo varia anche in funzione delle dimensioni del condotto. Nell'uomo la viscosità del sangue è pari a 3-5 unità relative e quella del plasma a 1,9-2,3 unità relative.

In condizioni fisiologiche, il flusso di sangue è laminare in quasi tutti i tratti del sistema vascolare, con profilo di velocità parabolico. Nei vasi di minore diametro, la velocità delle lamine lungo l'asse del vaso è rallentata dal maggiore attrito della vicina parete. Nei vasi di maggiore diametro le lamine più interne sono più distanti dalle pareti e scorrono con velocità media maggiore (Fig. 19.20).

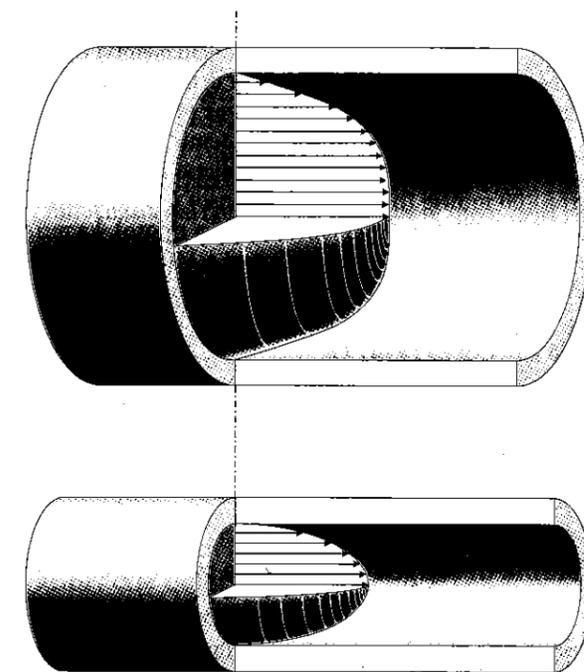
Inoltre, gli elementi figurati del sangue sono spinti verso l'asse del vaso, in funzione della loro dimensione. La corrente assiale del sangue è costituita quasi esclusivamente da un cilindro compatto di eritrociti, circondati da un manicotto di plasma a bassa concentrazione di cellule.

Il valore critico di velocità per la transizione da flusso laminare a turbolento (*velocità critica*) viene superato normalmente solo all'ingresso delle arterie aorta e polmonare durante la fase di eiezione rapida; la turbolenza è quindi transitoria. Quando la velocità del flusso aumenta, come nell'esercizio fisico, oppure la viscosità del sangue è diminuita, come in presenza di importante anemia, la turbolenza può instaurarsi in tutte le grosse arterie.

### Proprietà meccaniche della parete vascolare

Il grado di distensibilità della parte dei vasi dipende dal numero di fibre elastiche e collagene e dal loro rapporto. Nel circolo sistemico, le vene sono circa sei-dieci volte più distensibili delle arterie di uguale diametro, mentre nel circolo polmonare questo rapporto si riduce a due. Quindi, i vasi arteriosi polmonari hanno una distensibilità intrinseca molto maggiore di quelli sistemici, dovuta alla diversa composizione della parete.

Il grado di contrazione tonica della muscolatura dei vasi (*tono vascolare*) è determinato dai meccanismi che controllano lo stato di contrazione del muscolo liscio descritti in precedenza. Nelle arterie prevale un tipo di regolazione che mantiene il flusso costante in un ampio ambito di pressioni. Nelle vene prevalgono meccanismi che tendono a mantenere la pressione costante in un'ampia gamma di flussi. Questa sorta di plasticità del sistema ve-



**Figura 19.20** - Profili di velocità del flusso laminare in funzione del calibro del vaso. Nel centro del vaso di maggiore calibro (a) le lamine di flusso viaggiano alla stessa velocità (profilo piatto) e l'attrito tra loro è dunque nullo. Ciò non si verifica nel vaso di calibro minore (b) in cui l'attrito è presente fra tutte le lamine e condiziona una maggiore resistenza idrodinamica.  $\Delta$ , raggio del vaso con profilo parabolico.

noso rispetto al volume di sangue contenuto garantisce la costanza della pressione di riempimento delle sezioni distali del cuore.

### Resistenze del sistema vascolare

Nel valutare la resistenza idraulica dei diversi tratti del sistema circolatorio si deve considerare che l'albero vascolare è un sistema di condotti ampiamente ramificato. A distanza dal cuore, vasi di diametro maggiore si suddividono in vasi di diametro minore e, quindi, la resistenza di ciascuno di essi aumenta. Tuttavia, i vasi che via via si formano per suddivisione sono disposti in parallelo fra loro e la sezione trasversale totale del letto circolatorio aumenta con il moltiplicarsi delle ramificazioni: ciò tende a diminuire la resistenza totale offerta dall'intero letto vasale. L'effettiva resistenza circolatoria di un determinato tratto dell'albero vasale sarà pertanto la risultante dei due fattori: *resistenza del singolo vaso* e *sezione trasversale totale*.

#### Resistenza vascolare totale

Il termine resistenza vascolare totale si riferisce alla resistenza complessiva del circolo sistemico risultante dal-

la configurazione in parallelo delle resistenze di ciascun organo. Essa coincide con la resistenza circolatoria totale, poiché normalmente la quasi totalità delle resistenze circolatorie sono localizzate nella porzione periferica.

La resistenza totale del circolo sistemico è misurabile in pratica come rapporto fra la pressione aortica media pari a 100 mmHg (o 13.300 Pa a riposo) e la gittata cardiaca (circa 5.800 ml min<sup>-1</sup>, o 95 ml s<sup>-1</sup> a riposo). La resistenza sistemica totale è, quindi, pari a 140 Pa ml<sup>-1</sup> s. La resistenza totale del circolo polmonare, calcolata da una pressione media in arteria polmonare di 16 mmHg (o 2.128 Pa), è di 22 Pa m<sup>-1</sup> l s.

Poiché la resistenza al flusso in ciascun distretto circolatorio è diversa, ogni distretto riceve una diversa frazione della portata circolatoria (cfr. Tab. 19.3). Questa frazione è variabile in rapporto alla richiesta metabolica del distretto.

### Volume di sangue nel sistema vascolare

Il volume di sangue del sistema vascolare determina la pressione di riempimento del cuore durante la diastole e di conseguenza la gittata cardiaca. In un individuo adulto, l'84% circa del volume di sangue appartiene al circolo sistemico e il rimanente 16% è suddiviso fra circolo polmonare (9%) e cavità cardiache (7%). In ogni istante, nelle successive porzioni dei vasi del circolo sistemico si trova una quantità di sangue che dipende dalla corrispondente *compliance* vascolare e dalla pressione in esse presente.

Le arterie e le arteriole contengono il 18% dell'intera volemia. L'esiguo volume di sangue nelle arteriole (3%) comporta che la vasocostrizione o vasodilatazione dei vasi di resistenza non influenzi il volume di sangue nelle altre porzioni del sistema vascolare. I capillari contengono solo il 6% della volemia, valore che può apparire esiguo quando si consideri l'elevatissima sezione trasversale del letto capillare. Occorre però considerare che i capillari sono molto brevi (circa 1 mm di lunghezza) e ciò riduce la loro capacità. Le venule e le vene contengono la maggior frazione della volemia (75%) e questa frazione può subire variazioni molto ampie al mutare della pressione trasmurale.

In accordo con questa proprietà, il distretto arteriolare viene detto "di resistenza" e quello venulare "di capacità". Solo le arterie e le vene di piccolo diametro (1 mm) svolgono un ruolo intermedio fra questi due tipi di vasi, in quanto la distensione della loro parete produce un marcato effetto sia sulla capacità sia sulla resistenza del vaso.

### REGIME EMODINAMICO NEL CIRCOLO ARTERIOSO SISTEMICO

#### Regimi di flusso e di pressione nel circolo arterioso

Il cuore è una pompa volumetrica (discontinua): il flusso e, di conseguenza, la pressione nel circolo arterioso hanno carattere pulsatorio.

Il flusso all'ingresso dell'aorta aumenta rapidamente durante la parte iniziale della sistole eiettiva (fase di *efflusso rapido*) e quindi diminuisce fino ad annullarsi alla fine della sistole. All'inizio del rilasciamento (diastole), prima che la valvola aortica si richiuda, avviene un breve flusso negativo (*retrogrado*) verso il ventricolo sinistro. Durante la diastole il flusso in uscita dal ventricolo è nullo, ma il flusso arterioso anterograde continua, grazie all'energia fornita dall'elasticità delle arterie prossimali (effetto *windkessel*).

Durante l'esercizio, il flusso aortico può raggiungere velocità di picco dell'ordine di 150 cm s<sup>-1</sup> per una gittata sistolica di 70-90 ml; queste velocità possono superare il valore critico per la comparsa di turbolenza. Con il progredire verso il circolo periferico, l'aumento della superficie di sezione del letto vascolare (diramazioni in parallelo), l'effetto delle biforcazioni e del comportamento elastico della parete vascolare riducono progressivamente velocità e ampiezza di oscillazione del flusso.

L'eiezione del volume sistolico dal ventricolo sviluppa una pressione e impone al sangue un'accelerazione massima a livello dell'aorta ascendente. All'inizio della fase eiettiva, flusso e pressione aumentano fino a un valore massimo (*pressione sistolica* o massima) e, quindi, decrescono. A causa del transitorio flusso retrogrado che determina chiusura della valvola aortica, l'inizio della diastole ventricolare si accompagna a un piccolo calo di pressione, seguito da un nuovo incremento (incisura del polso aortico). Dopo l'incisura, la pressione diminuisce gradualmente fino a raggiungere un valore finale (*pressione diastolica* o minima) ancora largamente superiore a 0 (circa 80 mmHg). Durante tutta la diastole le arterie sono funzionalmente scollegate dal ventricolo (le valvole semilunari sono chiuse): l'energia corrispondente alla pressione è interamente fornita dal *windkessel* vascolare. La presenza di una significativa pressione durante la diastole garantisce la continuità del flusso arterioso.

Il valore massimo del polso di pressione durante la sistole è detto *pressione sistolica* ( $P_s$ ) e il valore minimo durante la diastole è detto *pressione diastolica* ( $P_d$ ). Il valore della differenza fra le pressioni sistolica e diastolica ( $P_s - P_d$ ) è detto *polso di pressione* o *pressione differenziale*.

A riposo, il valore della pressione sistolica è 120 mmHg e quello della pressione diastolica 80 mmHg (pressione arteriosa media pari a 100 mmHg). La forma del polso di pressione e la sua ampiezza cambiano con l'aumentare della distanza dal cuore a causa di complessi effetti di sommazione generati ai punti di biforcazione vascolare.

