

MODULO I - FISILOGIA CELLULARE

OMEOSTASI (o stato di benessere)

È il mantenimento di condizioni stabili dell'organismo (equilibrio corporeo-stato di benessere).

È data dall'insieme di processi-meccanismi fisiologici che correggono tempestivamente le perturbazioni del sistema, in seguito ad interazioni.

Evoluzione del concetto di omeostasi nel tempo

Inizialmente, il fisiologo **Costanza** analizzava l'omeostasi mettendola in relazione solamente all'ambiente interno, cioè a tutte le condizioni necessarie alla vita che andavano mantenute: quindi rifletteva su come si potevano compensare ed equilibrare le variazioni, soltanto considerando i meccanismi interni al nostro corpo, quindi i meccanismi cellulari.

Successivamente, il fisiologo **Bernard** ha messo in relazione l'organismo, quindi tutto l'ambiente interno (tutto ciò che forma l'organismo), con l'ambiente esterno, tenendo conto di tutte le interazioni che ci sono tra l'ambiente interno ed esterno.

- **Ambiente interno:** ambiente in cui vivono gli elementi che formano l'organismo, plasma e liquidi corporei. Quindi tutte le nostre cellule e ciò che è all'interno di esse, cioè il liquido cellulare che scambia continuamente con ciò che si trova all'esterno delle nostre cellule, quindi il liquido extracellulare.

Il nostro liquido extracellulare scambia con l'ambiente esterno attraverso le cellule di scambio e le cellule di protezione del nostro organismo, come le cellule cutanee.

- **Ambiente esterno:** ambiente in cui vive l'organismo;

Quindi, la distribuzione dei liquidi corporei all'interno ed all'esterno delle nostre cellule e la composizione stessa dei nostri liquidi corporei è fondamentale per il mantenimento dello stato di omeostasi.

La costituzione dell'ambiente esterno e di quello interno (intracellulare ed extracellulare) è diversa in percentuale: la composizione intracellulare prende circa il 55 – 60 % del nostro peso corporeo, mentre all'esterno delle cellule del nostro corpo troviamo all'incirca il 45 – 40 %.

- Ambiente intracellulare: tutto ciò che è all'interno delle nostre cellule (liquido intracellulare, citoplasma ed organuli);
- Ambiente extracellulare: i liquidi corporei, l'acqua (es. quella contenuta nel liquido interstiziale o nel plasma o in tessuti come l'osso o il tessuto adiposo, che ne contengono però una percentuale molto bassa).

Attraverso l'ambiente extracellulare avvengono gli scambi di energia e sostanze con il mondo esterno.

L'ambiente intracellulare effettuerà scambi con l'ambiente extracellulare e quest'ultimo con l'esterno.

Per tali scambi intervengono gli **organi interfaccia**: il sistema gastro-enterico (dalla bocca fino all'intestino), i polmoni per gli scambi gassosi (ossigeno ed anidride carbonica), ed i reni (apparato escretore) con funzione di depurazione del sangue.

I **liquidi** intracellulari sono minoritari rispetto a quelli extracellulari: infatti i liquidi extracellulari costituiscono solo il 20% del peso corporeo e una grossa parte di esso è costituito dal plasma sanguigno; invece la maggior parte del liquido intracellulare è quello contenuto nel citoplasma delle nostre cellule.

Con questi scambi è necessario mantenere l'equilibrio tra tutti compartimenti, per cui il concetto di omeostasi si è andato evolvendo fino ad arrivare al fisiologo **Cannon**: secondo cui le condizioni-parametri da mantenere in equilibrio non sono fisse, ma in un continuo **equilibrio dinamico** che va bilanciato.

«Il problema reale della fisiologia è la conoscenza dei meccanismi di regolazione dell'organismo», quindi i meccanismi di controllo **feedback** (correzioni dopo la variazione di un qualche parametro) e **feedforward** (prevenire una variazione di un qualche parametro evitando quindi che si esca dall'equilibrio)

Nel 1988 è stato introdotto un nuovo concetto: l'**allostasi**: i parametri fisiologici dell'organismo variano in continuazione e tale variazione permette la regolazione del funzionamento richiesto dal sistema. Un concetto dinamico che tiene conto non solo delle variazioni interne (attivando meccanismi di correzione), ma anche delle variazioni che possono venire per adattamento a ciò che vi è nell'ambiente esterno.

Per il mantenimento dell'omeostasi, soprattutto in seguito a cambi repentini (come nell'attività sportiva), intervengono e collaborano il sistema nervoso e quello endocrino.

Tutte le attività richiedono integrazione coordinata dei sistemi biologici e fisiologici.

Il sistema nervoso si occupa delle comunicazioni tra tessuti e sistemi dell'organismo; mentre il sistema endocrino ha un coordinamento fine delle risposte fisiologiche ad un qualsiasi disturbo di uno dei parametri dell'equilibrio.

È necessario mantenere costanti vari parametri, quali: la pressione arteriosa, la glicemia, il pH, la temperatura corporea, la composizione e distribuzione dei liquidi e degli elettroliti e così via.

ESEMPI:

- **Temperatura corporea interna**: deve essere di 37 °C (+ o - 0,5 °C).
Nel caso di **abbassamento della temperatura corporea** bisogna minimizzare la perdita di calore, quindi si avrà una vasocostrizione periferica in tutti i distretti corporei; una diminuzione o assenza della sudorazione; metteremo in atto degli atteggiamenti comportamentali tipici umani (come coprirsi con indumenti caldi). Allo stesso tempo bisogna massimizzare la produzione di calore cioè aumentare il nostro metabolismo basale; interviene anche il meccanismo del brivido (contrazioni muscolari asincrone: non si ha movimento perché le fibrocellule non si contraggono insieme ma soltanto produzione di calore dovuta alle reazioni biochimiche di scorrimento dei filamenti di actina e miosina); metteremo in atto delle reazioni comportamentali: aumenteremo i nostri movimenti così da aumentare le contrazioni muscolari e quindi la produzione di calore.
Se la **temperatura corporea dovesse superare** il parametro fisiologico i nostri termocettori centrali, che si trovano nell'ipotalamo, e i nostri recettori periferici, che sono distribuiti su tutto il corpo, segnalerebbero ai centri di controllo (ipotalamo) questo rialzo della temperatura corporea dal valore del *set point* e il nostro termostato ipotalamico attiverrebbe una serie di meccanismi per attivare la dispersione del calore (induce vasodilatazione; aumento dell'attività delle ghiandole sudoripare). Questo è un feedback negativo che porterà alla riduzione della temperatura corporea.
Via via che la temperatura tende a salire o i recettori percepiscono che la temperatura dell'ambiente esterno sta aumentando (e ciò renderà più difficoltoso disperdere il calore prodotto dal nostro metabolismo verso l'ambiente) bisognerà massimizzare la perdita di calore e avremo una grande vasodilatazione periferica per portare più sangue verso la superficie, cioè verso la cute, per facilitare la dispersione; attiveremo le nostre ghiandole sudoripare per disperdere calore; attueremo delle risposte comportamentali per disperdere calore (indossare indumenti più leggeri).
Allo stesso tempo bisognerà minimizzare la produzione di calore: si abbasserà il metabolismo e dovremo introdurre meno fonti energetiche (meno cibo); utilizzare comportamenti quali la riduzione di attività fisica (specialmente nelle ore più calde della giornata, durante le quali verrà prodotto calore in maniera eccessiva senza riuscire a disperderlo).
Se la temperatura corporea interna supera i 39 e 40 gradi le cellule diventano più eccitabili e ciò è dannoso per le cellule del sistema nervoso (es. convulsioni febbrili dei bambini – di tipo epilettico)
- **PH ematico**: indice dell'acidità o alcalinità del nostro sangue.
La regolazione per questo parametro è molto fine e dipende da tutte le reazioni metaboliche/biochimiche che avvengono. Nel plasma deve essere di 7.4 e bastano delle variazioni minime (es. 7,38 o 7.42) per mettere in modo dei meccanismi che riportano il valore alterato al parametro necessario (7.4);
- **Glicemia**;

- Pressione arteriosa: deve essere tra 120 mm di mercurio la pressione sistolica e 80 mm di mercurio la pressione diastolica e se si esce da questi parametri l'organismo agirà immediatamente per riportare i valori alterati entro i range di valori prestabiliti;

Nel caso di una **diminuzione della pressione arteriosa** dai suoi parametri fisiologici (120/80 mm) i recettori, che in questo caso prendono il nome di barocettori, sono in grado di percepire il valore della pressione all'interno dei vasi sanguigni e segnalano ai centri di controllo cardiovascolari (che si trovano nel bulbo e nel ponte) il valore della pressione e questi centri metteranno in moto dei meccanismi per rialzare la pressione arteriosa.

Attivano quindi il SNA che farà aumentare la frequenza cardiaca, quindi aumenta la gettata cardiaca e questo (insieme alla forza di contrazione del miocardio) è sufficiente a rialzare la pressione sanguigna verso valori fisiologici. Inoltre il SNA è in grado di aumentare il tono vasomotore, quindi indurre una vasocostrizione, che porterà di nuovo ad un aumento della pressione arteriosa e quindi riporterà la pressione ai valori fisiologici.

Abbiamo anche dei meccanismi di controllo per diminuire la pressione arteriosa che è quello che abitualmente succede (emorragia copiosa = nel caso di una forte abbassamento della pressione arteriosa, immediatamente il nostro SN deve intervenire per riportare la pressione al suo valore di norma).

Intervalli desiderati e non desiderati

Se questi parametri rimangono nell'intervallo desiderato il nostro organismo non interverrà, se invece si presentano delle variazioni rispetto ai range fisiologici questi verranno percepiti dai nostri recettori sensoriali che inviano queste informazioni ai centri di integrazione (sistema nervoso ed endocrino), che inviano comandi agli organi effettori per poter apporre delle correzioni.

Se la compensazione ha successo ritorniamo nello stato di benessere, se così non fosse si va verso lo stato di malattia. E se persiste l'insuccesso della compensazione si può arrivare alla morte.

Il valore dei parametri fisiologici si definisce in maniera empirica: "**un parametro viene definito fisiologico quando il 95% della popolazione mondiale ha quel parametro**".

Es. il 95% della popolazione mondiale ha una temperatura corporea di 37°C (+ o -).

Ciò non toglie che il 5% della popolazione restante avrà dei valori che fisiologicamente si discosteranno dai parametri, senza incorrere nello stato di malattia.

Come manteniamo i nostri parametri (set point)?

- In maniera preventiva: prima che avvenga una variazione (feedforward);
- In maniera in correttiva: dopo che si è verificata una variazione (feedback)

Il feedback può avere due specifiche:

- **Feedback negativo**: la risposta antagonizza lo stimolo iniziale. Interviene opponendosi al senso di variazione della variabile che stiamo controllando.
- **Feedback positivo**: la risposta aumenta lo stimolo iniziale e sposta il punto di riferimento (set point) della variabile (parametro).

Potremmo generalizzare dicendo che un feedback positivo per il nostro organismo è dannoso, infatti la maggior parte dei nostri meccanismi di controllo sono a feedback negativo, a parte pochi casi, tra cui la coagulazione del sangue, per la quale è importante (se c'è una ferita) che essa venga aumentata per evitare l'eccessiva perdita sia del plasma che delle emazie.

Adattamenti

Molte variazioni dei nostri parametri avvengono durante attività fisiche intense, per svolgere le quali è necessario che il nostro organismo vada incontro ad adattamenti: ogni volta che iniziamo un'attività fisica i nostri parametri fisiologici escono dai parametri considerati fisiologici ed abbiamo una **debolezza**.

Quando facciamo un esercizio fisico, il nostro organismo si adatta e si attiva un processo per il quale ogni volta che ripeteremo quella stessa attività fisica l'organismo non si debiliterà più perché saprà come affrontare un maggior dispendio energetico, quindi possiamo aumentare l'intensità dell'esercizio e con un

allenamento costante il nostro organismo, tramite piccoli adattamenti e debilitazioni, è in grado di ripristinare l'omeostasi e saremo in grado di affrontare delle situazioni più "stressanti" per il nostro organismo senza perdere l'omeostasi, mantenendo lo stato di equilibrio, grazie a piccoli recuperi.

ADATTAMENTO: piccoli aumenti di affaticamento e debolezza in seguito ad esercizio fisico sono seguiti da ipercompensazione durante il recupero.

Ogni volta che facciamo un'attività fisica intensa tutti i nostri apparati vengono coinvolti, il circolatorio, il muscolare, il cutaneo, il respiratorio e così via, ma alcuni di questi sono maggiormente coinvolti o nell'esercizio (l'apparato muscolo/scheletrico) o nel mantenimento dell'omeostasi (nel mantenere il nostro stato di benessere anche se i nostri parametri stanno uscendo dai valori fisiologici).

Ogni volta che facciamo un esercizio fisico intenso aumenta la temperatura corporea interna, quindi dobbiamo aumentare la dispersione del calore e il sistema tegumentario partecipa all'omeostasi attraverso la dispersione di calore. Il sistema respiratorio parteciperà aumentando la ventilazione polmonare e quindi gli scambi gassosi tra ossigeno ed anidride carbonica. Il sistema circolatorio parteciperà aumentando sia l'attività del cuore ma agendo anche a livello vascolare per poter portare sangue ossigenato a tutti i nostri tessuti.

Ogni volta che facciamo qualcosa tutto il nostro organismo si prepara per affrontare al meglio quello che succederà, anche in maniera preventiva (i meccanismi a feedforward intervengono ancora prima che un parametro fisiologico venga modificato).

Ciò si verifica perché tutti gli eventi stressanti (e tra questi rientra anche l'attività fisica intensa) attivano il SN, il sistema neuroendocrino e l'ipotalamo per poter mettere in moto tutti i meccanismi di controllo.

A seguito di un esercizio fisico intenso si possono produrre anche le molecole ossidanti, che sono dannose per il nostro organismo, e il nostro sistema di controllo cerca anche di combattere la produzione eccessiva di radicali liberi, grazie appunto ad una regolazione endocrina: l'ipotalamo produce degli ormoni, detti fattori rilascianti (*releasing hormones*, RH) che agiscono sull'ipofisi (ghiandola endocrina principale) e stimolano la produzione di ormoni particolari ipofisari (le tropine) che, a loro volta, agiscono sulle ghiandole bersaglio regolando la produzione dei rispettivi ormoni che agiscono sugli organi bersaglio variandone l'attività cellulare, in base alle nostre esigenze.

A livello del SNA, in condizioni stressanti, viene prodotto nell'ipotalamo un'unica molecola precursore di tanti fattori rilascianti e di tante sostanze, tra cui avranno una grande importanza:

- I peptidi oppioidi (endorfine); molecole che ci aiutano agli adattamenti comportamentali (paura, aggressività, aumentano la vigilanza, diminuiscono il dolore) consentendoci di affrontare al meglio una prova fisica molto intensa.
- L'ACTH (ormone adrenocorticotropo: che agisce sulla ghiandola surrenalica producendo cortisolo che appunto aiuta il metabolismo per affrontare una situazione in cui si richiedono maggiori fonti energetiche e quindi maggiore produzione di ATP).

A seguito di un esercizio fisico intenso, che ha causato l'aumento della temperatura corporea, si ha sudorazione proficua (e perdita di acqua) per facilitare la dispersione di calore. La perdita di acqua dai liquidi extracellulari (tutti i nostri compartimenti devono mantenersi in equilibrio osmotico e quindi l'acqua verrà presa dal plasma) renderà il plasma molto più concentrato, denso, e quindi dannoso per il nostro apparato cardiovascolare. Allora questa pericolosa densità attiva gli osmocettori che inducono la produzione dell'ormone antidiuretico (ADH) da parte dell'ipotalamo, che agisce sui tubuli renali provocando il riassorbimento di acqua, evitando che troppa acqua venga dispersa nelle urine, con conseguente aumento del volume ematico, ristabilimento dell'equilibrio osmotico e produzione di urina scarsa e concentrata.

Nell'attività fisica molto intensa la quantità di urina si può addirittura ridurre a 0 per intervento dell'ADH.

FISIOLOGIA CELLULARE

La cellula è la più piccola unità funzionale.

Ogni tipo di cellula è specializzata per svolgere compiti specifici e presenta una forma adeguata al tipo di funzione da svolgere, ma tutte le cellule hanno alcune caratteristiche in comune.

Le cellule eccitabili (neurone e cellula muscolare) hanno la capacità di reagire ad uno stimolo adeguato con una variazione delle proprietà di membrana.

La **membrana plasmatica**, che separa l'ambiente intracellulare (LIC) da quello extracellulare (LEC), è formata da un **bistrato lipidico** (isolante, idrofobico), in cui sono immerse glicoproteine e proteine-canale (idrofiliche, permettono il passaggio di cariche elettriche ed acqua da una parte all'altra della membrana, infatti attraversano tutta la membrana).

LIC e LEC sono qualitativamente simili, contengono le stesse sostanze, gli stessi ioni, le stesse proteine ed acqua, ma la distribuzione da una parte all'altra della membrana è **quantitativamente differente**.

La membrana cellulare è **semipermeabile** (strato isolante e strato che si fa attraversare da cariche elettriche) e i passaggi di sostanze avvengono secondo le leggi chimico-fisiche: diffusione, trasporto facilitato, trasporto attivo.

Trasporti transmembrana

Le **proteine-recettore** sono in grado di riconoscere una molecola, il ligando, che si lega a queste proteine andando a formare il complesso **ligando-ricettore**, dando così inizio ad una risposta cellulare. Questo complesso può aprire le **proteine-canale** e consentire il passaggio o dall'esterno all'interno o al contrario.

Se le sostanze che devono attraversare il canale sono di peso molecolare maggiore, hanno bisogno di trasportatori di membrana per poter attraversare la membrana, e questi sono le **proteine-carrier** che facilitano il trasporto di sostanze a grosso peso molecolare.

Sia la diffusione passiva che la diffusione facilitata avvengono **secondo gradiente**, quindi il passaggio da una parte all'altra della membrana avviene dalla parte a concentrazione maggiore a quella minore.

Nella **diffusione passiva** il rapporto tra gradiente di concentrazione e velocità di diffusione (passaggio da una parte all'altra della membrana) ha una **relazione lineare**.

Nella **diffusione facilitata**, dato che queste sostanze hanno bisogno dell'aiuto di una proteina trasportatrice (un carrier) la relazione tra gradiente di concentrazione e velocità di diffusione non è più lineare, ma sarà lineare solo fino a quando non si raggiunge la **saturazione del trasportatore**, cioè la diffusione dipende dalla disponibilità del trasportatore, quando è saturato il trasporto non avverrà più e quindi neanche il passaggio.

Il **trasporto attivo** avviene anche contro gradiente di concentrazione ma ha bisogno di energia e la maggiore proteina fonte di energia è la **pompa sodio/potassio** che consuma ATP (molecola energetica per eccellenza) per permettere il passaggio del sodio dall'interno verso l'esterno e del potassio dall'esterno verso l'interno (quindi contro gradiente di concentrazione). **Con il consumo di ATP scambia 3 ioni sodio per 2 ioni potassio.**

Trasporto attivo con sinporto sodio/glucosio: sfrutta la bassa concentrazione di sodio, creata dalla pompa Na⁺/K⁺. Il carrier trasporta il sodio all'interno della cellula **legando contemporaneamente una molecola di glucosio** (che è a più grande peso molecolare), che entra all'interno della cellula contro gradiente senza consumo diretto di energia.

Il trasportatore lega il sodio e lo stesso legame del sodio al trasportatore fa cambiare la conformazione tale che il glucosio, sempre presente all'esterno può legarsi al trasportatore stesso. Il trasportatore chiude la porta verso l'esterno e la apre verso l'interno dove avviene il trasporto contemporaneo di sodio e glucosio, **contro gradiente ma senza consumo diretto di energia**, perché era stata consumata già precedentemente, quando era stata creata una bassa concentrazione di sodio all'interno della cellula.

Trasporto di macromolecole: hanno un elevato peso molecolare. Questo trasporto può avvenire nei due versi, sia dall'interno della cellula verso l'esterno (esocitosi) che al contrario (endocitosi).

- **Esocitosi:** le molecole a grosso peso molecolare vengono impacchettate dalla cellula in delle vescicole secretorie e quando il loro contenuto deve essere rilasciato all'interno della cellula la membrana della vescicola si fonde con la membrana della cellula e il contenuto viene rilasciato all'esterno. Il punto cruciale è l'aumento della concentrazione interna.
- **Endocitosi:** le grosse molecole che devono entrare nella cellula (es. nutrienti o ormoni con recettore all'interno della cellula) si avvicinano alla membrana cellulare, la quale si rigonfia e le ingloba chiudendosi nuovamente in vescicole e queste sostanze rimangono all'interno del citoplasma.

La membrana cellulare è una membrana semipermeabile: si fa facilmente attraversare da alcune sostanze e ioni, ma non da altre sostanze. Questa semi-permeabilità crea una **differente distribuzione di ioni e cariche elettriche all'interno ed all'esterno della cellula**.

- All'interno della cellula si accumulano: ioni potassio; una bassissima concentrazione di ioni cloro; una grande concentrazione di cariche elettriche negative (anioni proteici che sono molto grandi e non possono attraversare la membrana cellulare),
- All'esterno si accumulano: ioni sodio e ioni cloro.

Questa differente distribuzione di ioni e di cariche, in particolare per lo ione sodio e lo ione potassio, è mantenuta da una proteina, la pompa sodio/potassio, che grazie al consumo di ATP mantiene più alta la concentrazione dello ione sodio all'esterno della cellula rispetto all'interno, e più alta la concentrazione dello ione potassio all'interno rispetto all'esterno. Ciò costituisce la base per creare una **differenza di potenziale elettrico tra interno ed esterno della cellula** (interno negativo dell'ordine di - 80 / - 70 millivolt che costituisce la base della vita della cellula e quindi dell'essere umano, perché ciò rende le nostre cellule capaci di rispondere a degli stimoli di qualsiasi tipo).

Quindi vi è una differenza di cariche interno/esterno, una differenza di concentrazione ionica sodio/potassio, mantenuta dalla pompa, e una differenza di potenziale elettrico.

Quindi la membrana, in particolare quella delle cellule eccitabili, è rappresentabile come un **condensatore**, una struttura che non si fa attraversare da cariche elettriche (il bistrato lipidico) perché in condizioni di riposo i canali ionici che si fanno attraversare da acqua e ioni sono chiusi.

Quindi essendo la membrana come un condensatore, accumula cariche elettriche di segno opposto ai due lati: da un lato della membrana si accumuleranno cariche di segno negative (molecole proteiche con cariche negative esterne: anioni) e dall'altro lato ci saranno cariche positive e per questo si creerà la **differenza di potenziale elettrico** (potenziale di riposo che è di -70 millivolt e nelle cellule più grandi come quelle muscolari può arrivare a -80millivolt).

Distribuzione dei principali ioni diffusibili

La differente concentrazione all'interno e all'esterno viene calcolata in mM (millemolari):

- Potassio: alta concentrazione intracellulare (140) e bassa extracellulare (5);
- Sodio: bassa intracellulare (5) ed alta extracellulare (140);
- Cloro: bassa intracellulare (4.2) ed alta extracellulare (110);
- Anioni: non possono passare la membrana.

Potenziale di equilibrio: momento in cui cessa il flusso di ioni attraverso la membrana. Avendo raggiunto un equilibrio del gradiente di concentrazione, la forza elettrica e di diffusione si presentano uguali ed opposte.

Il passaggio degli ioni dà alle nostre cellule la capacità di rispondere a degli stimoli adeguati, e ciò avviene tramite dei **canali ionici**, che presentano differenti meccanismi di apertura per mettere in comunicazione l'ambiente extracellulare con l'ambiente intracellulare.

- Canali voltaggio-dipendenti: dei canali ionici che si aprono per variazioni del livello di voltaggio;
- Canali a controllo di ligando: si aprono quando una sostanza chimica si lega al recettore di membrana e quindi provoca l'apertura del canale ed il conseguente passaggio dello ione;

- **Canali a controllo meccanico:** possono essere aperti per trazioni sulla membrana (meccanismo di apertura dei canali dei recettori muscolari, che ci fanno capire la lunghezza iniziale del nostro muscolo e la sua tensione). Questi canali aprendosi permetteranno il passaggio degli ioni, cambieranno lo stato della membrana e risponderanno allo stimolo che abbiamo subito.

Nel caso dei canali che dipendono dal legame con una sostanza chimica queste sostanze possono essere o prodotte dall'interno, dalle nostre cellule, o introdotte dall'esterno.

Tra le **proteine recettori di membrana** distinguiamo:

- **Recettori ionotropi:** il legame del ligando con il recettore fa aprire il legame ionico immediatamente e noi avremo a secondo del legame ionico che si è aperto il passaggio di sodio, potassio, calcio o quel che sia perché il canale ionico è specifico per quel determinato ione (un canale che fa passare il sodio non potrà far passare il potassio e viceversa);
- **Recettori metabotropici:** molto complessi. Possono essere a risposta rapida (ma non quanto il recettore ionotropo) che comportano l'apertura del canale ionico attraverso la formazione di un secondo messaggero, che può essere per esempio una proteina G. Il legame attiva direttamente la proteina G che apre il canale. Ci possono essere dei recettori metabotropici a risposta lenta, con una cascata di secondi messaggeri, tramite i quali l'attivazione di una proteina G attiverà un'altra proteina-facilitatore o inibitore su un altro messaggero che porterà all'apertura o alla chiusura del canale ionico.

La struttura della nostra membrana è complessa ed in grado di rispondere agli stimoli che arrivano ad essa. Come vengono decodificati?

ECCITABILITÀ CELLULARE

L'eccitabilità cellulare è la capacità delle nostre cellule di rispondere a stimoli adeguati.

La caratteristica principale delle cellule (in particolare quelle nervose e muscolari) è di generare un **potenziale di riposo** (o di equilibrio) con una negatività all'interno di circa -70 millivolt.

Ciò accade grazie ad alcune caratteristiche della membrana:

- Impermeabilità a tutti gli ioni;
- Presenta dei canali passivi per il K^+ . Quando si aprono permettono il passaggio per diffusione (senza consumo di energia) per lo ione specifico, in questo caso specifico per lo ione potassio dall'interno, dove è più concentrato, verso l'esterno.;
- Presenta ioni K^+ , che quindi escono per gradiente chimico;
- Non possono uscire da essa soluti con carica negativa (gli anioni proteici sono a grosso peso molecolare);
- Creazione di una differenza di potenziale;
- Gli ioni possono rientrare nella cellula: K^+ è richiamato all'interno della cellula (gradiente elettrico). Gli ioni, dopo essere usciti per diffusione passiva possono rientrare perché l'interno è negativo rispetto all'esterno ed il potassio è uno ione positivo;
- Flussi di K^+ in entrata e in uscita si equivalgono quando le forze opposte chimiche ed elettriche sono uguali.

Nella membrana esistono anche dei **canali passivi specifici per lo ione sodio (Na^+)**, che è più concentrato all'esterno, rispetto all'interno, quindi all'apertura del suo canale specifico, il sodio tende ad entrare dall'esterno verso l'interno sia per gradiente chimico sia per gradiente elettrico.

Quando parliamo di trasporti attraverso il canale ionico, sappiamo che i flussi avvengono secondo gradiente e non hanno consumo di energia.

Il potenziale di riposo dipende da un bilanciamento tra flussi di K^+ e Na^+ tenendo conto dei gradienti elettrico e chimico.

Proprietà passive di membrana

La membrana cellulare è paragonabile ad un condensatore le cui lamine sono costituite da un bistrato lipidico che non si fa attraversare da cariche elettriche, ma essa contiene anche delle proteine canale che invece si fanno attraversare dalle cariche elettriche: quindi la nostra membrana è paragonabile ad un circuito elettrico che è costituito da una capacità e da una resistenza (costituita dai canali ionici, che aprendosi permettono il passaggio delle cariche elettriche).

La membrana quando viene stimolata, cioè quando alla cellula viene applicato uno stimolo elettrico, risponde ad esso con delle **variazioni del voltaggio della membrana**.

Le variazioni del potenziale della membrana possono avvenire in due sensi:

- Iperpolarizzante (più negativo del V_m): se forniamo alla cellula delle cariche elettriche negative il potenziale di riposo della membrana subirà variazioni in senso negativo.
- Depolarizzante (meno negativo del V_m): se forniamo alla cellula delle cariche elettriche positive il potenziale di riposo della membrana subirà variazioni in senso positivo.

Le variazioni del voltaggio che registriamo sono direttamente proporzionali all'intensità di corrente somministrata e alla durata (I legge di Ohm).

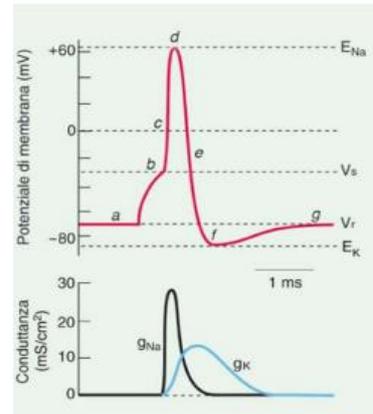
Queste caratteristiche di membrana cambiano completamente quando forniamo un'intensità di corrente molto più ampia, fino a depolarizzare la membrana, al punto di **potenziale di soglia** (intorno a -55 mV, quindi 15 mV più depolarizzato rispetto al potenziale di riposo) in cui la membrana cellulare non si comporta più come un circuito elettrico, a resistenza e capacità, ma subentra la parte biologica della membrana, quindi si aprono tutti i canali voltaggio dipendenti e si genera una risposta "**tutto o nulla**" (o si genera tutto o non si genera nulla) che costituisce il **potenziale d'azione** della membrana, cioè una informazione, la risposta attiva ad uno stimolo fornito alla cellula. Questa risposta è molto rapida e presenta la caratteristica di passare lo 0, cioè depolarizzarsi fino a far diventare l'interno della membrana positivo, fino a raggiungere i $+55$ mV (potenziale di equilibrio dello ione sodio).

Se non raggiungiamo il potenziale di soglia, possiamo avere dei potenziali depolarizzanti o iperpolarizzanti che definiamo **potenziali elettrotonici**, che sono dei potenziali più lenti e graduati, direttamente proporzionali all'intensità di corrente e alla durata dello stimolo che abbiamo fornito.

Il potenziale d'azione dipende da due correnti principali: la corrente del sodio e la corrente del potassio.

A: potenziale di riposo (-70 mV). Se forniamo uno stimolo chimico si apriranno dei canali ligando-dipendenti per il sodio che, essendo uno ione positivo, comincia ad entrare nella membrana depolarizzandone l'interno.

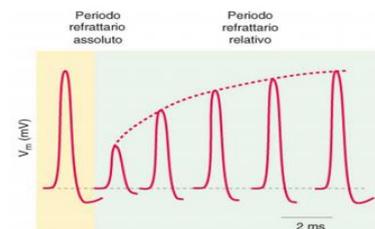
- **B:** viene raggiunto il potenziale di soglia e si aprono i canali voltaggio dipendenti, sempre per lo ione sodio che entra nella cellula;
- **C:** inversione di polarità: la depolarizzazione passa per il punto 0;
- **D:** il sodio raggiunge il punto di equilibrio per lo ione sodio. Se uno ione sodio entra uno ione sodio esce. Questo è il massimo voltaggio che possiamo ottenere, se invece forziamo la membrana ad andare oltre il potenziale di equilibrio dello ione sodio, esso uscirà dalla membrana;
- **D-E-**: nella fase discendente si chiudono i canali per il sodio, che non può più attraversare la membrana e segue la ripolarizzazione della membrana per l'uscita degli ioni K⁺;
- **F:** equilibrio elettrochimico per il potassio. Si chiudono anche i canali per il potassio;
- **G:** ritorno al potenziale di riposo (-70 mV). La **pompa sodio/potassio**, che per tutto il tempo dello sviluppo delle fasi del potenziale d'azione non ha fatto altro che cercare di portare fuori gli ioni sodio e riportare dentro gli ioni potassio, potrà riprendere il controllo, opponendosi a questo ingresso a valanga del sodio e all'uscita a valanga del potassio e riportare la membrana al suo livello di potenziale di riposo (-70 mV), con le giuste concentrazioni (sodio fuori e potassio dentro) che prima si erano invertite, pronti per rispondere ad un altro potenziale d'azione.



Già nella fase di ascesa della corrente del sodio (nera) e quindi del potenziale di azione (B-C-D) sta crescendo un'altra conduttanza (azzurra), quella al **potassio**: si stanno aprendo dei canali voltaggio-dipendenti per il potassio, ma essendo uno ione più concentrato all'interno della membrana tenderà ad uscire. Via via che gli ioni potassio (positivi) escono la membrana si ripolarizza (D-E), diventando sempre più negativa, fino a quando si raggiunge il potenziale di equilibrio per lo ione potassio (F) e finirà la conduttanza al potassio.

Quindi durante lo sviluppo del potenziale d'azione abbiamo in una prima fase, di riposo, la totale chiusura del canale e delle porte per il sodio e quando la membrana comincia a depolarizzarsi si apre il canale e anche la porta di inattivazione del sodio. Passati 1 o 2 millisecondi (tempo di ascesa del potenziale di azione) la porta si inattiva nuovamente e il sodio non può più rientrare, la pompa sodio/potassio lo riporta fuori e siamo pronti per un altro potenziale d'azione.

Durante lo sviluppo di un potenziale d'azione ci si trova di fronte ad un **periodo refrattario assoluto** in cui non si può generare un altro potenziale d'azione, quindi la cellula già stimolata non è in grado di rispondere ad altri stimoli. A questo periodo segue il **periodo refrattario relativo**, durante la fase di ripolarizzazione, in cui la cellula potrà generare un altro potenziale d'azione qualora lo stimolo fosse molto ampio.



Quindi, il livello del potenziale di riposo è essenziale per una buona funzionalità della nostra cellula, cioè la capacità della nostra cellula di rispondere a degli stimoli.

Il potenziale di riposo della membrana risente più di ogni altro della distribuzione ionica esterno/interno dello ione potassio. Manteniamo i -70 mV se la concentrazione esterna di potassio non supera i 5 millimolare e allora potremmo avere uno stimolo sottosoglia e quindi la generazione solo di un potenziale elettrotonico che si va ad esaurire, o uno stimolo soglia, che raggiunge i -55 mV e stimola la generazione del potenziale d'azione "tutto o nulla".

La membrana però può risentire della **concentrazione esterna alla cellula del potassio** in due casi:

- Se la concentrazione esterna è aumentata (ipercaliemia): non avremo più un potenziale di riposo a -70 mV ma a -60 mV e ciò implica un potenziale di riposo molto vicino ai -55 mV del potenziale soglia = ciò produrrà una **maggiore eccitabilità**, e perciò basta uno stimolo che normalmente sarebbe sotto sottosoglia a far raggiungere la soglia ed avere un potenziale d'azione;
- Se la concentrazione esterna è diminuita (ipocaliemia): uno stimolo che prima faceva raggiungere la soglia e quindi generare un potenziale d'azione, adesso rimane sottosoglia perché non si parte da -70 mV ma da -80 e -90 mV e quindi per raggiungere la soglia avremmo bisogno di uno stimolo di gran lunga maggiore.

Varietà dei potenziali d'azione

I potenziali d'azione non sono tutti uguali. Quelli visti fino ad ora sono i potenziali d'azione delle cellule nervose, ma i potenziali d'azione possono variare ad esempio durante il sonno o nelle cellule pace maker che ci danno il ritmo sonno/veglia, ma soprattutto **saranno diversi dal potenziale d'azione di una cellula del muscolo cardiaco**, perché in queste cellule compare il **plateau**, cioè durante la fase di ripolarizzazione (uscita dello ione potassio) si aprono dei canali voltaggio-dipendenti per il calcio e la membrana della cellula muscolare cardiaca rimane depolarizzata. **Ciò è fondamentale per il funzionamento del cuore.**

Quindi la morfologia del potenziale d'azione determina la funzione cellulare e poi la funzione dell'organo.

Il potenziale d'azione nelle cellule nervose si genera abitualmente al livello del **monticolo assonico**.

Le cellule nervose sono quelle più eccitabili del nostro organismo, sono costituite da:

- **Un corpo cellulare o soma o pirenoforo** con all'interno il nucleo;
- **Dendriti**: una serie di piccoli prolungamenti molto arborizzati, le zone in cui la cellula riceve le informazioni;
- **Assone**: un lungo prolungamento che serve a generare il potenziale d'azione e trasmetterlo alle altre cellule.

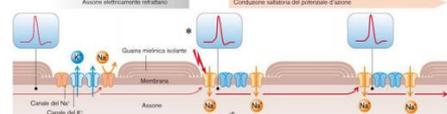
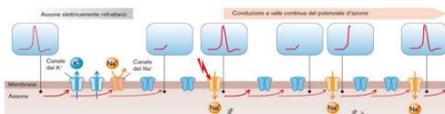
Il potenziale d'azione è un'informazione che deve essere trasmessa ad altre cellule, elaborata per poter comprendere gli stimoli a cui siamo sottoposti e per rispondere ad essi.

L'assone a secondo delle cellule può essere ricoperto dalla **guaina mielinica** che costituita da cellule della glia che si avvolgono attorno all'assone, circa un centinaio di volte, ispessendo lo strato lipidico (idrofobico/isolante) per cui **l'assone è elettricamente «isolato»**.

La guaina si interrompe solo a livello dei **nodi di Ranvier** e quindi il potenziale d'azione verrà condotto solo dove non c'è guaina mielinica. A volte la guaina mielinica può **degenerare** in alcuni punti dell'assone (es: sclerosi multipla) danneggiando la propagazione dei segnali elettrici e quindi delle informazioni.

Il potenziale d'azione una volta generato deve viaggiare lungo l'assone per comunicare l'informazione ad altre cellule. La conduzione dell'impulso lungo un assone può essere di due tipi:

- **Punto a punto**: è una conduzione molto lenta fino al raggiungimento del terminale assonico. Si verifica negli assoni non mielinizzati (es. quelli delle fibre C che trasportano una delle sensazioni dolorifiche);
- **Saltatoria**: nei neuroni ricoperti dalla guaina mielinica, a partire dal punto di innesco del potenziale d'azione, la progressione del segnale avverrà solo attraverso i nodi di Ranvier, saltando dall'uno all'altro. La conduzione sarà quindi più veloce, fino a raggiungere i 120 m/s. Sono gli assoni dei motoneuroni.



Diminuzione del voltaggio di un potenziale elettrotonico lungo l'assone

Se invece di generarsi al monticolo assonico, il potenziale d'azione si genera semplicemente con un potenziale elettrotonico, questo durante la conduzione (quindi durante il passaggio delle cariche elettriche attraverso i canali) **perde in voltaggio** (es. tubo da giardino che porta acqua: se lo buchiamo via via che l'acqua scorre nel tubo ne perderemo e alla fine del tubo l'acqua sarà molto meno).

La depolarizzazione decade in modo esponenziale secondo la **costante di spazio** (resistenza offerta al passaggio delle cariche elettriche lungo l'assone), a differenza del potenziale d'azione che mantiene la sua ampiezza e durata lungo tutto l'assone (potenziale tutto o nulla). Quindi la velocità di conduzione di un impulso dipende non solo dalla presenza della guaina mielinica ma anche dal diametro dell'assone stesso (più è grande l'assone e più velocemente verrà trasmesso il potenziale d'azione).

TRASMISSIONE SINAPTICA

La trasmissione sinaptica è la trasmissione di messaggi fra cellule eccitabili: le sinapsi.

Le **sinapsi sono un punto di contatto funzionale e non fisico** (non c'è un accostamento reale tra le due membrane), **tra cellule dove avviene la trasmissione del segnale** (informazione) **da un elemento all'altro**.

Si distinguono essenzialmente in:

- **Sinapsi elettriche** (giunzioni strette / gap junctions): sono costituite dall'accostamento fra due membrane, quella pre-sinaptica e quella post-sinaptica (sino ad una distanza di 3-4 nm), separate da uno spazio sinaptico molto piccolo. Ai lati delle due membrane ci sono dei **punti di bassa resistenza (canali ionici)** che si trovano esattamente l'uno di fronte all'altro, per cui se si apre il canale di una cellula pre-sinaptica si aprirà anche il canale corrispondente della cellula post-sinaptica e si avrà così il passaggio di cariche elettriche. Questi canali solitamente sono costituiti da sei subunità e quando un canale si apre fa immediatamente ruotare anche le subunità del canale di fronte e perciò può avvenire il passaggio diretto di ioni da una cellula all'altra attraverso i connessioni.

Sono presenti, per esempio, nei nuclei ipotalamici neuroendocrini (SNC) e in cellule non nervose (miociti).

In una sinapsi elettrica la **trasmissione del segnale** (se viene generato un potenziale d'azione nella cellula pre-sinaptica, nella cellula post-sinaptica avverrà la depolarizzazione):

- Avviene senza alcun ritardo sinaptico = rapidità del passaggio dell'informazione, a costi di una scarsa elaborazione del segnale che passa da un neurone pre-sinaptico a quello post-sinaptico;
- Avviene in ambedue le direzioni e dipende dal gradiente di concentrazione degli ioni;
- Induce nell'elemento post-sinaptico modificazioni dello stesso segno dell'elemento pre-sinaptico (se avviene una depolarizzazione o una iperpolarizzazione nella cellula pre-sinaptica avverrà anche nella post).

- **Sinapsi chimiche**: il passaggio dell'informazione viene determinato dal rilascio di una molecola chimica, un neurotrasmettitore. Perciò nella sinapsi chimica si distinguono:

1. Un elemento presinaptico: mitocondri, elementi tubulari e vescicole contenenti il **neurotrasmettitore**;
2. Uno spazio sinaptico (20-40 nm di spessore): dove può essere rilasciato il neurotrasmettitore a seguito della fusione tra la vescicola e la membrana pre-sinaptica;
3. Un elemento postsinaptico: la cui membrana presenta recettori specifici cui si lega il neurotrasmettitore. Sarà poi il legame tra il neurotrasmettitore ed il suo **recettore specifico** a determinare l'azione cellulare. Ogni cellula è capace di rilasciare un solo tipo di neurotrasmettitore ed ogni neurotrasmettitore può avere sulla membrana post-sinaptica diversi sottotipi specifici di recettori che lo riconoscono.

In una sinapsi chimica la **trasmissione del segnale**:

- Si verifica con un ritardo della durata di circa 0.5 ms. Tutti gli eventi che si verificano a questo livello per la trasmissione del segnale richiedono tempo.
- È unidirezionale: la trasmissione del segnale avviene solo dall'elemento pre-sinaptico all'elemento post-sinaptico (salvo alcune eccezioni);
- Può indurre nell'elemento post-sinaptico eventi sia eccitatori [EPSP (excitatory post-synaptic potential) potenziali depolarizzanti] che inibitori [IPSP (inhibitory post-synaptic potential) iperpolarizzazioni].

In una sinapsi chimica la **trasmissione del segnale** è divisibile in diverse **fasi**:

- A. Situazione di riposo: il terminale assonico della cellula pre-sinaptica ha le vescicole piene del neurotrasmettitore, mentre sulla cellula post-sinaptica tutti i canali ionici sono chiusi;
- B. Potenziale d'azione: quando arriva il potenziale d'azione al terminale assonico della cellula pre-sinaptica, la depolarizzazione induce un ingresso (o comunque un aumento) della concentrazione dello ione calcio all'interno del terminale assonico. L'ingresso dello ione calcio è fondamentale per scatenare un traffico nel terminale assonico per cui si attivano diverse proteine (es. sinapsine: che legano le vescicole al citoscheletro della membrana) e induce una serie di reazioni chimiche che portano le vescicole a staccarsi dal citoscheletro e raggiungere la membrana pre-sinaptica. A questo punto la membrana della vescicola e quella pre-sinaptica si fondono;

- C. Rilascio del neurotrasmettitore: Il contenuto (il neurotrasmettitore), delle due membrane fuse, viene rilasciato nello spazio sinaptico e si lega al suo recettore. Sono tante le molecole di neurotrasmettitori che vengono secrete contemporaneamente in modo da creare tanti legami con recettori specifici e scatenare così l'apertura di canali ionici;
- D. Potenziale eccitatorio o inibitorio: se sono canali depolarizzanti (quindi per il sodio) avremo nella cellula post-sinaptica la formazione di un potenziale eccitatorio EPSP; altrimenti avremo un potenziale inibitorio IPSP se abbiamo aperto canali per il potassio che esce (quindi la membrana si iper-polarizza essendo il potassio uno ione positivo) o per il cloro che entra (che invece è uno ione negativo più concentrato fuori che all'interno della cellula e la membrana si iper-polarizza).
La propagazione di un EPSP raggiunge comunque il monticolo assonico ma se non raggiunge la soglia viene trasmesso come potenziale elettrotonico e andrà a smorzarsi, al contrario se raggiunge la soglia permetterà al potenziale di tramettersi come "tutto o nulla" fino al terminale assonico.
- E. Le sorti del neurotrasmettitore: passato il segnale, i canali ionici si chiudono e il neurotrasmettitore viene staccato dal suo sito di legame e viene allontanato dallo spazio sinaptico per poi essere o riciclato e rimpacchettato dal terminale pre-sinaptico o eliminato attraverso il liquido interstiziale.

Le sinapsi possono avvenire tra cellule nervose, tra cellule nervose e cellule muscolari o tra cellule nervose e cellule ghiandolari. Possono essere di tipo:

- Asso-dendritico: tra l'assone di una cellula pre-sinaptica e i dendriti di una cellula post-sinaptica;
- Asso-somatico: tra l'assone di una cellula pre-sinaptica e il soma di una cellula post-sinaptica;
- Asso-assonico: tra l'assone di una cellula pre-sinaptica e l'assone di una cellula post-sinaptica (più rara).

Quindi, **riassumendo**, in una sinapsi elettrica la depolarizzazione presente in una cellula pre-sinaptica si trasferisce immediatamente alla cellula post-sinaptica; mentre in una sinapsi chimica elettrica la depolarizzazione in una cellula pre-sinaptica induce il rilascio del neurotrasmettitore, il cui legame con il recettore specifico aprirà dei canali specifici. Con la sinapsi chimica possiamo modulare la quantità di informazioni che vogliamo far passare, a differenza della sinapsi elettrica dove non c'è tempo per modulare. Il nostro SN è organizzato per facilitare le inibizioni e modulare l'eccitazione perché le nostre cellule nervose sono molto eccitabili, infatti le sinapsi inibitorie, in genere, sono sul soma (vicine al monticolo assonico), e le sinapsi eccitatorie spesso sono a sui dendriti così hanno un percorso più lungo fino al monticolo assonico.

Ogni assone, dendrite o soma, può ricevere differenti migliaia di contatti sinaptici e quindi una cellula, nello stesso istante, deve compiere moltissime elaborazioni, ricevendo contatti sinaptici che producono sia potenziali eccitatori che inibitori. Quindi la sinapsi integra le informazioni che arrivano alla cellula nello stesso momento o da punti differenti. Le integrazioni possono venire da cellule differenti (sommazione spaziale):

- Solo EPSP: il neurone riceve 3 contatti sinaptici da cellule che portano lo stesso segnale eccitatorio. Se questi segnali arrivassero in tempi differenti, si genererebbero 3 potenziali post-sinaptici eccitatori che si esauriscono (potenziale-riposo-potenziale-riposo-potenziale-riposo). Ma se queste 3 cellule rilasciassero il loro neurotrasmettitore eccitatorio nello stesso istante, il potenziale post-sinaptico eccitatorio delle 3 cellule si sommerebbe e quindi così verrà raggiunta la soglia per avere un potenziale d'azione.
- EPSP e IPSP: il neurone riceve 2 contatti sinaptici da cellule che portano il segnale eccitatorio e 1 contatto da una cellula che porta un segnale inibitorio. In questo caso il potenziale fa una somma (algebrica) dei 3 neurotrasmettitori rilasciati.

da una stessa cellula su un determinato neurone ma a frequenza variabile (sommazione temporale): gli input sono dello stesso segno perché ogni cellula è capace di fare un solo tipo di neurotrasmettitore.

Se la cellula produce un neurotrasmettitore eccitatorio scatenerà un potenziale post-sinaptico eccitatorio e poi la cellula andrà a riposo, e poi di nuovo il potenziale e poi riposo e poi potenziale e poi riposo.

Ma se il rilascio del neurotrasmettitore arriva ad alta frequenza e la seconda ondata di neurotrasmettitore arriva quando ancora la cellula, dopo la prima ondata, non è del tutto depolarizzata i due (o più se concatenati) potenziali si sommeranno e sarà possibile raggiungere la soglia per il potenziale d'azione.

NEUROTRASMETTITORI

I neurotrasmettitori sono sostanze chimiche di vario tipo e di particolare importanza.

Si possono dividere in:

- Molecole di basso peso molecolare (acetilcolina, amine), aminoacidi (glutammato, aspartato, acido gamma-aminobutirrico o GABA, glicina);
- Peptidi (a più alto peso molecolare) utilizzati come neurotrasmettitori: sono oltre 100, formati per la maggior parte da catene da 3 a 30 aminoacidi.

Nel sistema nervoso somatico periferico il neurotrasmettitore per eccellenza è l'acetilcolina che viene rilasciata a livello della giunzione neuromuscolare (placca motrice).

Nel sistema nervoso centrale sono stati identificati molti altri neurotrasmettitori, tra cui la dopamina, che fa parte della famiglia delle catecolammine (come l'adrenalina e la noradrenalina), la serotonina, il glutammato, la glicina, l'acido γ -amminobutirrico(GABA).

Alcune sostanze si possono considerare neurotrasmettitori (pur non essendo tali) in determinate situazioni, tra queste: diverse purine (ATP, adenosina e AMP), NO (ossido nitrico) e CO (monossido di carbonio).

Fasi di sintesi e rilascio del neurotrasmettitore

I neurotrasmettitori sono delle sostanze che vengono fabbricate all'interno del neurone, quindi nella cellula nervosa. Vengono formati nel corpo cellulare, poi impacchettati in vescicole dense e successivamente trasportati, attraverso un sistema di microtubuli, lungo tutto l'assone fino al terminale assonico (terminazione pre-sinaptica), dove verranno rilasciati quando al terminale pre-sinaptico giungerà un potenziale d'azione.

Dopo aver svolto il suo compito, il neurotrasmettitore viene eliminato dallo spazio sinaptico e i suoi precursori possono essere rimmagazzinati nel terminale e, mediante l'azione di vari enzimi, convertiti nuovamente in neurotrasmettitori, che vengono poi rimpacchettati in vescicole sinaptiche, così da essere pronti per una nuova trasmissione del segnale.

I neurotrasmettitori per agire sulla cellula post-sinaptica devono essere riconosciuti da **recettori specifici**:

- **Ionotropi**: il recettore è parte integrante del complesso che costituisce il canale ionico a livello della membrana cellulare. Il legame del neurotrasmettitore con questo tipo di recettore provoca direttamente una modificazione conformazionale del canale ionico, modificandone lo stato di apertura.

A seconda del tipo di canale che si è aperto si avrà un passaggio di ioni (sodio, potassio, cloro, calcio) secondo gradiente, senza alcun consumo di energia;

- **Metabotropici**: il recettore e il canale ionico sono due complessi distinti. Il legame tra il neurotrasmettitore e il suo recettore metabotropico (sulla membrana post-sinaptica) è più complesso e comporta l'attivazione di secondi messaggeri (a livello della cellula post-sinaptica) e successivamente l'apertura del canale ionico. Perciò si avrà un ritardo sinaptico nel passaggio dell'informazione da una cellula pre ad una post sinaptica.

Tali recettori possono avere due tipi di risposta:

Risposta rapida: il neurotrasmettitore si lega al recettore attivando per modifica conformazionale, come secondo messaggero, una proteina intracellulare (proteina G) => attivazione dell' AMP => chinasi => apertura canale ionico.

Risposta lenta: il neurotrasmettitore si lega al recettore attivando, come secondo messaggero, una catena di proteine intracellulari (proteine G) => azione sul canale ionico o variazione della risposta cellulare (più nel lungo termine).

Le **proteine G** si trovano all'interno delle nostre cellule e sono molto importanti perché sono in grado di determinare la tipologia di segnale (informazione) che si creerà nella cellula post-sinaptica, cioè se avremo un'inibizione o un'eccitazione del passaggio dell'informazione.

La trasmissione sinaptica classica prevede il passaggio del segnale da una cellula pre-sinaptica ad una post-sinaptica, ma in particolari circostanze la trasmissione del segnale può avvenire in **senso retrogrado**: un potenziale d'azione (un'eccitazione) che arriva al terminale pre-sinaptico e fa rilasciare il neurotrasmettitore eccitatorio (es. il glutammato), il quale si legherà al suo recettore ionotropo e farà entrare lo ione sodio, implicherà una **depolarizzazione della cellula post-sinaptica**.

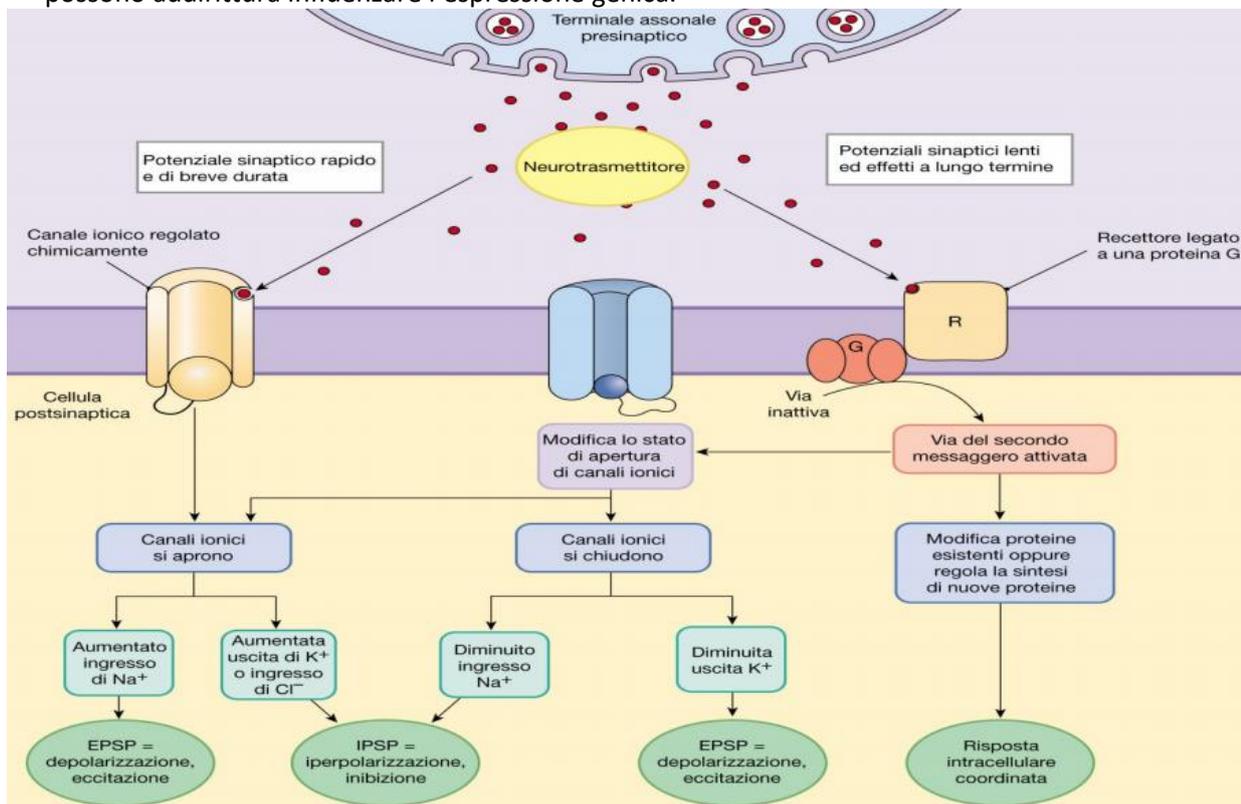
Questa depolarizzazione sarà in grado di far aprire dei **canali per il sodio e per il calcio** (NMDA), che sono **normalmente chiusi**, e quindi il calcio (ione positivo) entrerà, causando un'enorme depolarizzazione all'interno della cellula post-sinaptica, che indurrà dei fenomeni di potenziamento del segnale, fino ad arrivare alla formazione di messaggeri intracellulari e di sostanze (come l'ossido nitrico o monossido di azoto) che sono **in grado di lasciare la cellula post-sinaptica e di tornare indietro verso la cellula pre-sinaptica**, depolarizzandola e innescando così un **circolo vizioso** per il quale ulteriore calcio entrerà di nuovo nella cellula pre-sinaptica e avremo ancora un incremento del rilascio del neurotrasmettitore.

Questo fenomeno è la base della **facilitazione sinaptica** (passaggio del segnale) che è la base dei fenomeni di apprendimento e memoria nel nostro sistema centrale.

Legame neurotrasmettitore-recettore

Un neurotrasmettitore, rilasciato dalla cellula pre-sinaptica, troverà su quella post-sinaptica diversi recettori:

- **Recettore ionotropo**: a seconda del tipo di neurotrasmettitore rilasciato:
 - **Eccitatorio**: apertura di canali per il sodio e formazione di un potenziale post-sinaptico eccitatorio;
 - **Inibitorio**: apertura di canali per il potassio (ione positivo con maggiore concentrazione all'interno della cellula) che tenderà ad uscire; oppure apertura di canali per il cloro (ione negativo più contratto all'esterno) che tenderà ad entrare. In entrambi i casi si formerà un potenziale post-sinaptico inibitorio, quindi una difficoltà a far passare il segnale da una cellula pre-sinaptica ad una post-sinaptica.
- **Recettore metabotropico**: formazione di **secondi messaggeri**, proteine G, che causeranno:
 - **Apertura di canali ionici**: formazione di potenziali post-sinaptici eccitatori, nel caso vengano chiusi canali per il potassio e quindi la cellula non si depolarizza;
 - **Chiusura di canali ionici**: un diminuito ingresso di ioni sodio e quindi la formazione di potenziali post-sinaptici inibitori.
 - **Modificazioni a livello intracellulare** di trascrizione, con risposte della cellula più a lungo termine che possono addirittura influenzare l'espressione genica.



Neurotrasmettitori principali

- **Acetilcolina:** neurotrasmettitore tra il SN ed il suo effettore, cioè tra i moto-neuroni ed i muscoli e si trova a livello delle fibrocellule muscolari, quindi della giunzione neuromuscolare.

Viene utilizzata dai motoneuroni, da tutti i neuroni pre-gangliari para- e ortosimpatici e dai neuroni post-gangliari parasimpatici.

Si lega a due tipi di recettori:

- **Recettore nicotinico (ionotropo):** si trova a livello periferico. L'attivazione dei recettori nicotinici induce l'apertura dei canali del sodio e depolarizzazione della cellula post-sinaptica => eccitazione;

- **Recettore muscarinico (metabotropico):** si trova a livello del SNC e in particolare del SNA.

A livello cardiaco l'attivazione di recettori muscarinici induce l'apertura di un canale per gli ioni K⁺ e quindi iperpolarizzazione di queste cellule e conseguente bradicardia (diminuzione della frequenza cardiaca).

A livello neuronale, al contrario, l'attivazione di recettori muscarinici si traduce solitamente nella chiusura di canali per gli ioni K⁺ e quindi in un fenomeno di tipo depolarizzante ed eccitatorio.

Colina + AcetilCoA, sintetizzati ad opera della colino-acetiltransferasi (CAT), formano l'acetilcolina: l'acetilcolina viene impacchettata nelle vescicole, rilasciata quando arriva il potenziale d'azione, legata al suo neurotrasmettitore, e quando l'azione si è espletata interviene l'acetilcolinesterasi (un altro enzima) che degrada e scinde le due parti della molecola, l'AcetilCoA e la Colina, che viene ripresa dal terminale pre-sinaptico e poi risintetizzata in Acetilcolina.

- **Glutammato:** neurotrasmettitore eccitatorio utilizzato in diverse strutture del sistema nervoso, svolge un ruolo nell'ippocampo per i fenomeni di plasticità sinaptica.

Ha diversi tipi di recettori: 3 tipi di recettori ionotropi: AMPA (Na⁺, K⁺), NMDA (Na⁺, K⁺, Ca²⁺), KAINATO (Na⁺, K⁺) e diversi classi di recettori metabotropici (sempre in aumento).

La trasmissione sinaptica è davvero molto complessa e modulata: se ogni neurotrasmettitore ha diversi recettori che lo riconoscono, con diverse azioni sulla cellula post-sinaptica, e ogni cellula ha recettori diversi neurotrasmettitori, ciò implica che il SN deve integrare tante informazioni contemporaneamente.

- **Catecolammine:** neurotrasmettitori sia del sistema nervoso somatico che autonomo:

- **Noradrenalina:** rappresenta il neurotrasmettitore utilizzato dai neuroni post-gangliari del sistema nervoso ortosimpatico. Nel SNC è sintetizzata dai neuroni del *locus coeruleos*.

- **Adrenalina:** viene secreta dalla ghiandola midollare del surrene, ma anche rilasciata a livello sinaptico nel sistema nervoso.

- **Dopamina:** viene rilasciata a livello dei Gangli/Nuclei della Base ed è importante per la fluidità del movimento.

Hanno diversi tipi di recettori:

- I recettori **alfa** sono implicati nelle risposte eccitatorie;

- I recettori **beta** sono prevalentemente implicati nelle risposte inibitorie.

L'affinità della noradrenalina è elevata per i recettori alfa e bassa per i recettori beta.

L'affinità per l'adrenalina è leggermente maggiore per i recettori beta rispetto ai recettori alfa.

Gli effetti dell'attivazione dei recettori Beta sono collegati ad un'aumentata attività dell'adenilciclasa = concentrazione intracellulare di AMPc (secondo messaggero) che induce l'attivazione di specifici corredi enzimatici.

I meccanismi con cui si esplicano gli effetti dell'attivazione dei recettori Alfa sono meno noti: aumento intracellulare di Ca²⁺ o attivazione del secondo messaggero GMP, che si forma per attivazione della guanilciclasa, accompagnata da una diminuita concentrazione di AMPc.

Le sinapsi chimiche hanno il ruolo di modulare tutte le nostre attività modificando il segnale in ingresso:

1. Amplificazione
2. Inversione
3. Prolungamento temporale
4. Fenomeni di plasticità neuronale: sono in grado di modulare la trasmissione del segnale anche a livello pre-sinaptico, tramite la modulazione del rilascio del neurotrasmettitore.

Modulazione pre-sinaptica del rilascio del neurotrasmettitore

La quantità di neurotrasmettitore liberato dipende dalla quantità di ioni Ca^{++} che entrano nel terminale presinaptico. L'ingresso di ioni Ca^{++} può venire modulato, in senso sia inibitorio sia facilitatorio, da sinapsi asso-assoniche.

In alcuni casi la sinapsi asso-assonica libera un neurotrasmettitore inibitorio, quale il GABA, che aumenta la permeabilità degli ioni cloro Cl^- . Questo ha degli effetti sulla riduzione della resistenza di membrana e quindi riduce l'ampiezza della variazione di voltaggio che si verifica all'arrivo del potenziale d'azione.

Dato che l'ingresso di ioni Ca^{++} è funzione della variazione del voltaggio, ne risulta un minore ingresso e quindi una minore liberazione di neurotrasmettitore e conseguentemente un minor passaggio di segnale da una cellula pre-sinaptica ad una post-sinaptica.

La **facilitazione pre-sinaptica** è l'opposto dell'inibizione pre-sinaptica: una sinapsi asso-assonica può provocare un aumento della durata del potenziale d'azione nel terminale pre-sinaptico, per esempio chiudendo alcuni canali per gli ioni K^+ ritardando i fenomeni di ripolarizzazione (visto che la cellula si ripolarizza proprio grazie agli ioni potassio), e quindi aumentare il rilascio di neurotrasmettitore.

Se l'aumento del rilascio del neurotrasmettitore è capace di indurre, grazie per esempio ai recettori metabotropici, una variazione della potenza della trasmissione sinaptica, aumentandola (**effetto potenziante a feedback positivo**), andiamo incontro ad un fenomeno che chiamiamo **plasticità sinaptica** (alterazione funzionale pre e post sinaptica delle sinapsi). La plasticità sinaptica, cioè la capacità delle nostre sinapsi di rispondere ad uno stimolo, può essere a lungo (LTP) o a breve termine (STP).

Quando questa trasmissione cambia a lungo termine ed è in grado di cambiare la trasmissione genica, cambia proprio la **morfologia delle cellule** (es: la formazione delle spine dendritiche), tramite i potenziamenti della trasmissione sinaptica, e in particolare, cambierà la forma di quelle parti di cellule che servono a recepire le informazioni che provengono da altri neuroni: ciò è la base dei fenomeni di **apprendimento e memoria** che utilizziamo in tutte le nostre attività (motorie, fisiche semplici, nel riconoscimento degli stimoli a cui siamo sottoposti, memorie più concettuali come lo studio).

MODULO II – IL MUSCOLO SCHELETRICO

Il muscolo, in base alla collocazione anatomica, può essere classificato in scheletrico, cardiaco e viscerale.

In base alla struttura microscopica, può essere classificato in muscolo striato e muscolo liscio.

In base alla modalità di controllo ed azione, può essere classificato in muscolo volontario e involontario.

In base all'inserzione (articolazioni su cui agisce), può essere classificato in monoarticolare, biarticolare e pluriarticolare.

In base alla funzione, può essere classificato in flessore, estensore, abduuttore, adduttore o circumduttore.

In base al ruolo durante il movimento, può essere classificato in agonista o antagonista.

In base alle proprietà contrattili, può essere classificato in lento o rapido.

Il **muscolo scheletrico**, chiamato così perché si inserisce sullo scheletro, è un muscolo striato, volontario, ha varie inserzioni sulle articolazioni, può essere flessore, estensore, abduuttore, adduttore o circumduttore, agonista o antagonista, lento o rapido.

È il tessuto più abbondante dell'organismo: costituisce il 40-50% della massa corporea (75% acqua, 20% proteine e 5% sali inorganici ed altre sostanze). Più di 600 Muscoli si inseriscono sullo scheletro.

Tra le **funzioni** dello scheletro abbiamo:

- Mantenimento delle posture;
- Possibilità di far compiere dei movimenti ai segmenti del corpo o all'intero corpo;
- Compimento di attività motorie e sportive;
- Attività di mimica facciale e fonazione.

Struttura del muscolo scheletrico

Il muscolo scheletrico è formato da un insieme di fascicoli; ogni fascicolo è composto dall'insieme di circa 150 fibre muscolari; ogni singola fibra cellulare muscolare è composta da molte miofibrille.

Sia il muscolo, che i fascicoli, che le fibre, sono rivestiti da strati di **tessuto connettivo**:

- Epimisio: riveste e contiene il muscolo;
- Perimisio: raccoglie i fascicoli;
- Endomisio: delimita le fibre muscolari, tra le quali disposti longitudinalmente troviamo 4-5 capillari e la **membrana cellulare** a delimitare la singola cellula muscolare.

La forza generata dalla maggior parte dei muscoli viene trasmessa alle ossa tramite i tendini, che sono in grado di sopportare carichi superiori a 500 kg/cm² di sezione; mentre il muscolo sopporta al massimo 3 o 4 kg/cm² di sezione.

Generazione della cellula muscolare scheletrica

Inizialmente la cellula muscolare scheletrica si presenta come un **mioblasto**, una cellula mononucleata eccitabile (come le cellule nervose) e specializzata nella contrazione (diversamente dalle cellule nervose).

Più mioblasti, attraverso l'unione sinciziale, formano la cellula muscolare scheletrica o **fibra muscolare**, plurinucleata, all'interno della quale ci sono mioblasti e cellule satelliti, utili per la rigenerazione tissutale.

La **singola fibra muscolare scheletrica** ha forma cilindrica e presenta le seguenti caratteristiche:

- Diametro: 10-100 μm 1 μm (micrometro) = 1/1000 mm (millimetro);
- Lunghezza: da alcuni mm a vari centimetri;
- Numero: determinato alla nascita.

La **miofibrilla** (mio - muscolo) presenta le seguenti caratteristiche:

- Diametro: 1 - 3 μm ;
 - Lunghezza: pari alla fibra muscolare;
 - Numero: può variare nel corso della vita. Aumenta durante la crescita o per ipertrofia indotta da allenamento; diminuisce per atrofia dovuta ad inattività, immobilizzazione o invecchiamento (nello spazio).
- Tante miofibrille in parallelo costituiscono una fibra muscolare.

Il **sarcomero** è l'unità funzionale della miofibrilla, che è costituita da tanti sarcomeri in serie.

È delimitato dalle linee Z e all'interno di esso ci sono due proteine contrattili: la miosina (filamento spesso) e l'actina (filamento sottile)

La cellula muscolare ha una terminologia generica e specifica, infatti la singola cellula viene cambiata fibra cellulare, la membrana cellulare sarcolemma e il citoplasma sarcoplasma.

Al microscopio ottico le fibre muscolari scheletriche appaiono **striate (bande)** e questo è dovuto all'allineamento ordinato dei miofilamenti di actina e di miosina, che alla luce polarizzata presenta zone chiare (I – Isotrope) e scure (A – Anisotrope).

La zona H (Helles: chiaro in tedesco) è una zona più chiara al centro della banda scura A.

La linea M (Mittel: metà in tedesco): è una linea che sta a metà del sarcomero.

La linea Z (Zwischen: tra in tedesco): è una linea o disco. È la linea scura al centro della banda chiara, che delimita il sarcomero.

Il sarcomero ha un'architettura ben definita ed una **simmetria esagonale**: 1 filamento spesso di miosina è circondato da 6 filamenti sottili di actina e 1 filamento sottile di actina è circondato da 3 spessi di miosina.

Le **proteine contrattili** del sarcomero sono:

- Miofilamento di Miosina (spesso): diametro: 12 nM, lunghezza 1800 nM;
- Miofilamento di Actina (sottile): diametro: 8 nM, lunghezza 1000 nM 1nm = 0,001μm.

La **miofibrilla** è composta da 1500 filamenti spessi (essendo più spessi costituiscono i $\frac{3}{4}$ del peso del sarcomero) e 3000 filamenti sottili.

Le **proteine strutturali** del sarcomero regolano la disposizione spaziale dei filamenti e sono:

- Titina (elastica): è la più grossa delle proteine e si estende per tutta la lunghezza del filamento spesso (da una linea Z all'altra, passando per la linea M);
- Nebulina (anelastica): ancora le linee Z opposte;
- Distrofina: ancora il filamento di actina al sarcolemma (infatti le distrofie muscolari sono patologie riconducibili alla compromissione dei complessi di ancoraggio cellulare della cellula al sarcolemma).

Ogni **filamento spesso** assembla circa 300 molecole ed ogni molecola di **miosina** è composta da 6 catene polipeptidiche [2 paia pesanti (PM 220 kDa) e 4 paia leggere (PM 20 kDa)]

Ogni **filamento sottile** di actina è composto da 400 monomeri di actina G-(glomerulare) PM 42 kDa (quindi ha un peso molecolare più basso della miosina) e F- actina (filamentosa) doppia elica. Ogni 7 monomeri compie $\frac{1}{2}$ giro.

Catene pesanti: Myosin Heavy Chain (MHC).

Catene leggere: Myosin Light Chain (MLC)

Le **proteine regolatrici**:

- Tropomiosina: un filamento in cui ogni 7 monomeri si inseriscono le troponine.
- Troponina: ha tre sub-unità, cioè la TnC (lega il Calcio), la TnI (inibitoria) e la TnT (lega la Tropomiosina).

Le **Teste della miosina** hanno:

- Un sito ad attività ATPasica, in grado di legare ed idrolizzare l'ATP ad ADP e P (fosfato inorganico) con conseguente rilascio di energia;
- Un sito per legare le molecole di actina.

Il **Reticolo Sarcoplasmatico (RS)** si divide in due parti:

- Un sistema di **tubuli trasversi** o tubuli T (**TT**): I TT sono invaginazioni del sarcolemma. Si chiamano a T perché si dividono (formando una T) appena incontrano una miofibrilla e consentono la propagazione della depolarizzazione dalla superficie verso l'interno della cellula muscolare;
 - Un sistema longitudinale, denominato **cisterne terminali**: il reticolo sarcoplasmatico in prossimità dei tubuli T si allarga per formare le cisterne terminali, ai due lati del sarcomero
- Un Tubulo T e due cisterne terminali adiacenti formano una **triade**.

Il RS contiene un sistema di pompe del calcio Ca^{2+} ed è molto sviluppato nei muscoli a contrazione rapida.

La contrazione del sarcomero: il modello dello scivolamento dei miofilamenti

È una teoria, proposta da Hugh Huxley ed Andrew Huxley nel 1954, che prevede lo **scivolamento dei filamenti spessi rispetto a quelli sottili**.

Durante questo scivolamento le linee Z si avvicinano e, quindi, la lunghezza del sarcomero diminuisce e può ridursi fino a circa i 2/3 della lunghezza iniziale, però la lunghezza dei miofilamenti (sia quelli di actina che quelli di miosina) non cambia. Quindi, si accorcia l'intero sarcomero, tutti i sarcomeri di ogni miofibrilla e tutte le miofibrille di ogni fibra muscolare.

L'energia richiesta per la contrazione muscolare origina dall'idrolisi dell'Adenosina trifosfato ATP (Adenosine TriPhosphate).

Un soggetto di 70 kg, a riposo, idrolizza circa 40 kg di ATP al giorno e la maggior parte di questi serve per la contrazione muscolare. Durante un'attività intensa un soggetto consuma fino a 500 grammi di ATP al minuto.

La contrazione muscolare avviene quando si verifica il **ciclo dei ponti trasversali**, per il quale serve ATP.

All'inizio del ciclo, l'idrolisi fornisce l'energia per il movimento della testa della miosina, che si attacca all'actina, e alla fine del ciclo il legame con la miosina permette la rottura del legame tra actina e miosina:

1. **Miosina-ATP**: la miosina è attaccata all'ATP ed ha una bassa affinità per l'actina quindi in questa fase la testa della **miosina non si lega al filamento di actina** (anche se ci fosse un'abbondante presenza di calcio);
2. **M-ADP-Pi**: l'idrolisi dell'ATP genera un **complesso energizzato** (miosina-ADP-fosfato inorganico) che ha un'alta affinità per la miosina, la cui testa potrebbe legarsi all'actina, ma non senza l'intervento del **calcio**, che legandosi alla troponinaC fanno muovere la molecola di troponina che maschera i siti attivi dell'actina;
3. **Legame acto-miosinico**: quando il **calcio esce** dal reticolo endoplasmatico, in seguito alla depolarizzazione della membrana, la testa della miosina riesce a legarsi all'actina attraverso un **legame debole**, che non genera forza.
4. **Dissociazione del fosfato (Pi)**: **genera forza** e quindi la testa della miosina può dare il *power stroke* (il colpo di potenza o di forza) che continua quando l'ADP viene scisso dalla testa della miosina. Quindi con la scissione del fosfato e dell'ADP la testa della miosina ha la forza.
5. **Rigor**: in questo stato la testa della miosina ha bassa energia e, non potendosi staccare dall'actina, è in uno stato di *rigor* (il *rigor mortis* che avviene subito dopo la morte per l'assenza di ATP). Questo ciclo dura poco perché all'**arrivo di una molecola di ATP** consente, collegandosi alla testa della miosina, di staccarsi dall'actina per dare inizio nuovamente al ciclo dei ponti trasversali.

L' accoppiamento **eccitazione-contrazione** è quella serie di eventi che inizia con la depolarizzazione della membrana della fibra muscolare (sarcolemma) e si conclude con l'attivazione dei ponti trasversali acto-miosinici e, quindi, la generazione di forza.

Per la depolarizzazione della membrana è necessario uno stimolo che viene dal motoneurone: il potenziale assonico raggiunge la placca motrice, che è una **giunzione neuromuscolare** formata dalla placca e dai terminali assonici e ve n'è una per ogni fibra muscolare.

Arrivato il potenziale assonico, l'acetilcolina viene rilasciata sulla membrana provocando l'apertura dei canali sodio-potassio e quindi una generazione di **potenziale di placca**, che a sua volta genera un **potenziale d'azione del muscolo** che si propaga nei tubuli T e permette agli ioni calcio di liberarsi.

Il momento in cui il potenziale d'azione raggiunge la cellula muscolare dura tra 1 e 2 millisecondi, ad esso segue un tempo di **latenza meccanica** che va dai 10 ai 20 millisecondi e successivamente avviene la contrazione muscolare, cui segue la fase di rilasciamento.

Il ritardo dovuto alla latenza meccanica è dovuto principalmente al **calcio mio-plasmatico** e alla **troponina** che fuoriesce dal reticolo endoplasmatico, consentendo alla testa della miosina di attaccarsi all'actina e quindi di generare forza muscolare. Questa fase di latenza è dovuta proprio al calcio.

Nel caso di un singolo potenziale d'azione non c'è abbastanza calcio, nonostante vige la regola del tutto e del niente (quindi la fibra muscolare o si contrae del tutto o non si contrae per niente), e non ha la possibilità di generare il massimo della forza.

Una volta arrivato il potenziale d'azione ai tubuli T si verifica l'apertura dei **canali per il calcio** che liberano il calcio all'interno del reticolo plasmatico e a loro volta possono andare ad inserirsi sulla troponinaC e andare a **smascherare i siti attivi dell'actina**, facendo scivolare la tropomiosina.

Una volta propagatosi il potenziale d'azione, la **pompa per il calcio** del reticolo sarcoplasmatico fa rientrare il calcio all'interno del reticolo, mentre la pompa sulla membrana pompano il calcio attivamente nel liquido extra-cellulare. Queste due pompe sono ad ATP attivo, cioè consumano ATP.

SERCA: pompa il calcio attivamente dalla membrana nel reticolo sarcoplasmatico;

PMCA: pompa il calcio attivamente dalla membrana nel liquido extracellulare;

DHPR: recettore per la diidropirina (canale per il calcio sulla membrana del Reticolo Sarcoplasmatico);

RyR: recettore per la rianodina (canale per il calcio sulla membrana del Tubulo Trasverso)

La depolarizzazione della membrana

La membrana parte da un potenziale di -90 mV e quando arriva lo stimolo si ha una depolarizzazione che porta il potenziale a +30 mV, anche se già a -50 mV la depolarizzazione ha inizio. A -30 mV si ha la depolarizzazione della membrana e c'è una soglia raggiunta la quale si ha la depolarizzazione totale.

A +30 mV siamo sicuramente in presenza di una depolarizzazione della membrana e le cisterne terminali dei reticoli endoplasmatici **liberano il calcio** e quindi è possibile la contrazione muscolare, attraverso lo scivolamento dei ponti acto-miosinici.

La contrazione del **muscolo scheletrico isolato**, quindi in una condizione sperimentale, può essere sottoposto a due tipi di leve:

1. **Leva isometrica**: il muscolo viene collegato tramite le due inserzioni tendinee, da un lato ad un trasduttore di forza e dall'altro ad un peso. Quando viene stimolato tramite degli elettrodi, il muscolo si contrae e se la forza che applica, tramite un trasduttore di lunghezza, è **inferiore rispetto al peso** si ha un **accorciamento nullo** e quindi non si verifica nessun accorciamento nel tempo.

La tensione muscolare, generata dalla forza muscolare, sale, raggiunge un tempo e poi scende; quindi c'è una tensione in funzione del tempo e la contrazione del muscolo avviene ma **in maniera isometrica**, cioè il muscolo non varia la sua lunghezza;

2. **Leva isotonica**: il muscolo viene collegato tramite le due inserzioni tendinee, da un lato ad un trasduttore di forza e dall'altro ad un peso. Quando viene stimolato tramite degli elettrodi, il muscolo si contrae e se la forza che applica, tramite un trasduttore di lunghezza, è **maggiore rispetto al peso** e si ha un **accorciamento**, che viene misurato in millimetri in funzione del tempo, quindi si ha anche una velocità di accorciamento del muscolo. Questo accorciamento, che prevede una tensione, quindi una generazione di forza è isotonica perché c'è una **diminuzione della lunghezza del muscolo**. In questo caso si parla di contrazione isotonica concentrica (diversa dalla contrazione isotonica eccentrica).

Gli **elementi elastici in serie** (tendini) e **in parallelo** (tessuti connettivi) del muscolo sono dipendenti dagli elementi contrattili (filamenti di miosina ed actina), che sono paragonati ad un motore che genera forza.

Durante una **contrazione isotonica** si ha un accorciamento del motore, quindi degli elementi contrattili del muscolo, e una riduzione degli elementi elastici in serie ed in parallelo. Tale contrazione prevede variazioni di lunghezza del muscolo: si ha un **accorciamento** del muscolo nel caso di lavoro concentrico; si ha un **allungamento** del muscolo nel caso di lavoro eccentrico.

Durante una **contrazione isometrica** la lunghezza non cambia però si ha un allungamento dei tendini e dei tessuti connettivi. Non prevede nessuna variazione di lunghezza e il muscolo non compie lavoro esterno.

Durante qualsiasi tipo di contrazione vi è sempre un lasso di tempo in cui il muscolo prima deve stirare gli elementi elastici in serie ed in parallelo e dopo si può contrarre, altrimenti le inserzioni tendinee sulle ossa non possono generare forza subito.

Contrazione NON è sinonimo di accorciamento.

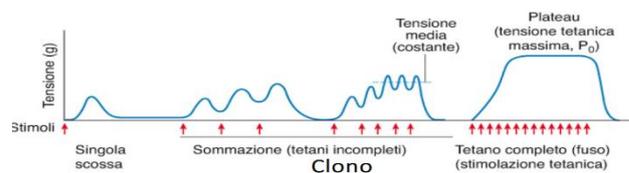
- **Contrazione concentrica**: il muscolo si contrae ed il peso si solleva e ciò è possibile perché la forza muscolare è maggiore rispetto al peso da sollevare e quindi il muscolo si accorcia.
Sui ponti acto-miosinici le teste della miosina si legano all'actina (filamento spesso e filamento sottile si legano in maniera alternata) e tirano il filamento di actina verso il centro del sarcomero e quindi si ha la generazione di forza;
- **Contrazione eccentrica**: il muscolo si contrae in allungamento perché il peso è eccessivo e quindi il muscolo, non riuscendo a sostenere il peso, si contrae allungandosi.
Sui ponti acto-miosinici le teste della miosina si legano all'actina, ma essendo il peso eccessivo non avviene lo scivolamento acto-miosinico, quindi tornano indietro e si verifica l'allungamento muscolare;
- **Contrazione eccentrica-concentrica**: è tipica del ciclo stiramento-accorciamento dei gesti sportivi e dei gesti ciclici. Il muscolo in prima fase ha una contrazione eccentrica e in seconda fase una contrazione concentrica. La prima fase è sempre preceduta da una fase di contrazione isometrica, il muscolo non si muove ma si contrae, segue la fase eccentrica mentre il peso va verso il basso e poi la fase concentrica dell'accorciamento con la riduzione della lunghezza muscolare.

La **scossa singola** è la risposta meccanica del muscolo ad uno stimolo.

Nel momento in cui c'è un potenziale d'azione, una singola scossa fa liberare gli ioni calcio dal reticolo sarcoplasmatico, ma se non segue una seconda scossa la contrazione termina e si va incontro a rilasciamento. Per la singola scossa il potenziale d'azione dura da 1 a 5 ms, mentre la contrazione può durare più di 100 ms.

Nel momento in cui c'è una contrazione un impulso può essere effettuato subito dopo la prima scossa, durante la contrazione del muscolo, così si ha una sommazione degli impulsi e si verifica un **tetano incompleto o clono** che genera una tensione che nella media può generare una forza più alta rispetto al singolo impulso e quindi aumentare la forza muscolare.

Se aumenta la forza dello stimolo e quindi gli impulsi sono frequenti la contrazione diventa tetanica e si raggiunge un *plateau*, dove anche ulteriori stimolazioni non hanno effetto perché si è già raggiunto il massimo della contrazione (contrazione tetanica).



Contrazione singola: quando al muscolo arriva uno stimolo in maniera saltatoria, esso si contrae e poi si rilancia.

Contrazione tetanica: mentre il muscolo è contratto arrivano altri stimoli a frequenza elevata, che generando sempre il rilascio di ioni calcio, permettono di massimizzare i ponti acto-miosinici e quindi la formazione maggiore di ponti, generando il massimo della forza muscolare.

Tensione-lunghezza del sarcomero

Per generare forza il sarcomero deve contrarsi e **la forza che deriva dal muscolo è funzione del numero dei ponti acto-miosinici formati**, però la tensione del sarcomero dipende dalla sua lunghezza iniziale.

C'è un punto in cui il sarcomero è contratto e il massimo numero di ponti acto-miosinici si sono formati e la tensione sarà massima in funzione della lunghezza.