#### ■ Misura non invasiva della pressione arteriosa

La misura dei valori massimo e minimo della pressione arteriosa nell'uomo viene ottenuta con un apparecchio di uso clinico, lo sfigmomanometro di Riva-Rocci. Si tratta di un metodo indiretto di misura pressoria, poiché la pressione che esiste nell'arteria viene valutata contrapponendo una pressione al suo esterno. Il dispositivo di Riva-Rocci comprende un bracciale gonfiabile, connesso con un manometro a mercurio, che viene

avvolto attorno a un braccio, e un fonendoscopio, che viene posto sopra l'arteria brachiale, a valle del bracciale. Un rubinetto di scarico consente di decomprimere lentamente l'aria del manicotto. Il bracciale viene rapidamente gonfiato fino a portare la pressione in esso a un livello più alto di quello della pressione sistolica nell'arteria brachiale. L'arteria risulta in tal modo occlusa e non si sente rumore con il fonendoscopio. Successivamente la pressione nel bracciale viene fatta diminuire lentamente. Quando la pressione sistolica nell'arteria supera quella del bracciale, un flusso intermittente di sangue passa nel tratto compresso in sincronia con ogni battito cardiaco e a valle del bracciale si odono leggeri colpi. L'altezza della colonna di mercurio in questo istante corrisponde abbastanza bene alla pressione massima o sistolica. I rumori percettibili acusticamente sono causati dal moto turbolento del sangue che supera il valore di velocità critica nel vaso compresso. Se si continua a far scendere la pressione nel bracciale, il rumore intermittente diviene dapprima più intenso e poi smorzato e indistinto, per poi scomparire (toni di Korotkoff). Il rumore diviene indistinto e scompare quando la pressione nel bracciale scende al di sotto della pressione minima o diastolica, poiché in questo istante l'arteria non è più costretta e, quindi, non si generano turbolenze. L'altezza della colonna di mercurio al momento in cui scompare ogni rumore arterioso indica il valore della pressione minima o diastolica. ■

### Variazioni della distribuzione del volume fra arterie e vene

Durante l'eiezione ventricolare, la distensione elastica dei vasi arteriosi (*windkessel*) corrisponde a un aumento del volume del distretto vascolare a monte delle resistenze periferiche. Questo incremento è proporzionale al flusso (gittata) e alle resistenze.

Considerato che, in un dato istante, il volume globale del sangue in circolo è costante, l'aumento del volume contenuto nel circolo arterioso (a monte delle resistenze) si accompagna necessariamente a una diminuzione di quello presente nel distretto venoso (a valle delle resistenze). Questa redistribuzione è proporzionale alla gittata cardiaca e, se non compensata, finirebbe per ridurre il ritorno di sangue alle camere destre del cuore. Ciò limiterebbe di fatto la possibilità d'incrementare la gittata in funzione delle richieste metaboliche. La soluzione al problema è rappresentata da un controllo attivo del diametro vascolare venoso con conseguente mantenimento della pressione che riporta il sangue al cuore.

### REGIME EMODINAMICO NEL CIRCOLO VENOSO SISTEMICO

#### Regimi di flusso e di pressione nel circolo venoso

Nelle venule e nelle vene terminali il flusso è di norma continuo; nelle grosse vene si registrano le fluttuazioni trasmesse dall'atrio destro e conseguenti alla respirazione. La velocità media del sangue aumenta gradualmente con la confluenza verso i vasi principali a causa della diminuzione della sezione trasversale totale. La velocità me-

dia nelle grosse vene (10-16 cm s<sup>-1</sup>) (cfr. Fig. 19.11) è inferiore a quella nelle grosse arterie, poiché la loro sezione trasversale è maggiore.

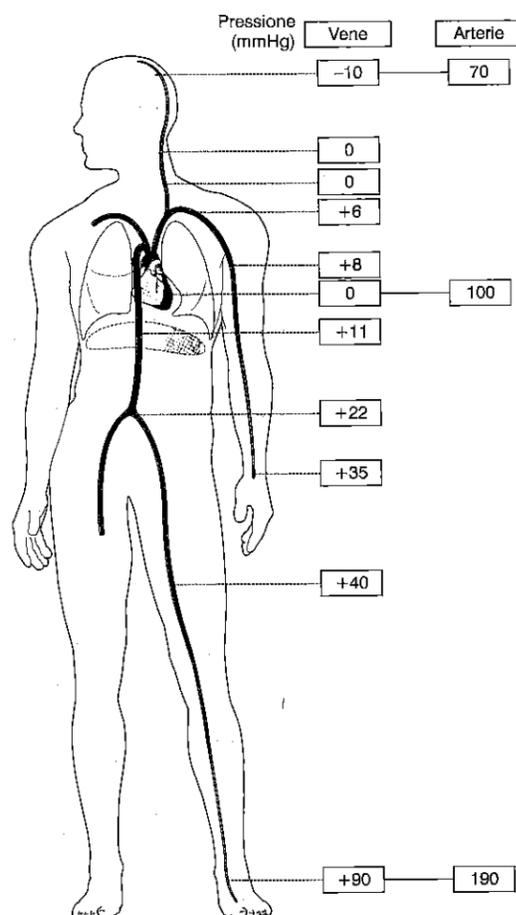
La pressione venosa diminuisce mano mano che si procede verso il cuore a causa del sommarsi delle resistenze in serie. Data la sua piccola entità, essa è fortemente influenzata dal contributo della gravità (peso della colonna di sangue).

All'uscita dal circolo capillare, le resistenze venulari determinano una caduta di pressione: da 15-20 mmHg (pressione capillare) a 10-15 mmHg misurabili nelle piccole vene. Nelle grosse vene extratoraciche la pressione è 5-6 mmHg e diminuisce ulteriormente fino all'ingresso delle vene nell'atrio destro. La pressione nell'atrio destro, definita *pressione venosa centrale*, è 2-4 mmHg e subisce oscillazioni sincrone con il polso arterioso e l'attività ritmica respiratoria.

### Fattori che determinano il ritorno venoso al cuore

Il flusso di ritorno venoso è determinato principalmente dal gradiente di pressione fra periferia e atrio destro. A causa delle numerose resistenze interposte, la pressione generata dal ventricolo sinistro è molto ridotta a livello del circolo venoso sistemico. In posizione supina essa è fra 8 e 15 mmHg nelle vene distali e circa 5 mmHg nella vena cava. Durante la sistole, la contrazione del ventricolo provoca un abbassamento del piano atrioventricolare, con effetto di aspirazione (cioè rende transitoriamente negativa la pressione in atrio destro), che contribuisce a mantenere il gradiente tra periferia e atrio. Con l'assunzione della posizione eretta, entra in gioco la gravità che, in assenza di meccanismi di compenso, sarebbe in grado di inibire completamente il ritorno venoso dal circolo situato caudalmente rispetto al livello del cuore. Il peso della colonna liquida esistente fra il cuore e i piedi equivale, infatti, a circa 90 mmHg di pressione idrostatica che si opporrebbe al ritorno venoso (Fig. 19.21). A ridurre gli effetti di questa pressione contribuiscono i seguenti fattori:

- la presenza delle valvole venose, che frazionano il peso della colonna liquida; ciò serve anche a ridurre gli effetti che quest'ultima ha sulla pressione capillare;
- l'alternata compressione esplicata sui vasi venosi, soprattutto degli arti, dalla contrazione dei muscoli scheletrici tra i quali decorrono le vene, in relazione sia agli aggiustamenti posturali sia ai movimenti volontari (Fig. 19.22 a). L'alternata compressione si traduce in un flusso unidirezionale verso l'atrio per la presenza delle valvole (cfr. Fig. 19.15);
- la variazione reciproca delle pressioni intratoracica e intraddominale con il ciclo respiratorio. Nella fase inspiratoria l'aumento di volume del torace rende negativa la pressione intratoracica interstiziale, causando quindi un aumento della pressione trasmurale nei vasi e nelle camere cardiache. La loro dilatazione riduce la resistenza al flusso e provoca un effetto di suzione, condizioni entrambe che favoriscono il ritorno di



**Figura 19.21** - Pressione venosa e arteriosa media nei vari distretti corporei in un soggetto in posizione eretta. Le variazioni sono dovute al contributo idrostatico, cioè dovuto alla forza di gravità.

sangue al cuore e incrementano la gittata del ventricolo destro. Ad aumentare il volume del sangue nella sezione intratoracica del circolo, contribuisce l'incremento della pressione intraddominale conseguente all'abbassamento del diaframma. L'inspirazione aumenta anche la capacità del distretto vascolare polmonare, con conseguente riduzione del riempimento ventricolare sinistro; variazioni opposte avvengono nella fase espiratoria. Quindi, l'attività respiratoria induce oscillazioni reciproche del precarico nel cuore destro e sinistro (Fig. 19.22 b);

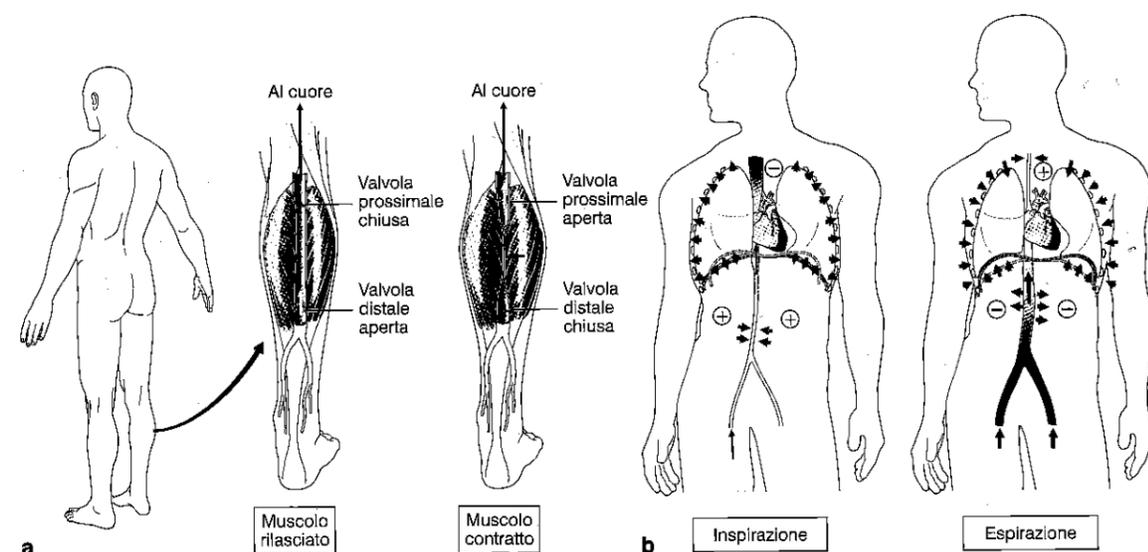
- l'attivazione, attraverso il riflesso barocettivo, del sistema nervoso simpatico. La vasocostrizione attiva che ne risulta riduce notevolmente il volume del distretto venoso e il sangue viene letteralmente spremuto verso il cuore.

### CONTROLLO NEUROUMORALE DELLA FUNZIONE CARDIOVASCOLARE

Il controllo della funzione cardiovascolare è affidato al sistema nervoso autonomo (*controllo nervoso*) e a segnali chimici (*controllo umorale*). Questi ultimi comprendono sistemi ormonali ad azione generale (sistema renina-angiotensina-aldosterone, fattore natriuretico atriale eccetera) e fattori paracrini ad azione locale.

La strategia del sistema di controllo risponde a due necessità funzionali coesistenti e in potenziale conflitto:

- il mantenimento di pressione arteriosa e volume ematico sistemici a valori il più possibile costanti e comunque sufficienti alla perfusione del distretto cefalico (contro gravità) e agli scambi capillari;
- l'adeguamento del flusso ematico distrettuale alle richieste metaboliche variabili dei tessuti.



**Figura 19.22** - Meccanismi extravascolari che facilitano il flusso di ritorno venoso. a, Spremitura vascolare esercitata dalla contrazione dei muscoli scheletrici. b, Variazioni reciproche delle pressioni interstiziali addominale e toracica legate all'attività dei muscoli respiratori.

### CONTROLLO DI PRESSIONE E VOLUME A LIVELLO SISTEMICO

Il controllo della pressione arteriosa e del volume circolante hanno carattere omeostatico, cioè operano per mantenere la variabile significativa (pressione o volume) il più possibile vicina a un valore di riferimento (*set-point*).