A lunghezze maggiori del sarcomero la forza tende a zero perché i ponti acto-miosinici sono sempre minori, fino al punto in cui non se ne formeranno più perché la testa della miosina non può legarsi all'actina.

Succede la stessa cosa durante l'accorciamento del sarcomero, perché i ponti che si creano non riescono a generare forza perché, mentre il sarcomero si riduce, questa vanno ad urtare con le linee Z e quindi la tensione sarà minore a tenderà a zero man mano che si riduce la lunghezza del sarcomero.

Tensione-Lunghezza del Muscolo

La tensione del muscolo è in funzione della lunghezza: **la forza che il muscolo sviluppa dipende dalla lunghezza iniziale**.

La tensione attiva è massima alla lunghezza di riposo e corrisponde a quella che il muscolo ha nell'organismo in condizioni di riposo. La tensione passiva è esercitata dallo stiramento degli elementi non contrattili, cioè gli elementi elastici in parallelo, che vengono stirati generando forza.

La forza totale deriva dalla tensione attiva e da quella passiva del muscolo.

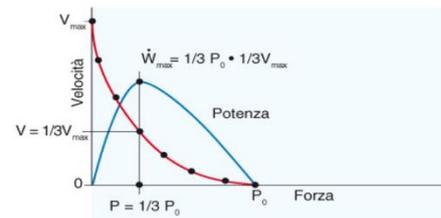
La curva **forza-velocità e potenza** è stata studiata nel 1938 dal premio nobel Hill per calcolare la forza in funzione della velocità.

Un carico pesante quando viene mosso ha una velocità minore rispetto ad un carico leggero e questa curva permette di determinare anche la potenza (forza x velocità) e **l'efficienza del sistema neuromuscolare**.

Ad 1/3 della velocità massima e ad 1/3 della forza massima si ha la massima potenza.

A velocità prossima allo 0 si ha la massima forza isometrica. A velocità massima la forza è vicina allo 0.

Forza-Velocità e Potenza



Le fibre muscolari scheletriche si dividono in 3 tipologie:

Tabella 8.1 Principali differenze tra i tre tipi di fibre muscolari scheletriche

Caratteristica	TIPO		
	I (S)	Ila (FR)	Iib (FF)
Colore	Rosse	Rosse e bianche	Bianche
Dimensioni	Piccole	Intermedie	Grandi
ATPasi miosinica	Lenta	Rapida	Rapida
Velocità di contrazione	Lenta	Rapida	Molto rapida
Massima tensione tetanica	Bassa	Intermedia	Alta
Resistenza alla fatica	Alta	Intermedia	Bassa
Metabolismo	Ossidativo	Ossidativo + glicolitico	Glicolitico
Contenuto di mioglobina	Alto	Intermedio	Basso
Contenuto di glicogeno	Alto	Alto	Basso
Densità di capillari	Alta	Alta	Bassa
Densità di mitocondri	Alta	Alta	Bassa
Ca-ATPasi	Bassa	Alta	Alta

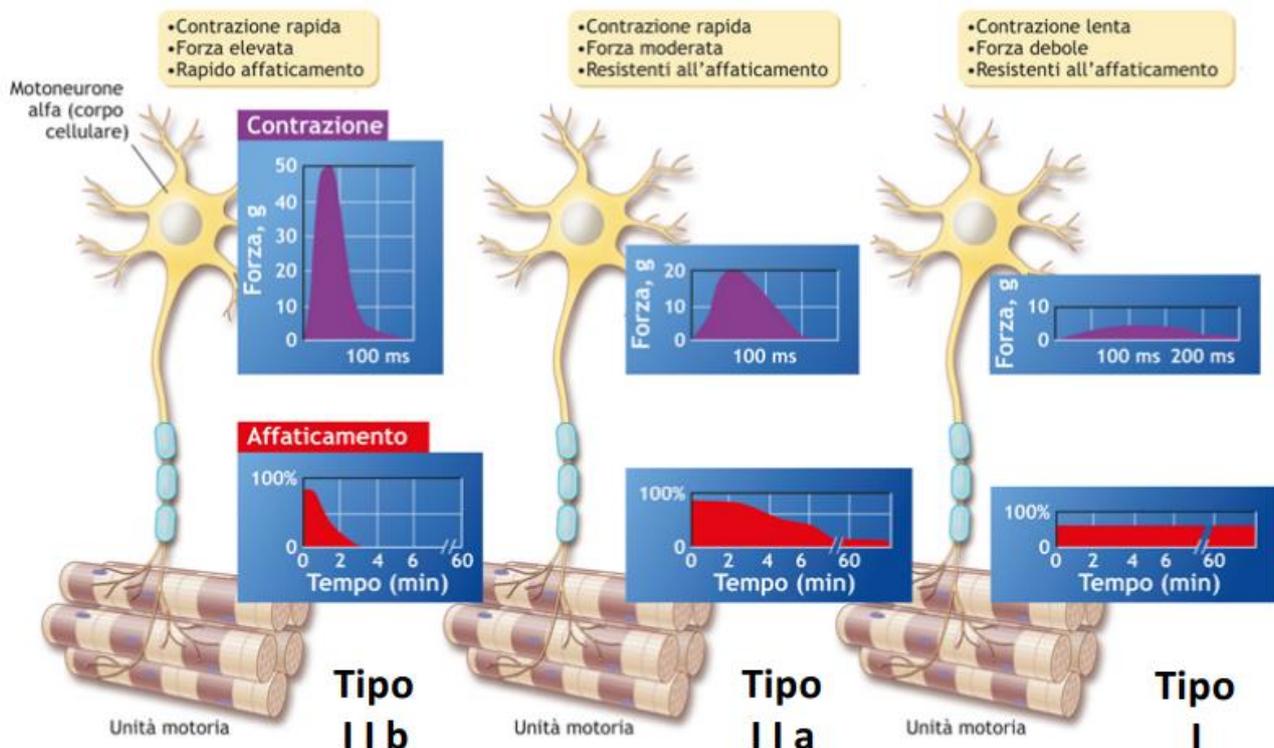
Durante un potenziale d'azione il motoneurone raggiunge le fibre muscolari innervandole e insieme ad esse diventano **unità motoria** (unità funzionale del movimento). La contrazione di questa unità motoria risponde alla legge del "tutto o nulla".

Il numero di fibre innervate dipende dal **grado di precisione richiesto nei movimenti**: il rapporto fibre-motoneurone varia da 5/1 (muscoli oculari) a 1/2000 (muscolo quadricipite).

Un raggruppamento di motoneuroni che innervano un singolo muscolo si chiama *motor neuron pool*.

La velocità di conduzione dell'impulso è direttamente proporzionale al diametro della fibra nervosa:

(Il b diametro maggiore, Il a diametro intermedio, I diametro minore).



La frequenza di stimolo è minore nelle fibre di tipo I (5/30 Hertz), intermedia nelle fibre di tipo II a (40/80 Hert) ed elevata nelle fibre di tipo II b (50/90 Hertz).

Secondo il **principio della dimensione di Henneman** i vari motoneuroni vengono stimolati in ordine di crescita (dai piccoli agli intermedi e successivamente ai grandi) e l'incremento della tensione si ottiene reclutando un maggior numero di unità motorie.

Modulazione della forza muscolare

Un incremento della tensione si può ottenere, generalmente, in due modi:

1. Reclutando un maggior numero di unità motorie (principio di Henneman);
2. Aumentando la frequenza degli stimoli (scossa singola-cloni-tetano).

Ma anche la **distribuzione spaziale delle fibre muscolari** incide sulla modulazione della forza muscolare.

L'asse principale del muscolo è la retta che congiunge i punti d'inserzione e rappresenta l'asse di generazione della forza muscolare. Possiamo dividere i muscoli in due grandi categorie:

- **Fusiformi**: le fibre muscolari sono disposte parallelamente all'asse maggiore del muscolo. L'angolo di Penna è nullo e l'orientamento è parallelo all'asse di tensione, perciò trasmettono **tutta la loro forza al tendine**.
- **Pennati** (Uni-Bi-Multi pennati): le fibre muscolari sono disposte in modo obliquo rispetto all'asse maggiore del muscolo. L'angolo di Penna è massimo (30°) e **trasmettono la forza obliquamente** e ciò determina una minore forza per la singola fibra muscolare (10% in meno della fibra del fusiforme), ma nel complesso il numero di fibre oblique, per cm², è più elevato dei fusiformi e ciò ha un'**importanza funzionale** perché genera più forza rispetto ai fusiformi, che invece hanno una velocità contrattile maggiore dei pennati.

MODULO III – INTEGRAZIONE E CONTROLLO

SISTEMA NERVOSO

Il sistema nervoso deve contemporaneamente elaborare una quantità enorme di informazioni (segnali), che provengono dall'ambiente esterno, integrarli e dare una risposta congruente agli stimoli ricevuti, considerando anche ciò che si verifica all'interno del nostro corpo (**funzione integrativa**).

Esempio: per prendere una pallina da tennis, un soggetto deve, in maniera istantanea, calcolare il peso e le dimensioni della pallina, la velocità con cui si sta avvicinando, la posizione del suo corpo e della mano, le ipotetiche deviazioni che può subire la pallina (es. a causa del vento se siamo all'aria aperta). Al termine di tutti questi calcoli il soggetto deve prendere dall'interno del SNC lo schema motorio che serve alla presa della pallina. comincia a metterlo in atto e al momento del contatto della pallina con la mano deve iniziare a stringere la pallina e considerare che i nostri muscoli sono in grado di mantenere la contrazione muscolare per alcuni millisecondi e quindi il soggetto deve anche provvedere all'alternanza delle unità motorie che manterranno la posizione anche quando altre unità motorie cominceranno a rilassarsi.

Cioè è possibile grazie alla **complessità del sistema nervoso**.

Il sistema nervoso può essere suddiviso in:

- **Sistema nervoso centrale (SNC):** costituito da encefalo e midollo spinale;
- **Sistema nervoso periferico (SNP):**
 - Afferente: costituito dalle fibre nervose che vanno dalla periferia del nostro corpo al SNC;
 - Efferente: costituito dalle fibre nervose che vanno dal SNC alla periferia del nostro corpo.
- **Somatico:** costituito da fibre afferenti ed efferenti e dal SNC che si occupa di tutto il soma, escluso gli organi interni. Ha vie afferenti che portano la sensibilità somatica (tatto, pressione, dolore) e organi di senso speciali (vista ed udito), mentre l'unico effettore è il muscolo scheletrico, dove giungono le vie motorie efferenti che escono dal midollo spinale per andare al muscolo.
- **Autonomo:** costituito da fibre afferenti ed efferenti del sistema viscerale, cioè di tutti quegli organi su cui non agisce la nostra volontà. Le vie afferenti portano la sensibilità viscerale dagli organi interni (cuore, polmoni, sistema gastroenterico, ecc.) al SNC e le vie efferenti vanno dal SNC a tutti gli organi interni. Il sistema nervoso autonomo si divide in parasimpatico e simpatico (ortosimpatico) che coordinatamente innervano tutti gli organi interni.

All'interno del sistema nervoso, sia centrale che periferico, vi sono i neuroni e una serie di **cellule della glia**, che svolgono diversi compiti. Sono divisibili in cellule della glia del SNC:

- **Cellule ependimali:** creano barriere fra compartimenti;
- **Astrociti:** creano un supporto per i neuroni del SNC; contribuiscono a formare la barriera ematoencefalica (azione protettiva*); secernono fattori neurotrofici; captano K⁺ (alla fine del potenziale d'azione lo eliminano dallo spazio sinaptico evitando che la cellula sia iper-eccitabile) e i neurotrasmettitori (per evitare che si leghi nuovamente ai suoi recettori mandando falsi messaggi tra la cellula pre e quella post sinaptica);
- **Oligodendrociti:** formano le guaine mieliniche;
- **Cellule della microglia:** sono cellule di difesa specializzate che rimuovono le cellule danneggiate e gli agenti estranei;

Cellule della glia del SNP:

- **Cellule di Schwann:** secernono fattori neurotrofici e formano le guaine mieliniche;
- **Cellule satelliti:** sostengono i corpi cellulari.

Le funzioni fondamentali di queste cellule sono:

- **Azione protettiva:** è svolta dagli **astrociti**, che si pongono, all'interno del SNC, tra il sistema vascolare ed i neuroni e si frappongono tra tutto ciò che può arrivare tramite il sangue al cervello e le cellule nervose (che sono tra le più delicate del corpo umano), impedendo un contatto diretto tra il sangue ed i neuroni per evitare il passaggio di sostanze tossiche o nocive.

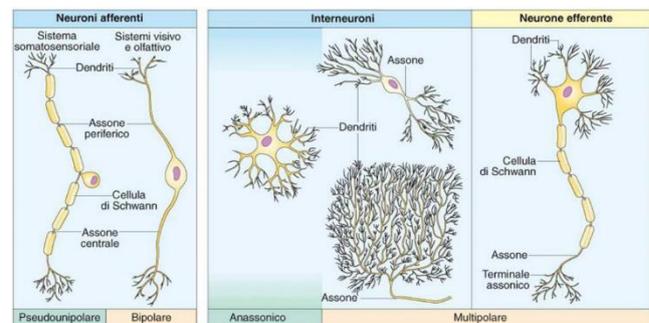
- **Guaina mielinica:** è creata dagli **oligodendrociti**, che si avvolgono intorno all'assone e creano questa barriera isolante a livello dell'assone, nel **SNC**, che si interromperà solo a livello dei nodi di Ranvier per permettere la trasmissione e la conduzione del potenziale d'azione. La stessa funzione di creare la guaina mielinica, nel **SNP**, è svolta dalle **cellule di Schwann**, che, oltre a questa, hanno anche la funzione di secernere **fattori neurotrofici** (es. NGF: **fattore di crescita nervoso**: ha il compito, sia durante la vita fetale che durante quella adulta, di formare una guida di crescita per l'assone verso la sua cellula target, cioè quella per il quale è geneticamente determinato l'accoppiamento, in maniera tale che un comando che parte dal sistema nervoso centrale giunga proprio ad un determinato muscolo e si possa compiere il movimento voluto.)

Neuroni

I neuroni sono di diverso tipo e morfologia, e proprio quest'ultima determina la funzione del neurone.

È possibile creare una distinzione tra:

- **Neuroni afferenti:** portano le informazioni dalla periferia del nostro corpo al SNC. Tra di essi è importante:
 - **Neurone pseudo-unipolare** (detto anche "a T"): tipico neurone del sistema somato-sensoriale. Presenta un corpo cellulare (nella catena dei gangli midollari) e il suo assone si dirama in **due branche**, una porterà il segnale verso il SNC, in particolare verso il midollo spinale, e l'altra va verso la periferia a raccogliere gli stimoli sensoriali cui siamo sottoposti;
 - **Neurone bipolare:** tipico del sistema olfattivo. Presenta due assoni.
- **Interneuroni:** connettono vari neuroni tra di essi e si dividono in:
 - **Anassonico;**
 - **Multipolare:** tipico delle cellule di Purkinje del cervelletto. Si presenta con un albero dendritico molto sviluppato e il suo compito principale è quello di ricevere molte informazioni, elaborarle e trasferire l'informazione finale al suo assone;
- **Neuroni efferenti:** danno origine ad un assone che lascerà il SN per andare nelle periferie del corpo.
 - **Multipolare:** tipico motoneurone. Presenta un corpo cellulare con un albero dendritico piuttosto sviluppato che si trova nelle corna grigie del midollo spinale e l'assone è mielinizzato e lascia il midollo spinale e il terminale farà sinapsi con una cellula muscolare (ad esempio per indurlo alla contrazione e generare un movimento).



Tutti i neuroni sono organizzati in **circuiti nervosi**:

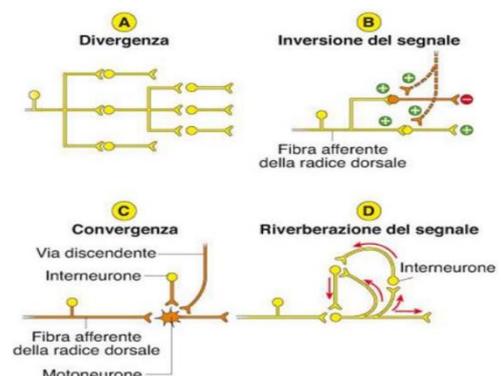
- A. **Divergenza:** amplifica e trasferisce l'informazione a molti altri neuroni.

Es: l'informazione contenuta nel neurone viene trasferita ad altri 3 neuroni, poiché il suo assone forma delle collaterali che andranno a fare sinapsi con 3 neuroni differenti e uno di questi terminali, a sua volta, farà sinapsi con un assone con a sua volta si diramerà in altri tre. Quindi l'informazione contenuta nel primo neurone è stata trasferita ad altri 6 neuroni;

- B. **Inversione del segnale:** l'informazione viene invertita e cambiata rispetto a quella di partenza.
Es. il neurone riceve delle informazioni eccitatorie direttamente ma la collaterale del neurone che lo eccita andrà a fare sinapsi con un neurone inibitorio. La stessa fibra afferente, a seconda del neurone con cui fa sinapsi, farà uscire o non uscire un'informazione, ricevendo o meno delle informazioni discendenti;

- C. **Convergenza:** opposta alla divergenza.

Es: a livello delle corna grigie del midollo spinale. Il motoneurone riceve un'informazione afferente dalla periferia sensoriale ma riceve anche una serie di informazioni da un interneurone e da una via motoria discendente. Quindi 3 diverse informazioni convergono sul neurone principale (l'alpha motoneurone) che sarà costretto ad elaborare i tre tipi di informazione, fare una sommazione spaziale e determinare quindi



al monticolo assonico la formazione o meno di un potenziale d'azione o variare la frequenza dei potenziali d'azione che giungeranno, tramite il suo assone, alla periferia (il muscolo effettore);

- D. **Riverberazione del segnale:** il neurone che è stato eccitato, oltre a portare l'informazione fuori ad altri neuroni, ha una o due collaterali, che vanno a fare sinapsi con uno o due interneuroni che riverberano e riportano l'informazione a lui. A seconda se questi interneuroni portano dei segnali eccitatorio o inibitori, potremmo avere un'amplificazione del segnale (più facilità a passare) oppure un controllo (se l'interneurone è inibitorio, più viene eccitato più inibisce il neurone principale) e modulazione di quanto segnale deve giungere al nostro muscolo, del tono muscolare o della sua forza di contrazione.

Questi sono solo semplici esempi e bisogna ricordare che ogni neurone può ricevere migliaia di contatti sinaptici nello stesso istante e altrettanti ne può trasferire, quindi il lavoro, l'energia e l'ATP consumata dai neuroni anche per movimenti semplici o per pensieri semplici.

Tutte le informazioni viaggiano a velocità variabili, che dipendono dal tipo di fibra nervosa: **un segnale (quindi un potenziale d'azione) viaggia tanto più velocemente quanto più è grande il diametro dell'assone e se è mielinizzato** (la conduzione è saltatoria).

Le fibre nervose possono essere classificate in base loro diametro e della loro mielinizzazione:

- **A Alpha motoneuroni:** i più grandi e mielinizzati. Hanno un diametro di 10-20 micrometri e sono in grado di condurre ad una velocità di 78-120 m/s;
- **A Beta motoneuroni:** grandi e mielinizzati. Hanno un diametro di 6-12 micrometri e sono in grado di condurre ad una velocità di 36-72 m/s;
- **A Delta motoneuroni:** piccoli e mielinizzati. Hanno un diametro di 1-5 micrometri e sono in grado di condurre ad una velocità di 5-30 m/s;
- **C:** i più piccoli e non mielinizzati. Hanno un diametro di 0,2-1,5 micrometri e sono in grado di condurre ad una velocità di 0.5-2 m/s. Sono quelli che conducono la sensazione dolorifica.

SISTEMA NERVOSO SENSORIALE

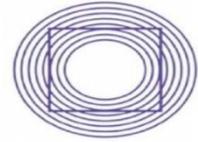
La sensazione-percezione dei nostri stimoli dipende da molti fattori.

La percezione visiva è basata su un'interpretazione degli stimoli.

Es: «vediamo» le linee del quadrato leggermente stondate e curve, ma in realtà sono diritte e ci sembrano curve perché il quadrato è circondato da tutti i cerchi.

La percezione delle dimensioni di un oggetto dipende dal contesto.

Un oggetto posto in secondo piano quando viene portato allo stesso livello dell'oggetto in primo piano appare molto più piccolo.



Specificità dei sistemi sensoriali

I sistemi sensoriali sono specifici per ogni tipo di energia a cui siamo sottoposti.

Un esempio ne è la **vista**: abbiamo un organo recettoriale, l'occhio, deputato a capire soltanto la sensazione visiva perché contiene dei recettori che sono capaci di interpretare le onde elettromagnetiche, cioè la luce. Questo segnale, attraverso vari passaggi, arriverà nel lobo occipitale del nostro cervello dove i segnali luminosi vengono interpretati (visti e capiti) e quindi si può distinguere ciò che si vede.

Un altro esempio è l'**udito**: abbiamo un organo recettoriale, l'orecchio, deputato a capire i suoni che poi verranno interpretati dalla corteccia uditiva, che si trova nel lobo temporale.

Sempre nell'orecchio, vi è un altro organo recettoriale, molto specifico, che non ha nulla a che vedere con il suono ed è il **sistema vestibolare**, l'organo che ci dà la sensazione dell'equilibrio, che verrà interpretata principalmente dal cervelletto.

Le sensazioni più diffuse sono quelle somatiche, derivanti da tutto il nostro corpo, attraverso i sensi somatici, che ci danno la sensazione tattile, dolorifica, ecc., che viene **elaborata a livello del lobo parietale, dietro la scissura di Rolando**.

- **Sistema somato-sensoriale**: riceve ed elabora stimoli provenienti dalla superficie corporea, dai tessuti profondi e dai visceri. Ha diverse modalità percettive mediate da diverse classi di recettori sensoriali. Di questa sensibilità fanno parte il tatto, la cinestesia o senso articolare, la temperatura ed il dolore;
- **Sistema visivo**;
- **Sistema uditivo**;
- **Sistema vestibolare**;
- **Sensi chimici**.

Questi sistemi sensoriali rilevano cosa si trova nell'ambiente (sia esterno che interno); quando si verificano delle variazioni; l'entità della variazione e la sede della variazione.

Le informazioni da elaborare provengono **da diverse sedi** e perciò possiamo creare una classificazione diversa dei sistemi sensoriali:

- **Sistemi esteroceettivi**: visivo, uditivo, cutaneo ed alcuni sensi chimici (gusto ed olfatto). I recettori si trovano sulla superficie del nostro corpo e rilevano tutti gli stimoli e variazioni che ci sono nell'ambiente esterno.;
- **Sistemi propriocettivi**: fusi neuromuscolari e organi tendinei di Golgi (recettori muscolari) o recettori articolari. Rilevano la posizione relativa dei segmenti corporei, dando il senso di posizione nello spazio;
- **Sistemi enteroceettivi**: segnalano eventi corporei interni (pressione sanguigna, glicemia) che non raggiungono, in genere, il livello di coscienza

Sebbene siano presenti diverse classificazioni, ci sono **3 momenti comuni a tutte le sensazioni**:

1. Stimolo fisico: affinché un sistema si attivi;
2. Insieme di eventi che porta alla trasduzione dello stimolo fisico in impulso nervoso (messaggio): l'impulso nervoso diventa il modo per comprendere lo stimolo;
3. Risposta al messaggio.

Le informazioni che **dalla periferia del corpo arrivano al SNC** sono utilizzate per tre funzioni principali:

1. Percezione della sensazione: comprenderla, per poter dare una risposta;
2. Controllo del movimento;
3. Mantenimento dello stato di veglia: più siamo sottoposti a stimoli più la nostra corteccia cerebrale rimane sveglia.

Le informazioni che **dall'interno del corpo arrivano al SNC** regolano tutte le funzioni interne:

1. Temperatura;
2. Pressione sanguigna;
3. Frequenza cardiaca e respiratoria;
4. Movimenti riflessi e volontari: lo stato interno del nostro corpo è in grado di influenzare anche il sistema somatico, quindi le nostre performance motorie.

Il sistema sensoriale è capace di decodificare tutti gli stimoli, quindi tutte le forme di energia cui l'essere umano è sottoposto, per poi trasformarli in impulso elettrico.

In particolare, i sistemi sensitivi **decodificano 4 caratteristiche elementari da uno stimolo**:

1. **Modalità (qualità)**: tipo di stimolo. Le diverse forme di energia vengono trasformate in differenti modalità sensitive dai recettori; es. visione (onde elettromagnetiche); udito (onde meccaniche della pressione dell'aria sul timpano); tatto (stimolazione meccanica sui nostri recettori sensoriali); gusto ed olfatto (sostanze chimiche; il gusto ha una sub-modalità che permette la distinzione tra dolce o salata o amara);
2. **Intensità o quantità di uno stimolo**: dipende dallo stimolo. L'intensità di stimolazione più bassa che si può rilevare è detta: sensazione soglia, al di sotto della quale non si sente più lo stimolo. La soglia può variare in seguito ad utilizzo, fatica, contesto (l'abitudine a percepire uno stimolo porta l'essere umano a sensibilizzarsi verso uno stimolo). Non cambia la soglia di eccitazione del recettore ma **cambia la risposta dei neuroni nel SNC** compreso il sistema limbico, che si occupa dei nostri comportamenti;
3. **Durata**: è definita dalla relazione tra l'intensità dello stimolo e l'intensità percepita. Se lo stimolo persiste per lungo tempo, l'intensità diminuisce e si verifica un meccanismo fisiologico di **accomodazione**;
4. **Capacità di localizzare** la sede di applicazione di uno stimolo e **abilità di distinguere la distanza minima tra due stimoli** rilevabili, che viene definita la soglia dei due punti.

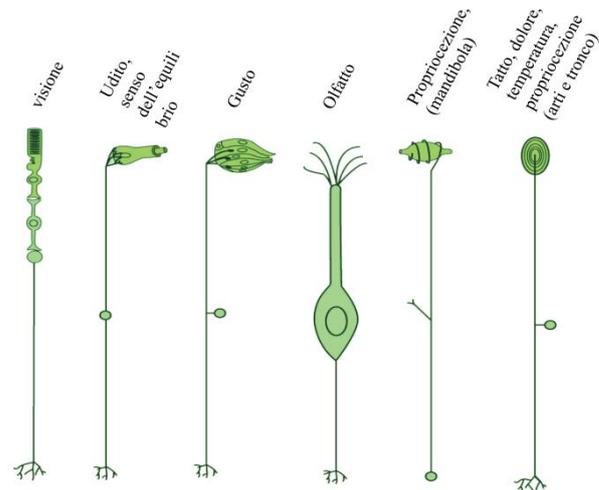
Legge di Müller

I recettori sensoriali sono strutture capaci di rispondere ad un solo tipo di stimolo, secondo la Legge di Müller.

Secondo tale legge **uno stimolo adeguato è l'unico stimolo che attiva un recettore specifico, collegato ad una particolare fibra nervosa.**

Modalità sensoriale / morfologia.

- Recettore olfattivo: molto semplice. Sono delle **terminazioni nervose libere**: nel neurone pseudo-bipolare l'assone che raggiunge la periferia, si sfocchia, perde la guaina mielinica e queste ramificazioni sono esse stesse dei recettori sensoriali;
- Recettore tattile: presenta il corpuscolo di Pacini che viene utilizzato per la sensazione tattile. Il recettore è la fibra periferica del neurone a T che ha perso la guaina mielinica, ma attorno alla terminazione assonica si sono costituite una serie di **lamelle connettivali con del liquido interstiziale** all'interno;
- Recettore visivo: tra i più complessi. È un bastoncello che è una cellula specializzata a **trasformare le onde elettromagnetiche in potenziali elettrici**. Tra il recettore e la cellula nervosa non vi è un collegamento diretto, ma un interneurone.



La modalità dipende dal recettore stimolato.

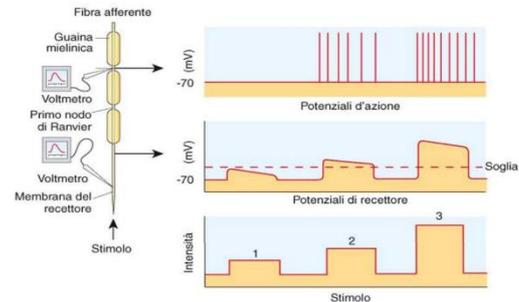
Meccanocettore: come funziona un fuso muscolare (il recettore di lunghezza del muscolo)?

Se applichiamo una forza sulle cellule lo stiramento che si verificherà sulla membrana **farà aprire meccanicamente il canale ionico**, quindi il sodio entra all'interno e così abbiamo trasformato lo stiramento (forza meccanica) in un potenziale elettrico, perché con l'entrata del sodio dai -70 mV arriviamo a -40 mV, quindi raggiungiamo la soglia, otteniamo prima il potenziale recettoriale poi potenziale d'azione e così è stata **trasformata energia meccanica in energia elettrica**.

Applicando sul recettore uno **stimolo con intensità e durata 1**, si aprono i canali per il sodio, che entra, e si registrerà un potenziale elettrico dai -70 mV ai -60 mV (non viene raggiunta la soglia) e a fine stimolo il potenziale torna al potenziale di riposo. Si ottiene un **potenziale recettoriale**, senza conseguenze.

Applicando sul recettore uno **stimolo con intensità e durata 2**, il potenziale recettoriale sarà più ampio e si genereranno un certo numero di potenziali d'azione che si possono registrare al primo nodo di Ranvier e quindi il segnale sta andando dalla periferia verso il midollo spinale, tramite la fibra afferente.

Applicando sul recettore uno **stimolo con intensità e durata 3**, otterremo un potenziale recettoriale ancora più ampio e quindi un aumento del numero dei potenziali d'azione.



In questo modo abbiamo identificato un'altra caratteristica dello stimolo, cioè **l'intensità**: il numero dei potenziali d'azione che si generano dopo l'applicazione dello stimolo dipende dall'intensità dello stimolo, più uno stimolo è intenso più sarà alto il numero dei potenziali d'azione.

Quando questo segnale arriverà nella corteccia deputata a decodificarlo, la corteccia saprà distinguere tra il segnale che ha generato solo pochi potenziali d'azione e il segnale che ha generato molti più potenziali d'azione riconoscendolo come il segnale più intenso.

L'intensità dipende dal numero dei potenziali d'azione.

Ad uno stimolo però i recettori si possono adattare ed in base alla capacità di adattamento e all'abitudine allo stimolo possiamo distinguere **recettori a lento adattamento e recettori a rapido adattamento**.

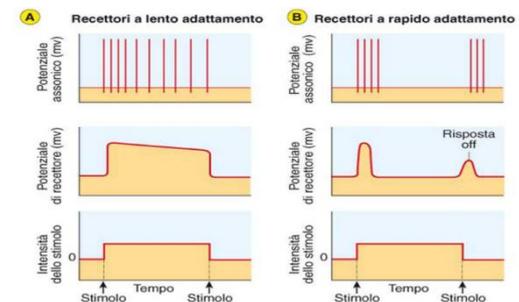
Se applichiamo uno stimolo di una certa intensità e durata avremo un potenziale recettoriale e se raggiungiamo la soglia si generano dei potenziali d'azione.

Nei **recettori a lento adattamento** il potenziale recettoriale rimane più o meno costante, diminuisce poco durante tutta l'applicazione dello stimolo, il che produrrà dei potenziali d'azione per tutta la durata dello stimolo, solo che pian piano i recettori si stanno abituando perché la **frequenza di generazione dei potenziali d'azione va diminuendo**. In base al decremento di questa frequenza di potenziali d'azione siamo in grado di capire da quanto tempo lo stimolo è stato applicato e quindi definirne in un certo modo la durata.

Un esempio sono i recettori dei fusi neuromuscolari che ci informano sulla lunghezza del muscolo continuamente e variano la frequenza in base al suo accorciamento e allungamento, durante un movimento. Invece, i **recettori a rapido adattamento** durante l'applicazione dello stimolo generano il potenziale recettoriale solo quando lo stimolo viene applicato o quando viene tolto e non abbiamo segnali durante tutta l'applicazione dello stimolo.

Un esempio tipico è il corpuscolo di Pacini, un recettore molto sensibile che ad esempio ci fa sentire quando mettiamo un maglione addosso (pesantezza) e quando lo togliamo (leggerezza) ma non abbiamo la sensazione di peso del maglione tutto il tempo che lo abbiamo addosso.

Ciò dal punto di vista energetico sarebbe molto dispendioso perché ogni volta che si genera un potenziale d'azione ci sono ioni sodio che entrano, ioni potassio che escono e la pompa sodio/potassio che deve rimettere a posto le concentrazioni (sodio fuori e potassio dentro) quindi un notevole consumo di ATP. Perciò il sistema si è evoluto e ha creato dei recettori a rapido adattamento **quando non è necessario per noi avere cognizione continua dello stato di quel particolare recettore** o tessuto in quel momento.



SENSIBILITÀ SOMATICA

La sensibilità somatica, **rileva la sede, l'intensità e la natura di tutti gli stimoli** che raggiungono il corpo sia dall'ambiente esterno (**esterocettiva**) che da parti diverse del corpo stesso (**propriocettiva**), nonché la posizione rispettiva dei segmenti corporei, articolazioni e muscoli, quindi dall'interno del nostro corpo.

I recettori specifici che rilevano la sensibilità somatica sono **terminazioni nervose periferiche libere di neuroni afferenti primari**, il cui soma si trova nei gangli spinali e nei gangli sensoriali dei nervi cranici.

L'assone dei neuroni sensoriali si divide a T in una **branca centrale**, che raggiunge il midollo spinale (SNC) attraverso le radici posteriori del midollo o i nuclei dei nervi cranici, e in una **branca periferica**, che costituisce la componente sensitiva dei nervi e termina, specializzandosi nella funzione recettoriale, nella cute e nei tessuti profondi (muscoli e articolazioni).

Ogni recettore sensoriale è responsabile di un proprio **campo recettivo**, cioè quell'area di tessuto che **contiene il trasduttore-recettore** che se opportunamente stimolato provoca una **variazione delle proprietà elettrochimiche del neurone**, che viene tradotto in una **variazione della frequenza di scarica**, cioè in potenziali d'azione che raggiungono il neurone a T e poi il midollo spinale.

Es: un recettore periferico (corpuscolo di Pacini) rileva tutto ciò che succede nel suo campo recettivo ed è responsabile di tutte le sensazioni tattili o di pressione leggera che si verificano in una determinata zona intorno al recettore (ad esempio nella mano). In questo caso, il recettore è un **trasduttore di energia che trasforma un'energia meccanica (una pressione leggera), come il tatto, in energia elettrica.**

Il campo recettivo può essere più o meno ampio a seconda del tipo di sensibilità e della sua numerosità in periferia. La posizione del campo recettivo è importante per la **percezione della sede dello stimolo sul corpo.**

La distribuzione spaziale dei neuroni sensoriali attivati da uno stimolo contiene informazioni sulla sua sede e attraverso la stimolazione del recettore siamo in grado di avere la consapevolezza spaziale, che comprende 3 diverse capacità percettive:

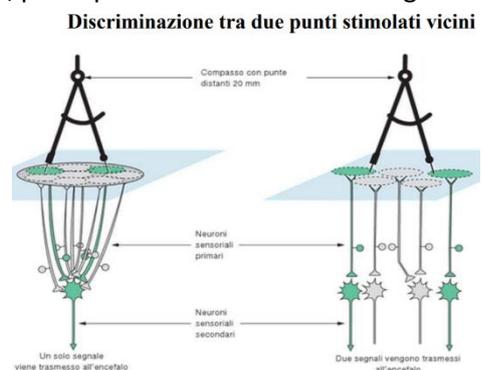
1. Capacità di **localizzare la sede di stimolazione** sul corpo o la fonte dello stimolo nello spazio (se avviene al di fuori del nostro corpo, come la sensibilità acustica);
2. Capacità di **valutare le dimensioni e la forma degli oggetti** (anche con il semplice tatto);
3. Capacità di rilevare i **fini dettagli dello stimolo** o dell'ambiente che ci circonda.

Queste capacità spaziali si fondano sul campo recettivo di ciascun neurone sensoriale che raccoglie tutte queste informazioni. **Ogni recettore risponde solo a stimoli applicati all'interno del suo campo recettivo**, mentre uno stimolo più intenso che agisce su un'area più grande attiva anche i **recettori adiacenti**, anche se con una frequenza di potenziale d'azione minore rispetto al campo recettivo di applicazione vera e propria.

I **neuroni di ordine superiore** hanno un campo più ampio e complesso, per la presenza di circuiti convergenti.

La posizione dei recettori sensoriali, oltre alla modalità, ci fa **discriminare tra due punti stimolati vicini.**

Ci sono punti del corpo (**a bassa densità recettoriale periferica**) in cui se stimoliamo **due punti vicini sulla cute**, gli assoni dei recettori convergono tutti su un unico neurone superiore. Ciò implica che non saremo in grado di definire precisamente lo stimolo applicato **in due punti vicini** perché **si fa confusione a percepire dove i due stimoli siano stati realmente applicati** e ne **percepriamo uno solo** e non distintamente due.



In altri punti del corpo (**ad alta densità recettoriale periferica**) gli assoni dei recettori non convergono su un unico neurone ma ognuno va su un neurone superiore differente e quindi abbiamo due segnali che distintamente viaggiano fino alla corteccia e saremo in grado di rilevare **due punti stimolati, anche se vicini.**

Questa capacità dipende proprio dalla **densità recettoriale periferica**: più è grande la densità recettoriale (come al livello dei polpastrelli) più è alta la nostra discriminazione tra due punti.

A livello dei polpastrelli delle dita la densità recettoriale per gli stimoli tattici è talmente discriminante che i non vedenti riescono a leggere sfruttando proprio la sensibilità tattile.

Al contrario, dove la densità recettoriale è bassa, ad esempio nel polpaccio e nel dorso, per poter distinguere due punti stimolati vicini è necessario che i due punti distino tra loro almeno 5 cm, al di sotto dei quali sentiremmo un solo punto di stimolazione.

La capacità discriminatoria è uguale su entrambi i lati del nostro corpo, senza distinzione tra destro e sinistro.

Questo fenomeno della discriminazione su due punti stimolati vicini è reso ancora più efficiente da un meccanismo presente a livello del midollo spinale che si chiama **inibizione laterale**.

Uno stimolo applicato sulla cute stimola il campo recettivo del neurone (segue scarica del recettore e potenziali d'azione che si generano). Se lo stimolo è molto intenso anche i campi recettivi adiacenti saranno interessati da esso, ma con una frequenza di potenziali d'azione molto più bassi.

Tali potenziali viaggiano per la branca periferica fino ad incontrare il corpo cellulare del neurone a T, prendono la branca centrale vanno nel midollo spinale o comunque a livello della sinapsi con il neurone di secondo ordine e i potenziali d'azione vengono trasferiti a questo secondo neurone, sia a livello del campo recettivo stimolato maggiormente sia a livello dei campi recettivi adiacenti.

Il **secondo neurone diminuisce la frequenza dei potenziali** ma soprattutto la frequenza dei potenziali periferici, in corrispondenza dei campi recettivi adiacenti al punto di stimolazione, e ciò è dovuto al fatto che una collaterale assonica del primo neurone che trasmette il segnale al secondo neurone, manderà un segnale anche attivando degli interneuroni inibitori che inibiscono il secondo neurone delle vie adiacenti e il risultato per questo secondo neurone sarà una **somma algebrica** tra le eccitazioni che arrivano dal campo recettivo e le inibizioni dell'interneurone e quindi una diminuzione della frequenza di scarica.

Il risultato sarà che a livello della corteccia cerebrale, dove il segnale verrà elaborato e riconosciuto, arriveranno solo i potenziali d'azione di quegli assoni in corrispondenza del campo recettivo che è stato maggiormente stimolato, quindi **possiamo identificare la sede che è stata realmente stimolata**.

In breve: **possiamo riconoscere la sede dello stimolo in base al meccanismo del campo recettivo, l'intensità grazie al numero dei potenziali d'azione e la modalità sensoriale grazie al tipo di recettore che stimolato.**

Vie di trasmissione della sensibilità somestetica in corteccia

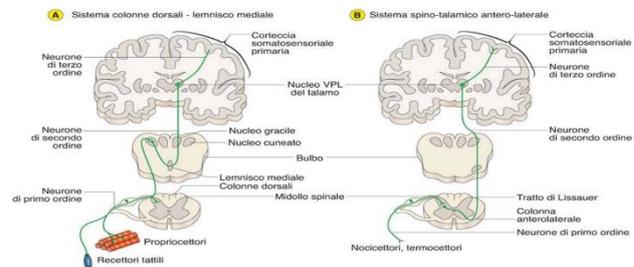
La sensibilità somatica viene recepita dai recettori sensoriali, che si trovano in periferia, e il segnale raccolto dal recettore arriva all'interno del SNC per andare poi alla corteccia celebrale che si occuperà di decodificarlo, analizzarlo e di darci la **percezione della sensazione**, quindi capire a che tipo di stimolo siamo stati sottoposti.

Esistono due vie sensibilità somatica:

1. **Sistema delle colonne dorsali – lemnisco mediale**: porta la sensibilità tattile/somatica/pressoria e del senso cinestesico (percezione che abbiamo di noi stessi). I recettori interessati sono i ricettori tattili, corpuscolo di Pacini (un recettore sensoriale presente nel derma; uno dei quattro tipi di meccanocettore identificati, responsabile del rilevamento di stimoli vibratorii e pressori) ed i proprioceettori (fondamentali per il mantenimento dell'equilibrio e per l'esecuzione dei movimenti).

Questi recettori quando vengono stimolati trasportano il segnale all'interno, passando per il neurone a T: la branca centrale entra nel midollo spinale e nel sistema delle colonne dorsali - lemnisco mediale si forma un **fascio di fibre bianche**, che si mette nella parte dorsale del midollo spinale (da qui il nome del sistema) che risalgono lungo il midollo fino ad arrivare al bulbo dove vi è la **prima sinapsi** tra il primo neurone (il cui corpo cellulare era nella catena gangliare) e il secondo neurone. L'assone del secondo neurone attraverserà la linea mediana e forma il lemnisco mediale fino ad arrivare a fare **sinapsi a livello dei nuclei talamici**, quelli a più alta discriminazione. A livello talamico parte il terzo neurone, il cui assone raggiunge la corteccia somato-sensoriale primaria che si trova nel lobo parietale, dietro la scissura di Rolando. Questa corteccia ci darà informazioni su ciò che è successo a livello somatico per quanto riguarda tatto, pressione e propriocezione.