Il valore del *set-point* è a propria volta regolabile, permettendo al sistema di funzionare a diversi livelli, secondo le necessità funzionali. Il circuito di *feedback* è, quindi, destinato a minimizzare le fluttuazioni della variabile attorno al *set-point*, piuttosto che a garantirne la costanza in senso assoluto.

■ È osservazione comune che la pressione arteriosa può aumentare significativamente durante attivazione psichica (paura, rabbia eccetera); ciò corrisponde a una variazione del *set-point*, verosimilmente destinata a preparare l'organismo alla reazione appropriata (fuga o lotta). Al contrario, il passaggio dalla posizione declive alla stazione eretta, una considerevole perturbazione della condizione emodinamica, è normalmente accompagnato da variazioni piccole e transitorie della pressione. ■

Il controllo a *feedback* di pressione arteriosa e volume è affidato a due circuiti, uno nervoso e l'altro umorale, in reciproca relazione.

#### Circuito barocettivo

La componente nervosa del sistema di controllo è costituita da un circuito riflesso, sostenuto da entrambe le componenti del sistema nervoso autonomo. La variabile significativa di questo sistema è la pressione idrostatica arteriosa e il riflesso viene pertanto denominato *barocettivo*.

I recettori (barocettori) sono costituiti da terminazioni nervose meccanocettive contenute nello spessore della parete elastica di grosse arterie. Lo stiramento della parete, prodotto dall'incremento della pressione nel lume del vaso, attiva la terminazione nervosa, aumentando la frequenza dei potenziali d'azione lungo la fibra nervosa afferente. Quindi, il barocettore risponde con aumento della frequenza di scarica all'accrescere della pressione arteriosa e viceversa.

I barocettori arteriosi sono raggruppati in due localizzazioni: nella parte prossimale dell'aorta (arco aortico) e alla biforcazione fra arterie carotide interna ed esterna (seno carotideo). La localizzazione dei barocettori alla radice del circolo arterioso e all'ingresso del circolo encefalico sottolinea la loro funzione di controllo della pressione arteriosa globale e, in particolare, di quella disponibile per la perfusione cerebrale.

Le fibre nervose provenienti dai barocettori viaggiano lungo nervi cefalici (vago e glossofaringeo) e confluiscono al tronco encefalico.

Le afferenze barocettive confluiscono con altre afferenze a significato omeostatico (per esempio, chemo-

cettive) in un nucleo neuronale del tronco encefalico: il nucleo del tratto solitario. Questo è un tipico nucleo di *relay* sensoriale in cui l'informazione viene elaborata e smistata in varie direzioni. Esse comprendono proiezioni eccitatorie ai nuclei bulbari di origine dei motoneuroni parasimpatici vagali (nucleo motore del vago, nucleo ambiguo) e proiezioni inibitorie ai nuclei pontini di origine dei motoneuroni simpatici. L'attività proveniente dai barocettori arteriosi viene così inviata contemporaneamente al sistema nervoso parasimpatico (che viene attivato) e a quello simpatico (che viene inibito) (Fig. 19.23).

I nuclei coinvolti nel circuito ricevono inoltre collegamenti provenienti da strutture corticali e sottocorticali (sistema limbico), destinati verosimilmente alla regolazione del *set-point* del circuito riflesso.

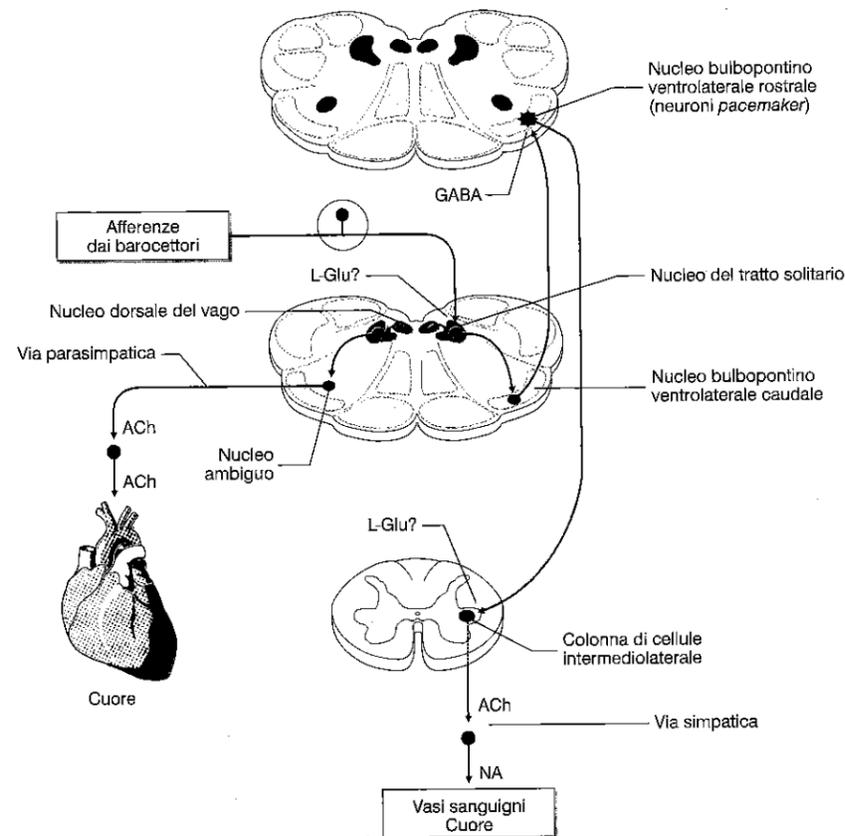
Un aumento di pressione arteriosa provoca in sequenza: incremento di scarica del barocettore; attivazione dei neuroni parasimpatici vagali; inibizione dei neuroni simpatici. Il rapporto tra entità della risposta nervosa riflessa e variazione di pressione arteriosa è definito *sensibilità barocettiva*. La sensibilità barocettiva viene continuamente regolata in relazione allo stato di attivazione psichica e da numerosi stimoli umorali, fra i quali ha un ruolo preminente il NO.

La pressione in un circuito idraulico è determinata dal prodotto del flusso (gittata cardiaca) per la resistenza (resistenze arteriose sistemiche) e può essere variata dalla modulazione di entrambi questi parametri. Nel controllo della pressione arteriosa, le branche simpatica e parasimpatica del sistema nervoso autonomo hanno funzione antagonista, che si estrinseca a livelli parzialmente distinti.

Il controllo delle resistenze vascolari è affidato maggiormente alle fibre simpatiche, che hanno in questo caso un significato prevalentemente vasocostrittore (aumento della resistenza e del tono venoso), mediato dall'azione della noradrenalina sui recettori  $\alpha_1$ .

Al controllo della gittata contribuiscono entrambe le componenti. Il nervo vago domina nel controllo dei nodi senoatriale e atrioventricolare, causando diminuzione della frequenza cardiaca e della velocità di conduzione atrioventricolare. Il sistema simpatico aumenta la frequenza cardiaca e adegua le prestazioni del muscolo ventricolare alle nuove condizioni di operazione (incremento di contrattilità, velocità di rilassamento eccetera).

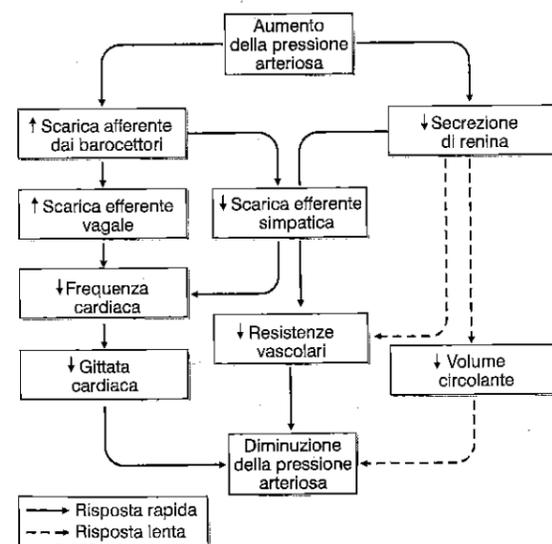
Riassumendo, le variazioni reciproche dell'attività simpatica e parasimpatica indotte da un aumento di pressione arteriosa conducono a: diminuzione della gittata (diminuzione frequenza cardiaca); diminuzione delle resistenze arteriose; incremento della capacità (distensibilità) del distretto venoso (Fig. 19.24). Tutte queste azioni concorrono a diminuire la pressione arteriosa, riportandola verso il *set-point*. Nel caso la perturbazione sia costituita da una diminuzione di pressione arteriosa, tutte le risposte sono ovviamente in senso opposto a quello sopra descritto.



**Figura 19.23** - Vie afferenti dai barocettori e vie efferenti attraverso i sistemi nervosi autonomo simpatico (a destra) e parasimpatico (a sinistra). La via simpatica dal nucleo del tratto solitario proietta al nucleo bulboptino ventrolaterale caudale, che a propria volta si connette al nucleo bulboptino ventrolaterale rostrale, che è in connessione con la colonna intermediolaterale del midollo della via simpatica che innerva il cuore e i vasi. L'efferenza parasimpatica dal nucleo del tratto solitario si porta al nucleo ambiguo, che dà origine al vago, che si porta al cuore. Il neurotrasmettitore glutammato (L-Glu) è stimolante, mentre l'acido  $\gamma$ -aminobutirrico (GABA) è inibente. ACh, acetilcolina; NA, noradrenalina (modificata da L. Squire et al., *Fundamental neuroscience*, Academic Press, 2003).

### Controllo umorale di pressione e volume

Il controllo umorale è affidato a due sistemi ormonali interagenti e parzialmente antagonisti: il sistema renina-angiotensina-aldosterone (*renin-angiotensin system*,



**Figura 19.24** - Controllo riflesso barocettivo. ↑, aumento; ↓, diminuzione.

RAS) e il peptide natriuretico atriale (*atrial natriuretic peptide*, ANP) (cfr. Capitoli 16 e 21). Il controllo è operato su tre variabili significative: *pressione arteriosa*, *volume circolante* e *composizione elettrolitica del sangue*.

### Sistema renina-angiotensina-aldosterone

Il RAS è una sequenza di messaggi chimici che prende origine con la secrezione endocrina di renina, controllata da variazioni di pressione e volume, e termina con la produzione di sostanze (angiotensina II e aldosterone) in grado di correggere queste variazioni. Il sistema è quindi funzionalmente omologabile a un riflesso a *feedback* negativo e come tale è analizzato.

Il recettore è rappresentato dalle stesse cellule che secernono la renina. Esse costituiscono un raggruppamento (*macula densa*) in rapporto anatomico con l'arteriola afferente del glomerulo renale e con il tubulo contorto distale del nefrone stesso (regione iuxtaglomerulare, cfr. Capitolo 22). La liberazione di renina avviene in risposta a una diminuzione della pressione di perfusione nell'arteriola afferente al glomerulo, all'attivazione di fibre adrenergiche che innervano la regione iuxtaglomerulare, o alla riduzione del carico di  $\text{Na}^+$  alla *macula densa*. Questi stimoli corrispondono rispettivamente a diminuzione della pressione o del volume sistemici e a riduzione della velocità di filtrazione glomerulare.

Una volta entrata in circolo, la renina agisce come catalizzatore del clivaggio dell'angiotensinogeno (un precursore di sintesi epatica) in angiotensina I. Quest'ultima, biologicamente inattiva, viene convertita in angiotensina II (ATII) da parte dell'enzima di conversione dell'angiotensina (*angiotensin converting enzyme*, ACE).