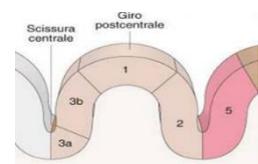
2. **Sistema spino-talamico antero-laterale:** porta la sensibilità nocicettiva (del dolore) e la sensazione termica. Questi recettori sono terminazioni nervose libere che provengono dal corpo cellulare del neurone a T, la cui branca centrale entra nel midollo spinale e qui avviene la prima differenza con il sistema lemnicale: **avviene subito la sinapsi** nel metamero midollare dove la branca afferente entra e l'assone del secondo neurone incrocia subito la linea mediana e si porta nel quadrante antero-laterale del midollo spinale. L'assone del secondo neurone viaggia ancora all'interno del SNC, passando per il bulbo, fino a raggiungere il talamo, nei nuclei talamici intralaminari, più aspecifici. Qui fanno **sinapsi con l'ultimo neurone**, il cui assone raggiunge la corteccia somato-sensoriale primaria nel lobo parietale, per una prima analisi del tipo di stimolazione cui siamo stati sottoposti.



Le aree corticali somestesiche, cioè le parti di corteccia celebrale che si occupano di decodificare la sensazione somatica, si trovano nel lobo parietale, dietro la scissura di Rolando.

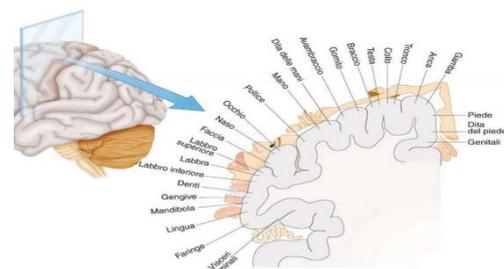
Vi è una corteccia primaria ed altre associative.

La corteccia è fatta da diversi strati e da **molti solchi e circonvoluzioni**, proprio per moltiplicarne la superficie. Come tutte le cortecce, la parietale è a 6 strati, è sensoriale e quindi ha particolarmente sviluppato lo strato 4, in cui arrivano le sensazioni.



Ogni colonna di neuroni può essere suddivisa e mappata con numeri e, nelle parti profonde del solco, arrivano sensazioni più interne (propriocettive, provenienti da muscoli ed articolazioni), mentre più in superficie arrivano le sensazioni tattili, quelle che provengono dalla superficie del nostro corpo.

Ad ogni tratto di corteccia corrisponde una colonna di neuroni che ha il suo corrispettivo in periferia, tale che nella corteccia somestesica primaria esiste una mappa somatopopica della superficie corporea, in cui è rappresentato tutto il nostro corpo (dall'alto in basso c'è l'*homunculus* sensoriale, che è un omuncolo rovesciato: piedi in alto, tronco, mano, viso).



Tale mappa somatopopica non rispetta le proporzioni del nostro corpo, infatti la mano ha una rappresentazione corticale molto

ampia e ciò è dovuto al fatto che la mano rappresenta la quantità di recettori sensoriali presenti in periferia: **più è alta la densità di recettori sensoriali in periferia e più sarà grande la mappa sensoriale in corteccia**.

È per questo che in corteccia sappiamo discriminare tra due punti vicini applicati anche ad una distanza di due millimetri (cosa che non sappiamo fare nel tronco, infatti il tronco nella mappa sensoriale ha una rappresentazione molto più piccola).

Un'altra area rappresentata in maniera molto più grande rispetto alle reali proporzioni corporee è il viso, ed in particolare labbra ed alveoli dentali, che per quanto siano piccoli, in corteccia hanno una grande rappresentazione sensoriale.

Quindi, più è grande la rappresentazione in corteccia, più è elevato il numero di recettori sensoriali in periferia e meglio possiamo indentificare in tutte le proprie caratteristiche i vari tipi di sensazioni: discriminazione, sede di applicazione, intensità e modalità sensoriale. Queste informazioni vengono trasferite alla corteccia parietale posteriore, associativa, dove questi segnali semplici vengono analizzati e decodificati. Per esempio possiamo iniziare con il tatto: senza vedere un oggetto si può identificarlo (se tocchiamo una penna ad occhi chiusi riusciamo a riconoscerla) proprio per l'alta discriminazione e la capacità percettiva di analisi della corteccia associativa parietale.

Ogni colonna di neuroni si occupa esattamente di quella piccola area di tessuto e non di ciò che accade accanto, in modo da poter riconoscere esattamente la sede di applicazione di uno stimolo e quindi **dare una risposta congruente allo stimolo stesso**.

SENSIBILITÀ SOMATICA: Nocicezione

La nocicezione è un evento sensoriale ed emozionale spiacevole, normalmente in relazione ad un danno tissutale potenziale o in atto.

Bisogna distinguere in:

- **Dolore clinico:** è una diretta conseguenza di lesioni tissutali o nervose già instaurate.
- **Dolore fisiologico o nocicettivo:** comporta l'attivazione di una sottoclasse di recettori periferici, i **nocicettori**, specializzati nel riconoscere gli stimoli nocivi in grado di produrre danno tissutale. Tali stimoli inducono una serie di risposte riflesse motorie (flessione dell'arto se mettiamo la mano su una superficie rovente; fuga in caso di pericolo) e vegetative che permettono di prevenire o limitare il danno tissutale.
Può essere classificato in:
 - **Dolore pungente:** mediato da fibre di gruppo II e III (medio o piccolo calibro) a conduzione relativamente veloce, perché sono fibre piccole ma mielinizzate. È un dolore che compare e scompare rapidamente ma che può essere localizzato con precisione. Può essere percepito come la puntura di un ago;
 - **Dolore urente:** è il tipo di dolore avvertito in caso di scottatura, è portato da fibre C (di piccolissimo calibro ed amieliniche) a conduzione lenta; non è un dolore localizzato ma diffuso, pulsante e persistente;
 - **Dolore riferito:** di origine viscerale (il danno è a carico di un organo interno come cuore, stomaco, reni, ecc.) ma viene avvertito come se provenisse da regioni cutanee, secondo la legge del dermatomero (sul tessuto cutaneo in corrispondenza dell'organo profondo).

Nel dolore fisiologico, quindi nella nocicezione, si susseguono delle fasi ben distinte:

1. **Infiammazione:** stimolazione nociva prolungata;
2. **Sensibilizzazione:** incremento eccitabilità neuronale. Si verifica il contrario di ciò che succede nella maggior parte delle sensibilità, per le quali più passa il tempo dall'applicazione di uno stimolo più si riduce l'intensità che percepiamo, perché diminuisce la frequenza di scarica dei potenziali d'azione per un processo di accomodazione;
3. **Iperalgesia:** aumentata risposta percettiva a stimoli nocivi, come se lo stimolo fosse più grande di quello che in realtà è. Il dolore risulta prolungato, anche a seguito di stimoli normalmente innocui.

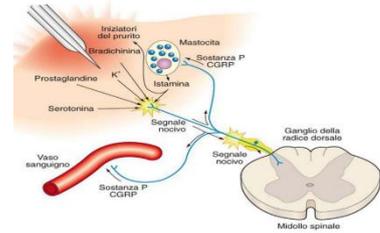
Quindi il dolore è una sensazione per la quale il nostro sistema limbico (comportamentale/affettivo) ha un'enorme influenza, a differenza di ciò che succede negli altri tipi di stimolazione.

I **nocicettori** sono costituiti dalle **terminazioni periferiche libere di assoni sensoriali di I ordine (cellula a T)** che hanno il corpo cellulare situato in un ganglio delle radici dorsali del midollo spinale e dei nervi cranici. Rispondono a stimoli dolorifici che possono causare danno tissutale e si dividono in:

- **Fibre amieliniche** (di tipo C per le fibre a provenienza cutanea o di gruppo IV dai tessuti profondi): mediano il dolore lento-urente. Le fibre C hanno una velocità di conduzione che non supera i 5 m/s;
- **Fibre mieliniche di piccolo calibro** (gruppo A- δ , per le fibre cutanee o gruppo III dai tessuti profondi): mediano il dolore rapido-puntorio. Tali fibre hanno una velocità di conduzione che può arrivare a 30 m/s;
- **Nocicettori termici o meccanici:** legati a fibre afferenti mieliniche A δ , rispondono agli stimoli che provocano dolore pungente e rapido. Si tratta di un dolore che sentiamo immediatamente all'applicazione dello stimolo, infatti il ritardo tra l'applicazione dello stimolo e la nostra percezione non supera i 100 millisecondi;
- **Nocicettori polimodali:** innervati da fibre amieliniche di tipo C, rispondono a stimoli meccanici o chimici ad alta intensità, ma anche agli estremi del caldo e del freddo (quando anziché sentire caldo o freddo sentiamo proprio dolore). Queste sensazioni vengono percepite con un notevole ritardo, circa 1 secondo dopo l'applicazione dello stimolo (ed 1 sec. per il sistema nervoso è un tempo enorme, tanto che spesso abbiamo una reazione a questo tipo di stimolo prima ancora di avere la sensazione di dolore, per esempio quando ci scottiamo abbiamo una risposta riflessa di allontanamento della mano dalla superficie eccessivamente calda, perché lo sappiamo per esperienza precedente ma la sensazione dolorifica arriva con molto ritardo rispetto all'applicazione dello stimolo e questo è il motivo per il quale si può incorrere in danni tissutali (è ciò che succede per l'applicazione di questi recettori).

L'attivazione dei nocicettori porta alla liberazione di sostanza P nella cute che provoca: vasodilatazione ed aumento della permeabilità capillare, arrossamento, innalzamento della temperatura locale, edema.

Il neurone a T ha la branca centrale in un ganglio delle radici dorsali del midollo spinale e quella periferica che va a fare il recettore. Questa terminazione nervosa libera si può trovare in corrispondenza di un tessuto che viene leso e dal citoplasma delle cellule rotte, nell'interstizio, si riversano alcune sostanze che stimolano la terminazione nervosa periferica (es. un'alta concentrazione di ioni potassio o peptidi di vario tipo o prostaglandine) che stimolano il recettore e quindi questa energia chimica verrà convertita in variazione di potenziale elettrico, si formerà il potenziale recettoriale, quindi potenziali d'azione che viaggiano lungo l'assone verso il centro (arrivano al neurone a T e prendono la branca centrale), ma nel loro percorso incontrano delle collaterali assoniche che vengono invase da questi potenziali d'azione.



Queste collaterali assoniche di nuovo ri-trasportano il segnale verso la periferia dove vengono rilasciate delle sostanze, dei peptidi, per esempio la sostanza P che ha la capacità di indurre sui vasi sanguigni una vasodilatazione che provoca un rallentamento del flusso ematico, quindi un edema in periferia e rossore (caratteristiche tipiche dell'infiammazione).

L'edema crea una maggiore distanza tra il vaso e il tessuto leso, quindi un ritardo nel togliere dall'interstizio tutte quelle sostanze che stimolano la terminazione periferica, ed il persistere del potassio nello spazio stimola nuovamente la terminazione nervosa, si rigenerano dei potenziali recettoriali e quindi dei potenziali d'azione come se ci fosse ancora lo stimolo nocivo. Questo fenomeno è incrementato ancora dal fatto che le collaterali assoniche, liberando questi neuropeptidi, possono agire su cellule del sistema immunitario, per esempio sui mastociti, che liberano delle sostanze come l'istamina, che ulteriormente stimola il recettore che porta la sensazione dolorifica, quindi il nocicettore, simulando ancora una volta una lesione tissutale, quindi altri potenziali d'azione e quindi il persistere della sensazione, quindi l'ipereccitabilità e la sensibilizzazione. Questo è il motivo per il quale sentiamo il dolore anche quando lo stimolo vero e proprio non c'è più e questo fenomeno si accompagna a vasodilatazione ed aumento della permeabilità capillare, arrossamento, innalzamento della temperatura locale, edema, cioè fattori che innescano un circolo vizioso che fa persistere la sensazione dolorifica.

Sistema analgesico endogeno

È il sistema di controllo interno della sensazione dolorifica. Vediamo alcune situazioni tipo:

1. Non essendoci alcuna stimolazione dolorifica, non c'è passaggio di segnale a livello del secondo neurone, nel midollo spinale, tra la fibra C ed il secondo neurone.
2. Se viene applicato uno stimolo dolorifico, **la fibra C si attiva**, porta i suoi segnali eccitatori a livello del midollo spinale e questi potenziali d'azione, mediante una sinapsi che rilascia sempre sostanza P, viene trasferito al secondo neurone e trasportato al centro mediante la via antero-laterale. Questa sensazione può essere potenziata dal fatto che una collaterale assonica della fibra C fa **sinapsi di tipo inibitorio su un interneurone inibitorio del secondo neurone** e così avendo un'eccitazione ed un'inibizione dell'inibizione, tutto il segnale dolorifico passerà e raggiungerà la corteccia celebrale (quando ci sono varie sinapsi che arrivano su un neurone bersaglio, questo fa una somma algebrica);
3. Se contemporaneamente allo stimolo sensoriale dolorifico applichiamo uno stimolo meccanico si attiveranno insieme alle **fibre C**, le fibre più grandi **A-delta o A-alfa** che conducono il segnale molto più velocemente e, oltre a portare con il ramo principale la sensazione o di dolore puntorio o di tatto, al centro, cioè alla corteccia celebrale, a livello del midollo spinale lasciano una collaterale di tipo eccitatoria sull'interneurone inibitorio del secondo neurone e questo nuovamente farà una somma algebrica fra le eccitazioni provenienti dalla fibra C e le inibizioni provenienti dall'interneurone, per cui **passerà un po' meno dolore** e quindi una sensazione più sopportabile.

Questo interneurone è stato scoperto nel secolo scorso, intorno agli anni '70, insieme a delle sostanze endogene (direttamente fabbricate dalle nostre cellule) che hanno un comportamento anti-dolorifico molto simile alla morfina e per questo sono stati chiamati **peptidi oppioidi** o encefaline (perché secrete

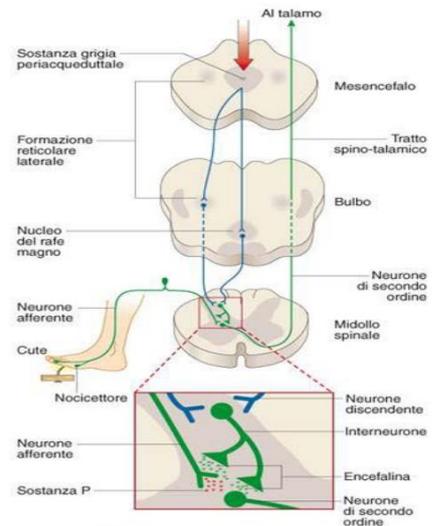
dall'encefalo) e sono sostanze secrete dell'interneurone inibitorio, che iperpolarizzano il secondo neurone, il quale per poter trasmettere la sensazione dolorifica deve ricevere dalla fibra C molti più impulsi e così si ha una sorta di limitazione del numero dei potenziali d'azione che raggiunge la corteccia celebrale e quindi un'intensità di dolore più sopportabile.

Questo interneurone può essere attivato dalla contemporanea stimolazione di fibre di grosso calibro, per esempio del tatto: quando uno si fa male istintivamente viene da premere lì dove si è fatto male è ciò altro non fa che **stimolare le fibre tattili ed attivare l'interneurone inibitorio**.

“La lingua batte dove il dente duole”: quando uno ha mal di denti cerca di premere lì dove fa male e per qualche secondo ottiene anche un po' di sollievo.

Il sistema endogeno di controllo del dolore è talmente efficiente che **l'interneurone inibitorio** può essere attivato dalla contemporanea stimolazione di una fibra di grosso calibro insieme a quella dolorifica (come quella sul piede) ma anche da fibre discendenti dalla corteccia che cercano di limitare la quantità di potenziali d'azione che raggiunge il centro, rendendo quindi il dolore più sopportabile.

Questo meccanismo di controllo del dolore viene definito del **gate-control** o **del cancello** attraverso il quale può passare tutto se l'interneurone non viene attivato; può passare in parte se parzialmente attivato; il cancello può restare del tutto chiuso e non far passare nulla. Questo **meccanismo a peptidi oppioidi** è presente nel midollo spinale, ma anche in tutta una serie di stazioni dove abbiamo sinapsi per la trasmissione della sensazione dolorifica. Per esempio a livello della sostanza grigia periacquedottale, cioè a livello mesencefalico, per evitare che tutti questi potenziali raggiungano i nuclei intralaminari del talamo e da qui la corteccia.



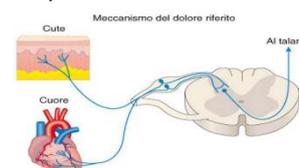
Mentre la via dolorifica principale è abbastanza semplice (tre neuroni e due sinapsi), questa via ha molte collaterali lungo il percorso dal midollo alla corteccia celebrale, per esercitare una **funzione di controllo**.

Gran parte di queste fibre raggiunge il sistema limbico, l'ippocampo, l'ipotalamo, proprio per aumentare la secrezione di queste sostanze oppioidi (morfino-simili) chiamate anche endorfine perché hanno un'azione simile alla morfina, il cui precursore è un peptide a più di 280 amminoacidi che viene fabbricato nell'ipotalamo e tagliato per formare queste sostanze essenziali per delimitare la sensazione dolorifica.

Da questa grossa molecola, oltre alle endorfine, si formano anche dei grossi ormoni (ad esempio l'ormone ACTH che agisce sulla corticale del surrene) che fabbrichiamo in situazioni di stress.

Quindi noi produciamo degli ormoni che ci aiutano a sopportare lo stress, delle sostanze durante queste fasi di stress (esame, gara) ci fanno sentire anche meno dolore.

Il **dolore riferito** proviene dai visceri, quindi dal profondo (cuore, stomaco, intestino) ma lo percepiamo sulla cute circostante e ciò accade perché le terminazioni dolorifiche che provengono dal cuore e quelle che provengono dalla cute soprastante **entrano nel midollo spinale separatamente ma fanno una sinapsi di tipo convergente sul secondo neurone**, per cui il secondo neurone quando va al talamo e poi il terzo in corteccia, non sa più distinguere se è stato stimolato il recettore cutaneo o il recettore cardiaco: la rappresentazione viene fatta sulla superficie perché la superficie in corteccia ha una mappa molto più estesa rispetto ai tessuti profondi. Possiamo distinguere un dolore profondo (molto più acuto e grave ed induce una sofferenza maggiore) da un dolore superficiale/cutaneo.



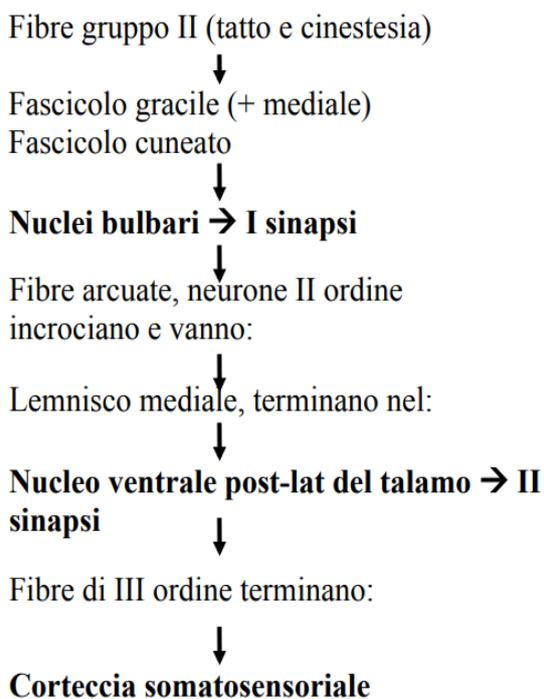
Sulla superficie del nostro corpo c'è una piccola sovrapposizione tra il dolore che proviene dal cuore e quello proveniente dallo stomaco e molto spesso il **“dolore epicardico”** viene riferito allo stomaco, ma è sempre meglio riferirlo al cuore: se fa male lo stomaco c'è tempo di intervenire, se fa male il cuore il tempo di intervenire si riduce drasticamente, a pochi minuti. Quindi è opportuno che, se durante un esercizio fisico un soggetto sente un dolore epicardico bisogna fermare l'attività e chiamare eventualmente i soccorsi.

Molto legata alla sensazione dolorifica è la **sensazione termica**, che ha due tipi di recettori, i recettori per il freddo (che si attivano da circa 5/10 °C fino a 40 °C, con un picco intorno a 25 °C) e i recettori per il caldo (da 30 a 50 °C con un picco intorno ai 45 °C) che servono a dare dei segnali al centro di controllo della temperatura corporea, cioè **l'ipotalamo**, per darci segni di raffreddamento o accaldamento, anche quando non siamo proprio a 40 °C o a 5 °C, ma è comunque necessario mettere in moto dei meccanismi di dispersione del calore o di produzione del calore, prima di arrivare alle temperature estreme.

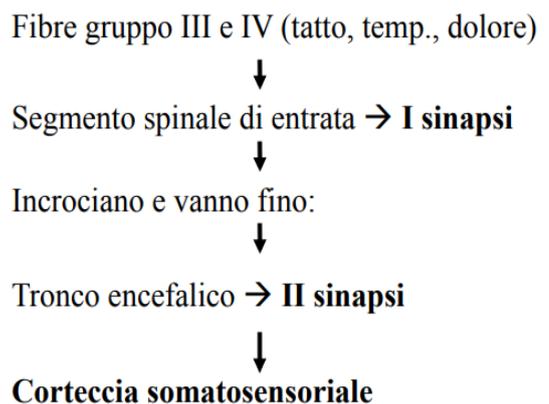
Se le temperature estreme sono vanno oltre i 50 °C non sentiremo più caldo ma dolore, così come al di sotto dei 5 °C non si sentirà più freddo ma dolore.

Il sistema dei cordoni dorsali porta la sensibilità tattica e cinestesica attraverso le fibre del gruppo II; mentre il sistema antero-laterale forma le fibre di gruppo III e IV per trasportare di nuovo la sensibilità tattile (meno discriminata), la temperatura ed il dolore. La prima sinapsi è al livello del segmento spinale di entrata del primo neurone, il secondo neurone incrocia subito, le fibre ascendono fino al tronco encefalico, ai nuclei intralaminari del talamo, per fare la seconda sinapsi, da cui parte il terzo neurone per la corteccia somatosensoriale.

Sistema dei cordoni dorsali



Sistema antero-laterale



PROPRIOCEZIONE

La propriocezione è una sensibilità che fornisce informazioni su:

- Parametri fisiologici sullo stato dei muscoli, tendini e articolazioni, sia a riposo che durante l'esecuzione di un movimento;
- Parametri del movimento, come velocità, forza, direzione, accelerazioni.

Non raggiunge mai il livello di coscienza (non potremmo mai dire quanto è lungo il nostro muscolo o quanta forza sta sviluppando in un determinato momento) ed utilizza i propriocettori:

- Recettori muscolari: si dividono in:

- **Fusi neuromuscolari**: sono dei recettori intramuscolari distribuiti in parallelo alle fibre muscolari striate, le fibre extrafusali. Sono costituiti da una decina di fibre sottili muscolari specializzate, dette fibre intrafusali, caratterizzate da una regione centrale, equatoriale, non striata (senza filamenti di actina e miosina, cioè i filamenti contrattili), in cui si trovano i nuclei, e due regioni polari, striate, contenenti filamenti di actina e miosina.

Sono dei **meccanocettori**, cioè rilevano informazioni relative alla lunghezza del muscolo, alle sue variazioni e alla velocità con cui queste variazioni si verificano.

I fusi neuromuscolari si distinguono in fusi con **fibre a catena nucleare**, più sottili e corte, con i nuclei disposti in una sola fila centrale e in fusi con **fibre a borsa nucleare** (*nuclear bag*) costituite da grossi nuclei ammassati in una borsa centrale, ed in base alle loro caratteristiche funzionali si distinguono in fibre a borsa nucleare dinamiche e fibre a borsa nucleare statiche (cioè intervengono per dare notizie su un muscolo sia in un dato momento specifico che durante il cambiamento dello stato del muscolo).

Hanno innervazione sensoriale e motoria: **l'innervazione sensoriale** è rappresentata da terminazioni primarie di fibre del gruppo Ia, di grande diametro e ad alta velocità di conduzione, disposte attorno alle fibre intrafusali sia a borsa nucleare, sia a catena nucleare, formando delle spirali (terminazioni anulo-spirali) e da terminazioni secondarie appartenenti a fibre del gruppo II, di minor diametro e più bassa velocità di conduzione, prevalenti nelle fibre a catena nucleare.

Sulla membrana di ambedue i tipi di fibre afferenti sono presenti canali ionici ancorati al citoscheletro: essendo dei meccanocettori sarà l'apertura di questi canali, dovuta allo stiramento del muscolo, ad inviare il segnale al sistema nervoso centrale.

L'innervazione motoria è invece rappresentata dai motoneuroni γ , il cui soma si trova nelle corna grigie anteriori del midollo spinale o nei nuclei motori dei nervi cranici, prendono contatto sinaptico con le regioni polari striate delle fibre intrafusali, lì dove ci sono i filamenti di actina e miosina.

Gli α motoneuroni (accanto ai γ motoneuroni), il cui soma si trova nelle corna grigia anteriori del midollo spinale o nei nuclei motori dei nervi cranici, prendono contatto sinaptico con le fibre extrafusali, quelle che si attivano quando dobbiamo compiere un movimento, quindi che fanno contrarre il muscolo.

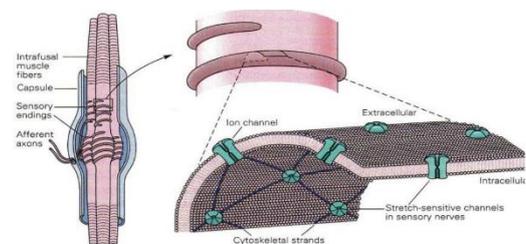
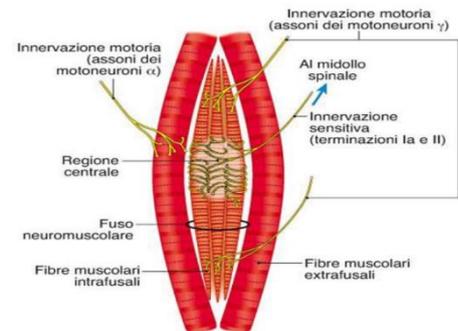
Come funziona il meccanocettore?

I meccanocettori vengono depolarizzati dalla deformazione della membrana cellulare e la depolarizzazione così indotta è proporzionale all'intensità dello stimolo.

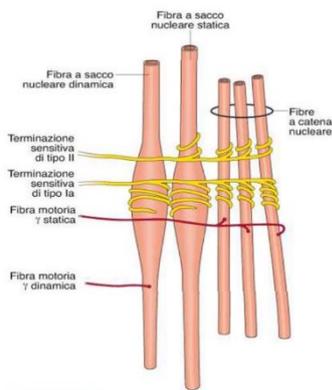
I canali ionici della fibra anulo-spirale, sensibili allo stiramento della membrana della fibra nervosa, sono ancorati al citoscheletro e la **deformazione meccanica della membrana apre questi canali**.

L'ingresso di Na^+ e Ca^{2+} depolarizza la terminazione nervosa e genera il potenziale di recettore.

L'allungamento del muscolo o una contrazione delle parti polari del fuso, determina uno stiramento del fuso neuro muscolare e della sua regione equatoriale, cui fa seguito, oltre all'apertura dei canali ionici e all'ingresso del sodio, un aumento della frequenza dei potenziali d'azione (frequenza di scarica) prima delle fibre Ia e successivamente, se l'allungamento continua, anche delle fibre di gruppo II.



Il fuso neuromuscolare ci da, istante per istante, il grado di allungamento del nostro muscolo.



Fibre Ia:
fibre a sacco nucleare e a catena nucleare

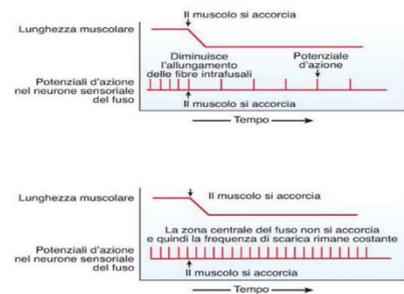
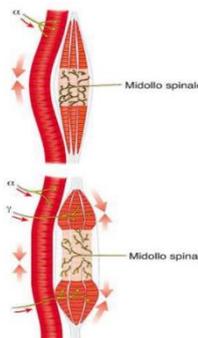
Fibre II:
solo fibre a catena nucleare

Fibre γ dinamiche:
solo fibre a sacco nucleare

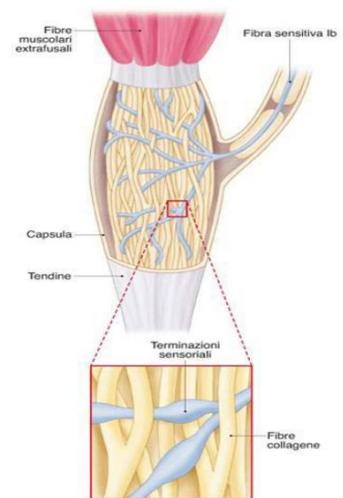
Fibre γ statiche:
solo fibre a catena nucleare

Nel caso in cui il muscolo si contraiga per azione degli α -motoneuroni sulle fibre extrafusali, anche il fuso neuromuscolare si accorcia e perciò avremo una riduzione del numero di potenziali d'azione che arriva in corteccia e ciò comporterà una minore attivazione successiva di α -motoneuroni e quindi di contrazioni = a fine movimento volontario il muscolo si rilasserebbe completamente, perdendo la posizione raggiunta.

Ma esiste un meccanismo, definito di **coattivazione α - γ** che si oppone a questo effetto: quando la fibra extrafusale si contrae per azione degli α -motoneuroni, un **segnale eccitatorio, attraverso i γ -motoneuroni** arriva alle estremità distali del fuso, che si contraggono, quindi il fuso si allunga. Se il fuso si allunga, indipendentemente da ciò che è successo alle fibre extrafusali, quindi al muscolo in toto, i segnali provenienti dal fuso e diretti verso la corteccia aumentano nuovamente e **in via riflessa**, anche se non c'è più stimolo volontario al movimento, noi continueremo ad attivare gli α -motoneuroni, quindi contrarremo le fibre extrafusali, **mantenendo il tono muscolare anche senza stimolo volontario**, e manterremo la posizione raggiunta a seguito di un movimento volontario.



- **Organi tendinei di Golgi:** svolgono un compito esattamente opposto ai fusi neuromuscolari. Sono costituiti da **fibre nervose sensoriali primarie che perdono la guaina mielinica** e si sfioccano tra i fasci tendinei: il neurone stesso, la fibra periferica stessa diventa recettore. Tali recettori rispondono agli **allungamenti del tendine** (che avvengono quando il muscolo si contrae), **quindi a variazioni di tensione del muscolo** (quindi come il fuso neuromuscolare sono dei recettori di allungamento ma in realtà è indice della tensione muscolare).



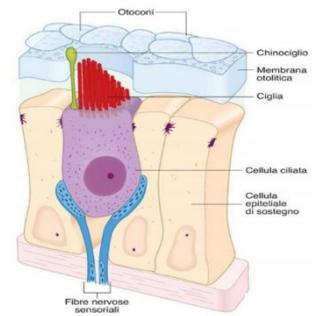
Quando il muscolo si contrae, le fibre connettivali tendinee entrano in tensione, deformando le fibre nervose sensoriali e il loro citoscheletro, apertura dei canali ionici ancorati al citoscheletro con conseguente depolarizzazione della membrana della fibra nervosa; Le fibre sensoriali dell'organo tendineo di Golgi sono di tipo Ib, quindi un po' più lente di quelle dei fusi neuromotori, e sono fondamentali per evitare proprio lo strappo tendineo, quindi la disinserzione del muscolo dal suo ancoraggio al segmento osseo. Quindi gli organi tendinei di Golgi svolgono una **funzione protettiva** sull'eccessiva tensione che un muscolo può generare. Non hanno innervazione motoria e ogni recettore è disposto "in serie" rispetto ad un gruppo.

- **Apparato vestibolare:** utricolo, sacculo, canali semicircolari. I recettori vestibolari si trovano nell'**orecchio interno**, dove si trovano due tipi di recettori che decodificano per due sensazioni diverse tra loro: i recettori vestibolari per la sensazione vestibolare (l'equilibrio) e i recettori per l'udito, che si trovano a livello della coclea. I recettori vestibolari sono costituiti da tre organuli:

- **Utricolo e sacculo:** sono deputati all'**equilibrio statico**.

Hanno come organo recettoriale la **macula**, la cui base è in connessione con una **fibra sensoriale afferente**, dove il segnale viene trasmesso (come in una sinapsi) da una cellula cigliata verso la fibra afferente: **la base della cellula è in contatto sinaptico con terminali assonici delle fibre dell'VIII paio di nervi cranici, la branca vestibolare.**

L'apice della macula è costituito da **una serie di ciglia**, che sono intrappolate in una massa gelatinosa, la **membrana otolitica**, dove poggiano dei cristalli di carbonato di calcio, gli **otoliti** o **otoconi**. Tra le varie ciglia ne è presente una più grande che è il **chinociglio**.



Quando pieghiamo la testa all'indietro, gli otoliti, per la forza di gravità, dalla loro posizione orizzontale si piegano verso il centro della terra e premono sulle ciglia e quando le ciglia vanno verso il chinociglio (anch'esso un meccanocettore) **vengono stirati i canali del sodio**, che entra nella cellula, fa depolarizzare la membrana, e di conseguenza si formano i potenziali d'azione che vengono trasferiti dalla cellula cigliata al neurone afferente. Quando ritorniamo in posizione eretta con la testa gli otoliti tornano in posizione normale (orizzontale), le ciglia si allontanano dal chinociglio, i canali si chiudono e non ci sarà più segnale. Queste **cellule ciliate della macula rilevano quindi la gravità e le accelerazioni lineari.**

- **Canali semicircolari:** si occupano dell'**equilibrio dinamico** e sono orientati nei tre piani dello spazio.

Hanno come organo recettoriale l'**ampolla**, costituita da cellule cigliate che poggiano su una membrana basale e le ciglia di queste cellule sono rivolte all'interno di un canale osseo (il canale semicircolare) dove scorre l'**endolinfa**, un liquido dentro il quale risultano immerse.



Gli spostamenti angolari e le rotazioni del capo producono un **dislocamento inerziale dell'endolinfa** in direzione opposta rispetto all'osso: tali movimenti provocheranno **una flessione delle ciglia verso il chinociglio**, la conseguente apertura dei canali ionici, l'ingresso del sodio e la depolarizzazione della membrana, e così la base della cellula entrerà in contatto sinaptico con i terminali assonici delle fibre **dell'VIII paio di nervi cranici, la branca vestibolare.**

Tali recettori **rilevano le rotazioni** e ci danno indicazioni sulle direzioni delle rotazioni della testa.

Esempio: **Rotazione del capo a sinistra:** all'inizio della rotazione avremo un **piegamento delle ciglia**, dovuto all'immediata rotazione del canale osseo ruota; nello stesso momento **l'endolinfa è ferma** per inerzia e quindi stimola le ciglia del canale semicircolare di sinistra e si genereranno potenziali d'azione.

In un secondo momento **l'endolinfa raggiunge la rotazione** del canale osseo, va verso sinistra, quindi non c'è più flessione delle ciglia sul chinociglio e diminuisce l'attività del recettore: siamo in posizione statica e diminuiscono il numero di potenziali d'azione.

Alla fine della rotazione, **il canale osseo si ferma immediatamente**, e l'endolinfa, per l'inerzia, continua il suo movimento, quindi avremo una **deflessione delle ciglia**, le ciglia si allontanano dal chinociglio, i canali si chiudono, non avremo più potenziali d'azione e quindi finiscono i segnali provenienti dal canale semicircolare di sinistra.

Quando ruotiamo a destra succederà l'esatto contrario.

Le informazioni da utricolo, sacculo e canali semicircolari convergono nella branca vestibolare dell'VIII paio di nervi cranici che raggiungerà il luogo dove queste sensazioni possono essere elaborate, cioè la parte più antica del cervelletto, l'**archicerebello** o **vestibolocerebello**, costituito dal lobo flocculonodulare, che è in connessione con i nuclei vestibolari, dove vengono elaborati i segnali per la formazione reticolare, talamo, corteccia celebrale e midollo spinale, per il mantenimento di equilibrio e postura.

- **Corpuscoli di Pacini:** recettori cutanei profondi che ci danno il senso della vibrazione;
- **Corpuscoli di Ruffini:** recettori cutanei e delle capsule articolari, ci danno la sensazione di pressione e di tatto prolungato e intenso.

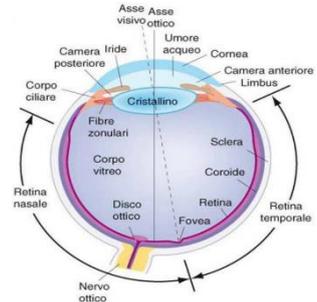
SENSI SPECIALI: VISTA

Il recettore della sensibilità visiva si trova nell'occhio, più precisamente nella **retina**.

L'occhio ha una struttura molto complessa: la retina è la membrana più esterna e andando verso l'interno si trovano altre membrane, tra le quali la più importante è la **cornea** che è rivolta verso il mondo esterno ed è la parte bianca dell'occhio, mentre l'iride è la parte che dà il colore al nostro occhio.

Un'altra struttura fondamentale per la sensibilità visiva è il **cristallino**, che delimita due camere: l'**umor acqueo**, tra il cristallino e la cornea; l'**umor vitreo** o corpo vitreo, tra il cristallino e le membrane. Il cristallino è la nostra lente ed è tenuta in sede da muscoli che lo collegano ad un'altra membrana, la sclera.

All'interno dell'occhio vi è anche il **disco ottico**, che non contiene recettori sensoriali ed è il punto attraverso il quale passano i vasi retinici ed il nervo ottico.



All'interno della **retina** c'è una struttura particolare, la **fovea** (un affossamento), la zona della **visione distinta**. La struttura della retina è particolarmente complessa, infatti è costituita da 10 strati: il più esterno è quello che **contiene i recettori visivi** e sullo strato intermedio poggiano degli **interneuroni** (cellule bipolari) che servono a connettere i recettori sensoriali con la vera e propria cellula nervosa, che è la cellula gangliare da cui nascerà il nervo ottico (che costituisce il secondo paio di nervi cranici), per la fusione di tutti gli assoni delle cellule gangliari.

I raggi luminosi per arrivare ai recettori devono attraversare diverse strutture, a **potere diottrico-differente** (cioè con la capacità di deviare i raggi luminosi), quali la cornea, l'**umor acqueo**, il cristallino e l'**umor vitreo**.

I recettori sensoriali sono di due tipi:

- **Bastoncelli**: utilizzati per la visione notturna, quindi in bianco e nero.
- **Coni**: utilizzati per la visione diurna, in ambienti molto luminosi.

La quantità di luce che entra attraverso il foro della pupilla viene controllata dal **sistema nervoso autonomo**, sia attraverso la sua branca parasimpatica che ortosimpatica: se siamo esposti ad una luce molto intensa interviene il sistema **parasimpatico** per indurre un **restringimento della pupilla**; viceversa se siamo in una situazione di buio interviene il **sistema ortosimpatico** per indurre una **dilatazione della pupilla**, per permettere a più onde elettromagnetiche di entrare nella camera oculare e raggiungere i nostri fotorecettori e quindi la retina. Questi due fenomeni prendo in nome di

- **Miosi**: se si contrae il muscolo circolare dell'iride (**muscolo costrittore**), che circonda il foro della pupilla, avremo un restringimento del foro pupillare (**costrizione pupillare**);
- **Midriasi**: se si contrae il muscolo radiale dell'iride (**muscolo dilatatore**), che circonda il foro della pupilla, avremo un allargamento del foro pupillare (**dilazione pupillare**).

Ogni volta che un'onda elettromagnetica, quale è il raggio luminoso, attraversa mezzi differenti subisce una deviazione, che prende il nome di **rifrazione**, che dipende dalla **differenza ottica** rilevata tra i mezzi che il raggio attraversa e dalla **diversa velocità di propagazione** che il raggio avrà nei due mezzi differenti.

Se immergiamo una cannuccia in un bicchiere mezzo pieno d'acqua e guardiamo il bicchiere da un lato, la cannuccia ci sembrerà spezzata proprio per la rifrazione dei raggi luminosi.

I raggi luminosi non rifrangono se questo passa perpendicolarmente dall'aria al vetro o dall'aria all'acqua.

Il potere di rifrazione fa in modo che tutti i raggi luminosi che attraversano mezzi differenti possano convergere in un punto che dipende dal **potere diottrico della lente**: su una superficie convessa arrivano tanti raggi che rifrangono e convergono tutti in un unico fuoco principale = questo è ciò che **accade nell'occhio**.

Quando guardiamo un oggetto, i raggi che partono dall'estremità più alta vanno verso l'occhio, attraversano la cornea e il cristallino, poi vengono deviati e raggiungono la retina trovandosi in posizione capovolta (in basso), mentre i raggi che partono dall'estremità più in basso di troveranno in alto = **sulla retina si forma un'immagine rovesciata, notevolmente più piccola ma proporzionata, di ciò che stiamo guardando**.

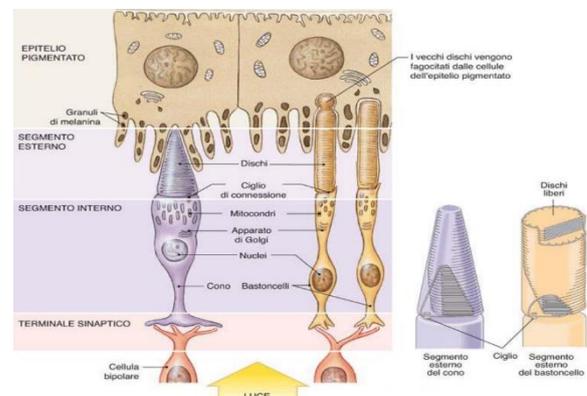
Ciò avviene grazie al cristallino: la lente cambiando il suo raggio di curvatura fa in modo che tutti i raggi luminosi, indipendentemente dalla distanza della fonte luminosa dall'occhio, cadano sulla retina, cioè dove ci sono i fotorecettori. Il fenomeno di curvatura del cristallino prende il nome di accomodazione e corrisponde all'attivazione del muscolo ciliare.

Se l'oggetto è lontano, il potere di rifrazione ed il potere diottrico di cornea e cristallino sono adeguati a far in modo che il raggio cada esattamente sulla retina, senza alcuna necessità di accomodazione.