ATII ha due importanti effetti biologici: è un potente vasocostrittore e stimola la secrezione di aldosterone da parte della corticale del surrene (cfr. Capitolo 16).

L'aldosterone è un ormone steroideo in grado di stimolare la trascrizione ed espressione delle pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  dell'epitelio tubulare renale. L'aumentato riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e acqua indotto dall'aldosterone provoca un incremento del volume circolante (a spese della diuresi, cfr. Capitolo 16). Una diminuzione del volume circolante e, conseguentemente, della pressione arteriosa, si traduce nell'attivazione di RAS, il quale produce vasocostrizione e diminuzione della perdita di volume con le urine.

### Secrezione di peptide natriuretico atriale

Il controllo del volume circolante, con effetti antagonisti a quelli di RAS, è affidato alla secrezione di ANP, un peptide ad azione ormonale, da parte dei miociti della parete atriale e all'attivazione di riflessi nervosi a partire da meccanicocettori contenuti nell'albero venoso e nelle camere destre del cuore.

La variabile significativa di questo sistema di controllo è costituita dal volume di riempimento delle grosse vene e delle sezioni destre del cuore (corrispondente al precarico). Un aumento del volume si traduce in secrezione di ANP.

### Interazione fra i sistemi di controllo cardiocircolatorio

I sistemi di controllo nervoso e umorale del circolo sono in rapporto funzionale fra loro e con altri sistemi di regolazione a significato omeostatico. Gli esempi di questa interazione sono molteplici, ne vengono citati solo alcuni a titolo di esempio:

- la secrezione di renina è sotto controllo simpatico e viene, quindi, in parte attivata dal circuito barocettivo;
- l'attivazione cronica del sistema RAS, presumibilmente per azione a livello centrale, sposta il bilancio nervoso verso uno stato di maggiore attivazione simpatica. Inoltre, il sistema RAS interagisce con l'ormone antidiuretico (ADH) nella regolazione dell'osmolarità e della sensazione di sete;
- oltre che dal circuito barocettivo, il bilancio fra attività simpatica e parasimpatica è controllato da afferenze chemocettive (gas ematici), meccanicocettive (recettori da stiramento) eccetera. L'insieme di queste interazioni forma una complessissima rete, spesso con chiaro significato funzionale, che rende tuttavia difficile l'individuazione della funzione di ciascuna componente.

### CONTROLLO DELLA DISTRIBUZIONE REGIONALE DEL FLUSSO EMATICO

La gittata cardiaca viene distribuita fra i vari distretti vascolari in relazione alle necessità metaboliche dei tessuti. A questa funzione risponde la componente regolabile delle resistenze arteriose sita perifericamente, a livello delle arteriole precapillari. Alcuni distretti vascolari (encefalico, coronarico, renale) corrispondono a organi privilegiati che non possono comunque essere privati del flusso; essi mostrano, quindi, un livello minimo di regolabilità. Altri distretti (per esempio circolo splenico) mostrano invece una regolabilità molto ampia e fungono da vera e propria riserva di volume.

Il muscolo vascolare possiede capacità di autoregolazione intrinseca in risposta ad aumenti di pressione (*stress radiale*) e di flusso (*shear stress*). L'incremento di pressione causa una risposta vasocostrittiva (*regolazione omeometrica*) tale da rendere il flusso costante in un vasto ambito di pressioni di perfusione. L'aumento di *shear stress* causa generalmente risposte vasodilatorie, forse destinate a ridurre l'effetto dell'incremento dell'entità del flusso sulla sua velocità.

La regolazione estrinseca comprende componenti nervose e umorali.

Un livello più generale di redistribuzione della gittata è affidato a differenze distrettuali nella risposta vascolare all'attività nervosa simpatica. Il circolo muscolare scheletrico esprime in prevalenza recettori adrenergici di tipo  $\beta_2$ , a effetto vasodilatatore; i circoli splanchnico e cutaneo esprimono invece una prevalenza di recettori  $\alpha_1$ , a effetto vasocostrittore. L'attivazione simpatica si associa, quindi, a una redistribuzione del flusso a favore del distretto muscolare scheletrico e a spese dei distretti cutaneo e splanchnico.

A livello locale, le resistenze di accesso al circolo capillare vengono controllate per via paracrina da stimoli umorali. Questi, a significato prevalentemente vasodilatatore, sono rappresentati da metaboliti tissutali che vengono prodotti in proporzione al consumo energetico (adenosina, fosfato inorganico, anidride carbonica) e quando l'apporto di ossigeno è insufficiente alla richiesta ( $\text{H}^+$ ). Questi stessi metaboliti hanno anche azione inibitoria presinaptica sulle terminazioni adrenergiche e tendono a sopravvivere al controllo nervoso. In altre parole, ciascun tessuto recluta flusso in proporzione alle proprie esigenze metaboliche.

La vasodilatazione di un distretto in attività comporta necessariamente una diminuzione della pressione arteriosa. Questa perturbazione viene registrata a livello sistemico dai barocettori e corretta con gli appropriati adattamenti della gittata cardiaca e delle resistenze di altri distretti.

### Controllo della distribuzione del volume circolante

Il controllo della distribuzione del volume intravascolare è destinato a garantire un ritorno venoso al cuore

(precarico) adeguato a sostenere la gittata. Esso viene operato essenzialmente sul distretto venoso, che presenta maggiore *compliance* (distretto capacitivo) e una muscolatura a distribuzione omogenea. Il controllo è affidato sia al sistema simpatico sia all'ATII, che provoca riduzione del letto venoso e conseguente mantenimento del ritorno di volume al cuore. L'azione di venocostrizione mediata dal sistema simpatico ha un ruolo fondamentale nel compensare l'effetto sul precarico della transitoria espansione del volume arterioso (a spese del volume venoso) che si verifica in seguito all'aumento della gittata cardiaca.

A garantire il ritorno venoso durante la stazione eretta è comunque necessaria la pressione estrinseca generata dalla contrazione dei muscoli scheletrici, che impone un flusso netto in direzione cefalica grazie alla struttura valvolata dei vasi di maggior calibro (cfr. Fig. 19.22 a). Infatti, il passaggio alla posizione ortostatica senza attivazione dei muscoli della gamba (ortostatismo passivo), nonostante induca forte attivazione simpatica, può causare ipoperfusione cerebrale (perdita di coscienza).

## CIRCOLI DISTRETTUALI

Funzionalmente si usa dividere i circoli distrettuali in *trofici e funzionali*. I primi sono destinati puramente al nutrimento del tessuto; i secondi svolgono, in modo esclusivo o prevalente, una funzione di interesse generale per l'organismo (per esempio, filtrazione glomerulare) e mostrano a questo fine specificità strutturale.

La funzione dei circoli distrettuali trofici viene fortemente condizionata dall'ambiente in cui essi operano ed è soggetta alla modulazione prevalente di fattori legati al metabolismo locale a effetto vasodilatatore. L'effetto dei metaboliti locali si esplica sia per azione sulla muscolatura del vaso sia mediante inibizione presinaptica del rilascio di catecolamine; in molti casi entrambi questi effetti sono mediati dalla liberazione di NO. Ne consegue che il controllo locale tende a prevalere sul controllo nervoso sistemico, fino a invertirne la direzione degli effetti. Il prevalere del controllo metabolico locale su quello sistemico suggerisce una strategia secondo la quale le variazioni di flusso sono primariamente dettate dalle necessità distrettuali e vengono poi compensate dall'adattamento cardiocircolatorio sistemico. Il fine di quest'ultimo è la costanza della pressione arteriosa sistemica e si attua modulando sia il flusso globale (*gittata cardiaca*) sia la sua distribuzione ai vari distretti (*redistribuzione del flusso*). Tuttavia, il prevalere dei fattori metabolici locali viene meno in condizioni di forte diminuzione della pressione sistemica (per esempio, in caso di emorragia), in cui prevale il controllo neuromorale sistemico finalizzato a mantenere a ogni costo la perfusione di distretti circolatori privilegiati (circolo encefalico, cardiaco e renale).

■ L'accumulo interstiziale di metaboliti attivi, che si genera durante ischemia indotta da occlusione meccanica di un'arteria, è la causa principale della forte vasodilatazione che segue la rimo-

zione dell'occlusione. Questo fenomeno, detto *iperemia reattiva*, viene spesso utilizzato per definire la *riserva vascolare*, cioè la differenza fra il flusso osservato in condizioni basali e quello massimale, ottenibile durante massiccia vasodilatazione. ■

I circoli funzionali hanno struttura correlabile alla funzione. A differenza dei circoli trofici, la loro modulazione è affidata primariamente al controllo neuromorale sistemico. I fattori di modulazione locale non mancano, ma sono per lo più legati alla funzione specifica piuttosto che alla richiesta metabolica del tessuto (per esempio, vasocostrizione ipossica nel microcircolo polmonare).

Nei paragrafi successivi sono descritte le peculiarità di alcuni importanti circoli distrettuali, che forniscono efficaci esempi dei principi generali appena esposti.

## CIRCOLO CORONARICO

Il muscolo cardiaco ha un elevato consumo metabolico anche in condizioni basali e necessita di un circolo trofico fortemente sviluppato. Esso garantisce un rapporto di 1:1 fra miociti e capillari che, data la piccola dimensione dei miociti cardiaci, implica un'enorme densità capillare. Anche in condizioni di riposo, la saturazione dell'emoglobina nel sangue refluo dal distretto coronarico è di circa il 30%, un valore considerevolmente inferiore rispetto a quello medio del sangue venoso sistemico (circa 70%). Ciò implica che l'apporto di ossigeno al miocardio viene incrementato in gran parte attraverso un aumento del flusso coronarico.

Il circolo trofico del miocardio è fornito da due arterie (coronaria destra e sinistra), che si dipartono dall'aorta alla sua origine, appena a valle del piano della valvola semilunare (Fig. 19.25). L'arteria coronaria sinistra si divide subito nei due rami circonflesso e discendente anteriore, il primo destinato prevalentemente alla parete posteriore del ventricolo sinistro e il secondo alla parete anteriore, al setto e all'apice. L'irrorazione del ventricolo destro e dei nodi senoatriale e atrioventricolare è principalmente a carico della coronaria destra. I territori di distribuzione delle arterie coronarie hanno ampia variabilità interindividuale e i rispettivi circoli mostrano un certo grado di anastomosi distale, che permette parziale vicariamento del flusso in caso di occlusione di un ramo vascolare. Il circolo venoso confluisce principalmente nel *seno coronarico*, un ampio vaso sistemato nel solco atrioventricolare, che si apre nell'atrio destro.

## CIRCOLO POLMONARE

Nel polmone il circolo trofico e quello funzionale sono ben distinti. Il primo, denominato *circolo bronchiale*, prende origine dall'aorta toracica e versa il sangue refluo nella vena cava. Nonostante il grande volume, il polmone ha modesta massa e attività metabolica, quindi l'entità del flusso nel circolo bronchiale è piuttosto piccola. Il circolo bronchiale ha meccanismi regolatori tipici dei circoli trofici e non partecipa agli scambi di gas con l'aria alveolare.