Se l'oggetto è vicino e non si verifica accomodazione, tutti i raggi luminosi cadono al di là della retina, e non arrivando sui fotorecettori si ha una **immagine sfocata**, perché il muscolo ciliare non si è attivato per cambiare la convessità della lente. Quando c'è accomodazione, il muscolo ciliare si attiva cambia la convessità della lente e raggi luminosi riescono ad arrivare sulla retina e così l'occhio potrà mettere **l'immagine a fuoco**.

Queste accomodazioni del cristallino spesso non sono efficienti, ad esempio quando la curvatura del nostro occhio è cambiata (se l'occhio col tempo si allunga o si arrotonda, come succede nel caso della miopia o della presbiopia), per quanto la nostra lente si accomodi, cambiando il suo raggio di curvatura, non riesce a far cadere l'immagine sulla retina e noi a seconda del difetto (miopia o presbiopia) dobbiamo mettere una **lente a supporto del cristallino** che faccia in modo che i raggi luminosi cadano esattamente sui fotorecettori, cioè sui coni e sui bastoncelli, gli elementi deputati a trasformare l'onda elettromagnetica in segnale elettrico.

La luce che arriva dall'esterno, dopo aver attraversato tutte le camere oculari, giunge a quella più lontana dalla fonte luminosa, rappresentata dalla membrana più esterna dell'occhio (la retina) e per di più deve attraversare tutti gli strati della retina per poter arrivare ai coni ed ai bastoncelli, perché i nostri fotorecettori si trovano proprio nella parte più esterna della retina, e dopo di loro c'è solo l'epitelio pigmentato che serve a fare il buio all'interno dell'occhio in modo tale che le onde elettromagnetiche (come nelle camere fotografiche) possano impressionare i coni ed i bastoncelli.



I coni ed i bastoncelli sono strutture piuttosto complicate, hanno un segmento interno, come ogni cellula (contiene in nucleo, i mitocondri, l'apparato di Golgi), ed un segmento esterno che è costituito da numerosi ripiegamenti della membrana cellulare come a formare dei **dischi**, all'interno dei quali è contenuto il **fotopigmento**, una molecola composta da una proteina e dal retinale, che è un derivato della vitamina A, ed è la molecola che si fa impressionare dall'onda elettromagnetica, quindi dalla luce stessa.

Il segmento più interno dei fotorecettori ha una connessione sinaptica con la cellula bipolare (l'interneurone) che connette il fotorecettore con la cellula gangliare (il neurone vero e proprio da cui nascerà il nervo ottico).

Cosa vediamo?

Le onde elettromagnetiche hanno uno spettro di lunghezza d'onda e di differente energia molto ampio (vanno dai raggi gamma, 10^{-5} nm, alle onde radio, 10^3 m) e quelle che fanno parte dello spettro del visibile, cioè che sono in grado di impressionare coni e bastoncelli, sono comprese tra i **380 nm e i 750 nm**.

A diverse lunghezze d'onda corrispondono diverse energie e diversi colori: in realtà i colori sono dovuti al fatto che i coni (i fotorecettori deputati alla visione a colori) hanno all'interno delle molecole impressionabili che sono di tre tipi, le **scotopsine** (formate da una parte proteica, lo psina, e una parte derivata dal retinale) che servono per la visione diurna. Le scotopsine **reagiscono e cambiano la loro conformazione** quando vengono colpite da onde elettromagnetiche che hanno la lunghezza d'onda dei blu (circa 500 nm) o del verde (600 nm) o del rosso (700 nm): se vediamo un oggetto che contiene lunghezze d'onda del blu, del verde o del rosso vedremo questi colori e tutte queste onde si andranno a sovrapporre e così vedremo anche altri colori. Quando siamo al buio i coni non sono in grado di rispondere e risponderanno solo i bastoncelli, che sono più o meno in grado di rispondere a tutta la gamma di lunghezze d'onda, ma ci danno una visione bianco e nero. Invece i coni sono in grado di distinguere il blu, il verde ed il rosso e non tutti i colori fondamentali, che invece derivano dalla miscela dell'attivazione di questi tre colori.

La **trasduzione del segnale ottico** è molto complessa e quasi al contrario rispetto a quelle di altre sensibilità: **il segnale passa per disinibizione** e non per eccitazione del recettore del nervo ad esso collegato.

Vediamo cosa accade in un fotopigmento, la molecola in grado di rispondere all'onda elettromagnetica, contenuta nei dischi del bastoncello.

In caso di **buio**, non si attiva nessuna trasduzione del segnale ma si crea la **corrente di buio**, cioè i canali per il sodio saranno aperti e permetteranno il passaggio dello ione sodio e i canali per il potassio saranno aperti e riporteranno indietro lo ione potassio, per cui al buio avremo **sempre e continuamente delle depolarizzazioni e delle ripolarizzazioni**.

Quando questo bastoncello (o cono) si depolarizza viene rilasciato (come avviene normalmente per la trasmissione sinaptica) un **neurotrasmettitore inibitorio** della cellula bipolare, quindi non passeremo segnale.

Quando siamo esposti alla **luce**, l'onda elettromagnetica colpisce il fotopigmento, la rodopsina (o scotopsina) cambia la sua conformazione e si formano dei secondi messaggeri all'interno di questa cellula, quindi si attivano delle **proteine-g inibitorie** che fanno in modo di **bloccare la sintesi del GMP ciclico**, che teneva aperto normalmente il canale del sodio. Non essendoci più il GMP ciclico il canale del sodio non si aprirà, la cellula non si depolarizzerà e **non verrà rilasciato nessun neurotrasmettitore inibitorio**.

Non essendo rilasciato alcun neurotrasmettitore inibitorio la cellula bipolare può **eccitare la cellula gangliare** e trasmettere il segnale lungo quella linea.

Le cellule gangliari dell'occhio hanno un **campo recettivo diverso** rispetto alle altre cellule di sistema sensoriale: è un campo sferico, circolare, concentrico ed opposto. Una stessa cellula gangliare può essere:

- **Cellula centro-on**: se la luce è applicata al centro del campo visivo risponderà e farà dei potenziali d'azione, che si trasmetteranno fino alla corteccia visiva; se la luce è applicata in periferia la cellula si inibisce;
- **Cellula centro-off**: se viene colpita al centro del suo campo visivo la cellula si inibisce e se viene colpita la periferia si attiverà e farà dei potenziali d'azione, che si trasmetteranno fino alla corteccia visiva.

In questo modo **il segnale viaggia per due linee vicine** e sarà più facile per la corteccia cerebrale definire chiaramente **campi e contorni** di un oggetto che stiamo osservando.

Un'altra caratteristica della sensibilità visiva è la complessità del campo visivo e delle **vie visive**.

Retina => nervi ottici => chiasma => tratti ottici => nucleo genicolato lat. dorsale => corteccia visiva primaria

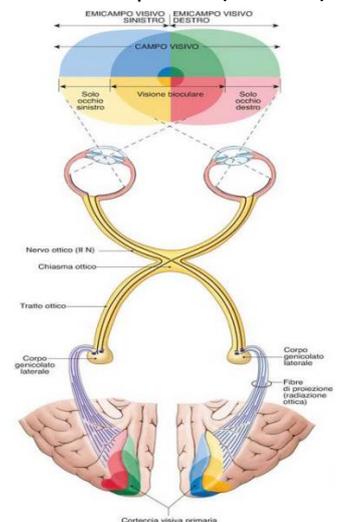
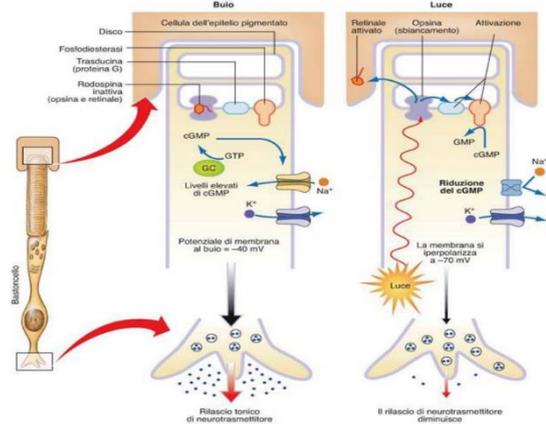
L'occhio è costituito da un'emiretina nasale (centrale, vicino al naso) e da un'emiretina temporale (esterna).

Tutti i segnali che partono dall'**emiretina nasale** di un occhio, convergono nel nervo ottico, che viaggia verso il centro e a livello del chiasma ottico incrocia la linea mediana e raggiunge il talamo controlaterale e da qui la corteccia occipitale (opposta al lato di partenza), deputata a decodificare i segnali visivi. Tutti i segnali che partono dall'**emiretina temporale** raggiungono anche questi la fibra nervosa, il chiasma ottico, ma **non incrociano**, quindi il nervo ottico rimane omolaterale e raggiungerà il corpo genicolato, poi il talamo dello stesso lato da cui è partito e quindi la corteccia occipitale (stesso lato).

Ma c'è un'ulteriore complicazione: gli **emicampi visivi sinistro e destro**: l'area corticale visiva di ciascun lato riceve solo le informazioni provenienti dall'emicampo visivo controlaterale.

L'emiretina nasale di un occhio vede il campo temporale del suo stesso lato (occhio sx vede il campo temporale sx; dx campo temporale dx), mentre l'emiretina temporale vede il campo nasale opposto (sx campo nasale dx; dx campo nasale sx): quindi c'è un **doppio incrocio: uno esterno ed uno interno**.

Il risultato di questa complicazione di incroci sarà, come tutte le sensibilità, che la corteccia occipitale di dx vedrà il campo visivo di sx e che la corteccia occipitale di sx vedrà il campo visivo di dx.



Ci sarà una parte, definita **parte binoculare**, che sarà vista da entrambi gli occhi e quindi messa insieme da entrambe le corteccie.

Nella corteccia occipitale esiste una **mappa retinotopica** che rappresenta le due parti della retina e la fovea (la parte centrale, affossata sulla retina, dove sono presenti soltanto i coni): i campi superiori sono rappresentati nel labbro inferiore della scissura calcarina ed i campi inferiori sono rappresentati in quello superiore.

Circa la metà della massa del tessuto nervoso della corteccia è devoluta alla rappresentazione della fovea e delle regioni immediatamente circostanti e infatti è definita la zona della **acuità visiva**.

Le vie visive danno origine a delle **vie collaterali** con compiti funzionali precisi:

- **Nuclei pretettali**: controllo del movimento riflesso degli occhi per la messa a fuoco e per attivare il riflesso pupillare alla luce. Movimenti verticali e di divergenza. Per seguire gli oggetti in movimento;
- **Collicolo superiore**: controllo movimenti rapidi e direzionali degli occhi. Controllo delle saccadi;
- **Nucleo genicolato laterale ventrale**: controllo di alcune funzioni comportamentali dell'organismo.

La sensibilità visiva è una delle più complesse anche perché ciò che arriva alla corteccia occipitale primaria sono le eccitazioni e i potenziali d'azione delle onde elettromagnetiche, quindi degli oggetti che vediamo e che dobbiamo ricostruire in corteccia.

Ogni zona del talamo proietta a **colonne specifiche** della corteccia: alcune colonne vedono i tratti orizzontali, altre vedono i tratti obliqui, e quindi la corteccia occipitale deve mettere insieme più colonne di neuroni a formare delle strutture (blob) e tenere conto delle immagini che arrivano tramite quel meccanismo **doppio crociato** dai due occhi. Grazie a questo meccanismo di ricostruzione ed elaborazione del segnale a livello visivo riusciamo ad avere una visione tridimensionale.

La sensibilità visiva è fondamentale anche per il mantenimento dell'equilibrio, perché tramite la fissazione dell'immagine sulla retina riusciamo a riconoscere la nostra posizione nello spazio.

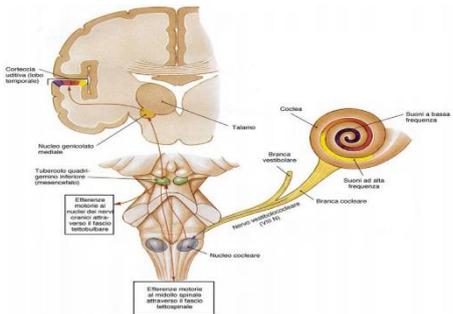
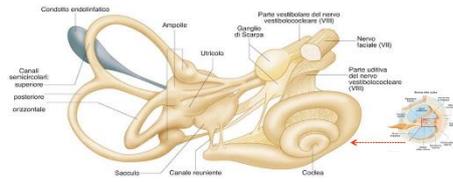
SENSI SPECIALI: UDITO

L'udito ha il suo recettore periferico a livello dell'orecchio interno, in particolare nella **coclea**, dove poggia l'organo del Corti, che contiene le cellule ciliate che servono alla trasduzione del segnale uditivo.

Mentre la maggior parte delle vie sensoriali sono costituite da 3 neuroni sensoriali e 2 sinapsi, la via uditiva è più complessa: il **nervo acustico**, che è una delle branche dell'VIII paio di nervi cranici (l'altra branca è costituita dal nervo vestibolare) nasce dagli assoni delle cellule della coclea, che vanno verso il centro, dove il segnale viene elaborato, in prima fase, a livello dei due nuclei cocleari, e quindi **la sensibilità sarà crociata**: le fibre che lasciano il nucleo cocleare attraversano la linea mediana e vanno a costituire il corpo trapezoide. La via acustica procede verso l'alto e prima di arrivare al talamo costituisce il lemnisco laterale, arriva al nucleo genicolato mediale del talamo e da qui va verso la corteccia uditiva, dove ci sarà una mappa tonotopica a seconda del tono del suono ascoltato.

Il nervo acustico, nel suo percorso verso il talamo, lascia delle **collaterali** per diverse strutture, ad esempio i tubercoli quadrigemini inferiori (mentre la sensibilità visiva ha quelli superiori) che sono collegati con quelli superiori tramite un fascio di fibre molto cospicuo, e ciò ci permette di girare occhi e testa (coordinati dall'oculocefalogiro) verso la provenienza del suono nello spazio.

La sensibilità acustica non ci serve solo a sentire i suoni, ma anche a darci orientamento nello spazio ed a capire e percepire il significato recondito delle parole (la corteccia temporale, dove finisce la via acustica, è collegata con l'area di comprensione del linguaggio, o aria di *Wernicke*, dove viene dato un significato alle parole che sentiamo o che leggiamo, perché anche ciò che la corteccia occipitale vede con gli occhi viene trasferita all'aria di *Wernicke* per la comprensione della parola scritta).



Cosa sono i suoni?

I suoni sono la banda udibile dello spettro delle **onde meccaniche**.

I suoni sono il risultato di **vibrazioni dell'aria**, quali ad esempio quelle generate dai movimenti del diaframma di un amplificatore, delle corde di uno strumento o dell'apparato vocale di un individuo.

Queste vibrazioni sono onde di compressione e rarefazione dell'aria (alternarsi di compressioni, aumenti di pressione e di rarefazioni, diminuzioni di pressione) che si propagano nelle strutture dell'orecchio, partendo dall'orecchio esterno e viaggiando verso l'orecchio interno.

Le onde sonore sono caratterizzate da parametri di **frequenza** e **ampiezza** che danno la percezione di **altezza** e di **intensità del suono**.

- La **frequenza** è numero di picchi che passano in un dato punto nell'unità di tempo e ciò **determina l'altezza del suono**. La frequenza è **misurata in cicli al secondo o Hertz (Hz)**. L'orecchio umano percepisce frequenze comprese nell'intervallo tra 20 Hz (bassa frequenza: tono basso) e 20.000 Hz (20 KHz) (alta frequenza: tono alto), **banda dell'udibile**, le frequenze più basse di 20 Hz sono gli infrasuoni e le frequenze al di sopra dei 20 KHz sono gli ultrasuoni, entrambe queste due frequenze corrispondono a suoni per noi non ascoltabili.
- L'**ampiezza** è la massima escursione dei picchi compressione e rarefazione dell'aria (bassa ampiezza: intensità bassa del suono; alta ampiezza: alta intensità del suono), correlata all'intensità del suono. Si **misura in decibel** e il decibel è la decima parte del bel (B).
- Il **timbro** che permette di distinguere una stessa nota, prodotta da strumenti diversi. Il suono puro è la vibrazione sinusoidale di frequenza N. Tutti i suoni prodotti dagli strumenti musicali (inclusa la nostra voce) non sono generalmente puri ma corrispondono alla somma del tono fondamentale con una serie di toni di frequenza pari a 2N, 3N, 4N, ecc., dette **armoniche**. Sono le armoniche che, in base alla loro presenza ed intensità, conferiscono il timbro caratteristico del suono.
- La **velocità di propagazione** del suono nell'aria è costante (sulla terra) ed è pari a 340 m/sec (C). La velocità è in relazione alla lunghezza d'onda (λ) ed alla frequenza dell'onda: $C = \lambda \times f$

Lo spettro di frequenza del campo uditivo comprende tutto ciò che il nostro orecchio può percepire e va da circa 20 a 20.000 Hz. La voce di una conversazione normale è intorno ai 3000 Hz e dal punto di vista dell'intensità del suono la voce è intorno ai 60 dB.

Se l'intensità aumenta il suono può diventare abbastanza fastidioso e se superiamo i 120 dB raggiungiamo la **soglia del dolore** perché i recettori sono molto delicati (in una discoteca l'intensità del suono è di circa 130 dB infatti i recettori soffrono per diverse ore dopo l'uscita dalla discoteca e noi percepiamo il classico ronzio post-discoteca).

L'orecchio esterno è costituito dal padiglione auricolare, l'orecchio medio dal condotto uditivo e l'orecchio interno dalla coclea, all'interno della quale si trova il recettore uditivo.

La parte ossea della coclea è suddivisa da membrane in tre parti, che prendono il nome di scale: scala vestibolare, scala media/uditiva e scala timpanica.

L'organo recettoriale del **Corti** poggia sulla membrana della scala uditiva ed è costituito da una serie di cellule di sostegno che sono **cellule ciliate**.

L'organo del Corti è molto complesso, le cellule sono disposte in maniera regolare lungo la coclea e formano una galleria: le cellule ciliate all'apice hanno delle ciglia (è presente una ciglia più grande, lo stereociglia) che sono ricoperte da una membrana (membrana tectoria) che le intrappola. Alla base le cellule ciliate formano sinapsi con la fibra afferente del nervo a cui trasmetteranno il segnale acustico.

Come avviene il passaggio del suono?

L'onda di compressione viaggia attraverso il condotto auricolare e raggiunge la membrana timpanica (molto sottile), la colpisce e questa trasmette l'onda d'urto alla catena degli ossicini (martello, incudine e staffa) che è messa in comunicazione dalla staffa con l'orecchio interno, in particolare con una delle scale tramite la finestra ovale e quindi l'onda di compressione si trasferisce alla coclea. Nelle scale scorre un liquido (endolinfa e perilinfa) che risente dell'onda di compressione esercitata dalla staffa.

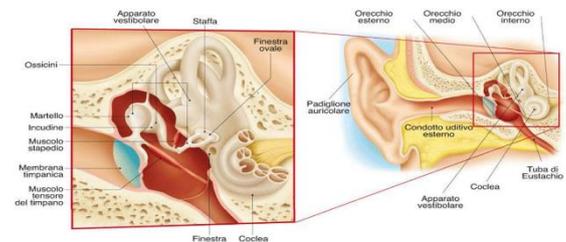
Il liquido è incompressibile e quindi l'onda si trasmette lungo tutta la chiocciola fino ad indurre un sollevamento della membrana basilare.

Quando la frequenza dell'onda corrisponde alla **depolarizzazione spontanea di queste cellule** (che hanno un potenziale di riposo molto instabile) e quando questa si somma alla **deformazione meccanica** (che apre i canali per il sodio) possiamo raggiungere il **potenziale di soglia**, quindi fare un potenziale d'azione e **trasmettere il segnale**. Ciò è facilitato dal fatto che a livello della scala media scorre endolinfa (un liquido simile a quello intracellulare) e invece a livello della scala vestibolare e timpanica scorre perilinfa (un liquido simile a quello extracellulare), perciò le cellule del Corti hanno le ciglia esposte verso un liquido extracellulare e la base verso un liquido intracellulare e quando vengono deformate dalla pressione meccanica faranno un potenziale d'azione.

Se così non fosse il segnale passerebbe indisturbato, perché se il potenziale di depolarizzazione spontaneo delle cellule non è coincidente con l'apertura dei canali ionici non ci saranno potenziali d'azione e le frequenze non saranno percepite.

Questo perché sulla membrana basilare poggiano ciglia che hanno una depolarizzazione spontanea a frequenze differenti, con una **distribuzione tonotopica**: la frequenza delle onde sonore determina il punto in cui si ha la vibrazione della membrana basilare. La localizzazione delle cellule cigliate attive crea un codice che il sistema nervoso centrale traduce in informazioni (codice di trasduzione).

Le basse frequenze si propagano fino all'apice, le frequenze alte si esauriscono a breve distanza, quindi alla base: più ci allontaniamo dalla finestra ovale e andiamo verso l'elicotrema e più sentiremo basse frequenze. Ciò accade proprio per la caratteristica di vibrazione spontanea delle ciglia delle cellule.



Come avviene la trasduzione del suono?

Quando l'onda spinge le ciglia verso il chinociglio, avremo un aumento dei potenziali d'azione e, viceversa, quando le ciglia si allontanano dal chinociglio avremo una diminuzione dei potenziali d'azione e quindi non avremo più segnale.

Ciò avviene seguendo la **distribuzione tonotopica** della membrana basilare e delle sue ciglia che si ripercuoterà in corteccia, perché gli assoni che nascono dalle cellule ciliate e che prendono contatto sinaptico con le cellule ciliate vicino alla finestra ovale trasmetteranno suoni a 20.000 Hz (alta frequenza), mentre gli assoni che prenderanno contatto sinaptico con le cellule ciliate vicino all'elicotrema trasmetteranno suoni a 20 Hz (bassa frequenza) e questo è dovuto alla **diversa flessibilità delle ciglia**, che si trovano verso la finestra ovale o verso l'elicotrema.

Verso l'elicotrema le cellule ciliate hanno ciglia molto più flessibili e ampie e quindi sensibili e capaci di rispondere a suoni a bassa frequenza. Questa tonotopia si mantiene lungo tutto il nervo acustico, fino ai nuclei cocleari, ai corpi genicolati del talamo e quindi alla corteccia acustica, nel lobo temporale.

Questa è una **sensibilità crociata**, ma come la sensibilità visiva, è **relativamente crociata**: gli organi del Corti dell'orecchio dx e sx sono in grado di trasmettere alla corteccia celebrale i segnali provenienti sia dallo spazio di dx che di sx. Quindi il suono che proviene da sx e va verso l'orecchio dx arriverà all'orecchio dx con un leggero ritardo rispetto al suono che viene dallo stesso campo acustico dell'orecchio dx.

Per cui la corteccia, con questi piccoli **ritardi di trasmissione di segnale** è in grado di capire da quale parte dello spazio arriva il suono e anche se il suono si sta avvicinando o allontanando da noi.

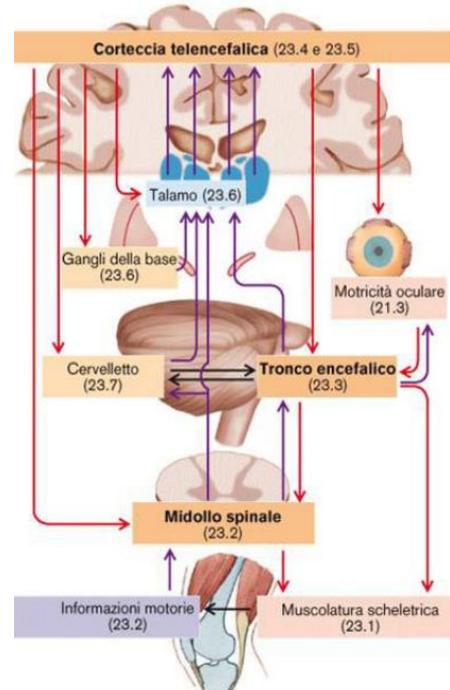
SISTEMA NERVOSO MOTORIO: Riflessi

Il sistema nervoso ha un'organizzazione gerarchica molto rigida, soprattutto quando riguarda il movimento. Tale gerarchia è suddivisibile in 3 livelli:

1. **Midollo spinale**: si occupa essenzialmente dei movimenti riflessi;
2. **Tronco encefalo**: zone di passaggio e di modulazione dei movimenti che compiamo;
3. **Corteccia telencefalica**: in cui esistono diverse zone motorie, ognuna di esse con compiti ben precisi.

Tutte e 3 queste componenti contengono delle **mappe di rappresentazione somatotopiche** del nostro corpo, più o meno precise. Tutti i livelli, dal midollo alla corteccia, ricevono informazioni dalla periferia sensoriale o dalle stazioni sottostanti e soprastanti, per cui **in ogni istante è possibile correggere l'esecuzione del movimento** o un programma motorio, anche durante l'esecuzione stessa.

In particolare, per svolgere il ruolo di **controllo del movimento**, sono fondamentali due strutture, il **cervelletto** ed i **gangli della base**; mentre per il ruolo di **raccordo tra il sistema sensoriale ed il sistema motorio** è fondamentale il **talamo** (già visto per il passaggio delle vie sensoriali e per le prime elaborazioni sensoriali, è una struttura molto importante per **compiere, nella maniera più corretta possibile, tutti i nostri movimenti**).



Livelli funzionali del sistema nervoso centrale

- **Livello spinale**: nel midollo spinale operano circuiti neuronali, piuttosto semplici, che possono provocare movimenti di **deambulazione** (che nascono volontari, ma che svolgiamo in maniera automatica); riflessi di allontanamento di parti del corpo da **stimoli nocivi**; riflessi che permettono di mantenere una contrazione muscolare a livello degli **arti inferiori per sostenere il peso** del corpo contro la gravità; riflessi che regolano il nostro corpo dal punto di vista **vegetativo** e che controllano il circolo sanguigno distrettuale, movimenti gastrointestinali, e così via;
- **Livello sottocorticale**: controlla molte delle attività definite **subconsce** (pressione arteriosa, respirazione, equilibrio, salivazione, alcuni stati emozionali), attraverso il bulbo, il ponte, il mesencefalo, l'ipotalamo, il talamo, il cervelletto ed i nuclei della base;
- **Livello corticale**: rappresenta il più alto livello di controllo gerarchico del movimento e delle funzioni superiori (pensiero, linguaggio, l'apprendimento, la memorizzazione...).

Tutte le aree motorie della corteccia cerebrale controllano le strutture motorie sottostanti, quindi il midollo spinale **sia direttamente, sia indirettamente** per mezzo di sistemi di **vie nervose discendenti** (es. cervelletto).

Per compiere un movimento è necessario che i nostri **sistemi sensoriali ed i sistemi motori** entrino in comunicazione.

I **sistemi sensoriali** elaborano la sensibilità somatica che parte dalla periferia sensoriale e, attraverso le afferenze sensoriali (muscoli, cute ed articolazioni), giunge alla corteccia somatosensoriale. In particolare, per compiere un movimento nella maniera corretta, la **sensibilità visiva** ha una grande importanza per la localizzazione di noi stessi nello spazio e degli oggetti che vediamo, fermi o in movimento che siano.

Tutte le elaborazioni sensoriali vengono trasferite ai sistemi motori, i quali elaborano il **programma motorio** migliore per quello che vogliamo fare, e dalla corteccia motoria partono le **vie discendenti**, di due tipi:

- Un **sistema diretto** al midollo spinale per motoneuroni che raggiungono i muscoli della mano e del braccio, che ci fanno compiere i movimenti e le attività più fini e di precisione;
- Un **sistema indiretto**, che comunque arriverà al midollo spinale, ma che regola tutti i movimenti riflessi e la postura (cioè la nostra posizione nello spazio).

RIFLESSI SPINALI

Sono delle risposte motorie **stereotipate**, quindi **sempre uguali per un determinato stimolo**: lo stimolo determina la risposta (relazione stretta stimolo-risposta).

I riflessi spinali possono essere:

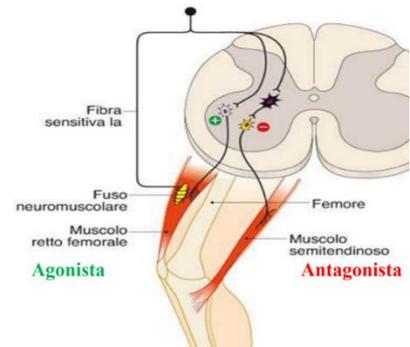
- **Monosinaptici**: comportano a livello del primo centro d'integrazione, il midollo spinale, una sola sinapsi. Abbiamo uno stimolo in periferia, decodificato dal recettore sensoriale, che viaggia per la via sensoriale specifica afferente; successivamente incontra il corpo cellulare del suo assone, la branca centrale di questo neurone entra nel midollo, fa sinapsi con l' α -motoneurone, che, tramite la via efferente, va all'unico organo effettore, che nel sistema somatico è il muscolo scheletrico, che contraendosi darà una risposta;
- **Polisinaptici**: tra il neurone afferente ed il neurone efferente c'è almeno un interneurone (possono essere anche più di uno), per una risposta riflessa un po' più elaborata e modulata. Ad ogni interneurone corrisponderà una sinapsi in più, prima che lo stimolo riprenda la via efferente.

Anche i riflessi spinali possono dare una **risposta comportamentale**.

- **Arco riflesso o riflesso monosinaptico da stiramento o riflesso miotatico**: è il riflesso più semplice e tipico e consiste nella percussione, con un martelletto, sul tendine del quadricipite femorale (tendine rotuleo). La percussione (lo stimolo) induce un'attivazione e stimolazione del **fuso neuromuscolare del quadricipite**, quindi il fuso cambierà la sua frequenza di generazione di potenziali d'azione (perché è un recettore tonico quindi da sempre informazioni sulla lunghezza del nostro muscolo) e quando viene attivato (neurone sensoriale) aumenta la sua frequenza di scarica, porterà le sue informazioni all'interno del midollo spinale, farà sinapsi con l' α -motoneurone (che le elabora), che raggiungerà il quadricipite femorale, lo farà contrarre (attivazione del motoneurone) ed il nostro comportamento conseguente sarà la contrazione muscolare e quindi l'estensione della gamba (la risposta), perché il quadricipite femorale è un estensore della gamba.

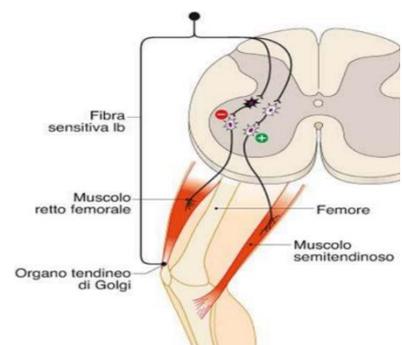
Stimolo: percussione => Risposta: estensione

Ma non è tutto così semplice, nella realtà quando arriva un segnale dal fuso neuromuscolare del quadricipite femorale, non solo viene data un'informazione all' α -motoneurone che farà contrarre il quadricipite e quindi estendere la gamba, ma per facilitare questo movimento di estensione, una collaterale della fibra efferente farà sinapsi con un interneurone che è **inibitore dell' α -motoneurone**, che va al semitendinoso, che è il **muscolo antagonista**, che fa flettere la gamba: se inibisco il flessore chiaramente facilito il movimento indotto dall'estensore e, quindi, faremo meno fatica.

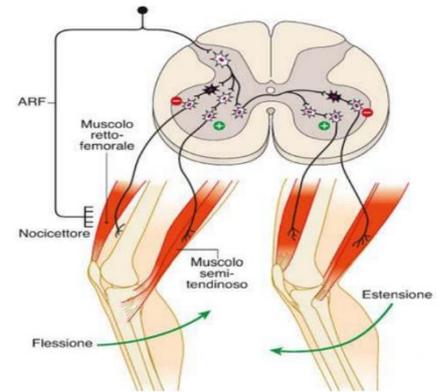


- **Riflesso tendineo di Golgi o polisinpatico o miotatico inverso**: un riflesso può partire non soltanto per attivazione del fuso neuromuscolare, ma anche per l'altro recettore muscolare, **l'organo tendineo di Golgi**, che dà luogo ad un riflesso che viene definito miotatico inverso, perché fa esattamente il contrario di ciò che fa il riflesso miotatico.

L'organo tendineo di Golgi si attiva quando il tendine s'allunga, cioè quando il muscolo si è contratto ed aumenta la tensione. Dopo l'allungamento, il Golgi si attiva e manda i suoi segnali al midollo spinale e questa volta avremo un'inibizione dell' α -motoneurone del quadricipite diretta o indiretta (tramite interneurone) ed una attivazione di un interneurone eccitatorio dell' α -motoneurone che va al flessore, in modo tale che inibiamo il quadricipite estensore e attiviamo il flessore. Il movimento che ne seguirà sarà la **flessione della gamba**.



- **Riflesso flessorio ed estensorio crociato:** il riflesso tendineo di Golgi si deve accoppiare ad un riflesso che avviene nell'arto controlaterale. Se inibisco l'estensore di una gamba (quadricipite) ed attivo il flessore è necessario che una collaterale del segnale del flessorio attraversi la linea mediana ed induca una eccitazione dell' α -motoneurone che va al quadricipite della gamba controlaterale e l'attivazione di un interneurone inibitorio che va al flessore di una gamba controlaterale: **se fletto la gamba destra estendo la gamba sinistra** e viceversa.



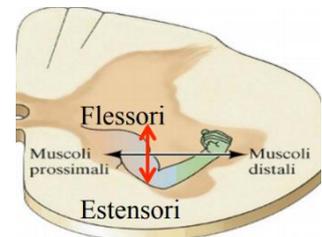
Tale riflesso è la base del processo di deambulazione/locomozione:

volontariamente decidiamo di camminare, ma le flessione-estensioni vengono regolate autonomamente a livello del midollo spinale, in maniera molto più rapida ed efficiente.

I riflessi, oltre a partire dai propriocettori (organi tendinei, fusi neuromuscolari, recettori articolari) possono partire anche da **altri tipi di stimolazione**, come ad esempio l'attivazione di un riflesso nocicettivo: se mettiamo un piede su una superficie che induce dolore (es. molto calda), questi recettori porteranno il segnale al midollo spinale e siccome noi dobbiamo toglierci dall'evento doloroso, a livello del midollo spinale si attiva un circuito molto complesso. Il solo segnale proveniente dalla fibra afferente del recettore nocicettivo attiva un interneurone eccitatorio dell' α -motoneurone del muscolo flessore della gamba con inibizione del quadricipite-estensore e nell'arto controlaterale verrà portato il segnale per eccitare l'estensore ed inibire il flessore.

Questo riflesso, anche chiamato "**riflesso di allontanamento**", è molto complesso e può raggiungere sia il metamero midollare di ingresso della fibra afferente, ma può andare verso l'alto in zone mesencefaliche o ipotalamiche o del sistema limbico, che hanno una risposta riflessa più complessa, con eventi quali smorfie, pianto, urla, durante i quali partecipa tutto il nostro sistema comportamentale non volontario.

A livello del midollo spinale questi motoneuroni sono organizzati in maniera **somatotopica** e in dettaglio troveremo: a livello centrale, vicino al canale ependimale quelli che innervano i muscoli del tronco e delle regioni prossimali, mentre lateralmente, verso l'esterno, avremo le vie nervose che vanno ai muscoli distali delle mani e degli arti. A livello dorsale avremo i neuroni che innervano i muscoli flessori e invece a livello ventrale quelli che innervano i muscoli estensori.



Locomozione

È un'attività **ritmica**, data dall'alternanza della flessione-estensione (riflesso crociato), **azione motoria stereotipata costituita da una serie ripetitiva degli stessi movimenti**.

La locomozione viene controllata in modo automatico da centri del sistema nervoso centrale di livello relativamente basso: si attiva un circuito midollare in cui se un neurone si eccita, il suo antagonista viene inibito e viene invece eccitato l'antagonista controlaterale, in modo che se un arto si flette l'altro si estende e noi siamo in grado di reagire alla forza di gravità.

I centri superiori intervengono per correggere il movimento in caso di necessità, mediante fini aggiustamenti, per adattare schemi motori piuttosto stereotipati alle condizioni dell'ambiente circostante, grazie alle informazioni provenienti dai **recettori sensoriali propriocettivi** (propriocettori muscolotendinei, articolari e vestibolari e esterocettori).

Strettamente legati ai riflessi spinali vi sono i riflessi posturali.

La **POSTURA** è la posizione complessiva del corpo e degli arti (gli uni rispetto agli altri ed il loro orientamento nello spazio) da mantenere contro la forza di gravità.

La posizione eretta dipende dal rapporto tra l'ampiezza della base d'appoggio e altezza del baricentro (nell'uomo colonna lombare).

Per mantenere la postura si va incontro a tre problemi principali:

- Mantenimento della posizione eretta stabile (equilibrio): grande lavoro dell'apparato vestibolare;
- Generazione risposte, nonostante la forza di gravità, che **anticipano i movimenti volontari** finalizzati: per mantenere la postura e l'equilibrio, sia durante l'esecuzione del movimento che alla fine di essa;
- Adattamento alle **condizioni ambientali**: bisogna saper camminare o correre in una strada, come in un prato, in salita e in discesa, ecc...

Per tali ragioni abbiamo un equilibrio statico ed un equilibrio dinamico.

Molti circuiti neuronali sono coinvolti nel mantenimento della postura, in particolare le aree corticali motorie (aree superiori): l'**area motrice supplementare per la pianificazione del movimento** mediante **influenze** (vie nervose) **discendenti** agisce sul tronco-encefalo, lì dove ci sono i centri di mantenimento della postura che sono a livello della sostanza reticolare bulbo-pontina. La sostanza reticolare bulbare, che è più centrale, è inibitoria, mentre la sostanza reticolare pontina è eccitatoria.

I **recettori** (vestibolari, visivi, somatici) devono comunicare alle loro **stazioni intermedie di riferimento** (cervelletto, nuclei vestibolari, sostanza reticolare) le varie situazioni periferiche. Ci sono recettori che interagiscono con più strutture intermedie, le quali a loro volta comunicano con:

- La **corteccia cerebrale** che decide il programma: si capisce se noi possiamo svolgere in quelle condizioni il nostro programma motorio o dobbiamo adattare qualcosa;
- Il **midollo spinale** per cambiare eventualmente la frequenza degli α -motoneuroni e quindi decidere se contrarre più o meno un muscolo;
- I **nuclei oculomotori** perché la fissazione dell'immagine sulla retina è un parametro fondamentale per mantenere le coordinate spaziali e per sapere come siamo posizionati rispetto allo spazio.

La postura può essere mantenuta con meccanismi che agiscono prima di compiere il movimento (a **feedforward**) o con dei meccanismi che agiscono dopo, a correzione del movimento (a **feedback**).

Partiamo da un **PUNTO DI EQUILIBRIO**, che è determinato dai nostri recettori sensoriali:

- **Recettori cutanei**: ci danno le forze torsionali sulla cute dei piedi e da questi possiamo capire come è il terreno dove sono i nostri piedi;
- **Recettori propriocettivi**: muscolari e vestibolari;
- **Recettori visivi**: orientamento rispetto all'orizzonte e allo spazio che ci circonda.

I **meccanismi a feedback intervengono** quando tutti questi recettori, o uno di questi, ci avvisano dello stato imminente di **perdita di equilibrio**, quando siamo per cadere, e con un meccanismo di comunicazione con il sistema nervoso (tramite circuiti corticali, riflessi spinali e riflessi tronco-encefalici) provvediamo alla correzione del movimento e portiamo il corpo in una situazione di riequilibrio, tramite una contrazione rapidissima dei muscoli in fase di caduta o scivolamento per mantenere comunque la stazione eretta.

Nei **sistemi a feedforward prima** che avvenga qualche alterazione che ci faccia perdere l'equilibrio, dal sistema nervoso parte il comando motorio per il movimento e noi siamo in grado, prima del movimento, di mettere in atto delle **risposte programmate che assicurano la stabilità**, generate sulla base di previsione di disturbo che possono insorgere durante l'esecuzione del movimento. Tali risposte si basano sulla base di previsioni grazie alle esperienze e all'esercizio: prima ancora di eseguire un movimento sappiamo in che condizione di tono muscolare, di angolatura di articolazioni ci dobbiamo mettere per mantenere l'equilibrio quando compiamo un determinato gesto motorio.

Diapositiva neonato e atleta: molti gesti motori che abbiamo da **piccoli**, come riflessi, li perdiamo durante la crescita, non li usiamo più, ma la nostra mente li conserva, tanto che quando noi apprendiamo o cerchiamo di apprendere un nuovo gesto motorio (come il giocatore di baseball che vuole prendere la palla) riprendiamo dalla **memoria motoria un riflesso che già avevamo**, anche se era accantonato. Quando apprendiamo dei movimenti utilizziamo tanti gesti che abbiamo immagazzinato, che non abbiamo più utilizzato, ma dei quali abbiamo, in memoria recondita, i circuiti motori che possiamo riportare facilmente alla mente.

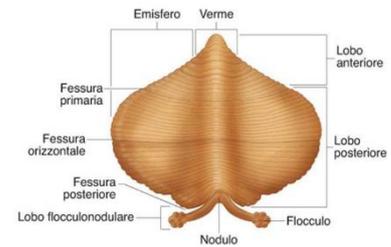
SISTEMA NERVOSO MOTORIO: Strutture sottocorticali

Le principali strutture sottocorticali intermedie che **modulano il movimento** sono: il cervelletto ed i nuclei o gangli della base.

Il **CERVELLETTO** è una formazione soprassiale situata dorsalmente al ponte, nella fossa cranica posteriore. Ha una struttura particolare: è diviso in lobo anteriore e lobo posteriore dalla **fessura primaria**; il lobo posteriore è diviso in una parte superiore ed una inferiore dalla **fessura orizzontale**; il lobo posteriore è diviso dal lobo flocculonodulare dalla **fessura posteriore**.

Il lobo flocculonodulare, e quindi il flocculo ed il nodulo, fa parte del cervelletto dal punto di vista funzionale, ma non da quello anatomico.

Il cervelletto ha poi una struttura centrale, il **verme**, e due strutture laterali, gli **emisferi cerebellari**.



Funzioni del cervelletto:

- **Trasforma gli ordini**, non ancora perfetti, provenienti dal telencefalo in movimenti coordinati e fluidi di tutti i gruppi muscolari;
- Valuta le **disparità** esistenti tra l'intenzione che le azioni motorie si prefiggono e la loro esecuzione.;
- Contribuisce alla **regolazione dei movimenti e della postura** e svolge un ruolo fondamentale in alcune forme d'apprendimento motorio. Gli aspetti del movimento che vengono controllati dal cervelletto sono la **velocità**, l'**estensione**, la **forza** e la **direzione**.