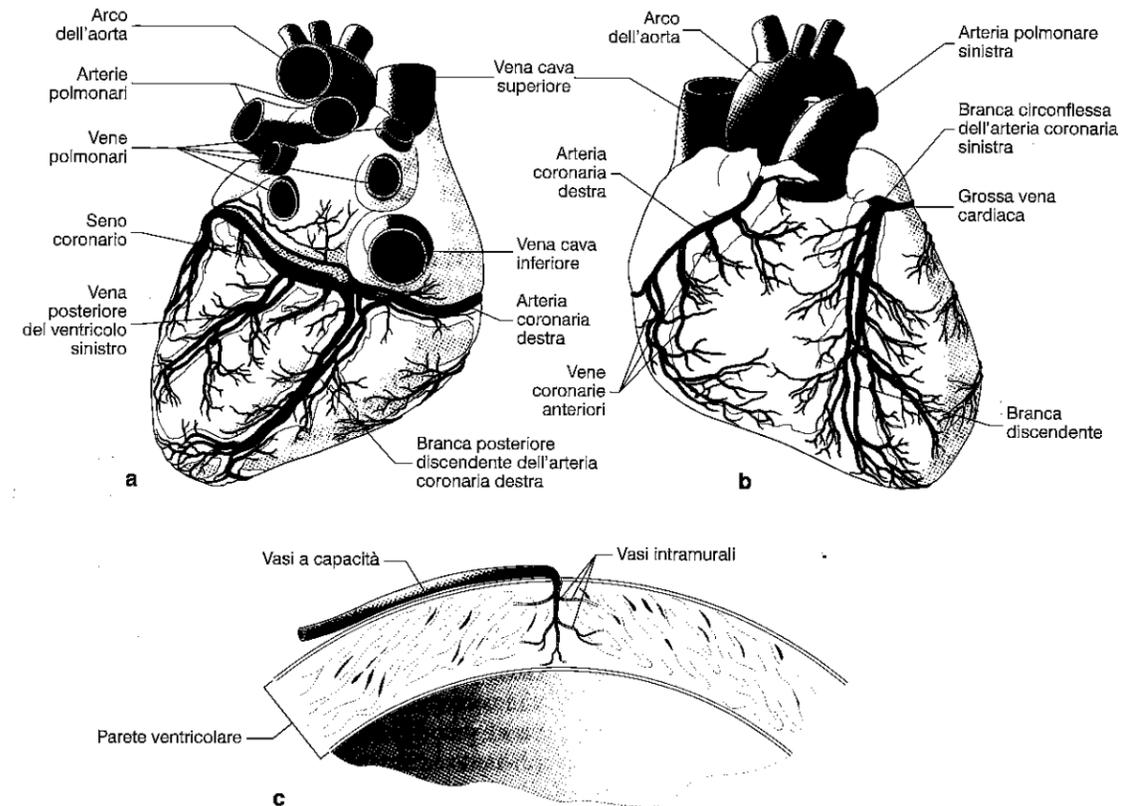


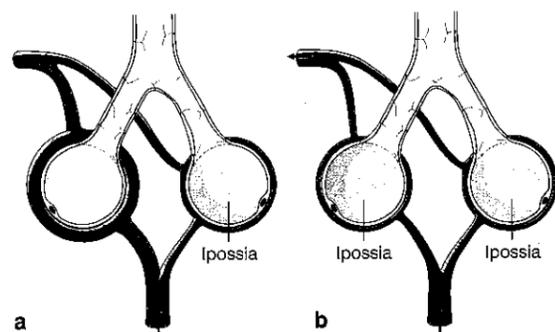
Figura 19.25 - Anatomia del circolo coronarico. Rappresentazione schematica del cuore con i principali vasi coronarici. a, Superficie posteriore. b, Superficie anteriore. c, Modalità di distribuzione del circolo coronarico nello spessore della parete ventricolare.

Il circolo funzionale è denominato *circolo polmonare* (piccolo circolo), origina dal ventricolo destro con l'arteria polmonare e termina con le vene polmonari nell'atrio sinistro. Esso è in serie con il circolo sistemico, quindi la sua portata è necessariamente costituita dall'intera gittata cardiaca. Il circolo polmonare è strettamente finalizzato allo scambio dei gas e presenta caratteristiche e regolazioni specifiche.

Le resistenze vascolari sono inferiori a quelle del circolo sistemico (22 vs 140 Pa ml<sup>-1</sup> s); quindi, a parità di flusso, la pressione di operazione è molto minore (a riposo 25/8 mmHg in arteria polmonare). In condizioni normali, la relazione pressione/flusso è dominata dalle proprietà passive dei vasi e dall'architettura del parenchima polmonare. Le arterie polmonari hanno parete sottile ed elevata *compliance*; il microcircolo polmonare transita in uno spazio interstiziale ristretto, compreso fra cavità alveolari a contenuto aereo e ampiamente comprimibili. Aumenti anche modesti di pressione intravascolare si traducono in espansione del volume occupato dai vasi, a spese di quello alveolare, con conseguente caduta della resistenza. Quindi, grazie all'ampliamento del letto vascolare, notevoli variazioni di flusso comportano modifiche della pressione polmonare relativamente modeste. Ciò è illustrato da una relazione pressione/flusso di pendenza crescente, almeno fino al raggiungimento dei vincoli imposti dalle proprietà

meccaniche dell'interstizio. Queste caratteristiche sono alla base di peculiarità di rilevanza fisiologica: l'incremento delle resistenze vascolari in una porzione del parenchima causa un'ampia redistribuzione del flusso all'interno del polmone, con minime variazioni della pressione di perfusione e conservazione della superficie di scambio; l'aumento della gittata cardiaca (o della pressione venosa polmonare) comporta un incremento del flusso, prevalente alle basi, verso le regioni apicali del polmone, le cui superfici di scambio vengono reclutate agli scambi gassosi. Ciò implica un'effettiva riduzione dello *spazio morto polmonare* (cfr. Capitolo 20), con miglioramento dell'efficienza degli scambi gassosi. L'incremento della superficie di sezione dei vasi permette inoltre di accomodare flussi maggiori mantenendo costante la velocità di flusso e, con essa, il tempo di esposizione degli eritrociti alla superficie di scambio alveolocapillare. Ciò impedisce che un'elevata gittata cardiaca conduca a incompleta saturazione dell'emoglobina. Le conseguenze funzionali della struttura del circolo polmonare appaiono quindi avere un ruolo determinante negli adattamenti respiratori all'esercizio.

Oltre ai meccanismi appena descritti, essenzialmente passivi, le arteriole polmonari sono capaci di vasocostrizione attiva, prodotta principalmente dalla riduzione della pressione parziale di ossigeno nell'ambiente interstiziale. Se il deficit di ventilazione è limitato a porzioni del paren-



**Figura 19.26** - Regolazione attiva delle resistenze arteriolarie polmonari da parte dell'ipossia. **a**, La riduzione della ventilazione in un distretto del polmone (per esempio, per ostruzione di un bronco) porta a limitazione selettiva della sua perfusione, che viene ridistribuita a distretti meglio ventilati. Ciò minimizza le conseguenze della riduzione di ventilazione sull'ossigenazione dell'emoglobina. **b**, La riduzione globale della ventilazione (o la ventilazione con bassa pressione parziale di ossigeno) provoca aumento generalizzato delle resistenze arteriolarie polmonari che, mancando distretti a cui redistribuire il flusso, non ha alcun significato compensatorio e causa un incremento del postcarico imposto al ventricolo destro (ipertensione polmonare).

chima polmonare, questo meccanismo appare utile perché la perfusione di un distretto non ventilato (ventilazione/perfusione uguale a zero) ridurrebbe inevitabilmente la saturazione del sangue arterioso sistemico. Tuttavia, lo

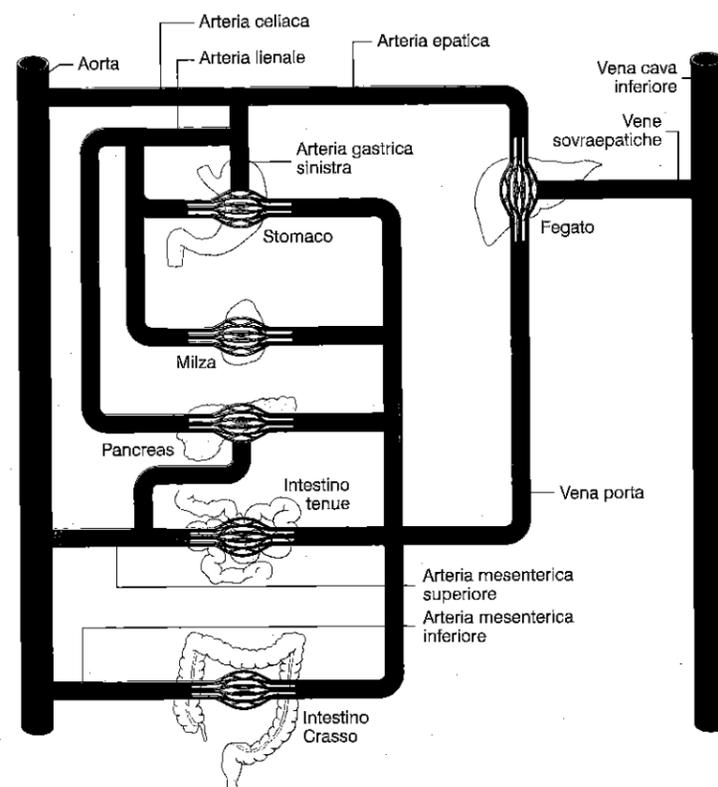
stesso meccanismo è responsabile dell'aumento generalizzato delle resistenze polmonari che si osserva in presenza di ipossia globale (permanenza in alta quota, patologia polmonare ostruttiva). Questo incremento conduce a *ipertensione polmonare* che, a lungo andare, diventa irreversibile a causa di alterazioni strutturali della parete vascolare (Fig. 19.26).

### CIRCOLO SPLANCNICO

Con il termine di circolo splanchnico s'intende l'insieme dei vasi che garantisce l'irrorazione dei visceri addominali facenti parte dell'apparato digerente (stomaco, intestino, pancreas e fegato) e della milza. Il circolo splanchnico ha carattere di circolo prevalentemente funzionale, con specificità di struttura e regolazione chiaramente finalizzate alla digestione e assorbimento dei nutrienti.

Il circolo splanchnico è molto esteso e a esso è destinata una frazione significativa della gittata cardiaca (1400-1800 ml min<sup>-1</sup> pari al 24-30%). La presenza di numerose componenti in parallelo giustifica la bassa resistenza idrodinamica del circolo splanchnico (cfr. Tab. 19.3). A causa della sua elevata *compliance*, il volume ematico che vi è contenuto è ampiamente variabile, costituendo una vera e propria riserva regolabile di volume intravascolare (distretto a capacità).

Il flusso splanchnico è sostenuto dalle arterie celiaca, mesenterica superiore e mesenterica inferiore, che originano nell'ordine dall'aorta addominale e la cui distribuzione rispetta sostanzialmente la disposizione craniocau-



**Figura 19.27** - Circolo splanchnico: schema generale. Per semplicità non vengono inclusi i rami dell'arteria mesenterica superiore diretti allo stomaco e all'intestino crasso.

dale dei visceri. Il circolo venoso splanchnico è organizzato in modo tale da far transitare nel fegato tutto il sangue refluo dall'intestino prima che raggiunga il circolo venoso sistemico (Fig. 19.27). Questa funzione è garantita dalla confluenza dei circoli reflui nella vena porta. Quest'ultima, pur contenendo sangue venoso, fornisce al parenchima epatico un circolo di scambio, di cui rappresenta la componente maggiore. La componente postcapillare del circolo portale epatico è costituita dalle vene sovraepatiche, che si scaricano nel circolo sistemico a livello della vena cava inferiore. È comunque opportuno rilevare che il sangue non rappresenta la totalità del flusso refluo dal distretto enterico. Quest'ultimo è infatti dotato di un circolo linfatico molto sviluppato, deputato al drenaggio di specifiche componenti dell'assorbimento, che salta il circolo portale per confluire nel circolo sistemico attraverso il dotto linfatico.