La perdita della regolazione cerebellare di questi aspetti dei movimenti, che si verifica in seguito a lesioni, non inficia il movimento di per sé, ma produce un quadro di incoordinazione motoria o perdita dell'equilibrio.

Dal punto di vista anatomico si possono distinguere diverse strutture del cervelletto, ognuna delle quali ha delle funzioni specifiche:

- **Lobo flocculonodulare** o **archicerebello** o **vestibolocerebello**: è la parte più antica del cervelletto che riceve informazioni dai nuclei vestibolari, ai quali arrivano le afferenze dagli apparati vestibolari, quindi dall'organo dell'equilibrio. Questa parte del cervelletto si occuperà essenzialmente dell'**equilibrio** e dei movimenti oculari che servono alla fissazione delle immagini (nell'uomo la fissazione delle immagini sulla retina ha un ruolo fondamentale per il mantenimento dell'equilibrio).

Tale lobo, dopo aver ricevuto le informazioni dai nuclei vestibolari, le rimanda al troncoencefalo ed ai nuclei vestibolari e riceve anche informazioni dai nuclei spino-cerebellari. Queste vie in entrata sono vie di tipo eccitatorio, che portano le informazioni; dal lobo flocculonodulare partono invece delle influenze inibitorie verso le efferenze, verso i loro bersagli (ad esempio la sostanza reticolare del troncoencefalo, cioè quel gruppo di neuroni che si occupa di mantenere l'equilibrio ed il tono posturale).

A livello del cervelletto propriamente detto distinguiamo:

- **Paleocerebello** o **spinocerebello**: la parte centrale costituita dal **verme** e dalla **parte più mediale degli emisferi cerebellari** che ricevono dai nuclei spinocerebellari **informazioni somatosensoriali** (per es. dagli arti, dai fusi neuromuscolari, dagli organi tendinei di Golgi o dai recettori articolari), che dopo essere state elaborate a questo livello del cervelletto escono da esso per ritornare al midollo spinale. Si chiama spinocerebello perché, sia tramite le vie afferenti che efferenti, è in comunicazione con il **midollo spinale**, attraverso i nuclei vestibolari o in nucleo rosso stesso. Queste informazioni possono arrivare anche ai motoneuroni spinali o agli interneuroni (midollo spinale + tronco dell'encefalo);
- **Neocerebello** o **cerebrocerebello**: comparsa più recentemente nell'evoluzione è costituita dalla parte **laterale degli emisferi cerebellari**. Riceve informazioni in ingresso (afferenze) che provengono dalla corteccia motoria e con le efferenze tornano nella **corteccia motoria**, in particolare alla corteccia premotoria, prefrontale e motoria dove viene deciso il tipo di movimento e il tipo di programma motorio da attuare. Le afferenze tornano dal cervelletto verso la corteccia utilizzando neuroni talamici.

Come avviene il flusso di informazioni?

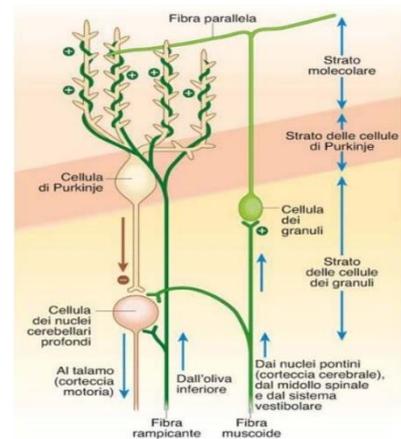
La corteccia cerebellare è costituita da 3 strati (quella cerebrale invece da 6) dall'esterno verso l'interno:

- **Strato molecolare:** costituito da interneuroni, le cellule a canestro (*basket cells*) e le cellule stellate;
- **Strato intermedio (o delle cellule del Purkinje):** è uno strato davvero sottile in cui si trovano i grossi corpi cellulari (diametro 50-80 mm) delle cellule del Purkinje, che sono le cellule principali della corteccia cerebellare. Tali corpi sono disposti regolarmente in un unico strato, in file ordinate che decorrono lungo l'asse longitudinale del *folium*, hanno gli alberi dendritici estesi verso lo strato molecolare e gli assoni che attraverseranno lo strato più interno della corteccia cerebellare (strato granulare) per andare ai nuclei profondi. Tali cellule hanno la particolarità di avere neuroni che escono dalla corteccia cerebellare verso i nuclei profondi del cervelletto di tipo inibitorio.

Ogni zona del cervelletto (vestibolocerebello, spinocerebello, cerebrocerebello) ha un nucleo profondo e le efferenze delle cellule di Purkinje entrano in tali nuclei profondi e da questi partiranno delle efferenze, cioè delle fibre nervose che escono dal cervelletto per andare ai rispettivi bersagli (nucleo vestibolare, troncoencefalo, midollo spinale o corteccia cerebellare).

- **Strato granulare:** è costituito dalle cellule dei granuli, i cui dendriti ricevono informazioni dalle fibre che entrano nel cervelletto, che vengono definite **fibre muscoidi**, all'interno dei granuli cerebellari. A livello dei granuli cerebellari le fibre muscoidi in ingresso fanno sinapsi con le cellule dei granuli e da qui parte un assone che raggiunge lo strato più esterno della corteccia cerebellare (lo strato molecolare) **dividendosi a T**, e decorrendo parallelamente porta le informazioni a più alberi dendritici delle cellule del Purkinje. Qui le fibre delle cellule dei granuli fanno sinapsi eccitatorie con le cellule del Purkinje e con gli interneuroni inibitori (cellule stellate, a canestro, di Golgi) che sono attivati dalle fibre parallele e formano sinapsi inibitorie con le cellule del Purkinje.

Questa costituisce **L'UNITÀ FUNZIONALE CEREBELLARE**.



- **Le cellule del Purkinje** ricevono afferenze eccitatorie dalle fibre parallele (provenienti dalle cellule dei granuli) e dalle fibre rampicanti e afferenze inibitorie dalle cellule stellate e a canestro. Ogni cellula del Purkinje riceve afferenze (quindi informazioni) perfino da un milione di granuli, ciascuno dei quali riceve afferenze da un gran numero di fibre muscoidi;
- **Le fibre rampicanti** prendono origine dal nucleo olivare inferiore e trasmettono informazioni somatosensoriali, visive e informazioni provenienti dalla corteccia cerebrale. Sono afferenze in ingresso che arrivano al cervelletto e vanno direttamente sull'albero dendritico e tali fibre porteranno l'informazione uno ad uno (innervazione selettiva 1 a 1),
- **Le fibre muscoidi** provengono dal midollo spinale e dal tronco dell'encefalo e trasmettono informazioni sensoriali dalla periferia ed informazioni provenienti dalla corteccia cerebrale, seguendo lo schema vestibolocerebello-spinocerebello-cerebrocerebello. Avrà un circuito di tipo divergente, ampliando la sua informazione a più cellule del Purkinje contemporaneamente.

Ciò permette al cervelletto di modulare i programmi motori e adeguarli a ciò che vogliamo fare, tenendo conto delle informazioni che giungono dalla periferia.

Il cervelletto riceve informazioni dai centri motori **relative al programma dell'atto motorio** e dai recettori periferici dei muscoli sulle **modalità** con cui il movimento viene eseguito ed effettua un'**analisi comparativa** per verificare se il movimento che vogliamo fare concorda con la funzione programmata.

In presenza di **concordanza tra programma ed esecuzione** non si producono modificazioni della scarica indotte dalle fibre rampicanti. In caso contrario, queste ultime vengono stimulate oppure inibite a seconda delle necessità, in misura proporzionale al grado d'errore, modificando progressivamente la sensibilità della cellula di Purkinje fino all'eliminazione dell'errore stesso: ciò è possibile perché il programma motorio viene trasferito non solo alla corteccia motoria per farlo eseguire ma anche alle strutture sottocorticali di controllo (cerebrocerebello, spinocerebello e nuclei della base).

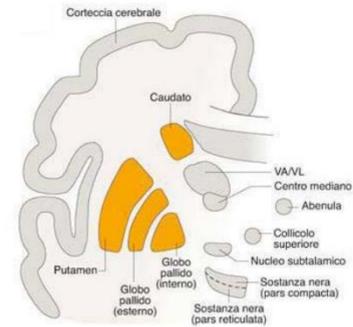
Il cervelletto controllerà anche **l'esecuzione del movimento**, riceverà dei segnali a feedback dai nostri muscoli e dalle nostre articolazioni e sarà in grado di correggerlo direttamente o di dire alla corteccia motoria come deve cambiare il programma motorio.

I **NUCLEI DELLA BASE** si dividono in:

- **Corpo striato:** caudato e putamen;
- **Globo pallido:** interno ed esterno;
- **Sostanza nera:** parte compatta e parte reticolata;
- **Nucleo subtalamico.**

Mentre il cervelletto si preoccupa essenzialmente di mantenere l'equilibrio e la postura e di controllare la velocità, la forza e la direzione di un movimento, i nuclei della base hanno una funzione realmente modulatoria:

- **Funzioni motorie:** facilitare/inibire il movimento; iniziare movimenti ideati autonomamente;
- **Funzioni limbiche e cognitive:** memoria/comportamento;
- **Funzioni oculomotorie:** connessioni con l'area 8 e con i collicoli superiori, che si occupano della deviazione coniugata degli occhi.



Organizzazione dei nuclei della base

I nuclei della base non stabiliscono connessioni né afferenti né efferenti dirette con il midollo spinale, ma hanno un'organizzazione anatomico-funzionale gerarchica al loro interno molto stretta.

Lo striato manda le sue informazioni al pallido e quest'ultimo alla sostanza nera; da questa attraverso un circuito interno torneranno allo striato o al nucleo subtalamico per tornare alla corteccia.

Quindi i nuclei della base ricevono afferenze dalla corteccia cerebrale ed inviano efferenze al tronco dell'encefalo e, attraverso il talamo, alla corteccia prefrontale, premotoria e motoria, **mai** passando per il midollo spinale.

Molte funzioni motorie dei gangli della base sono mediate dalle aree motorie della corteccia frontale.

Le connessioni intra-nucleari sono complesse e danno luogo a due vie, che differiscono solo per una sinapsi:

- La via diretta/facilitatoria del movimento: dalla corteccia cerebrale eccitiamo il *putamen* ma subito dopo abbiamo due inibizioni (2 inibizioni = 1 eccitazione) e il talamo viene disinibito, quindi manderà dei segnali eccitatori alla corteccia cerebrale e questa potrà stimolare la via motoria che andrà al midollo spinale e ci farà compiere un determinato movimento;
- La via indiretta/inibitoria del movimento: abbiamo un passaggio per il nucleo subtalamico che porterà ad un'eccitazione delle vie che dal globo pallido e dalla sostanza nera vanno verso il talamo, ma quando queste vie funzionano (vengono eccitate) sono inibitorie sul talamo e quindi i neuroni talamici non manderanno segnali eccitatori all'aria corticale deputata a trasmettere le informazioni motorie dalla corteccia verso i neuroni del midollo spinale e quindi il nostro movimento verrà inibito (e ciò non è sempre un male).

Il bilanciamento tra le due vie dà luogo a movimenti molto fluidi e precisi che iniziano immediatamente quando noi vogliamo e si fermano esattamente quando lo vogliamo, **senza la comparsa di movimenti extra**. Il movimento è modulato a livello dello striato dove avviene il bilanciamento tra la via diretta (recettori D1) e la via indiretta (recettori D2) recettori della dopamina.

Se c'è una **lesione** e prevale la via diretta, si ha la comparsa di movimenti involontari.

Un esempio è la *Còrea di Huntington*/"Ballo di san Vito": contrazioni improvvise ed involontarie di un intero arto o di un'intera parte del corpo. È una malattia genetica caratterizzata da una degenerazione dei neuroni dei gangli della base che si accompagna anche a riduzione dei neuroni corticali demenza perché i gangli della base sono connessi anche con il sistema limbico e con i sistemi che controllano il nostro comportamento.

Se prevale la via indiretta si ha alterazione del tono muscolare, povertà e lentezza dei movimenti. Un esempio è il *Morbo di Parkinson*, che è infatti caratterizzato dalla difficoltà di iniziare a camminare.

I gangli della base sono strutture che modulano i comandi motori che dalla corteccia vanno verso il midollo e questa modulazione è proprio tra un bilanciamento continuo tra la via diretta e la via indiretta.

SISTEMA NERVOSO MOTORIO: Aree e vie motorie

Dove nasce l'idea del movimento? Per fare un movimento dobbiamo tenere conto di 3 aspetti principali:

1. **Programmazione del movimento:**
2. **Inizio del movimento:**
3. **Esecuzione del movimento:**

Al momento non è stata ancora individuata un'area deputata alla nascita dell'idea del movimento, mentre sappiamo che i programmi motori risiedono nelle aree di associazioni corticali; sappiamo che la corteccia motoria manda il comando motorio verso il midollo spinale; sappiamo come eseguiamo il movimento; sappiamo quali sono le strutture sotto corticali che si occupano di modulare il movimento (i nuclei della base ed il cervelletto). **Ma cosa fanno le aree motorie durante il controllo volontario del movimento?**

Esistono più **AREE MOTORIE**:

- **Corteccia motoria primaria (M1)**: si trova nel lobo frontale, davanti alla scissura di Rolando (dietro ad essa c'è la corteccia somatosensoriale primaria). Ha la **rappresentazione somatotopica** del nostro corpo, l'**omuncolo motorio**, che rispecchia la funzione delle aree corticali e non le reali dimensioni del nostro corpo (come l'omuncolo sensoriale).

Es: l'area deputata al controllo dei movimenti delle dita della mano è molto più ampia rispetto a quella dei movimenti del tronco (anche se nella realtà anatomica non è così); come anche quella deputata al controllo della vocalizzazione, quindi tutta la parte di labbra, lingua, palato e corde vocali.

Più è **fine e preciso il movimento** che dobbiamo fare (es. scrivere o dipingere o parlare) più è ampia la rappresentazione corticale di quel segmento corporeo: le unità motorie sono molto piccole e quindi ad un **α -motoneurone corrisponde una sola fibrocellula muscolare**.

Se invece dobbiamo svolgere un **movimento meno fine ma più di potenza** (es. il lavoro dei muscoli antigravitari come i quadricipiti femorali) è necessario che tante fibrocellule muscolari si contraggano nello stesso istante: **l'unità motoria sarà rappresentata da un α -motoneurone e tante fibrocellule** muscolari e a livello corticale avremo una rappresentazione di quella parte del corpo molto piccola rispetto alla altre.

È una rappresentazione simile a quella dell'omuncolo sensoriale, solo che questa è fatta rispetto alla densità dei recettori periferici, mentre la rappresentazione dell'omuncolo motorio rispetto alle unità motorie.

Anche la rappresentazione dell'omuncolo motorio è rovesciata: i piedi si trovano in alto a livello della corteccia motoria e via via tutte le altre parti del nostro corpo.

(I neuroni che si occuperanno della vocalizzazione sono localizzati ai piedi della circonvoluzione frontale).

- **Area premotoria (PM)**: verso la parte anteriore del lobo frontale;
- **Area motoria supplementare (SMA)**: verso la parte anteriore del lobo frontale.
- **Corteccia parietale**: coordinazione del movimento rispetto alla rappresentazione spaziale dello scopo del movimento. Partecipa alla buona *performance* di un movimento.

Controllo del movimento

Per fare un **movimento volontario** è necessario che vengano richiamati alla mente i **programmi motori adatti** a quello che vogliamo fare e quindi che venga fatta una **sintesi tra gli stimoli** che provengono dall'ambiente esterno al nostro corpo o dall'ambiente interno **e gli schemi motori** depositati nelle aree motorie.

Nelle varie aree arrivano una serie di **informazioni dalle afferenze sensoriali** (dal cervelletto e tutte quelle efferenze che arrivano della corteccia parietale) che confluiscono nella corteccia premotoria o direttamente nella corteccia prefrontale, vanno verso le aree motorie fino alla corteccia motoria primaria per dare l'output **verso il midollo spinale**, ma mandando lo stesso programma motorio **anche ai nuclei della base** per il controllo della corretta esecuzione del movimento stesso.

Possiamo individuare due aree premotorie:

- **L'area premotoria mediale**: si occupa essenzialmente di **scegliere il programma motorio** quindi i movimenti che vogliamo fare, utilizzando le informazioni che abbiamo depositato nel nostro cervello grazie ad esperienze di movimenti che abbiamo già fatto (le nostre memorie);
- **L'area premotoria laterale**: interviene nell'esecuzione del movimento, **codificando l'intenzione**, e scegliendo i gruppi muscolari che dovranno compiere quel movimento basandosi sugli eventi esterni quindi sulle afferenze sensoriali, prima fra tutte la visione.

Queste aree sceglieranno il programma motorio più adatto confrontando i programmi motori che già abbiamo con ciò che si sta verificando all'esterno del corpo (come siamo posti nello spazio).

Es: se dobbiamo afferrare una palla che ci viene in contro, dobbiamo essere in grado di calcolare con che velocità ci viene incontro, da che direzione, quanto può essere grande e quanto pesante.

Possiamo prendere un programma motorio già esistente nel nostro cervello se abbiamo già eseguito quel movimento e quindi applicarlo così com'è, oppure possiamo modificarlo (se siamo abituati a prendere con le nostre mani una pallina da tennis e dobbiamo prendere un pallone da calcio prenderemo una parte di programma già memorizzato e attraverso le afferenze sensoriali riusciremo a modificare il programma motorio per prendere in mano un pallone anziché una pallina.

Se ripetiamo il gesto tante volte questo nuovo programma motorio verrà immagazzinato nella corteccia mediale e le volte successive non faremo altro che prendere quel programma motorio ed eseguirlo: così impariamo a ripetere i gesti fino a che le correzioni del movimento saranno sempre minori ed il movimento riuscirà sempre meglio e fluido. **Il movimento viene corretto da cervelletto e nuclei della base.**

Una volta che abbiamo deciso quale programma motorio mettere in atto, quest'ultimo dalle aree frontali verrà trasferito alla corteccia motoria primaria, che è la **stazione modale** perché riceve i comandi motori e li trasferisce al midollo spinale, e nel frattempo anche ai sistemi di controllo (nuclei della base e cervelletto).

Ma dalla corteccia motoria primaria si dirama una via, la **via cortico-spinale**, diretta verso gli α -motoneuroni ed una via che può interrompersi al livello del sistema rubro-spinale.

Ci sono altre vie motorie, che non necessariamente partono dalla corteccia motoria primaria, ma possono partire dai neuroni del tetto-spinale o dalla sostanza reticolare e raggiungere i neuroni del midollo spinale.

Si dà luogo a due sistemi discendenti motori:

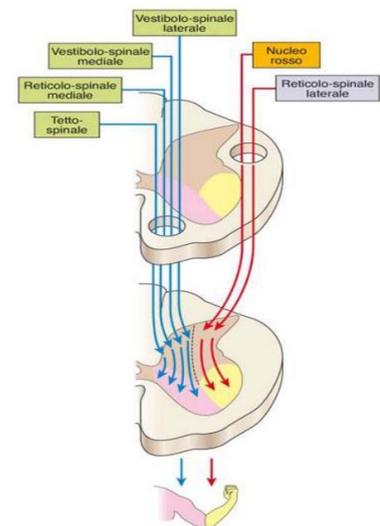
1. **Sistema mediale**: se lo andiamo a vedere dalla parte del midollo spinale, le vie di questo sistema si dispongono più medialmente a livello del midollo spinale, vicino al canale ependimale, e i motoneuroni con cui prendono contatto sono quelli proprio vicini al canale ependimale e questi vanno a dare i loro comandi agli α -motoneuroni che **innervano i muscoli prossimali**, che sono deputati a svolgere funzione di postura, equilibrio e mantenimento del tono muscolare (es. quelli dei cingoli o del tronco,).
2. **Sistema cortico-spinale / piramidale laterale**: parte dalla corteccia motoria e si dispone più lateralmente nel midollo spinale e farà sinapsi con gli α -motoneuroni che **innervano i muscoli distali**, che svolgono attività più fini e precise, di tipo manipolatorio (es. quelli delle mani). Viene anche definita sistema piramidale secondo una vecchia classificazione anatomica perché queste vie partono dalla corteccia motoria, **arrivano al bulbo**, dove formano due grosse strutture piramidali, dovute all'ampiezza del fascio di fibre, e lì **incrociano la linea mediana** (la corteccia motoria di dx innerverà i muscoli di sx e viceversa).

Tutte le altre vie che non passano per le piramidi bulbari vengono definite vie extra-piramidali e incrociano ad ogni metamero midollare.

In sintesi: abbiamo un sistema laterale/piramidale che incrocia al bulbo ed un sistema mediale che incrocia metamero per metamero. In ogni caso i muscoli di dx hanno il comando motorio a sx e i muscoli di sx a dx: quindi **tutte le vie motorie sono crociate**.

I fasci discendenti mediali (in blu) si dispongono medialmente e vanno ai motoneuroni dei muscoli prossimali; mentre le vie laterali che partono dalla corteccia cerebrale passando o non passando per il nucleo rosso e per il sistema reticolo-spinale formano la via laterale per le attività di tipo manipolatorio.

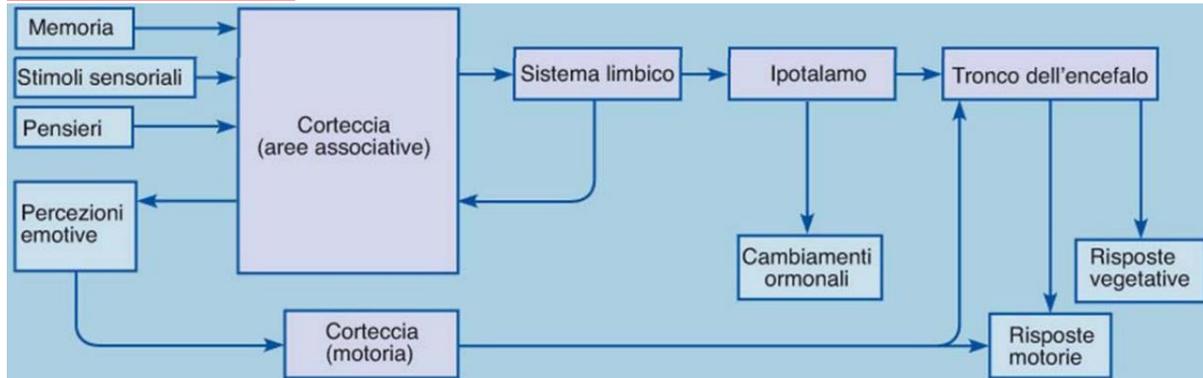
Questa è la classificazione di **Eric Kandel**: più corretta rispetto a quella piramidale ed extra piramidale).



Tutti i movimenti che facciamo sono prodotti da schemi spaziali e temporali delle contrazioni muscolari, che vengono controllate dall'encefalo, per i movimenti volontari, e dal midollo spinale per quelli riflessi.

- Le **vie discendenti** partono da motoneuroni corticali per andare al midollo spinale;
 - La **corteccia motoria** è la parte del sistema motorio che pianifica il movimento, ne dà l'avvio e ne permette l'esecuzione;
 - I **centri del tronco-encefalo** si occupano dei movimenti più semplici e controllano la postura. Hanno spesso sinapsi con gli interneuroni per la coordinazione dei riflessi;
 - **Motoneuroni spinali**: sia la corteccia motoria che i centri del tronco encefalo fanno sinapsi con questi;
 - La **modulazione dei nuclei della base** si occupa dell'avvio dei movimenti volontari e della fluidità del movimento stesso, e **del cervelletto**, della coordinazione sensomotora, dato che il cervelletto è un vero e proprio comparatore tra le nostre intenzioni di movimento e l'esecuzione.
- Il cervelletto riesce a comparare la nostra intenzione di movimento **persino prima ancora che avvenga l'esecuzione vera e propria** perché sa, tramite le afferenze spino-cerebellari, qual è la nostra condizione di partenza e, in caso, noi possiamo correggere il piano motorio del movimento per metterci nelle condizioni più adatte per svolgere il programma motorio necessario.

FUNZIONI COGNITIVE



Le funzioni cognitive sono le funzioni complesse che il cervello è in grado di svolgere.

Nelle funzioni cognitive un ruolo fondamentale è svolto dalle corteccie (con le sue aree associative): ogni corteccia primaria ha accanto una corteccia associativa e la comunicazione tra di esse è in grado di farci espletare delle funzioni complesse.

Non sappiamo dove risiedono il pensiero, l'idea del movimento e le percezioni emotive, cominciamo a capire dove risiede la memoria o la facilità di apprendimento; ma ciò che sappiamo è che con le corteccie associative, dato il loro ruolo di ricordo, comunicano il sistema limbico (che si occupa del nostro comportamento) e tutte le corteccie primarie, stimoli sensoriali e tutte le strutture che si occupano della memoria.

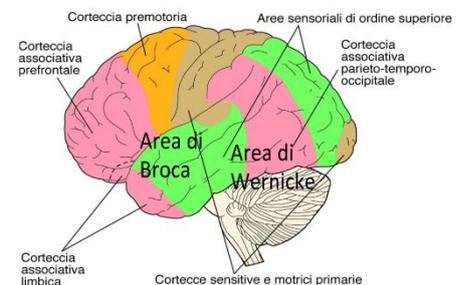
Quindi, le corteccie associative, attraverso il sistema limbico, e quest'ultimo attraverso le strutture esecutive dei nostri comportamenti (l'ipotalamo), riescono ad influenzare tutte le risposte motorie e anche vegetative.

Ad oggi negli emisferi cerebrali ci sono delle aree non mappate (non si conosce la funzione precisa) che sono aree di elaborazione intrinseca delle informazioni e di associazione: queste aree non ricevono direttamente le informazioni sensoriali trasmesse e non trasmettono direttamente ai neuroni che lasciano l'encefalo.

La regione della corteccia cerebrale coinvolta nell'elaborazione intrinseca è molto più grande nei primati che negli altri mammiferi ed è molto estesa negli esseri umani.

Circa metà dell'area totale coinvolta in questo genere di elaborazione si trova nei lobi frontali, la parte dell'encefalo che si è sviluppata maggiormente durante la recente evoluzione umana.

Le aree di elaborazione intrinseca sono collegate all'integrazione dell'informazione sensoriale, all'emozione e alla sua permanenza nella memoria, all'organizzazione delle idee, che è ovviamente una componente essenziale dell'apprendimento, e alla capacità di progettazione a lungo termine, caratteristiche peculiari dell'uomo.



Le funzioni cognitive superiori, di cui abbiamo certezza, sono l'apprendimento, la memoria ed il linguaggio. Le variazioni comportamentali, visibili e non, riflettono cambiamenti nel cervello (proprio nei circuiti neuronali) prodotti dall'apprendimento.

• **Apprendimento**: processo mediante il quale si acquisiscono conoscenze circa il mondo circostante e mezzo attraverso cui l'ambiente cambia il comportamento dell'uomo.

L'apprendimento produce dei **cambiamenti nel modo in cui percepiamo, agiamo, pensiamo e sentiamo** e ciò si realizza mediante cambiamenti nei circuiti neurali che servono tali funzioni. Distinguiamo:

- **Apprendimento percettivo**: consiste principalmente in cambiamenti del sistema percettivo che ci permettono di riconoscere gli stimoli, in modo che possiamo rispondere appropriatamente
- **L'apprendimento motorio**: imparare a mettere in atto una risposta motoria nuova. Si basa sul cambiamento di circuiti motori e sensitivi (**schemi sensitivomotori**: apprendimento stimolo-risposta)

- **Memoria:** processo di ritenzione ed immagazzinamento di tali conoscenze. Distinguiamo:
 - **Memoria Riflessiva o Implicita:** è una qualità automatica o riflessa. Non dipende dalla coscienza o da processi cognitivi come valutazioni o paragoni ma si forma lentamente con la ripetizione di "trials" (dello stesso evento molte volte). Così si apprendono procedure e regole, come la grammatica o le frasi automatiche o *performances* motorie e percettive;
 - **Memoria Dichiarativa o Esplicita:** dipende da riflessioni coscienti per la sua acquisizione ed il suo richiamo alla mente. Si basa su processi cognitivi come valutazione, confronto etc. e processa informazioni su specifici eventi autobiografici (associazioni temporali e personali) e può essere espressa (es. ieri ho visto/fatto). E la ripetizione costante la può trasformare in memoria riflessiva (per es. guidare);
 - **Memoria spaziale:** praticamente deputata essenzialmente al sistema ippocampale.

Alla base di apprendimento e memoria ci sono dei fenomeni definiti di **plasticità sinaptica o neuronale**: il primo ad apprendere è il circuito neuronale e cambia l'efficacia della trasmissione sinaptica, che è alla base dei nostri processi. L'efficacia della trasmissione sinaptica può essere esaltata o depressa dall'attività cellulare e questa plasticità cellulare è importante per i meccanismi di apprendimento, di memoria e per molte altre funzioni nervose superiori.

Alla base dell'apprendimento e soprattutto della memoria si possono verificare **modificazioni funzionali e strutturali delle connessioni sinaptiche**.

In una sinapsi tra un neurone sensitivo ed un motoneurone: se utilizziamo molto questa via il neurone sensitivo non avrà più solo due terminali sinaptici sul motoneurone, ma ne avrà quattro e ciò implica che la trasmissione di quest'informazione è facilitata e quindi la risposta sarà più rapida.

Viceversa, se non utilizziamo questo circuito, i due terminali si ridurranno ad uno solo e avremo più difficoltà a trasmettere l'informazione o dovremo aumentare la soglia dello stimolo.

Le modificazioni strutturali del circuito necessitano prima di una modificazione funzionale:

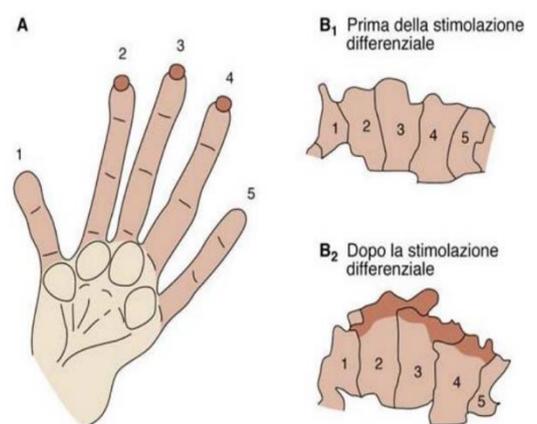
1. **Modificazioni a breve termine (funzionali):** variazioni della forza e dell'efficienza sinaptica determinati dalla stimolazione (utilizzo di una via nervosa). Queste modificazioni possiamo dimenticarle o possono essere trasferite al lungo termine;
2. **Modificazioni a lungo termine (strutturali):** modificazioni anatomiche con eliminazione di connessioni neuronali preesistenti o comparsa di nuove.

Mano su cui viene applicata una stimolazione su 2°, 3° e 4° dito.

La rappresentazione corticale (della mappa somatotopica) di questa mano cambia da B₁ a B₂, se applichiamo o non applichiamo lo stimolo.

Dopo la stimolazione tattile applicata la rappresentazione cambia ed insieme ad essa la mappa somatotopica e conseguentemente anche il numero di neuroni corticali che sono in grado di decodificare ed elaborare lo stimolo che è stato applicato in periferia.

Es: è quello che fanno i non vedenti usando la lettura *Braille*, perché la mappa somatotopica delle loro dita in corteccia è molto più rappresentata rispetto a prima della stimolazione.



Le strutture coinvolte nella memoria sono essenzialmente l'ippocampo, il lobo temporale, la corteccia paraippocampale ed in parte la corteccia prefrontale: tutte queste strutture (di cui alcune fanno parte del sistema limbico, come la corteccia entorinale) hanno una **doppia informazione**, si scambiano continuamente informazioni e ciò rafforza il circuito.

L'intervento del sistema limbico è fondamentale perché alla base dei fenomeni di apprendimento e di memoria c'è il nostro **grado di attenzione** verso qualcosa (che vediamo, sentiamo o leggiamo) e quindi tutte le afferenze sensoriali possono essere coinvolte.

Tutte le aree associative unimodali e polimodali, cioè i lobi frontali, temporale e parietale scambiano informazioni con le corteccie peririnale e paraippocampale e queste con la corteccia entorinale, e da qui verso l'ippocampo e poi verso le aree sottocorticali. Questo è un flusso di scambi continui.

A seconda del tipo di afferenze e del tipo di intensità di questi stimoli possiamo avere un fenomeno di **storage** (immagazzinamento/memoria) **a breve tempo** che può andare verso la **memoria a lungo tempo** o verso l'oblio se quella esperienza e quello stimolo non sono stati per noi importanti.

La memoria a breve termine dura da secondi ad ore, mentre quella a lungo termine dura da giorni ad anni (infatti dopo anni siamo in grado di richiamare alla mente episodi accaduti molto tempo prima) e soprattutto la memoria a breve termine viene definita **memoria di lavoro** (se una cosa non è importante dopo poco la dimentico). Se lo stimolo è grande, importante e ripetuto, dalla memoria di lavoro passiamo a quella a lungo termine e può essere esplicita o dichiarativa, implicita o non dichiarativa

Un'altra funzione cognitiva molto importante è il **LINGUAGGIO**.

Sono state identificate due aree ben distinte nel nostro cervello:

- **Area di Broca**: posta ai piedi della circonvoluzione frontale, molto vicina alla corteccia motoria primaria dove è rappresentata la mappa somatotopica che riguarda i processi di **vocalizzazione** (corde vocali, lingua, labbra, palato). È responsabile del **linguaggio parlato**: è l'area che ci fa emettere il suono. In caso di **lesione**, il linguaggio diventa lento e faticoso ma sensato o vi è l'impossibilità di parlare, ma non influisce sulla capacità di comprensione (**afasia motoria**).
- **Area di Wernicke**: si trova alla confluenza delle corteccie associative del lobo temporale, parietale e occipitale, adiacente alla corteccia uditiva. È responsabile della **comprensione della parola**. In caso di **lesione** il linguaggio diventa molto fluente ma spesso privo di senso, la comprensione del linguaggio sia scritto sia orale è ridotta (**afasia sensoriale**).

Le due aree sono connesse da un fascio di fibre arcuate in modo che l'area di Wernicke possa trasmettere quello che ha capito all'area di Broca, per poter poi noi rispondere in maniera congruente a ciò che abbiamo sentito o letto.

Le vie coinvolte quando **si nomina, si legge o si vede** qualcosa **confluiscono tutte nelle aree associative**: quello che noi leggiamo dalla corteccia associativa visiva occipitale viene trasferito all'area di Wernicke per la comprensione di ciò che è stato letto; quello che abbiamo udito dalla corteccia temporale associativa viene trasferito all'area di Wernicke; ed una volta che abbiamo compreso (perché abbiamo sentito o letto) viene trasferito da questo fascicolo arcuato all'area di Broca, che elaborerà la risposta, come faceva la corteccia motoria e la trasferisce punto per punto alla corteccia motoria primaria per l'emissione della parola.

Tutte le attività cerebrali sono attività neuronali, quindi sono delle **correnti elettriche che si muovono all'interno del nostro cervello**. Dall'esterno è possibile registrare l'attività elettrica del nostro cervello attraverso un **elettroencefalogramma** che ci dà delle forme d'onda variabili, tipiche dello stato di veglia o di sonno e che possono essere utilizzate come strumento diagnostico.

Questa attività elettrica è dovuta al **sistema di proiezione reticolare ascendente di attivazione**: dal talamo tutte le informazioni vengono trasferite alla corteccia celebrale, attraverso onde elettriche che viaggiano verso la superficie e che noi possiamo registrare mettendo degli elettrodi nei vari punti della calotta cranica. Tramite un elettroencefalogramma (**EEG**) vediamo:

- **Le onde δ e θ** caratteristiche del **sonno**. Può essere caratterizzato da due fenomeni completamente diversi: il **sonno paradossale**, cioè il sonno REM, in cui pur dormendo i nostri occhi si muovono frequentemente e l'ECG è simile al soggetto sveglio e in questi casi è difficile svegliare il soggetto; e il **sonno ad onde lente** durante il quale abbiamo un tono muscolare conservato, è diminuita la frequenza cardiorespiratoria e anche la pressione (ci rigeneriamo veramente) non sogniamo e il soggetto si sveglia facilmente.

Normalmente nell'adulto il sonno REM occupa il 20% del sonno totale, mentre il sonno ad onde lente circa l'80%: percentuali totalmente invertite nei bambini.

- **Le onde α** che corrispondono alla chiusura degli occhi, meno frequenti più ampie e regolari;
- **Le onde β** frequenti e irregolari, tipiche dello stato di veglia. Più irregolari siamo e più il nostro stato di veglia è elevato. In uno stato di veglia il viaggiare della corrente elettrica è completamente asincrono e tali onde si sincronizzano per esempio durante il sonno.

Sono molto diverse dalle onde dell'elettrocardiogramma, in cui sono molto più regolari e precise.

Il cervello ha diverse funzioni e l'emisfero destro si occupa della metà sinistra del nostro corpo e l'emisfero sinistro si occupa della metà destra del nostro corpo, **ma i due emisferi devono dare comandi coordinati su tutto quello che facciamo.**

I due emisferi si informano l'un l'altro delle afferenze sensoriali, dei comandi che vogliono dare, dei nostri pensieri, delle nostre idee attraverso un enorme fascio di fibre che li connettono, il **corpo calloso**, in modo che le azioni dei due lati del cervello siano coordinate. Però è necessario che a seconda di ciò che dobbiamo fare un emisfero prenda il sopravvento rispetto all'altro e diventi **dominante**.

Nei destrimani, l'emisfero di sinistra è dominante rispetto alla scrittura, rispetto all'area di Wernicke e di Broca, prevale nei nostri colloqui e nelle nostre comprensioni. L'emisfero di destra è dominante invece nei calcoli, nelle visualizzazioni spaziali, nell'orientamento.

L'emisfero di destra è quello deputato ad agire e pensare come un tutt'uno, meno razionale ma a considerarci come un unico insieme; mentre l'emisfero è un po' più lineare nei suoi atteggiamenti di dominanza.

I due cervelli si scambiano continuamente informazioni per fare in modo che noi parliamo, pensiamo, e compiamo azioni come una sola voce e non con due voci, destra e sinistra.

SISTEMA NERVOSO AUTONOMO

Il **Sistema Nervoso Autonomo** o **Vegetativo** ha delle funzioni ben specifiche:

- Regola l'ambiente interno e mantiene l'omeostasi (es. pressione arteriosa, temperatura, peristalsi, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, ecc). Regola le attività di tutti gli organi interni;
- Opera a livello inconscio, quindi al di fuori della nostra volontà;
- Ha strutture centrali e vie periferiche;
- Ha due branche: ortosimpatica e parasimpatica;
- Mette in atto risposte di tipo nervose (attraverso i fasci nervosi) ma anche endocrine (mediante il rilascio di ormoni) e comportamentali (regola fame, sete etc.)

La struttura principale del SNA è l'**ipotalamo**, che è in stretto rapporto anche con altre strutture del sistema limbico, quali l'ippocampo, l'amigdala, ecc...

Il sistema nervoso somatico è costituito da neuroni il cui corpo cellulare si trova all'interno del SNC, da una fibra che lascia il midollo spinale, quindi il SNC, e con una fibra efferente raggiunge il suo organo effettore che è costituito dalla muscolatura scheletrica.

L'organizzazione delle vie dei SNA è completamente diversa da quella del sistema nervoso somatico e più complessa: il neurone situato nel SNC libera la **fibra pregangliare**, che va a fare sinapsi con una serie di gangli (agglomerati di neuroni che decorrono parallelamente al midollo spinale) che costituiscono i **gangli autonomi**. Il neurone del ganglio autonomo lascia la **fibra postgangliare**, che sarà quella che prenderà contatto con l'organo periferico (es. muscolatura liscia, ghiandole, muscolo cardiaco).

Il SNA è costituito da due branche e la modalità di innervazione degli organi da parte di esse è differente:

- **La branca simpatica o ortosimpatica:** è localizzata a livello della colonna toraco-lombare.

La struttura è complessa, il neurone centrale è localizzato nella colonna intermedio-laterale del midollo e l'assone di questi neuroni lascia il midollo e raggiunge la catena gangliare dei gangli paravertebrali.

In alcune occasioni questo assone fa sinapsi con i neuroni gangliari e sarà poi l'assone di questo neurone a raggiungere gli organi periferici, oppure non fa sinapsi nel ganglio, ma lo attraversa e basta per raggiungere i **gangli prevertebrali**, che sono molto più vicini agli organi che devono essere innervati, gli organi bersaglio (situazione che si verifica specialmente a livello gastroenterico).

Per quanto riguarda l'innervazione degli organi superiori (come gli occhi o le ghiandole salivari) sono presenti i **gangli cervicali superiore, medio ed inferiore**, che sono innervati dal I neurone toracico della catena intermedio-laterale che raggiungerà i neuroni di tali gangli e poi andranno agli organi bersaglio.

Un'eccezione di questa branca è costituita dalla **midollare del surrene**, una ghiandola che funge da ganglio del sistema ortosimpatico. In questo caso si comporta come una **ghiandola endocrina**: c'è un'innervazione diretta dal neurone della colonna intermedia alla midollare del surrene che in questo caso non darà origine a neuroni ed assoni che raggiungono gli organi bersaglio, ma ad una **risposta ormonale** del sistema autonomo ortosimpatico, in quanto la midollare del surrene secerne degli ormoni, le catecolammine, che vanno nel sangue. La midollare del surrene è anche un ganglio del SNA, con origine nervosa.

Il neurone della catena intermedia, parte dal midollo spinale e tramite la fibra pregangliare raggiunge la midollare del surrene, le cui cellule cromaffini liberano le catecolammine che vengono riversate nel sangue per raggiungere tutti gli organi bersaglio. Le catecolammine sono due molecole, l'adrenalina (85%) e la noradrenalina (15%) che hanno sugli organi effetti differenti.

- **La branca parasimpatica:** è localizzata nella parte craniale e sacrale. Tutti i nostri organi, tranne quelli a livello craniale o sacrale, sono innervati da un unico nervo, che è il X paio di nervi cranici, il **nervo vago**, che è il principale rappresentante delle fibre nervose che costituiscono il sistema nervoso parasimpatico.

I neuroni gangliari che poi andranno ad innervare l'organo sono vicini o a livello dell'organo da innervare.

Sia nella parte craniale che in quella sacrale va ad innervare diversi organi, ha diversi effettori: dal neurone pregangliare a livello dei nervi cranici (III loculo-motore, VII facciale) queste fibre pregangliari innervano il neurone dei gangli postgangliari per andare all'organo effettore.

Per esempio dal ganglio ciliare andiamo ad agire sullo sfintere della pupilla, per adattarne il foro alla luce (in questo caso restringendolo, mentre l'ortosimpatico lo dilata).

Tutti i nostri organi (occhi, polmoni, cuori, fegato) ricevono una **doppia innervazione**, sia ortosimpatica che parasimpatica, e le due branche del SNA hanno sui nostri organi effetti generalmente antagonisti ed effettuano su di essi un **controllo bilanciato**.

A livello del cuore, il sistema ortosimpatico aumenta la frequenza cardiaca e si attiva nelle situazioni di stress o di esercizio fisico, mentre il sistema parasimpatico fa l'esatto opposto, diminuendo la frequenza cardiaca ed agendo durante le fasi di riposo o di sforzo non particolarmente intenso.

Neurotrasmettitori e recettori SNA

A livello del SNA abbiamo un neurone pregangliare, il cui assone è costituito da fibre mieliniche (sia nel sistema simpatico che in quello parasimpatico), quindi ad alta velocità di conduzione ed il neurotrasmettitore che manderà il segnale dalla **fibra pregangliare** alla cellula all'interno dei gangli, ovunque essi siano, è l'acetilcolina che troverà recettori di tipo **nicotinico**, quindi molto rapidi.

I due sistemi si differenziano per le fibre postgangliari: nell'ortosimpatico le fibre rilasciano adrenalina o noradrenalina al loro terminale, quindi sull'organo bersaglio, dove possono trovare recettori di tipo α e β , suddivisi ancora in α_1 , α_2 e β_1 , β_2 , per aumentare la possibilità di risposte dell'organo bersaglio.

A seconda del recettore che si attiva avremo un effetto differente: in una situazione di stress o di attività fisica intensa (che aumenta l'attività del sistema ortosimpatico) il rilascio di catecolamine, ed in particolare di noradrenalina, attiverà soprattutto i recettori α_1 che portano ad una contrazione di alcuni muscoli e ad un rilassamento di altri; ma ancora più interessante è l'interazione tra i recettori α e β per la quale in presenza di adrenalina abbiamo un aumento della frequenza cardiaca e un aumento della forza di contrazione del miocardio e nello stesso tempo un rilasciamento a livello della muscolatura liscia bronchiale, che faciliterà gli scambi gassosi a livello alveolo-capillare. A far giungere più ossigeno ai tessuti ci pensa il cuore, ma per ciò è necessario velocizzare gli scambi gassosi a livello alveolare per assumere ossigeno ed eliminare anidride carbonica: ancora una volta i due sistemi ed anche all'interno del solo sistema ortosimpatico, **a seconda del recettore che si attiva, avremo una condizione del nostro organismo ideale** per svolgere i compiti.

Se si attiva l'ortosimpatico si deprime il parasimpatico: funzioneranno alcuni organi e non funzionerà o funzionerà meno, per esempio, il sistema gastroenterico, e tutto il sangue verrà convogliato verso gli organi che richiedono maggiore ossigeno e maggiore nutrimento, quindi gli organi che stanno lavorando di più.

È necessario non svolgere attività fisica quando il sistema gastroenterico è impegnato nel suo lavoro: subito dopo i pasti.

Invece la cellula postgangliare del sistema parasimpatico libererà nuovamente acetilcolina, ma non troverà più recettori di tipo nicotinico ma **muscarinico**, che sono più lenti a trasmettere il segnale perché per il loro funzionamento richiedono la formazione di un secondo messaggero per avere un'azione biologica.

Il SNA deve ricevere degli stimoli dalla nostra periferia, che arriveranno alla struttura principale centrale che regola le nostre attività, cioè l'ipotalamo.

L'ipotalamo per regolare le attività autonome riceverà informazioni dai recettori interni, gli osmocettori o termocettori, e da stimoli visivi con recettori di tipo viscerale e autonomo che ci mettono in contatto con il mondo esterno. Questi stimoli giungono al midollo spinale attraverso le **vie afferenti** e da questo può partire subito una risposta riflessa, passando dal neurone pregangliare per andare al neurone postgangliare, ma ovviamente tutti questi stimoli giungono anche più in alto, a livello del SNC, per esempio al troco encefalo prima di arrivare all'ipotalamo stesso. La risposta sarà data nel caso ortosimpatico o se la fibra afferente porta stimoli di diverso tipo attraverso il sistema parasimpatico.

Tutto è regolato dalle **strutture centrali di controllo** che integrano i comandi centrali con gli stimoli che provengono dall'esterno e dall'interno: il sistema limbico e l'ipotalamo inviano informazioni alla sostanza reticolare del tronco-encefalo che attiverà a seconda delle circostanze il sistema parasimpatico o il sistema ortosimpatico, che hanno effetti antagonisti sui nostri effettori viscerali.

L'ipotalamo mette in connessione il SNA centrale con il sistema endocrino.

SISTEMA ENDOCRINO

Il sistema endocrino **coopera con il sistema nervoso** per regolare tutte le funzioni vitali dell'essere umano, specialmente quelle di tipo integrativo ed effettivo degli organi interni.

È rappresentato da un insieme di ghiandole e cellule che secernono **messaggeri chimici di natura proteica** (costituiti da 3 o più amminoacidi, o derivanti da amminoacidi) o **lipidica** (derivano dal colesterolo), detti **ormoni**.

L' **ormone amminico** deriva da un singolo amminoacido. I più noti sono:

- **Melatonina**: è prodotta dalla ghiandola pineale o epifisi, deriva dall'amminoacido triptofano e regola il ritmo sonno-veglia;
- **Catecolamine**: (Epinefrina/adrenalina, norepinefrina/noradrenalina e dopamina) derivano dalla tirosina e si comportano come gli ormoni peptidici tipici;
- **Ormoni tiroidei**: derivano dalla tirosina ma si comportano come gli ormoni steroidei (di origine lipidica);

Differenza tra gli ormoni peptidici e gli ormoni steroidei:

• Caratteristiche degli **ormoni peptidici (H)**:

- **Idrosolubili**, non possono attraversare la membrana cellulare;
- **Devono legarsi ai recettori di membrana (R)** perché avvenga la trasduzione del segnale;
- L'emivita degli ormoni peptidici è solitamente molto breve e durano **in circolo pochi minuti**;
- Se la risposta ad un ormone peptidico si deve **prolungare nel tempo**, deve essere secreto continuamente;
- Il recettore è sulla membrana cellulare e l'attacco dell'ormone al recettore può attivare delle **proteine G**, quindi la formazione di secondi messaggeri che poi porteranno alla fosforilazione intracellulare di altre proteine e quindi ad una risposta cellulare;
- Alcuni recettori degli ormoni peptidici si chiamano **recettori tirosinchinasici** perché sarà direttamente la tirosinchinasi ad indurre la fosforilazione proteica e quindi la risposta cellulare senza la formazione di secondi messaggeri.

• Caratteristiche degli **ormoni steroidei e tiroidei**:

- **Liposolubili**: quando attraverso il sangue arrivano in prossimità della cellula bersaglio e vengono rilasciati nello spazio interstiziale possono attraversare direttamente la membrana e quindi legarsi a recettori intracellulari per dar luogo ad una risposta cellulare;
- Il trasporto nel sangue avviene mediante legame a **proteine di trasporto**;
- Entrano **direttamente nella cellula bersaglio** dopo essersi staccati dalla proteina di trasporto;
- Due tipi di risposte:
 - a) **Lente**: quando l'ormone si lega a recettori citoplasmatici o nucleari. Il complesso Ormone-Recettore si lega al DNA e si può andare incontro a trascrizione genica-mRNA e sintesi di proteine. **Effetti genomici**;
 - b) **Rapide**: legame dell'ormone con recettori di membrana (aldosterone, estrogeni). **Effetti non genomici**.

Regolazione endocrina

L'organo principale di controllo della regolazione endocrina è l'ipotalamo, che fa da ponte tra il sistema nervoso e il sistema endocrino.

L'ipotalamo, localizzato posteriormente all'ipofisi, **controlla l'omeostasi dell'organismo**, sia con comandi prettamente **nervosi** sia controllando l'attività delle **ghiandole endocrine** attraverso l'ipofisi.

L'ipotalamo, infatti, produce **ormoni**, detti **fattori rilascianti** (*releasing hormones*, RH) o **inibenti** che agiscono sull'ipofisi e stimolano la produzione di ormoni ipofisari (ormoni trofici: le tropine) che, a loro volta, agiscono sulle ghiandole bersaglio regolandone la produzione e la secrezione dei rispettivi ormoni che agiscono sugli organi e le cellule bersaglio variandone l'attività biologica.

Ormoni ipofisari => ghiandole bersaglio => rispettivi ormoni => organi bersaglio => l'attività biologica.

In presenza di **valori alti** dell'ormone periferico e/o effetti biologici elevati sull'organo bersaglio si verificherà **un'inibizione del rilascio di ormoni** (trofici o della ghiandola bersaglio); in presenza di **valori bassi** dell'ormone e/o effetti biologici non rilevanti sull'organo bersaglio si verificherà **un'attivazione del rilascio di ormoni**, tramite l'ipofisi, che aumenterà la produzione di ormoni trofici e quindi tutta l'attività biologica.

L'**asse ipotalamo-ipofisi** controlla l'attività del sistema endocrino.

L'ipotalamo, struttura del sistema nervoso centrale è posizionato sotto il talamo e sopra l'ipofisi con la quale è connesso sia anatomicamente che funzionalmente.

L'ipofisi è considerata la ghiandola principale dell'organismo perché i suoi ormoni controllano la maggior parte delle funzioni vitali. La connessione tra l'ipotalamo e l'ipofisi avviene in due modi differenti:

1. Attraverso il **sistema vascolare**: i neuroni ipotalamici agiscono sul sistema vascolare dell'adenoipofisi, che è la parte anteriore dell'ipofisi;
2. Attraverso il sistema **neuro-endocrino**: gli assoni dei neuroni ipotalamici raggiungono la parte posteriore dell'ipofisi, cioè la neuroipofisi, e liberano il loro contenuto a livello ipofisario e da qui, nel sangue.

Quindi l'ipotalamo ha due funzioni:

- **Nervosa**: è parte del SNA. Come sistema nervoso o meglio neuro-endocrino secerne **due neuroormoni**, l'ossitocina e l'ADH (ormone antidiuretico) / vasopressina, che raggiungono la neuroipofisi mediante gli assoni dei neuroni ipotalamici (via nervosa). Questi ormoni vengono rilasciati in circolo nei capillari della neuroipofisi e sono importanti perché: la vasopressina è in grado di agire sulla muscolatura liscia dei vasi e quindi ridurre il carico e indurre l'aumento della pressione arteriosa; l'**ormone antidiuretico (ADH)** perché agisce a livello dei tubuli renali, controlla l'escrezione dell'urina da parte del rene e regola in tal modo il bilancio idrico (trattenendo acqua) ed elettrolitico dei liquidi corporei, di conseguenza aumenterà la volemia e quindi la pressione arteriosa; l'ossitocina è un ormone che stimola le contrazioni uterine e le cellule mioepiteliali dei dotti mammari, inducendo la liberazione di latte durante la lattazione.
- **Endocrina**: produce i fattori rilascianti (o inibenti) che raggiungono l'adenoipofisi attraverso il sistema portale (via vascolare) per indurre la produzione di tropine (o la loro inibizione).

Il sistema ipotalamo-ipofisi-ghiandola bersaglio è un **esempio di controllo omeostatico**:

1. In particolari situazioni (stress o eccessivo esercizio fisico) l'ipotalamo, attraverso un fattore rilasciante, le **corticotropine**, agisce sulla parte della neuroipofisi che libera l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) che agirà sulla parte corticale della ghiandola surrenale, per la liberazione dei glucocorticoidi (cortisolo). Quando siamo sottoposti a stress, fisico o psichico, è necessario anche adattarsi dal punto di vista comportamentale e lo stesso ormone, fattore rilasciante, è in grado di liberare alcune molecole di grosso peso molecolare, le **endorfine**, (peptidi oppioidi che hanno una funzione molto simile alla morfina) che derivano dallo stesso precursore molecolare da cui deriva l'ACTH, sono responsabili di alcuni nostri adattamenti comportamentali. Possono intervenire per mediare la paura, l'aggressività, la vigilanza, il dolore e così via: se dobbiamo affrontare una prova importante, oltre a doverci preparare dal punto di vista fisico (aumento frequenza cardiaca, pressione, ecc.) è vero che dobbiamo aumentare il cortisolo, ma dobbiamo anche stare mentalmente bene = tutto il sistema coopera per farci mettere nelle condizioni migliori a seconda di ciò che dobbiamo fare.
2. A seguito di un **esercizio fisico intenso si ha sudorazione proficua** per facilitare la dispersione di calore (e quindi la regolazione della temperatura interna che deve essere a 37 °C. La perdita della componente liquida del sangue, per ristabilire l'osmolarità dei liquidi intra ed extracellulari, comporta emocostrazione e aumento dell'osmolarità del sangue. La perdita di acqua (liquidi ed elettroliti), conseguente all'aumento dell'osmolarità del sangue, stimola gli **osmocettori ipotalamici** che inducono la produzione dell'ormone antidiuretico (**ADH**) da parte dei neuroni ipotalamici.
L'ADH agisce sui dotti e sui tubuli renali provocando il riassorbimento di acqua con conseguente aumento del volume ematico, diminuendo l'osmolarità del sangue, ristabilendo l'equilibrio osmotico e producendo urina scarsa e concentrata. Con la stessa stimolazione degli osmocettori ipotalamici, si attiva il centro della sete (aumento dell'ingestione di acqua), che è una risposta comportamentale indotta dall'ipotalamo.

L'ipotalamo, svolge molte delle sue funzioni non direttamente (come il caso dell'ADH) ma indirettamente, utilizzando l'**adenoipofisi**, ed in particolare la parte anteriore di quest'ultima su cui vanno ad agire i fattori rilascianti o inibenti. L'adenoipofisi è costituita da diversi tipi cellulari, ognuno dei quali produce diversi ormoni trofici sulle ghiandole ed organi bersaglio:

- **Cellule acidofile:** producono l'ormone della crescita (GH) e la prolattina (PRL), entrambe proteine semplici;
- **Cellule basofile:** producono ormoni follicolostimolanti (FSH), l'ormone luteinizzante (LH) e l'ormone tireotropo (TSH), sono glicoproteine e FSH e LH agiscono sulle gonadi sia femminili che maschili;
- **Cellule cromofobe:** producono l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), un polipeptide.

Come avviene la produzione di fattori trofici e quindi l'attività delle ghiandole?

Il sistema nervoso centrale elabora gli stimoli provenienti sia dall'esterno che dall'interno del nostro corpo e agisce sull'ipotalamo. L'ipotalamo produce una serie di ormoni. Alcuni sono **fattori rilascianti**:

- GHRH è il fattore che rilascerà l'ormone della crescita, **GH**, facendolo secernere all'adenipofisi, che lo immetterà nel sangue per raggiungere poi tutti gli organi, tra cui il fegato, e da lì gli altri organi bersaglio. L'ormone della crescita, GH, è anche detto **somatotropina**, ed è un ormone proteico composto da 191 amminoacidi. La secrezione è regolata dal fattore ipotalamico rilasciante il GH (GHRH) e dal fattore inibente il rilascio di GH (GHIH) o somatostatina. Agisce sulle cellule direttamente o tramite un fattore di crescita, **IGF (insulin-like growth factor)**, un fattore molto simile al fattore insulinico, che aumenta ed amplifica gli effetti dell'ormone sui tessuti, induce resistenza all'insulina.

A **livello epatico** (fegato) il GH aumenta la sintesi di proteine, la sintesi di RNA (trascrizione genica), la gluconeogenesi (produzione di glucosio) e l'IGF, il quale con le sue azioni aumenta la massa magra.

A livello del **tessuto adiposo** avviene una captazione del glucosio ed un aumento della sintesi di proteine, dovuto all'aumento della captazione di amminoacidi.

A **livello muscolare**, avviene una diminuzione della captazione del glucosio ed un aumento della lipolisi. Tutti questi effetti portano ad un **aumento dell'accrescimento generale** ("ormone della crescita").

L'IGF, amplificando gli effetti dell'ormone della crescita, agisce su tutti i tessuti osso, cuore, polmone, pancreas, rene, cute, intestino, tessuto connettivo, dove aumenta la sintesi del DNA, la sintesi dell'RNA, quindi le dimensioni ed il numero cellule e conseguentemente la dimensione e la funzione degli organi. Agisce anche a livello dei condrociti, aumentando la sintesi del DNA, la sintesi dell'RNA, la captazione degli amminoacidi e la sintesi proteica e, conseguentemente, le dimensioni ed il numero cellule.

Gli effetti dell'ormone della crescita sono due:

1. Se GH viene **prodotto in eccesso** durante la pubertà causa **gigantismo**, se continua ad essere prodotto in eccesso dopo l'età della pubertà, causa una disfunzione chiamata **acromegalia**, ovvero un ingrandimento eccessivo delle ossa (mani, piedi, vertebre, mandibole) e di alcuni tessuti. Questo può essere dovuto sia ad un malfunzionamento delle cellule ipofisarie che producono eccessivamente ormone GH ma anche al **doping**, dovuto all'ingestione di ormone della crescita per sfruttare il fatto che aumenta la massa muscolare, ma avendo effetto su tutte le cellule e su tutti gli organi può causare scompensi fisici, oltre al fatto che GH introdotto dall'esterno è cancerogeno per il nostro organismo.
2. Se durante la pubertà GH viene **prodotto in difetto** causa il nanismo **ipofisario**.

È rilasciato in maniera pulsatile a ritmo circadiano (massimo rilascio durante il sonno non REM).

- TRH è il fattore che rilascerà l'ormone tireotropo (TSH), facendolo secernere all'adenipofisi, e che agirà sulla tiroide, che produce due ormoni T3 e T4;
- CRH è il fattore che rilascerà le corticotropine, che agiscono sulle cellule che fan secernere all'adenipofisi l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), che agirà sulla ghiandola surrenale, producendo glucocorticoidi e mineralcorticoidi e quindi l'azione sui tessuti bersaglio periferici;
- GnRH è il fattore che rilascerà gli ormoni trofici per le gonadi, i follicolostimolanti (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH), facendoli secernere all'adenipofisi.

Altri sono **fattori inibenti**:

- PIF è il fattore che inibirà il rilascio dell'ormone della prolattina, PRL, facendolo secernere all'adenipofisi, che è un ormone che agisce normalmente visto che il rilascio della prolattina avviene principalmente ed in grandi quantità durante la fase della lattazione. Promuove l'allattamento in tutte le donne gravide e per un periodo variabile dopo il parto. La funzione principale della prolattina è quella di stimolare la produzione di latte dagli acini ghiandolari della mammella. Ma la prolattina viene prodotta sempre, da uomini e donne, durante le fasi di stress;
- SS è il fattore che inibirà la somatostatina, un ormone che antagonizza l'azione dell'ormone rilasciante il GH rilascerà, **GH**, facendolo secernere all'adenipofisi.

SISTEMA ENDOCRINO: Ormoni ed organi bersaglio

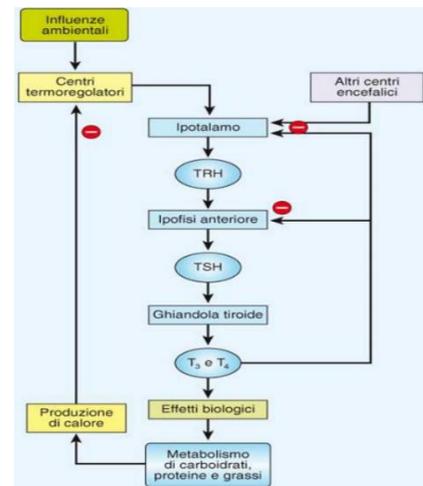
Gli ormoni possono agire su più organi bersaglio ed un organo può essere sottoposto all'azione di più ormoni.

L'ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-TIROIDE

La tiroide è una ghiandola che regola attività metaboliche e temperatura corporea. Come tutte le ghiandole bersaglio, è sottoposta all'azione dell'ipofisi anteriore (**adenoipofisi**) che secerne l'ormone trofico (l'ormone tireotropo TSH) per la ghiandola tiroide ma, a sua volta, l'adenoipofisi sarà sottoposta all'azione dell'ipotalamo tramite il fattore rilasciante dell'ormone tireotropo (TRH).

Una volta che la ghiandola tiroide viene stimolata, produce due ormoni, il **T₃** ed il **T₄** (così chiamati perché la iodotiroidina può legare 3 o 4 molecole di iodio), gli effetti biologici si ripercuotono sul metabolismo di carboidrati, proteine e grassi (tutti i principi nutritivi) e l'aumento del metabolismo porta ad una produzione di calore, e quando aumenta in maniera eccessiva ci sarà un'inibizione dei centri termoregolatori che agiranno sull'ipotalamo per far produrre meno fattore rilasciante l'ormone tireotropo.

L'azione ed il controllo sull'ipotalamo possono avvenire per influenze ambientali e anche da altri centri encefalici; ed il controllo a feedback del rilascio di questi ormoni dipende non solo dagli effetti finali ma anche dalla concentrazione degli ormoni nel sangue e del fattore tireotropo secreto dall'ipofisi.



L'ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-SURRENE

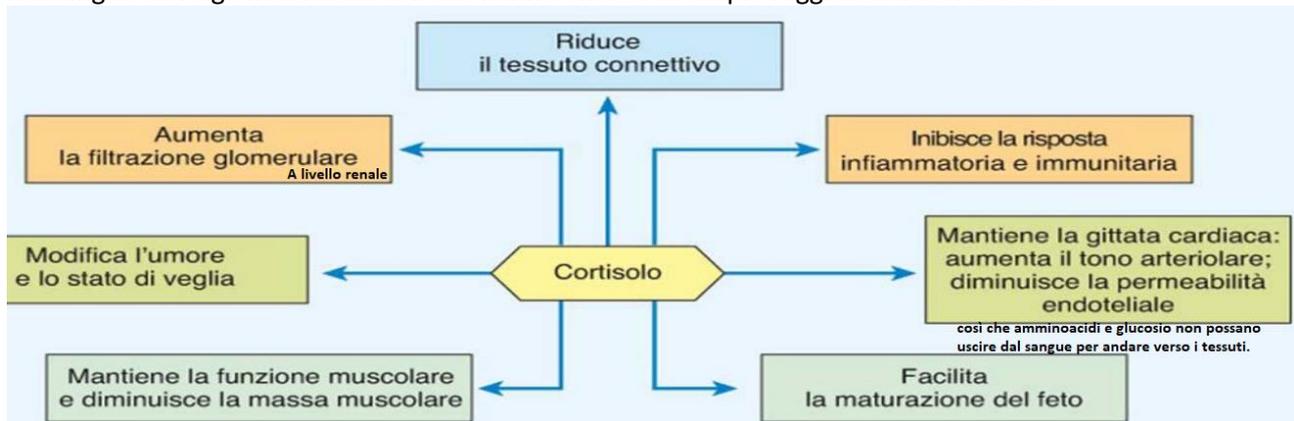
È un meccanismo a feedback ma si **attiva come risposta allo stress**, perché l'attività dell'ACHT sulla corteccia surrenalica fa produrre **CORTISOLO** che viene definito anche ormone dello stress, in quanto aumenta, in condizioni di stress psicofisico severo, per esempio dopo esercizi fisici molto intensi. Il cortisolo, tra gli altri effetti, stimola la liberazione di catecolammine dalla midollare del surrene (effetto paracrino) = aumentando il cortisolo aumentiamo anche gli ormoni della ghiandola surrenalica, che ci faranno aumentare l'attività di tutto il corpo per metterci nelle condizioni migliori per affrontare una situazione di stress.

Il rapporto tra il **cortisolo libero** nel plasma (0,5 mg/dl) ed il **cortisolo legato** alle proteine plasmatiche (13 mg/dl) è molto delicato e si autoregola: se aumenta troppo il cortisolo libero viene immediatamente legato alle proteine plasmatiche; se diminuisce troppo il cortisolo libero le proteine plasmatiche liberano quello legato ad esse. Questa **autoregolazione** garantisce il giusto apporto di cortisolo libero nei **tessuti**.

Il cortisolo ha diversi effetti sul nostro metabolismo:

- Stimolazione dell'appetito e dell'assunzione di cibo;
- Liberazione degli acidi grassi dal tessuto adiposo per la lipolisi; degli amminoacidi dal tessuto muscolare dal per proteolisi; del glucosio dal fegato per la glicogenolisi e gluconeogenesi (fegato) =>;
- Inibizione della captazione di glucosio e di amminoacidi.

È un **ormone diabetogeno** perché induce tutta una serie di meccanismi che aumentano la quantità di glucosio nel sangue e svolge molti altri ruoli che hanno effetto ad ampio raggio sui nostri tessuti:



Un altro ormone importante della midollare del surrene è un mineralcorticoide, l'**ALDOSTERONE**, che regola tutta una serie di attività ed in particolare, con la sua azione sulle cellule, **regola la pressione arteriosa** perché è un ormone che fa aumentare la pressione arteriosa in caso di caduta di pressione o di perdita di sangue:

- Aumenta il riassorbimento di sodio a livello del tubulo distale renale: il sodio è un elettrolito osmoticamente molto attivo e perciò trattiene acqua;
- Aumenta l'escrezione renale di potassio;
- Aumenta il riassorbimento d'acqua con conseguente espansione del volume dei fluidi extracellulari: l'acqua dal volume extracellulare entrerà nei capillari, aumenterà la volemia e quindi la pressione sanguigna.

Regolazione della glicemia (concentrazione di glucosio nel sangue)

La glicemia a digiuno deve essere tra 70 e 100 mg/dl.

Mantenere costante questa concentrazione è possibile grazie al lavoro di due ormoni pancreatici, l'**insulina** ed il **glucagone**. In caso di aumento di concentrazione della glicemia il pancreas secerne l'insulina ed in caso di diminuzione della glicemia il pancreas secerne glucagone.

Se aumenta la concentrazione di glicemia, che promuove la produzione di insulina, il glucosio raggiungerà più facilmente le nostre cellule e potrà essere metabolizzato oppure l'insulina stessa, a livello epatico, stimolerà la produzione di glicogeno (quindi il glucosio viene accumulato sotto forma di deposito di glicogeno). Se invece diminuisce la concentrazione di glicemia nel sangue il glucagone non farà altro che far scindere il glicogeno e portare alla produzione di glucosio con il conseguente aumento della glicemia.

A livello epatico si instaura una **reazione reversibile** indotta dall'insulina a formare glicogeno a partire dal glucosio oppure indotta dal glucagone che fa l'esatto contrario, cioè scinde il glicogeno in glucosio, per ristabilire la concentrazione esatta di insulina.

Questa relazione tra glucosio ed insulina si modifica durante l'arco della giornata secondo **oscillazioni legate sia al ritmo circadiano sia all'assunzione di cibo** che si presentano ad una breve latenza: appena svegli la concentrazione di glucosio aumenta e quindi immediatamente avremo la secrezione di insulina che fa abbassare a glicemia, e così per tutte le ore della giornata.

L'INSULINA:

- Nei tessuti: aumenta l'assunzione di glucosio (tranne nel cervello, nel fegato e nel muscolo in esercizio); aumenta l'assunzione di amminoacidi; aumenta la sintesi proteica; diminuisce la demolizione proteica;
- Nel tessuto adiposo: aumenta la sintesi dei trigliceridi e degli acidi grassi; diminuisce la lipolisi;
- Nel fegato e nel muscolo: aumenta la glicogenosintesi; diminuisce la glicogenolisi;
- Nel fegato: aumenta la sintesi di trigliceridi ed acidi grassi; diminuisce la gluconeogenesi.

Il GLUCAGONE:

- Nel fegato: aumenta la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la sintesi di chetoni, la demolizione di proteine; diminuisce la glicogenosintesi e la sintesi proteica;
- Nel tessuto adiposo: aumenta la lipolisi; diminuisce la sintesi di trigliceridi.

Questo sistema insulina/glucagone è regolato dalla **SOMATOSTATINA**, un fattore prodotto dall'ipotalamo e dall'ipofisi, ma non solo, infatti viene prodotta anche dal SNC, dal rene, da vari tratti del sistema gastroenterico e dal pancreas.

A livello pancreatico regola la quantità di glucagone o di insulina che dobbiamo produrre e infatti la funzione principale che svolge è quella di **controllo sulla secrezione degli ormoni pancreatici**, per cercare di regolare in senso inibitorio l'attività di molti tessuti, organi ed apparati.

La sua secrezione è inibita dall'insulina e stimolata da vari fattori (innalzamento glicemia che la farà diminuire, gli amminoacidi, altre attività del SNA etc.)

A livello gastrointestinale diminuisce la motilità e la secrezione dei vari tratti dell'apparato digerente, così si **prolunga il tempo per l'assorbimento** delle sostanze.

L'ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-GONADI

È regolato a livello ipotalamico dall'ormone rilasciante gli ormoni trofici prodotti dall'ipofisi che sono l'ormone follicolostimolante (FSH) e ormone luteinizzante (LH). Il sistema è regolato con meccanismi a feedback degli ormoni periferici o degli ormoni trofici e regolano l'azione degli ormoni sessuali (testosterone T, estrogeni E, progesterone P). Gli **estrogeni ed il progesterone** agiscono su molti tessuti, sono responsabili della produzione di ovociti e dello sviluppo dei caratteri sessuali secondari (femminili).

Il **TESTOSTERONE** è secreto dalle cellule di Leydig del tessuto interstiziale del testicolo ed ha numerose funzioni. È prodotto in modiche quantità durante la vita fetale e per circa 10 settimane dopo la nascita, si mantiene a concentrazioni basse fino a 10-13 anni e aumenta rapidamente all'inizio della pubertà e permangono alte concentrazioni per la maggior parte del resto della vita.

Tra le varie funzioni, è essenziale per lo sviluppo e la divisione delle cellule germinali; è responsabile dello sviluppo dei caratteri sessuali maschili nel feto; è responsabile dello sviluppo dei caratteri sessuali primari (pene, scroto e testicoli) e secondari (sviluppo pilifero, voce, cute, sintesi proteica e sviluppo muscolare, osso, numero globuli rossi) nella pubertà: è un ormone strettamente correlato alla produzione di cortisolo e l'interazione tra cortisolo e testosterone aumenta molto durante le fasi di allenamento molto intenso.

Bisogna ricordare che il testosterone oltre che dal testicolo viene prodotto anche dalla corticale del surrene, ed è per questo che in modiche quantità tale ormone si trova anche nelle donne, e quindi bisogna prestare attenzione all'aumento di queste quantità prodotte dalla corticale del surrene perché possono portare il sesso femminile a perdere i propri caratteri sessuali secondari ed andare incontro a mascolinizzazione, con eccessivo aumento della forza e dimensioni muscolare. Tale ormone viene spesso utilizzato come doping.

Il sangue è costituito da una parte corpuscolata (globuli rossi, globuli bianchi e piastrine => ematocrito) e da una parte liquida (plasma: acqua ed elettroliti). La parte liquida del sangue (55%) deve essere sempre maggiore rispetto alla parte corpuscolata (45%), ma si possono tollerare livelli di ematocrito fino al 48%, perché è necessario che il sangue rimanga fluido per assicurare una buona funzionalità del cuore e dei vasi. Troppi globuli rossi possono aumentare la viscosità del sangue e far fare al cuore un lavoro molto più intenso.

L' **ERITROPOIETINA** (EPO) è un ormone prodotto per il 90% dal rene (parte corticale) e per il 10% dal fegato.

Stimola la produzione di globuli rossi nel midollo osseo proprio per aumentare la capacità di trasporto di ossigeno verso i tessuti, tramite l'emoglobina. Fisiologicamente, tale ormone aumenta la sua concentrazione in caso di anemia o di ipossia arteriosa (es. soggiorno in alta montagna per periodi prolungati da parte degli atleti per aumentare il numero dei globuli rossi); invece non è fisiologico e non tollerabile l'assunzione di EPO come ormone dopante perché aumenta l'ematocrito fino al 50-52% e ciò induce un aumento della viscosità del sangue, della pressione arteriosa, del post-carico e quindi un maggior lavoro del cuore.

Se diminuisce la secrezione di EPO si ha un'anemia renale (se il rene non ne produce abbastanza per stimolare il midollo osseo a produrre globuli rossi) trattabile con la somministrazione di EPO come farmaco.

Un altro parametro da mantenere costante per il buon funzionamento dell'organismo è la **calcemia**, cioè la concentrazione di calcio nel sangue, che deve essere tra **8 e 10 mg/dl** e quella di calcio ionico tra **4 e 5 mg/dl** (utile per molte funzioni: trasmissione sinaptica, potenziali d'azione, contrazione muscolare, ossa e denti).

È necessario mantenere costanti questi valori, dall'assunzione attraverso il sistema gastroenterico, al trasporto nel sangue e all'escrezione del calcio attraverso i tubuli renali e per questo vi è un sistema di controllo molto complicato a carico di 3 ormoni **paratormone, calcitonina e vitamina D** (che ormai viene sempre più considerato un ormone piuttosto che una vitamina). Mentre il paratormone è un ormone che serve a prendere il calcio dalle ossa, la calcitonina e la vitamina D fanno fissare il calcio nelle ossa; e se così non fosse e potremmo andare incontro ad osteoporosi. L'attività fisica, quindi le contrazioni muscolari sono essenziali per il mantenimento anche dell'osso in buona salute (**unico sistema osso-muscolo** = osteoporosi corrisponde a sarcopenia: non ci sono sufficienti sarcomeri per avere una contrazione muscolare adeguata).

- **Ipocalcemia**: si può andare incontro a tetania ipocalcémica (35% dei casi), per aumento della permeabilità al sodio. Se la concentrazione di calcio è inferiore al 50% le fibre nervose e muscolari scaricano spontaneamente e avremo delle contrazioni muscolari non volute e convulsioni per l'ipereccitabilità del sistema nervoso; se la concentrazione di calcio raggiunge valori inferiori a 4 mg/dl si va incontro alla morte.
- **Ipercalcemia**: si va incontro a depressione del sistema nervoso e riflessi torpidi: confusione mentale e fisica.

MODULO IV – APPARATO CARDIOVASCOLARE

ECCITABILITÀ DEL MIOCARDIO

L'apparato cardiovascolare è un **sistema interno di trasporto** per ovviare alla perdita di contatto tra le cellule e tra queste e l'ambiente, ed è la conseguenza dell'aumento delle dimensioni degli organismi e della formazione delle varie specializzazioni cellulari. L'apparato cardiovascolare è costituito da:

- **Sistema cardiovascolare**: formato dal cuore, che ha funzione meccanica di pompa e di mettere il sangue in circolo, e dai vasi sanguigni, circuiti di condotti. I vasi sanguigni hanno il compito di portare il sangue quanto più vicino possibile alle cellule in modo da portare nutrienti e metaboliti e raccogliere metaboliti e scorie affinché poi vengano eliminate (**purificazione del sangue** che sarà essenzialmente opera dei reni);
- **Sangue**: tessuto liquido che riempie i condotti, trasporta gas, nutrienti, ormoni, ecc. e regola l'omeostasi.

Il **CUORE**, essendo una pompa, è costituito da **tessuto muscolare**, organizzato in **4 camere contrattili**, 2 atri (atrio dx e atrio sx) e 2 ventricoli (ventricolo dx e ventricolo sx) ed è capace di **immettere il sangue in circolo**. Il sangue che esce dal ventricolo sx andrà nella grande circolazione, per raggiungere i circuiti periferici dove avverranno gli scambi di gas e di metaboliti, poi dai tessuti nasce un sistema di condotti venosi che ritornano all'atrio dx del cuore; successivamente dal ventricolo di dx l'arteria polmonare porterà il sangue a livello dei polmoni, attraverso la piccola circolazione, per ossigenarsi; dai polmoni il sangue ritorna ossigenato all'atrio sx per riprendere poi la grande circolazione partendo dal ventricolo sx.

Il tessuto muscolare del cuore poggia sullo scheletro fibroso tra atri e ventricoli, che separa le camere (setto interventricolare e setto interatriale) e che consta di **4 anelli** che formano le **4 valvole cardiache**, che permettono il passaggio del sangue dagli atri ai ventricoli, ma non tra l'atrio dx e sx e tra il ventricolo dx e sx.

Il tessuto muscolare cardiaco è perfettamente uguale al tessuto muscolare scheletrico, quindi è striato ma non è sotto il controllo volontario, ma è un sistema regolato autonomamente dal tessuto cardiaco.

La particolare disposizione **a spirale** delle fibre permette al muscolo cardiaco in contrazione di spingere il sangue verso l'alto (come una spremitura), verso le arterie, il ventricolo sx verso l'aorta ed il ventricolo dx verso il tronco polmonare.

Il flusso del sangue tra le quattro camere è regolato da valvole:

- **Valvola tricuspide**: tra atrio dx ed il ventricolo dx;
- **Valvola bicuspidale / mitrale**: tra atrio sx e ventricolo sx.
- **Valvola semilunare aortica**: tra il ventricolo sx e l'aorta;
- **Valvola semilunare polmonare**: tra il ventricolo dx e l'arteria polmonare.

Tali valvole si aprono e si chiudono in seguito a cambiamenti di regime pressori: ad esempio quando la valvola atrio-ventricolare è aperta potremmo avere un flusso di sangue da atrio a ventricolo che viene interrotto quando i lembi valvolari si chiudono e quindi non è possibile far fluire il sangue dal ventricolo verso l'atrio, quindi il **flusso sanguigno sarà unidirezionale**. Lo stesso accade tra i ventricoli e le rispettive arterie.

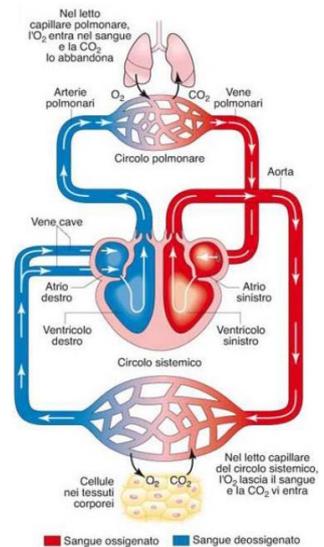
Ma quando si aprono e si chiudono tali valvole?

Le valvole si aprono e si chiudono per **gradienti pressori**:

- Le valvole AV (atrio-ventricolari) si aprono quando la pressione atriale è maggiore di quella ventricolare;
- Le valvole AV si chiudono quando la pressione ventricolare è maggiore di quella atriale;
- Le valvole semilunari si aprono quando la pressione ventricolare supera la pressione arteriosa;
- Le valvole semilunari si chiudono quando la pressione arteriosa è maggiore di quella ventricolare.

Il cuore è costituito da 2 tipologie di cellule:

- **Cellule del miocardio comune**: caratteristiche di struttura (striatura) e di contrattilità simili alla muscolatura scheletrica. È un tessuto eccitabile, capace di generare potenziale d'azione (diverso dalle cellule nervose).
- **Cellule del sistema specifico di conduzione**: cellule nodali, cellule di transizione e cellule di Purkinjie. Sono presente in particolari regioni del cuore, come l'atrio dx o il setto tra atrio e ventricolo, ed hanno la capacità di generare potenziali d'azione (diversi sia da quelli generati dalle cellule nervose che da quelli generati dalle cellule del miocardio comune) e la caratteristica di autoeccitarsi.



Il cuore ha 4 caratteristiche principali:

1. **Eccitabilità o Batmotropismo**: tutte le cellule del miocardio comune e specifico sono eccitabili;
2. **Automatismo o Cronotropismo**: è capace di generare potenziali d'azione in maniera autonoma e cadenzata, con una certa temporizzazione. È una caratteristica appartenente solo al miocardio specifico;
3. **Conducibilità o Dromotropismo**: è capace di far viaggiare e condurre i potenziali d'azione da dove si generano fino al punto d'arrivo. È una caratteristica appartenente solo al miocardio specifico;
4. **Contrattilità o Inotropismo**: è capace di contrarsi e quindi sviluppare forza e tensione. È una caratteristica appartenente solo al miocardio comune.

L'automatismo e la conducibilità sono caratteristiche tipiche del tessuto specifico, che si trova solo in alcune zone del cuore e per tale ragione **la velocità di conduzione nel miocardio specifico varia da zona a zona**:

- Atrio dx, nel nodo seno atriale (NSA): velocità di conduzione del potenziale d'azione di 1m/s;
- Setto tra atri e ventricoli, nel nodo atrio-ventricolare (NAV): velocità di 0.05m/s (rallentamento);
- Fibre di Purkinje: raggiungono tutte le cellule del miocardio comune per farlo contrarre con un'elevata velocità di conduzione che può variare tra 1-4m/s.

In un confronto tra la velocità dei potenziali d'azione tra un motoneurone (cellula nervosa), un muscolo scheletrico ed una fibra della parete ventricolare cardiaca vediamo che: il primo coprirà un intervallo molto breve (2 msec), il secondo un intervallo davvero breve (5 msec), mentre il terzo ha una durata più lunga (200 ms) dovuta alla forma a plateau del potenziale d'azione che ha la caratteristica di prolungare tale potenziale.

Un potenziale d'azione di una cellula del miocardio comune, come tutte le altre cellule, inizia con una depolarizzazione che dipende dagli ioni sodio, segue un inizio di ripolarizzazione che dipende dalla prima uscita degli ioni potassio e da una fase di *plateau* che invece è caratterizzata dall'ingresso all'interno della cellula degli ioni calcio. Lo ione calcio è uno ione positivo e quindi mantiene la cellula del miocardio depolarizzata: quando i canali del calcio si chiuderanno seguirà la fuoriuscita dalla cellula dello ione potassio, la ripolarizzazione completa ed il ritorno al potenziale di riposo pronti per un altro impulso.

Per la fase di plateau è fondamentale l'ingresso degli ioni calcio per la contrazione muscolare, perché nelle cellule del miocardio il calcio può soltanto arrivare dall'esterno: non c'è un controllo da parte del sistema nervoso che può aumentare i potenziali d'azione per far aumentare il calcio intracellulare quando bisogna aumentare la forza di contrazione. È necessario che il calcio provenga dall'esterno.