I *circoli intestinale ed epatico* presentano architetture specifiche.

### Circolo intestinale

I vasi arteriosi destinati all'intestino (arterie mesenterica superiore e inferiore) penetrano attraverso le tonache muscolari dell'organo per dar luogo a una rete sottomucosa. Questa rete origina un *circolo capillare trofico*, destinato alla muscolatura intestinale, e un *circolo capillare mucoso*, finalizzato principalmente allo scambio di sostanze con il lume intestinale. Nell'asse dei villi intestinali il circolo mucoso costituisce strutture a forcina in cui la componente arteriosa decorre in stretta vicinanza con quella venosa. A causa di questa disposizione si genera un sistema di scambiatore passivo in controcorrente, che risulta simile a quello organizzato dai *vasa recta* nel rene (cfr. Capitolo 22).

Nell'intestino questo meccanismo permette di garantire il drenaggio di acqua e soluti, minimizzando la dissipazione dei forti gradienti di concentrazione esistenti tra l'apice (ipertonico) e la base (isotonica) del villo e dotati di significato funzionale. L'apice del villo presenta, per esempio, un'elevata concentrazione interstiziale di Na<sup>+</sup>, ottenuta mediante assorbimento attivo, cruciale nel promuovere l'assorbimento osmotico di acqua dal lume intestinale.

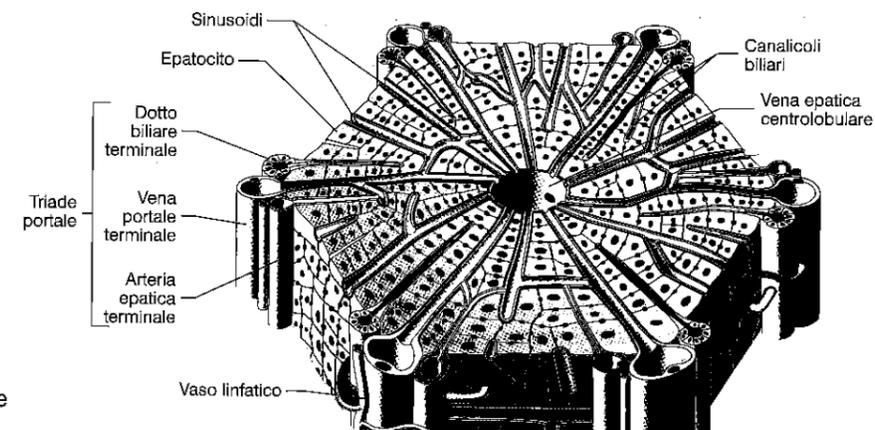
Il flusso ematico ammonta a 30-40 ml/min/100 g di tessuto nell'intestino tenue e a circa la metà nel grosso intestino; durante la digestione esso aumenta di un fattore pari a 1,5-2,0. Il flusso è destinato prevalentemente alla mucosa che è anche maggiormente interessata dall'ipermia funzionale (fino a 400 ml/min/100 g di tessuto durante la digestione). L'aumento del flusso enterico globale è limitato, perché non interessa contemporaneamente tutto il tubo digerente, ma avviene in tempi successivi nei vari segmenti interessati dal progredire del bolo alimentare.

### Circolo epatico

Il flusso in ingresso al fegato (100-130 ml/min/100 g di tessuto) è sostenuto per il 70-80% dal circolo portale e per il 20-30% da sangue arterioso (arteria epatica). Il parenchima epatico è suddiviso in unità morfofunzionali, dette *lobuli epatici*, costituiti da trabecole di cellule organizzate a raggiera attorno a una *vena centrolobulare* (Fig. 19.28). Rami della vena porta e dell'arteria epatica, che corrono alla periferia del lobulo, confluiscono nei *sinusoidi epatici*, un circolo capillare che corre radialmente verso il centro del lobulo, a contatto con le trabecole di epatociti. I sinusoidi terminano nella vena centrolobulare, che rappresenta quindi il circolo postcapillare. Le vene centrolobulari dei vari lobuli confluiscono a formare le *vene sovraepatiche*. Gli epatociti separano il circolo sinusoidale dai *canalicoli biliari* e mediano gli scambi fra questi due compartimenti (cfr. Capitolo 21).

Il circolo capillare sinusoidale ha quindi un significato sia trofico sia funzionale. Nonostante il sangue che vi è contenuto sia in gran parte venoso (portale), la sua saturazione di ossigeno è abbastanza elevata, perché l'estrazione del gas da parte dell'intestino è molto modesta. D'altro canto, i sinusoidi rappresentano un'importante superficie di scambio fra sangue refluo dalla mucosa intestinale ed epatociti. Questi ultimi sono infatti sede di innumerevoli processi di organizzazione, deposito e degradazione delle sostanze assorbite e di formazione del secreto biliare.

Nel circolo capillare sinusoidale confluiscono una componente arteriosa, a pressione elevata (nell'arteria epatica è pari a 90 mmHg), e una venosa a pressione mol-



**Figura 19.28** - Struttura vascolare del lobulo epatico.

to più bassa (nella vena porta è uguale a 10 mmHg). Per evitare che il sangue dell'arteria epatica refluisca verso il sistema portale, è necessario che le resistenze arteriolari precapillari siano molto elevate al fine di ridurre la pressione capillare a 2-5 mmHg, un valore di poco superiore a quella vigente nella vena cava inferiore con cui essi sono in continuità idrodinamica. Ne consegue che variazioni della pressione venosa centrale si trasmettono quasi interamente al circolo capillare sinusoidale, con notevoli conseguenze sugli scambi di acqua e sostanze. Tuttavia, l'interstizio epatico è drenato da un importante circolo linfatico, la cui azione compensa in parte queste variazioni.

### CIRCOLO CUTANEO

Il flusso ematico cutaneo eccede di gran lunga quello necessario a soddisfare le modeste richieste metaboliche del tessuto, il che ne suggerisce un ruolo funzionale. Sebbene conservi un ruolo trofico, il circolo cutaneo è fondamentale per l'omeostasi termica, funzione che ne condiziona architettura e regolazione.

La cute presenta due reti arteriolari parallele a livello sottocutaneo e della giunzione dermoepidermica. L'architettura del microcircolo delle estremità differisce da quella del tronco, verosimilmente in relazione alla differenza di superficie (per unità di volume) utile allo scambio convettivo di calore con l'ambiente. A livello delle estremità (mani, piedi, volto) il circolo precapillare presenta abbondanti anastomosi artero-venose, che costituiscono vie di *shunt* in grado di limitare la perfusione capillare pur mantenendo costante il flusso distrettuale. L'accesso alla via di *shunt*, piuttosto che al circolo capillare, viene regolato dal muscolo arteriolare, spesso dotato di attività ciclica. Ne risulta un flusso capillare intermittente, probabilmente sufficiente al trofismo tissutale, ma passibile di forte incremento per reclutamento di nuove unità. La distribuzione del sangue fra vie di *shunt* e circolo capillare è in grado di regolare ampiamente la superficie disponibile allo scambio di calore, limitando le conseguenze sulla resistenza globale del circolo distrettuale. Le strutture di *shunt* sono invece poco rappresentate a livello della cute del tronco, meno coinvolta nella regolazione della termodispersione per convezione. In questa sede sono invece più rappresentate le ghiandole sudoripare, responsabili della termodispersione per evaporazione. La loro secrezione è regolata direttamente, ma dipende anche dal livello di perfusione ematica.

### CIRCOLO RENALE

Il circolo arterioso di ciascun rene prende origine dalle arterie renali a livello dell'aorta discendente. Ogni arteria renale si divide in rami secondari, le *arterie interlobari*, dalle quali originano le *arterie arciformi* che decorrono parallelamente alla superficie del rene, al limite tra la parte corticale e midollare. Dalle arterie arciformi dipartono le *arterie interlobulari*, disposte radialmente, dalle quali originano le *arteriole afferenti*, che sfociano nelle *reti mirabili dei glomeruli*. I vasi di queste reti sono brevi e nume-

rosi, per cui la superficie vascolare globale di tutti i glomeruli è molto elevata (nell'uomo è pari circa a 1 m<sup>2</sup>). I vasi delle reti mirabili glomerulari confluiscono nelle *arteriole efferenti*, che terminano suddividendosi in numerosissimi capillari che avvolgono interamente tutto l'apparato tubulare e costituiscono la *rete capillare peritubulare*. L'estensione di questa rete è particolarmente grande e nell'uomo si stima che abbia una superficie vascolare pari a 10 m<sup>2</sup>. Questi vasi sono veri capillari, poiché essi sfociano in venule che confluiscono nelle *piccole vene interlobulari*; da queste il sangue refluo giunge, attraverso le *vene arciformi* e le *vene interlobulari*, alle *vene renali* e quindi alla *vena cava ascendente*. Anche per quanto riguarda l'organizzazione vasale, i nefroni iuxtamidollari (provisti di anse di Henle molto sviluppate) differiscono dai nefroni corticali. Infatti, l'arteriola efferente dei glomeruli iuxtamidollari dà origine, oltre che alla rete peritubulare, anche a particolari vasi capillari: i *vasa recta*, che formano anse a U che decorrono parallele e ravvicinate a quelle di Henle dei tubuli e approfondano nelle piramidi di Malpighi fino all'altezza della papilla renale. Questi vasi rivestono particolare importanza nel processo di concentrazione dell'urina.

Lungo il decorso dei vasi arteriosi renali si trovano tratti in cui la tunica muscolare è più sviluppata e contrattile. In particolare, sia nelle arterie interlobulari sia nelle arteriole afferenti ed efferenti, la muscolatura vasale costituisce veri e propri sfinteri vasali la cui contrazione può modificare ampiamente il flusso sanguigno anche in singoli glomeruli; questi sfinteri hanno ovviamente una grande importanza nel regolare l'attività dei nefroni.

In condizione di riposo, il flusso di sangue ai reni (circa 1,25 l min<sup>-1</sup>) ammonta a circa il 25% della gittata cardiaca. Tuttavia, i reni costituiscono meno dello 0,5% del peso corporeo totale. Il flusso ematico renale (FER) contribuisce allo svolgersi di diverse importanti funzioni:

- determinazione, assieme ad altri meccanismi, della velocità di filtrazione glomerulare (VFG);
- regolazione del riassorbimento di soluti e acqua da parte del tubulo prossimale;
- partecipazione al meccanismo di concentrazione e diluizione dell'urina;
- apporto di ossigeno, sostanze nutritive e ormoni alle cellule del nefrone e rimozione verso il circolo sanguigno di anidride carbonica assieme a liquidi e soluti riassorbiti dai tubuli renali;
- apporto di sostanze per l'escrezione urinaria.

### CIRCOLO CEREBRALE

Il circolo cerebrale presenta alcune peculiarità in quanto è parzialmente isolato dal tessuto cerebrale mediante la barriera ematoencefalica e alimenta la circolazione del *liquor cefalorachidiano*.

#### Aspetti anatomici

Le principali arterie che portano il sangue all'encefalo umano sono le due *arterie carotidi interne* e, in minor mi-

sura, le due *arterie vertebrali*. Alla base degli emisferi queste arterie si riuniscono, tramite le *arterie comunicanti anteriori e posteriori*, a formare un anello vasale, detto *poligono di Willis*. Da questo anello dipartono le sei *arterie cerebrali*, tre per lato, che distribuiscono il sangue alla maggior parte dell'encefalo. La confluenza delle arterie in un ampio anello vasale quale è il poligono di Willis garantisce da un lato un'omogenea e stabile distribuzione del sangue a tutte le arterie cerebrali e dall'altro il mantenimento di una sufficiente irrorazione encefalica anche quando venga a ridursi l'apporto di una delle arterie carotidi o vertebrali.

Il sangue venoso refluo dall'encefalo è raccolto dalle *vene cerebrali, superficiali e profonde*, che non seguono il decorso delle arterie, sono ampiamente anastomizzate tra loro, sfociano nei *seni venosi* (ampi vasi che decorrono fra le pliche meningee della dura madre o fra la dura madre e le ossa craniche) e sono principalmente connesse con le vene giugulari interne.

I vasi cerebrali presentano numerose peculiarità anatomiche. Nei plessi corioidei vi sono spazi fra le cellule endoteliali della parete dei capillari, ma le cellule epiteliali corioidee che le separano dal *liquor cefalorachidiano* sono connesse l'una all'altra da giunzioni strette. Nella sostanza cerebrale i capillari assomigliano ai capillari non fenestrati dei muscoli. Tuttavia, fra le cellule endoteliali vi sono giunzioni strette e queste limitano il passaggio di sostanze. I capillari cerebrali sono anche circondati dai piedi terminali degli astrociti, strettamente ravvicinati alla membrana basale dei capillari, che ricoprono parte della parete e formano fessure di circa 20 nm fra di essi (Fig. 19.29). Gli astrociti sono provvisti di numerosi prolungamenti che, mediante piedi terminali, avvolgono la superficie dei capillari sanguigni cerebrali, assicurando un intimo contatto che condiziona la permeabilità dei capillari cerebrali. Essi partecipano alla costituzione della *barriera ematoencefalica* che regola selettivamente il passaggio di molti costituenti dal sangue del circolo sistemico al tessuto nervoso cerebrospinale. Con i loro prolungamenti, gli astrociti contraggono anche rapporti molto stretti con il soma e i dendriti dei neuroni, in particolare in corrispondenza delle giunzioni sinaptiche. Si è quindi pensato che possano contribuire all'isolamento funzionale dei neuroni e forse a limitare la diffusione dei neurotrasmettitori al di fuori dello spazio sinaptico. Gli astrociti sono tra loro connessi da giunzioni serrate (*gap junction*) che consentono lo scambio di sostanze tra elementi cellulari vicini, senza che esse passino nel liquido interstiziale.

I vasi sanguigni cerebrali sono raggiunti da tre tipi d'innervazione. I neuroni simpatici postgangliari hanno i corpi cellulari nei gangli cervicali superiori e le loro terminazioni contengono noradrenalina e neuropeptide Y. Anche neuroni colinergici, che probabilmente originano nei gangli sfenopalatini, innervano i vasi cerebrali e le loro terminazioni contengono acetilcolina e VIP; queste innervazioni terminano principalmente sulle grandi arterie. Nervi sensitivi si trovano sulle arterie più distali: essi hanno i corpi cellulari nei gangli del trigemino e contengono sostanza P, neurochinina A e CGRP. La sostanza P,

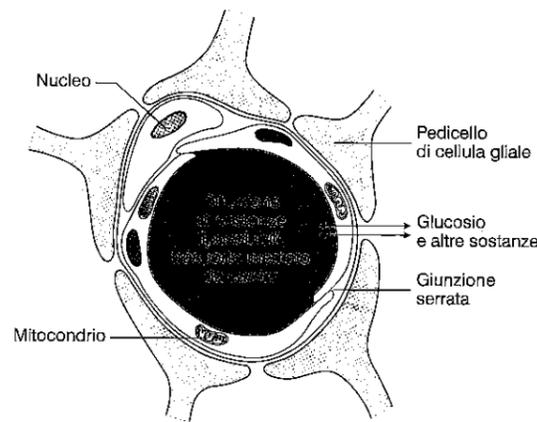


Figura 19.29 - Processi di trasporto attraverso i capillari del sistema nervoso centrale.

CGRP e VIP provocano vasodilatazione, mentre il neuropeptide Y è vasocostrittore.

### Liquor cefalorachidiano

Il *liquor cefalorachidiano* riempie i ventricoli cerebrali e gli spazi subaracnoidei. Nell'uomo, il volume del *liquor* è di circa 150 ml e la velocità della sua produzione è di circa 550 ml al giorno. La composizione del *liquor* è essenzialmente la stessa del liquido extracellulare dell'encefalo che, nell'uomo, costituisce il 15% del volume cerebrale (Tab. 19.6). Nell'adulto risulta esservi libera comunicazione fra liquido interstiziale cerebrale e *liquor*, per

Tabella 19.6 Sostanze presenti nel *liquor cefalorachidiano* (LCR) e nel plasma umano

Sostanze	Concentrazione		Rapporto LCR/plasma
	LCR	Plasma	
Sodio (meq/kgH <sub>2</sub> O)	147,0	150,0	0,98
Potassio (meq/kgH <sub>2</sub> O)	2,9	4,6	0,62
Magnesio (meq/kgH <sub>2</sub> O)	2,2	1,6	1,39
Calcio (meq/kgH <sub>2</sub> O)	2,3	4,7	0,49
Cloro (meq/kgH <sub>2</sub> O)	113,0	99,0	1,14
Bicarbonato (meq/l)	25,1	24,8	1,01
Pressione parziale dell'anidride carbonica (mmHg)	50,2	39,5	1,28
pH	7,33	7,4	-
Osmolalità (mosm/kgH <sub>2</sub> O)	289,0	289,0	1,00
Proteine (mg/dl)	20,0	6000,0	0,003
Glucosio (mg/dl)	64,0	100,0	0,64
Fosfato inorganico (mg/dl)	3,4	4,7	0,73
Urea (mg/dl)	12,0	15,0	0,80
Creatinina (mg/dl)	1,5	1,2	1,25
Acido urico (mg/dl)	1,5	5,0	0,30
Colesterolo (mg/dl)	0,2	175,0	0,001

meq = milliequivalenti

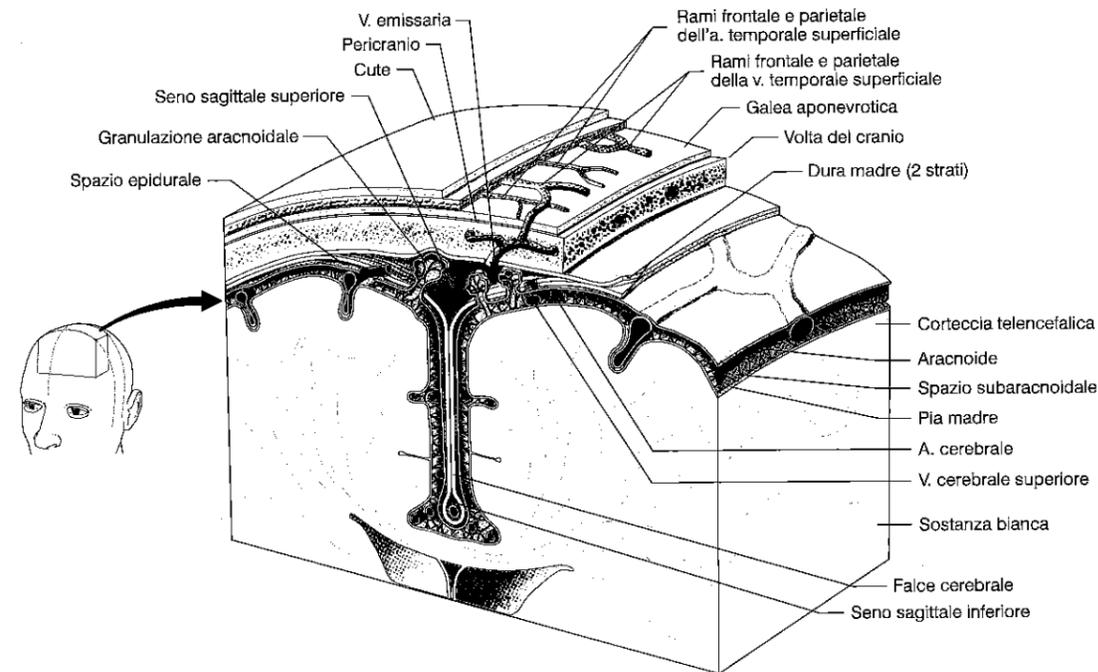


Figura 19.30 - Formazioni che rivestono l'encefalo.

quanto le distanze di diffusione da alcune parti dell'encefalo al liquor siano considerevoli.

#### Funzione protettiva

Le meningi e il liquor proteggono l'encefalo. La dura madre è aderente al piano osseo. Normalmente, non esiste uno spazio subdurale, perché l'aracnoide resta aderente alla dura madre per effetto della tensione superficiale del velo di liquido situato fra le due membrane. Come illustrato nella figura 19.30, l'encefalo stesso è sostenuto, entro l'aracnoide, dai vasi sanguigni, dalle radici dei nervi e dalle molteplici sottili trabecole aracnoidee. L'encefalo pesa circa 1400 g in aria, ma immerso nel liquor ha un peso netto di soli 50 g. Il galleggiamento nel liquor permette ai suoi attacchi, relativamente deboli, di tenerlo sospeso molto efficacemente. Quando la testa riceve un colpo, l'aracnoide scivola sulla dura e l'encefalo si sposta, movimento che viene frenato dal volume di liquor e dalle trabecole aracnoidee.

#### Barriera ematoencefalica

Le giunzioni strette fra le cellule endoteliali dei capillari cerebrali e fra le cellule epiteliali dei plessi corioidei impediscono efficacemente alle proteine di entrare nell'encefalo degli adulti e rallentano la penetrazione di molecole più piccole. Questa particolare limitazione allo scambio di sostanze nell'encefalo è definita come barriera ematoencefalica (BEE). La diffusione passiva attraverso le giunzioni strette dei capillari cerebrali è molto limitata e vi è uno

scarso trasporto vescicolare. Tuttavia, nei capillari cerebrali vi sono numerosi sistemi di trasporto, attivo e mediato da trasportatori. Questi sistemi operano nell'encefalo trasporti di ioni, molecole inorganiche e organiche nell'uno e nell'altro senso, per quanto il movimento in uscita sia in genere più libero di quello in entrata, grazie al flusso massivo di liquor nel sangue venoso tramite i villi aracnoidei.

#### Funzione della barriera ematoencefalica

La barriera ematoencefalica assicura la costanza dell'ambiente che circonda i neuroni del sistema nervoso centrale. Questi neuroni sono talmente dipendenti dalle concentrazioni di  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $H^+$  e di altri ioni presenti nel liquido che li circonda, che variazioni anche piccole hanno conseguenze importanti. Benché la composizione del liquido extracellulare nelle varie parti del corpo venga mantenuta costante da una molteplicità di meccanismi omeostatici, la barriera ematoencefalica rappresenta una difesa addizionale a causa della sensibilità dei neuroni corticali a variazioni ioniche del mezzo circostante.

Altre funzioni ipotizzate della barriera ematoencefalica sono la protezione dell'encefalo da tossine endogene ed esogene presenti nel sangue e l'impedimento al passaggio di neurotrasmettitori nel circolo generale.

#### METABOLISMO CEREBRALE

Se si conosce il flusso ematico cerebrale, si può calcolare il consumo o la produzione da parte dell'encefalo di ossigeno, di anidride carbonica, di glucosio o di qualsiasi

altra sostanza presente in circolo, moltiplicando il flusso cerebrale per la differenza fra la concentrazione della sostanza nel sangue arterioso e quella nel sangue venoso cerebrale (Tab. 19.7). Calcolato in questo modo, un valore negativo per una sostanza indica che questa viene prodotta dall'encefalo.

Il consumo di ossigeno da parte dell'encefalo nell'uomo adulto risulta essere 3,5 ml/100 g di tessuto cerebrale/min (49 ml/min per l'intero encefalo). Questo valore equivale al 20% circa del consumo di ossigeno per l'intero organismo a riposo. L'encefalo è estremamente sensibile all'ipossia e l'arresto della circolazione cerebrale determina perdita di coscienza in circa 10 s.

Il glucosio è la principale fonte di energia per l'encefalo. In condizioni normali il 90% dell'energia viene utilizzata per mantenere costanti i gradienti ionici attraverso le membrane cellulari, necessari per l'insorgenza e propagazione degli impulsi. Il glucosio entra nell'encefalo mediante il GLUT1 nei capillari cerebrali. Altri trasportatori lo distribuiscono ai neuroni e alle cellule gliali.

Il glucosio viene prelevato dal sangue in grandi quantità e il quoziente respiratorio (QR, cfr. Capitoli 20 e 24) del tessuto cerebrale è pari a 0,95-0,99 negli individui normali. In generale, l'utilizzo del glucosio a riposo è correlato al flusso sanguigno e al consumo di ossigeno. Ciò non significa che la fonte esclusiva di energia sia sempre il glucosio. Durante digiuno prolungato, si verifica un' apprezzabile utilizzazione di altre sostanze.

#### CIRCOLO MUSCOLARE SCHELETRICO

##### Flusso ematico nei muscoli

Il lavoro muscolare è associato a modificazioni circolatorie molto ampie. Il flusso ematico nei muscoli scheletrici a riposo è ridotto (2-4 ml/100 g/min). Per una massa muscolare complessiva di 30 kg il flusso è circa 900-1.200 ml  $min^{-1}$ , pari al 15-20% della gittata cardiaca. Durante contrazione, un muscolo comprime i propri vasi se sviluppa una tensione superiore al 10% del valore massimo, mentre il flusso viene interrotto se la tensione è superiore al 70% del valore massimo. Nel muscolo che si contrae ritmicamente il flusso ematico aumenta e può divenire anche trenta volte maggiore che a riposo (Fig. 19.31). Durante un lavoro molto intenso il flusso in un muscolo può raggiungere valori di 50-130 ml/100 g/min.

Spesso l'aumentato flusso si verifica all'inizio o prima della contrazione, per cui è probabile che nella fase iniziale vi sia una risposta mediata per via nervosa attraverso l'attivazione del sistema simpatico vasodilatatore.

I meccanismi locali responsabili dell'aumentato flusso durante attività muscolare sono la ridotta tensione parziale dell'ossigeno e l'aumentata tensione parziale dell'anidride carbonica tissutali, l'accumulo di  $K^+$  e di altri metaboliti che favoriscono vasodilatazione. La temperatura aumenta durante attività muscolare e comporta ulteriore vasodilatazione. La dilatazione delle arteriole e degli sfinteri precapillari incrementa di dieci-cento volte

Tabella 19.7 Cervello umano adulto: sostanze utilizzate e prodotte

Sostanza	Uptake (+) o output (-) per 100 g di cervello	Totale/minuti
<i>Utilizzate</i>		
Ossigeno	+ 3,5 ml	+ 49 ml
Glucosio	+ 5,5 mg	+ 77 mg
Glutammato	+ 0,4 mg	+ 5,6 mg
<i>Prodotte</i>		
Anidride carbonica	- 3,5 ml	- 49 ml
Glutamina	- 0,6 ml	- 8,4 mg

Normalmente non utilizzati: lattato, piruvato, corpi chetonici,  $\alpha$ -chetoglutarato.

il numero dei capillari pervi. La distanza fra il sangue e le cellule muscolari, che deve essere percorsa dall'ossigeno in un senso e dai prodotti metabolici in senso opposto, risulta essere ridotta. La dilatazione aumenta la superficie trasversale del letto vasale, riducendo la velocità del sangue e aumentando la pressione fino a superare il valore della pressione oncotica lungo i capillari. Inoltre, l'accumulo locale di metaboliti osmoticamente attivi riduce il gradiente osmotico attraverso la parete dei capillari, aumentando il ristagno di liquido negli spazi interstiziali. Anche il flusso linfatico cresce, riducendo l'accumulo di liquido interstiziale e facilitando il suo rinnovo. La diminuzione di pH e l'incremento di temperatura spostano verso destra la curva di dissociazione del sangue per l'ossigeno, che viene ceduto più facilmente ai tessuti.

Vi è anche un aumento di concentrazione di 2,3-difosfoglicerato negli eritrociti, diminuendo ulteriormente l'affinità del sangue per l'ossigeno. Come risultato netto, la differenza arterovenosa in ossigeno aumenta anche di

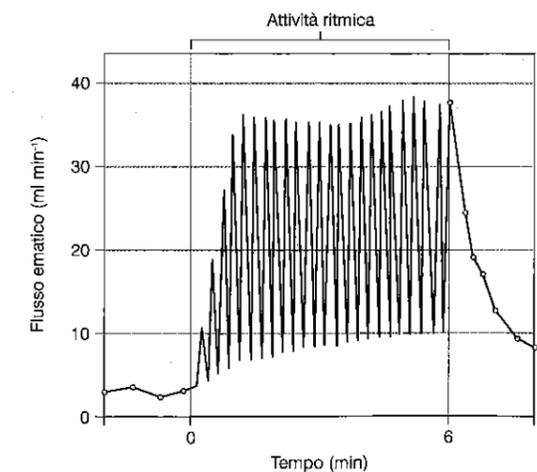


Figura 19.31 - Flusso ematico attraverso una parte dei muscoli del polpaccio, durante un'attività contrattile ritmica (ridisegnata da H. Barcroft, H.J.C. Swan, Sympathetic control of human blood vessels, Arnold, 1953).

tre volte, mentre la rimozione di anidride carbonica dai tessuti risulta pure facilitata. Questi meccanismi permettono un incremento fino a cento volte del consumo di ossigeno durante attività fisica. Un consumo energetico ancora maggiore è possibile solo per brevi periodi, duran-

te i quali le riserve energetiche vengono fornite dal metabolismo anaerobico del glucosio e i muscoli incorrono in un debito di ossigeno. L'accumulo di  $K^+$  provoca vasodilatazione delle arteriole durante attività fisica, particolarmente durante l'inizio del lavoro.

## CONCETTI CHIAVE

- ❖ I Mammiferi sono dotati di un **sistema circolatorio chiuso** (circolo sanguigno) e di uno **misto** (circolo linfatico).
- ❖ Il circolo sanguigno è costituito da una **sezione sistemica** e da una **respiratoria** (circolo polmonare) disposte in serie. La disposizione in serie prevede che il flusso totale (gittata) sia identico per le due sezioni. Il circolo sistemico presenta resistenza idrodinamica totale circa sei volte maggiore di quella del circolo respiratorio e ha, quindi, pressioni circa sei volte maggiori.
- ❖ **Le cellule cardiache non sono individualmente innervate e sono fra loro collegate da sinapsi elettriche** (*gap junction*), che garantiscono una propagazione (almeno macroscopicamente) continua dell'eccitazione. L'attivazione elettrica del miocardio è ritmica e viene iniziata da cellule dotate di attività automatica, raggruppate in strutture dette "nodi". In condizioni fisiologiche, l'attività automatica del nodo senoatriale ha frequenza maggiore e prevale su quella del nodo atrioventricolare. Il nodo senoatriale funziona quindi da generatore primario del ritmo (*pacemaker*).
- ❖ Il potenziale d'azione cardiaco differisce da quello muscolare scheletrico per la sua maggiore durata (300-400 ms), che gli viene conferita dalla presenza di una lunga fase di *plateau*. Ne risulta una **refrattarietà prolungata**, cruciale nel garantire l'autoestinzione del fronte di eccitazione a ogni ciclo. La durata del potenziale d'azione diminuisce con l'aumentare della frequenza cardiaca.
- ❖ La propagazione del potenziale d'azione è garantita dalla **corrente di sodio** ( $I_{Na}$ ) che fluisce durante la fase di depolarizzazione rapida. La propagazione è caratterizzata da una velocità e da un fattore di sicurezza, entrambi influenzati dall'ampiezza della  $I_{Na}$  e, in misura minore, dalla resistenza delle *gap junction*.
- ❖ **La forza sviluppata dal muscolo è inversamente proporzionale alla velocità di accorciamento** (relazione forza-velocità); quindi, la forza massima viene sviluppata in condizioni isometriche (isovolumiche). La forza isovolumica dipende dal volume di riempimento della camera (relazione di Frank-Starling).
- ❖ Il lavoro cardiaco comprende una componente esterna (**lavoro meccanico**) e una componente interna, rappresentata dal **costo energetico** dei processi di accoppiamento eccitazione-contrazione. Se entrambe queste componenti vengono considerate, l'efficienza termodinamica del cuore si avvicina all'80%.
- ❖ **Le grosse arterie hanno parete elastica**; l'energia elastica accumulata durante la sistole eiettiva sostiene il flusso durante la diastole, diminuendone la pulsilità. In diastole la pressione arteriosa (circa 80 mmHg) è, quindi, largamente superiore a quella vigente nel ventricolo sinistro (0-5 mmHg). **Le piccole arterie hanno parete muscolare**, la cui contrazione modula le resistenze idrodinamiche e regola la distribuzione regionale del flusso.
- ❖ Gli **scambi di acqua e soluti fra sangue e interstizio** dipendono dal bilancio fra pressioni idrostatica e colloidosmotica presenti nel distretto capillare. Gli scambi sono sostenuti da processi di filtrazione e riassorbimento, il cui bilancio è leggermente in favore della filtrazione. L'eccesso di volume filtrato viene riassorbito dai capillari linfatici.
- ❖ **L'endotelio** ha un ruolo preminente nel controllo del tono vascolare, mediato dalla secrezione di monossido d'azoto ed endotelina. Queste sostanze vengono secrete in risposta a numerosi stimoli recettoriali e meccanici e controllano in modo reciproco lo stato di contrazione della muscolatura liscia vascolare.
- ❖ Il **controllo neuromorale** della funzione cardiocircolatoria è organizzato in controllo della pressione arteriosa sistemica, operato prevalentemente per via nervosa dal circuito barocettivo e controllo del volume circolante, operato principalmente dal sistema renina-angiotensina-aldosterone. A questi controlli sistemici si aggiunge il controllo periferico dei flussi distrettuali, operato prevalentemente dall'azione paracrina di metaboliti cellulari sulla muscolatura arteriolare.
- ❖ Il controllo neuromorale è autonomico, ha **natura omeostatica** e funziona con una logica a *feedback* negativo. Il *set-point* di questo controllo è comunque variabile e modulato in relazione all'attività psichica.
- ❖ Il sangue viene distribuito a tutti gli organi e tessuti attraverso **circoli distrettuali con ruoli trofici e/o funzionali**. Il circolo coronarico che alimenta il muscolo cardiaco, il circolo cerebrale e i vasi che perfondono il sistema muscolare scheletrico hanno funzioni prevalentemente trofiche. Carattere per lo più funzionale possiedono invece il circolo polmonare, quello splanchnico (che irroro l'apparato digerente), quello renale e quello cutaneo.
- ❖ Ogni circolo distrettuale possiede **caratteristiche strutturali e funzionali particolari**, ed è regolato in maniera differenziata.