Inoltre, questo prolungamento della durata del potenziale d'azione aumenta la durata del periodo refrattario assoluto: durante un potenziale d'azione non si possono generare altri potenziali d'azione e ad ogni potenziale d'azione (come nella muscolatura scheletrica) segue lo sviluppo di forza, una contrazione delle fibrocellule muscolari e poi un rilassamento.

La curva del potenziale d'azione e quella dello sviluppo di tensione della forza del miocardio quasi si sovrappongono e ciò dà al cuore un'altra caratteristica fondamentale: **il cuore non tetanizzabile**, non si può aumentare la forza di contrazione del miocardio aumentando il numero dei potenziali d'azione e quindi delle scosse: non possiamo sommare le scosse muscolari come si fa per la muscolatura scheletrica, ma dovremmo utilizzare altre vie, come un abbondante ingresso di calcio, sfruttando la possibilità di far accorciare al massimo tutti i sarcomeri, sfruttando tutti i ponti trasversali acto-miosinici.

Il **calcio-antagonista** è una sostanza che blocca l'ingresso di calcio all'interno della cellula muscolare cardiaca, che vengono usati anche come farmaci in caso di aritmia: se somministriamo tale farmaco a dosi sempre crescenti diminuisce la durata del plateau e quindi ci sarà meno calcio che entra all'interno della cellula e un conseguente minore sviluppo di forza, e si può arrivare fino all'estremo caso in cui se i dosaggi sono troppo elevati la muscolatura cardiaca non si contrae e quindi non avremo un'immissione in circolo di sangue.

La stessa cosa si può verificare quando il **potenziale di riposo di una cellula del miocardio non è più ai suoi -90mv** (potenziale più polarizzato rispetto a quello dei motoneuroni o neuroni in generale) via via che rendiamo la cellula meno polarizzata avremo uno sviluppo di potenziale d'azione e quindi di plateau più piccoli fino a non averne.

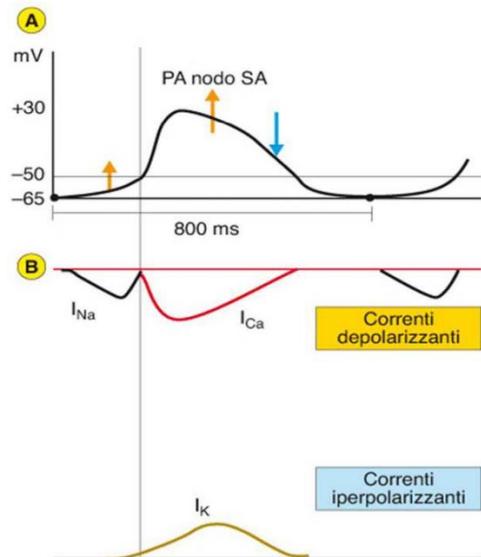
Questa situazione si può verificare quando **l'equilibrio ionico intra/extracellulare**, in particolare dello **ione potassio non è mantenuto entro i range fisiologici** (il potassio è molto più concentrato dentro la cellula che fuori, dove ha una concentrazione molto bassa, circa 3 millimolare).

Se la concentrazione esterna di potassio aumenta, aumenta l'eccitabilità della cellula perché ci avviciniamo al potenziale di soglia ma faremo dei **potenziali che non passano lo 0** e potremmo non avere un sufficiente ingresso di calcio per avere una contrazione muscolare cardiaca adeguata alla forza che dobbiamo sviluppare e quindi un'eiezione del sangue scarsa.

È un processo reversibile, perché quando torniamo all'esatta concentrazione di ioni potassio avremo di nuovo il normale potenziale d'azione e quindi di nuovo un plateau adeguato ed un ingresso di calcio adeguato alla contrazione muscolare per l'elezione del sangue.

Molto diverso è il **potenziale d'azione di una cellula del miocardio specifico**: queste cellule hanno la caratteristica di avere un **potenziale di riposo molto più depolarizzato**, molto più vicino alla soglia (intorno ai -65 o -60 mV) il che rende la membrana molto instabile: ci possono essere dei canali, in particolare dello **ione sodio, che si aprono spontaneamente** a questi livelli di voltaggio, quindi aumenta l'ingresso dello ione all'interno della cellula, la quale comincia a depolarizzarsi spontaneamente, raggiungere la soglia e fare un potenziale d'azione che è molto più piccolo sia in voltaggio che in durata rispetto a quello del miocardio comune e tutto ciò è dovuto all'ingresso degli ioni calcio.

Questo fenomeno si ripete spontaneamente e questi **potenziali d'azione che si generano spontaneamente sono calcio dipendenti**: se mettiamo un **antagonista del canale del calcio** avremo proprio un blocco della formazione di questi potenziali d'azione ed un rallentamento della formazione dei potenziali d'azione.



Questi **potenziali d'azione si generano ritmicamente** tanto che costituiscono proprio la **frequenza cardiaca** che, spontaneamente a riposo è di circa 70 battiti al minuto ma è sotto il controllo del SNA.

Le cellule più eccitabili del tessuto specifico si trovano a livello del nodo senoatriale che è posto nell'atrio dx, alla confluenza tra la vena cava superiore e la vena cava inferiore, che sono le grandi vene che riportano il sangue al cuore. Il **nodo senoatriale genera dei potenziali d'azione a riposo circa 70 volte al minuto**, che come al livello del SN, vengono condotti attraverso fasci specifici nell'atrio sx e all'interno dell'atrio dx per raggiungere tutto il **miocardio atriale comune**, che invece ha un potenziale d'azione a plateau che dura circa 150/200 millisecondi.

Il potenziale d'azione delle cellule del nodo senoatriale viene poi condotto a livello del **nodo atrioventricolare** (anche questo tessuto specifico) e a livello di questo nodo abbiamo un **rallentamento della conduzione** che ha una funzione molto importante perché serve dal punto di vista meccanico a **far arrivare il potenziale d'azione ai ventricoli, ritardato rispetto a quello degli atri**, in maniera tale che **gli atri si contraggano prima dei ventricoli**, prerogativa fondamentale per avere un buon riempimento delle camere ventricolari.

Le cellule del nodo senoatriale hanno la caratteristica di **autoeccitarsi** e **non sono contrattili** perché sono delle cellule di miocardio specifico che **non contengono filamenti di actina e miosina**, quindi la loro funzione è solo quella di **generare i potenziali d'azione in maniera ritmica** e di trasmetterli al miocardio atriale comune e alle altre componenti del tessuto specifico.

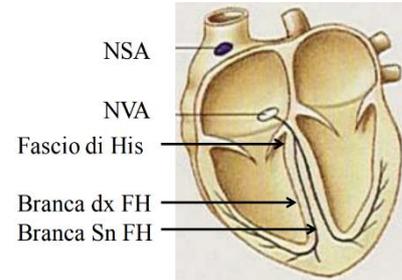
A livello del nodo atrioventricolare abbiamo una sorta di rallentamento del potenziale, che si trasmette ad un'altra parte del setto, **il fascio di His**, il quale ha un potenziale d'azione simile a quello del miocardio comune (a plateau e molto lungo) e si divide in due brache, la **branca di destra** che raggiunge con tutte le sue ramificazioni tutte le cellule del miocardio ventricolare comune di destra ed una **branca di sinistra** che raggiunge tutte le cellule muscolari ventricolari di sinistra, per trasmettere il potenziale d'azione.

ECCITABILITÀ DEL MIOCARDIO: Elettrocardiogramma (ECG)

La conduzione e la formazione del potenziale d'azione e degli eventi elettrici (non meccanici) del cuore possono essere registrati tramite l'ECG, cioè la **sommatoria di tutti i potenziali d'azione atriali e ventricolari**.

Il potenziale d'azione insorge nel nodo senoatriale, che si comincia a depolarizzare, si eccita, il potenziale viene trasmesso all'atrio sinistro tramite il fascio di Bachmann e con i fasci internodali arriva al nodo atrioventricolare, una volta che tutti e due gli atri si sono depolarizzati.

La **velocità di conduzione rallenta a livello del nodo atrioventricolare** (NAV) prima di raggiungere il setto interventricolare, dove nuovamente aumenta: il setto è fatto da fibre contrattili e quindi irrigidito farà da sostegno alla contrazione del miocardio ventricolare.



Una volta che tutto il setto si è depolarizzato, la depolarizzazione attraverso le fibre di Purkinje raggiungerà tutto il miocardio ventricolare, di dx e di sx, e nel frattempo gli atri si ripolarizzano, si rilassano e ricomincia il riempimento. Ricordiamo sempre che **l'evento elettrico precede l'evento meccanico**: la depolarizzazione degli atri precede la contrazione e la depolarizzazione dei ventricoli precede la contrazione dei ventricoli.

Durante il passaggio dell'impulso elettrico nelle varie camere, dagli atri ai ventricoli l'eccitazione procede dall'apice verso le pareti e quindi verso la base, e la contrazione dei **muscoli papillari** previene il rovesciamento dei lembi valvolari (tenendo chiuse le valvole) quando il ventricolo si contrae.

Una volta che il potenziale d'azione ha raggiunto le varie **fibrocellule del miocardio comune**, queste comunicano tra di loro mediante le gap-junctions (giunzioni strette): se una cellula miocardica si depolarizza, in seguito all'ingresso di ioni sodio e ioni calcio, sarà in grado di trasferire direttamente alla cellula che le sta vicino, tramite i **dischi intercalari**, ioni sodio e calcio = ciò permette al cuore di avere **contrazioni all'unisono**, tutto il ventricolo dx si contrarrà nello stesso momento e lo stesso vale per il ventricolo sx e ciò garantirà un grande sviluppo di forza visto che il sangue deve essere trasferito verso le arterie ad alta pressione per poter percorrere la grande circolazione (circolazione sistemica) o la piccola circolazione (circolazione polmonare). Questa disposizione dei dischi intercalari, che sono particolarmente presenti in corrispondenza delle linee Z del sarcomero, fa sì che il cuore venga considerato un **sincizio funzionale e non strutturale** perché le cellule muscolari cardiache sono ben separate le une dalle altre ma funzionalmente si contraggono insieme grazie a questi punti di bassa resistenza elettrica che permettono il passaggio del sangue.

Il nodo senoatriale genera autonomamente potenziali d'azione che corrispondono alla frequenza cardiaca, quindi a quante volte il cuore si contrarrà in un minuto, e che a riposo, in un soggetto normale è intorno a 70 battiti al minuto (più basso negli atleti, circa 60/65 battiti al minuto). Tale nodo è **sotto il controllo del SNA** e nel bulbo avremo un centro cardio-acceleratore ed un centro cardio-depressorio dell'attività del miocardio. Al nodo senoatriale giungono tutti e due i sistemi: il cardio-acceleratore fa parte del SNA ortosimpatico, arriva al nodo ed **augmenta la frequenza cardiaca**, ma arriva anche al miocardio comune ed aumenta la forza di contrazione del miocardio (aumenta in generale tutta l'attività del cuore), mentre il centro depressorio fa parte del SNA parasimpatico (essenzialmente rappresentato dal nervo vago) e **rallenta la frequenza cardiaca**.

Un cuore denervato e posto in un liquido apposito per mantenerne la vitalità è fuori dal controllo del SNA (es. trapianto di cuore), questo cuore si contrae 100 volte al minuto, non 70: l'essere umano è sempre sotto il controllo del SNA parasimpatico, anche a riposo, ed aumenta la frequenza cardiaca quando è necessario.

In **condizioni di riposo** il potenziale d'azione si ripete sempre uguale a sé stesso, con una frequenza di 70 battiti al minuto. Quando **il cuore è sottoposto ad un aumento dell'attività ortosimpatica**, che libera, le catecolammine, cioè adrenalina e noradrenalina (ormoni/neurotrasmettitori) la frequenza cardiaca aumenta ed insieme ad essa i potenziali d'azione: è cambiata la **pendenza del prepotenziale**, che su un grafico mostra dove sarebbe caduto il prossimo potenziale d'azione se non fossero state liberate le catecolammine, ed invece il nuovo potenziale la precede. **Se il cuore è sottoposto ad un rallentamento della frequenza cardiaca** (fasi di riposo) nello stesso intervallo di tempo il secondo potenziale d'azione compare molto più tardi e si è allungato il tempo del prepotenziale, cioè il tempo di raggiungimento della soglia: la pendenza del prepotenziale adesso risulta precedere il nuovo potenziale.

Se prediamo **più potenziali**: nel punto in cui viene stimolato il vago aumenterà l'intervallo tra un potenziale ed un altro; nella stimolazione del simpatico verso la fine i potenziali sono più frequenti rispetto all'inizio.

L'**ELETTROCARDIOGRAMMA** registra l'attività del cuore: registrazioni alla superficie del corpo di eventi elettrici che accompagnano il **propagarsi dell'onda di eccitazione dal nodo senoatriale a tutta la massa cardiaca**.

Allo stesso tempo fornisce informazioni su:

- Ritmicità ed eventuali alterazioni nell'insorgenza e propagazione dell'onda elettrica;
- Orientamento anatomico del cuore (asse elettrico cardiaco: orientato dall'alto in basso con l'asse a sx);
- Ampiezza delle onde elettriche e quindi delle camere cardiache;
- Eventuale esistenza di danni ischemici.

Ciò è possibile perché i singoli potenziali d'azione possono essere sommati ed essendo il corpo umano un conduttore di cariche, gli effetti dell'attività elettrica del cuore si propagano fino alla superficie dell'organismo come linee di corrente: **Dipolo Equivalente**, a tutte le cariche positive e negative possiamo sostituire, ad ogni istante, una sola carica positiva o negativa (polo positivo, polo negativo), posto nel baricentro di tutte le cariche positive o negative, rispettivamente. Nel dipolo si riconosce:

- Intensità e valore delle cariche concentrate in un polo;
- Direzione della retta alla quale appartiene l'asse del dipolo: se è una retta o se è inclinato;
- Verso: per convenzione dal polo negativo a quello positivo

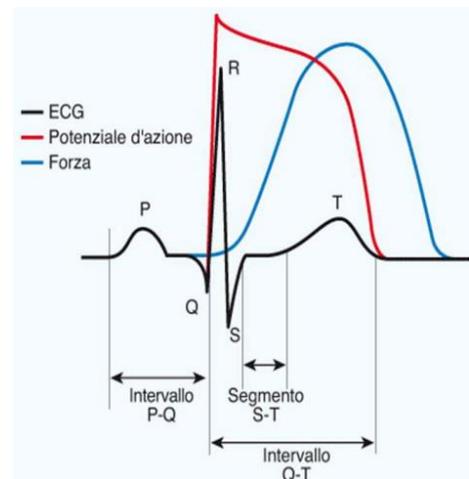
Il Dipolo, quindi, è rappresentato da un Vettore Elettrico.

Al momento della depolarizzazione di una zona le cariche positive entrano ed in superficie ci saranno le cariche negative, mentre la zona che non è stata ancora raggiunta dall'onda di depolarizzazione avrà all'interno le cariche negative ed all'esterno le cariche positive: differenza di potenziale elettrico tra le due zone e quindi si è creato un campo elettrico: le regioni eccitate hanno un eccesso di cariche negative sulla superficie esterna della membrana, mentre la situazione è opposta nelle zone non eccitate, creando, così, dei flussi di corrente. **Il cuore** è posto all'interno dell'organismo, che per la sua costituzione (60% acqua ed elettroliti) si comporta come un conduttore di II classe, dove la corrente è data dal movimento di ioni.

Con la sommatoria possiamo ottenere l'ECG: la sovrapposizione di un singolo potenziale d'azione ventricolare che comprende tutti gli eventi ventricolari che vedremo all'ECG.

Si avrà prima lo sviluppo di forza (sempre seguente agli eventi elettrici) e poi l'ECG costituito da una prima **onda P** di depolarizzazione degli atri, un **tratto isoelettrico** quando non c'è differenza di potenziale perché avviene un rallentamento a livello del nodo atrioventricolare nel viaggiare dell'onda di eccitazione; l'eccitazione raggiunge il nodo atrioventricolare ed il setto e quindi tutto il ventricolo ed avremo il cosiddetto **complesso QRS** cioè l'onda di depolarizzazione del ventricolo, cui segue un tratto isoelettrico e quindi una depolarizzazione completa (non c'è differenza di potenziale tra le varie zone dei nostri ventricoli) e l'**onda T** che invece rappresenta la ripolarizzazione dei ventricoli stessi.

La ripolarizzazione degli atri non è visibile perché è coperta dagli eventi ventricolari che hanno una massa cardiaca molto più grande.



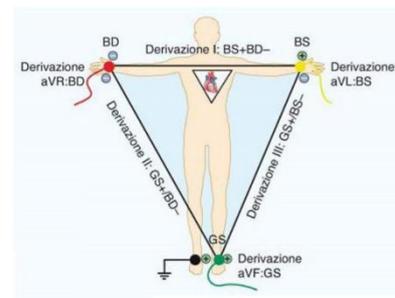
La registrazione dei potenziali avviene a livello della superficie del corpo umano, essendo un volume conduttore.

Le derivazioni standard del il triangolo di Einthoven, prevedono:

- **3 registrazioni bipolari** in cui gli elettrodi vengono messi all'estremità degli arti (polso dx, polso sx, caviglia sx) ed in cui ambedue gli elettrodi vedono e registrano la differenza di potenziale tra queste zone ΔV : braccio dx/braccio sx; braccio dx/gamba sx; braccio sx/gamba sx;
- **1 registrazione unipolare**: un 4° elettrodo viene messo alla caviglia dx per mettere il soggetto "a terra". 1 elettrodo vede ΔV (esplorante).

Vi sono anche le derivazioni unipolari di Wilson o precordiali, che sono

6 e coprono tutta la superficie del torace, vedendo tutto il cuore da dx a sx, fino all'apice.



La frequenza cardiaca viene calcolata contando i **picchi R**:

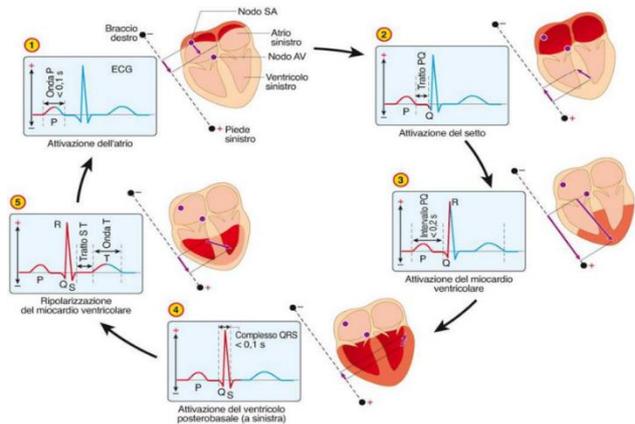
- Ogni quadrato piccolo=0,04 sec;
- 5 quadrati piccoli (1 quadrato grande) =0,2 sec;
- 5 quadrati grandi= 1sec.

Se abbiamo la frequenza di un secondo, visto che il potenziale è dopo 5 quadrati grandi avremo una **frequenza di 60 battiti al minuto**.



Tramite l'ECG possiamo seguire tutta l'attività del cuore:

- Depolarizzazione degli atri – onda P;
- Depolarizzazione del setto e dell'apice – QR;
- Depolarizzazione di tutto il ventricolo – RS;
- Ripolarizzazione dei ventricoli – onda T: la **ripolarizzazione dei ventricoli è particolare** perché non comincia, come normalmente avviene, dal punto che si è depolarizzato per primo ma dal punto in cui si è depolarizzato per ultimo ed è per questo che l'onda T risulta positiva.

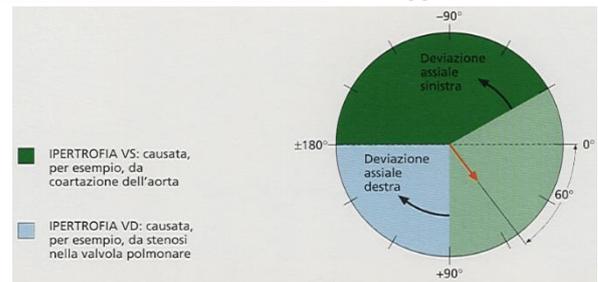


Con l'ECG vediamo anche l'asse elettrico cardiaco: cioè la valutazione del vettore medio.

Si trova nel quadrante a destra ed indica l'orientamento della massa miocardica a 60° nei soggetti sani.

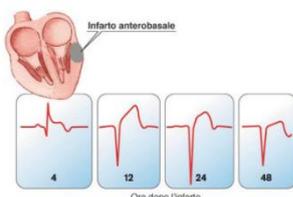
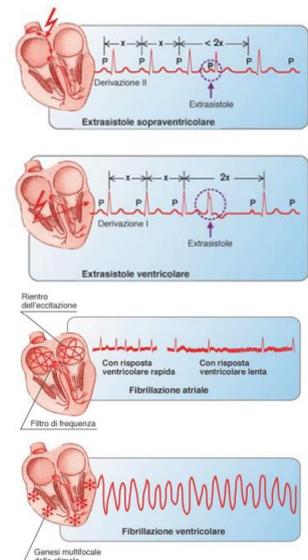
Questo asse dipende dalla quantità di cellule del miocardio ed indica il potenziale medio generato dai ventricoli durante la depolarizzazione, dato dalla lunghezza del vettore.

- Spostamento dell'asse a sx (verso lo 0 o -90°): indica un'ipertrofia del ventricolo sinistro. Si verifica spesso nei soggetti bassi e tarchiati, per la posizione del cuore più orizzontale.
- Spostamento dell'asse a dx (verso il +90°): indica un'ipertrofia del ventricolo destro. Si verifica spesso nei soggetti alti e magri.



ECG alterati

- **Extrasistole sopraventricolare**: un battito in più che però sorge normalmente nell'atrio tanto che si inserisce tra due battiti a tempo fisiologico. È costituito da **ogni componente** (onda P, QRS, e T) e non è patologicamente grave, è una condizione particolarmente frequente in caso di stress o agitazione.
- **Extrasistole sottoventricolare**: si sta contraendo solo il ventricolo e manca l'onda P.
- **Fibrillazione atriale e ventricolare**: non si riconosce più l'ECG. Si è persa la sequenza dell'eccitabilità tra il nodo senoatriale, il nodo atrioventricolare ed il fascio di His e si verificano delle aritmie gravi: le fibrocellule muscolari essendo anche loro tessuto eccitabile si contraggono in maniera non sincrona e quindi non avremo una buona eiezione del sangue.
- **Infarto del miocardio**: è invertita la polarità delle onde.



CICLO CARDIACO

Il ciclo cardiaco va da un battito a quello successivo del cuore e comprende l'eiezione del sangue sia dal cuore dx che dal quello sx ed il suo ritorno all'atrio dx e sx. Esistono due circolazioni:

- Circolazione sistemica o grande circolazione: il cuore, contraendosi, pompa ed immette il sangue, che dal ventricolo sx, va in aorta e poi a tutti gli organi (cuore stesso, cervello, rene, muscoli, sistema gastroenterico, cute ecc.) e ritorna all'atrio di dx;
- Circolazione polmonare o piccola circolazione: il cuore, contraendosi, pompa ed immette il sangue, che dal ventricolo dx, va in arteria polmonare e poi ai polmoni, dove viene ossigenato, e ritorna all'atrio sx.

Nell'unità di tempo a riposo ogni organo ed apparato prende una certa quantità di sangue: la quantità di sangue che ogni essere umano ha dipende dall'altezza, dal peso, dalla superficie e l'uomo fisiologico ha circa **5 litri di sangue**. Ciò significa che se un essere umano ha 5 litri di sangue in circolo 5 litri vengono immessi e 5 litri devono ritornare, sia dalla grande che dalla piccola circolazione, attraverso il ciclo cardiaco.

Un ciclo cardiaco è composto da **2 fasi principali: la sistole e la diastole**.

Tutto il ciclo cardiaco è composto dalla somma di sistole e diastole e per una frequenza cardiaca di circa 70 battiti al minuto (70 cicli cardiaci al minuto) dura 800 millisecondi, i quali sono ripartiti in: 0,53 secondi (530 millisecc.) per la fase di diastole o riempimento e 0,27 secondi (270 millisecc.) per la fase di sistole o eiezione. La fase di diastole dura sempre di più di quella di diastole.

Essendo un ciclo possiamo iniziare la sua analisi da qualsiasi punto:

- **DIASTOLE o RILASCIAMENTO ISOMETRICO**: gli atri ed i ventricoli sono rilassati e le 4 valvole cardiache (atrio-ventricolari e semilunari) sono rilassate quindi il sangue può rientrare nell'atrio dx dalle vene cave e nell'atrio sx dalle 4 vene polmonari. A dx rientra sangue non ossigenato ed a sx rientra sangue ossigenato, indipendentemente dal vaso che li trasporta. Il sangue rientra negli atri **in maniera passiva** poiché **non ci sono valvole** tra le vene e gli atri. Quando la quantità di sangue negli atri ha raggiunto una certa pressione, le valvole atrio-ventricolari si aprono ed il sangue può andare piuttosto velocemente, per gradiente pressorio, dall'atrio nel rispettivo ventricolo (dall'atrio dx al ventricolo dx; dall'atrio sx al ventricolo sx).

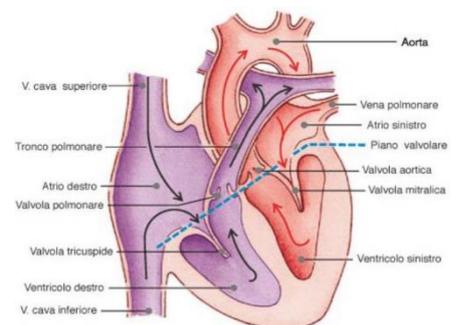
Più i ventricoli si riempiono di sangue e più aumenta la pressione in essi e arriviamo ad un punto in cui la pressione in atri e ventricoli è quasi equivalente e **per evitare che il sangue ritorni indietro** gli atri si contraggono (nel frattempo il nodo senoatriale si è eccitato ed ha trasmesso i suoi impulsi al miocardio atriale comune) e di conseguenza il volume della camera atriale si riduce ed aumenta la pressione;

- **PRESISTOLE**: la pressione aumenta rispetto al ventricolo ed un ultimo $\frac{1}{4}$ di sangue può passare dagli atri ai ventricoli per avere un riempimento ventricolare completo. A questo punto gli atri si rilassano, la pressione è maggiore nei ventricoli rispetto agli atri e quindi le valvole atrio-ventricolari si chiudono per evitare il reflusso del sangue. Nel frattempo l'impulso elettrico ha raggiunto il setto e quindi l'apice e le pareti ventricolari e i **ventricoli cominciano a contrarsi**, a valvole ancora chiuse (contrazione isometrica perché la camera ventricolare di fatto non cambia le sue dimensioni ma sta sviluppando pressione) e quando la pressione sviluppata da queste fibre muscolari è maggiore di quella che vige nelle arterie, le valvole semilunari, polmonare ed aortica si aprono ed inizia la

- **SISTOLE ISOTONICA o SISTOLE DI EIEZIONE**: perché il sangue può lasciare il ventricolo sx ed andare in aorta (e da qui a tutti gli organi) e dal ventricolo dx nell'arteria polmonare quindi ai polmoni ed ossigenarsi.

Una volta che **l'eiezione è completata, il ventricolo si rilassa**, quindi la pressione nel ventricolo comincia a diminuire ed è maggiore nelle arterie, si chiuderanno le valvole semilunari per evitare che il sangue refluisca dalle arterie verso il ventricolo e ritorniamo nella fase di diastole, per ricominciare il ciclo.

- La vena cava superiore e quella inferiore sboccano nell'atrio dx;
- Dal ventricolo dx sorge la vena polmonare, che si dividerà a dx e sx per raggiungere i polmoni;
- Le vene polmonari sboccano nell'atrio sx;
- Dal ventricolo sx sorge l'arco dell'aorta, che con le sue ramificazioni porterà il sangue a tutti gli organi.



Particolarità

L'arteria polmonare, pur essendo un'arteria, porta sangue non ossigenato, ricco di anidride carbonica perché sta tornando dai tessuti, mentre le vene polmonari, pur essendo delle vene, portano sangue ossigenato perché stano tornando dai polmoni.

Come il sangue viene immesso nelle arterie?

L'innescò delle arterie sul ventricolo è leggermente in alto e **la contrazione del ventricolo** abbassa il piano valvolare e attraverso l'azione di "spremitura" (visto che le fibre sono a spirale) immette il sangue nelle arterie. Nel frattempo, dato che le valvole atrio-ventricolari sono chiuse, l'abbassamento del piano ventricolare porta all'aumento del volume delle camere atriali, **facilitando il ritorno venoso** con un meccanismo di risucchio perché è diminuita la pressione (visto l'aumento del volume delle camere) ed il sangue può raggiungere l'atrio anche contro la forza di gravità.

Il **rilassamento del ventricolo** produce un innalzamento del piano valvolare ed il ventricolo si avvolge intorno al sangue contenuto negli atri e quindi, data l'apertura delle valvole atrio-ventricolari, **viene favorito il riempimento ventricolare**, per gradiente pressorio. (pressione e volume sono inversamente proporzionali).

Il ciclo cardiaco non è articolato solamente tra sistole e diastole ma in ogni fase ci sono delle **sottofasi**.

Durante la **SISTOLE** (0.27 sec) è possibile distinguere:

- Fase di **sistole isometrica** (0.05 sec);
- Fase di **sistole isotonica**: a sua volta articolata in eiezione rapida (0.09 sec) ed in eiezione lenta (0.13 sec);

Durante la **DIASTOLE** (0.53 sec) è possibile distinguere:

- Fase di **diastole isometrica** (0.08 sec);
- Fase di **diastole isotonica**: a sua volta articolata in riempimento rapido (0.12 sec), riempimento lento o diastasi (0.22 sec) e sistole atriale (0.11 sec).

Queste fasi sono sempre regolate dall'apertura e dalla chiusura delle valvole atrio-ventricolari, ma anche dallo stato di attività del miocardio (se è contratto o rilassato).

Normalmente, per una questione di massa muscolare il ciclo cardiaco ha 5 tempi ben definiti:

1. Stato di attività del miocardio: **contrazione AD precede AS; contrazione VS precede VD; l'eiezione di VD è più precoce** perché raggiunge prima il valore pressorio di apertura della valvola semilunare polmonare, dato che a livello dell'arteria polmonare le pressioni sono molto più basse.
2. Stato delle valvole;
3. Sistole atriale o presistole;
4. Velocità di riempimento delle camere;
5. Velocità di svuotamento o eiezione.

Le due fasi principali del ciclo cardiaco possono anche essere seguite **auscultando** il rumore che generano le nostre valvole quando si aprono e si chiudono: i **toni cardiaci**. Quando piano il fonendoscopio in corrispondenza delle valvole (i focolai) riconosciamo due toni:

- **I tono / tono sistolico o muscolare**: cupo, dura 0.15s, bassa frequenza, contrazione isovolumetrica quindi **chiusura delle valvole A-V**. Il ventricolo che si contrae attorno al sangue e il liquido incompressibile si mette in vibrazione insieme alle AV. Da lì in poi inizierà la vera e propria sistole ventricolare;
- **Il tono / tono diastolico o tono valvolare**: più chiaro, dura 0.12 sec. e corrisponde alla chiusura delle valvole SL e perciò viene detto diastolico.

Sono presenti altri toni, difficili da auscultare, se non in casi patologici o al limite del fisiologico:

- **III tono**: si può auscultare nella I fase di diastole ed è dovuto ad una **turbolenza per riempimento rapido del ventricolo**. Il sangue quando passa tra l'atrio ed il ventricolo sbatte contro le pareti e ciò può verificarsi se la pressione atriale è troppo elevata o nel caso patologico in cui il ventricolo è dilatato (a volte capita negli atleti, miocardiopatia dilatativa: le fibrocellule cedono);
- **IV tono**: è associato alla sistole atriale ed è dovuto ad un **ventricolo ipertrofico** che ha le pareti molto rigide ed il sangue fa fatica a passare dell'atrio al ventricolo, rischiando di non riempire adeguatamente la camera.

Esistono alcuni **difetti delle valvole**, sia per quella aortica o polmonare, che per quella mitrale o tricuspide, ma le valvole del ventricolo sx possono creare problemi più seri (**specialmente negli atleti**) e dare origine ad: aperture valvolari più piccole (**stenosi aortica**) o a lembi polmonari che non chiudono bene (**insufficienza mitralica**). Tali patologie generano dei rumori in corrispondenza del I o del II tono, a seconda della patologia che vanno sotto il nome di **soffi cardiaci** e sono ben auscultabili.

Quindi nel mondo sportivo, la visita agonistica risulta fondamentale (ECG sotto sforzo ma anche ecocardiogramma per verificare le aperture e le chiusure delle valvole).

Tra i **parametri fondamentali di riferimento dell'attività cardiaca**, oltre alla frequenza, rientra anche la pressione arteriosa, che è più alta a livello del cuore di sx e più bassa a livello del cuore di dx: perciò il ventricolo dx è capace di immettere in sangue nella polmonare più precocemente rispetto al ventricolo sx. A riposo, la frequenza è intorno ai 70/75 battiti al minuto e con questo parametro sappiamo che la diastole dura più della sistole.

Durante l'esercizio fisico, aumentano la frequenza cardiaca si va a discapito della fase di riempimento, ma vedremo che questa fase è fondamentale per avere una buona eiezione.

Il cuore, per attuare il ciclo cardiaco, compie un lavoro e l'energia totale utilizzata può essere suddivisa in:

- 1) **Lavoro statico**: l'energia per porre in tensione le fibre = valvola semilunare chiusa: sistole isometrica; (stando alla fisica non c'è lavoro perché non c'è spostamento, ma per noi c'è un grande dispendio energetico).
- 2) **Lavoro dinamico**: l'energia per spingere la colonna di sangue = valvola semilunare aperta: sistole isotonica.

Il lavoro "a battito" del cuore o "*stroke work*": durante la contrazione/lavoro cardiaco **il cuore consuma molta più energia rispetto agli altri organi**. L'energia consumata dal cuore si valuta misurando il consumo di O₂:

- A riposo 8-12 ml/100gr;
 - A lavoro max fino a 65ml/100gr;
 - A cuore bloccato 2 ml/100gr (che comunque è 5-7 volte di più del consumo della muscolatura scheletrica).
- Il consumo aumenta se "trattiamo male il cuore", per esempio se le pareti dell'aorta si irrigidiscono la pressione aumenta ed il cuore per poterla vincere e superare, per poi aprire la valvola semilunare, deve sviluppare molta più forza. Esempi che causano l'irrigidimento delle pareti dell'aorta sono l'invecchiamento o l'aterosclerosi, se non abbiamo una vita sana da un punto di vista alimentare e del benessere fisico.

Il cuore sviluppa due tensioni:

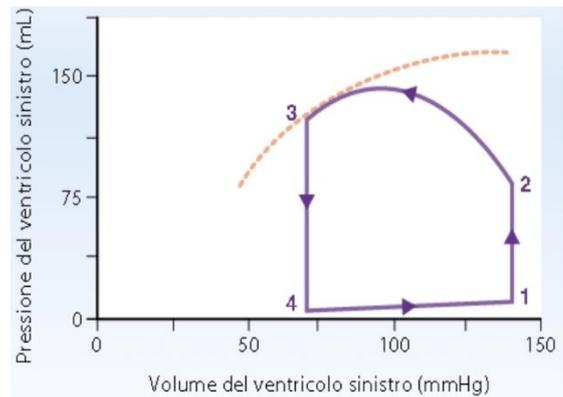
- **Precarico**: tensione passiva prima della contrazione. È uno stiramento delle fibre quando il sangue ritorna al cuore, dovuto al volume telediastolico (completamento del riempimento), fibre di collagene e titina;
- **Postcarico**: tensione attiva quando comincia a contrarsi (sistole isometrica) per vincere le resistenze periferiche, quali pressione in aorta (carico da spostare, sistole isotonica) e l'eiezione del sangue.

Se il cuore cambia la sua conformazione fisiologica:

- In un **cuore ipertrofico** la camera diventa più piccola perché lo spessore della parete aumenta, quindi questa diventa più rigida e meno cedevole, rendendo più difficile il ritorno venoso perché la parete non è abbastanza accogliente e si rischia di non far passare tutto il sangue dall'atrio al ventricolo, e quindi questo si accumulerà nell'atrio e poi addirittura nel circolo a monte. L'abbondanza di fibrocellule rendono minore il lavoro (vantaggio del cuore ipertrofico);
- In un **cuore dilatato** la camera è più ampia e lo spessore della parete è più piccolo: in questo caso si lavora in svantaggio meccanico perché poche fibrocellule devono fare un grande lavoro per poter vincere le resistenze periferiche e portare all'apertura della valvola stessa. (svantaggio del cuore dilatato).

Tutto ciò è riassunto nella **legge di Laplace: $T = Pt \cdot r / (2d)$**

Il cuore durante la fase diastolica (**punto 4**) ha un riempimento ventricolare di circa 70 ml. Quando inizia il riempimento, aperta la valvola AV il cuore si riempie. Il riempimento ventricolare completo raggiunge il volume di circa 130 ml ed aumenta la pressione fino a che (essendo la pressione superiore nel ventricolo rispetto all'atrio) la valvola AV si chiude ed inizia la sistole isometrica (**punto 1**) che procede fino al momento in cui la pressione nel ventricolo ha raggiunto circa 80 mmHg di mercurio (**punto 2**) e quindi apre la valvola.



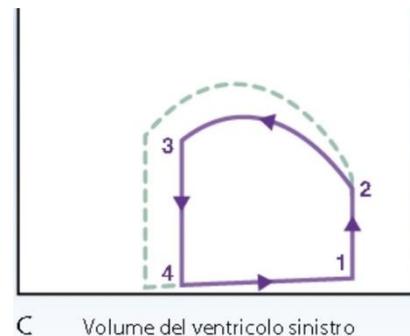
Inizia la sistole isotonica, aumenta la pressione fino a circa 120 mmHg di mercurio e ed inizia l'eiezione (**punto 3**) per ritornare ai valori iniziali.

Torniamo a 70 ml all'interno del ventricolo, chiusura delle valvole SL, rilassamento muscolare e discesa della pressione nel ventricolo.

Per ogni sistole eiettiamo circa 70 ml, in condizioni normali.

Nel cuore di un atleta aumenta la contrattilità del miocardio, proprio per l'attività motoria e per quella del SNA.

A parità di volume e di riempimento possiamo aumentare la pressione e quindi la quantità di sangue che immettiamo in circolo (proprio perché abbiamo aumentato la tensione).



Il riempimento ventricolare è fondamentale perché attraverso esso possiamo mettere il sarcomero (fibrocellule muscolari di actina e miosina) in condizione di massima resa, cioè alla **lunghezza ideale di 2.2µm**, per avere le teste della miosina in corrispondenza del sito attivo dell'actina.

Il cuore non ha un sistema nervoso capace di mettere le fibrocellule alla lunghezza ideale e quindi tale condizione è assicurata dal ritorno venoso, vale a dire dal **volume telediastolico (fondamentale per la capacità contrattile)**: se rientra meno sangue non saremo alla lunghezza ideale, ma avremo un sarcomero più corto (ed eietteremo di meno); se rientra più sangue o il ventricolo è dilatato ci troviamo di fronte un sarcomero molto più lungo e di conseguenza una minore capacità di contrazione e quindi di eiezione.

Condizioni in cui può variare il VTD (volume telediastolico):

- Aumento VTD in situ: inotropismo atrio, volemia, tono venomotore, pompa muscolare, pompa toracica;
- Diminuzione VTD in situ: ortostatismo, aumento P intrapericardio, diminuzione compliance vascolare.

Fattori che modificano la contrattilità del ventricolo:

- Aumento contrattilità ventricolare: SN Ortosimpatico; CA circolanti regolazione omeometrica; digitalici;
- Diminuzione contrattilità ventricolare: SNParasimpatico; anossia, ipercapnia, acidosi; insufficienza cardiaca, perdita di miocardio; barbiturici.

GITTATA CARDIACA – RITORNO VENOSO

Gittata cardiaca: volume di sangue immesso nei ventricoli nell'unità di tempo (1min.) = tutto il sangue immesso in un minuto, circa 5 litri.

Gittata sistolica: volume di sangue immesso nei ventricoli ad ogni sistole. Circa 70 millilitri.

Secondo Starling **la gittata cardiaca deve essere uguale al ritorno venoso**: se il cuore eietta 5 litri al minuto, 5 litri al minuto devono ritornare al cuore, altrimenti potrebbero fermarsi nel circolo a monte e ristagnare. Quindi se il cuore di sx non eietta 5 litri al minuto, ciò implica che una certa quantità di sangue resterà nell'atrio sx, quindi nel circolo polmonare; se il ventricolo dx non eietta tutta la quantità di sangue, una certa quantità di sangue resterà nell'atrio dx, quindi nel circolo sistemico, portando ad un edema. **GC = RV**

Con la gittata cardiaca immettiamo il sangue fino ad arrivare al **microcircolo**, a livello dei vasi capillari, dove ci sarà lo scambio tra il circolo arteriolare (arterioso) ed il tessuto e quindi dalle vene il sangue riconfluirà nel circolo sistemico per ritornare al cuore. Lo stesso accadrà per il circolo polmonare: a livello del microcircolo avremo gli scambi gassosi tra ossigeno ed anidride carbonica.

Molti meccanismi regolano la gittata cardiaca per mantenerla uguale al ritorno venoso e per adeguarla alle nostre esigenze metaboliche: ci sono situazioni, come l'esercizio fisico, che richiedono un maggiore apporto di ossigeno e di metaboliti e quindi è necessario aumentare la gittata cardiaca.

Essendo la gittata cardiaca il volume di sangue immesso ad ogni sistole, capiamo che **la gittata cardiaca dipende dalla gittata sistolica moltiplicata per la frequenza cardiaca**. $GC = GS \times \gamma$

La frequenza cardiaca, a sua volta, **dipende dal nodo senoatriale** e quindi dalla regolazione che il SNA farà sul nodo: se interviene l'ortosimpatico con il rilascio delle catecolammine avremo un aumento della frequenza e se anche non dovesse aumentare la gittata sistolica, comunque possiamo aumentare quella cardiaca perché se moltiplichiamo i 70 ml, invece che per 70, per 80 o 90 o 100, aumentiamo la gittata cardiaca.

Più complessa è la regolazione della **gittata sistolica**, che dipende dalla **contrattilità del miocardio**, e quindi dal **ritorno venoso** (o precarico: volume telediastolico): sarà il volume di sangue che ritorna al cuore che mette i sarcomeri alla lunghezza ideale per lo sviluppo della maggior forza possibile. La contrattilità del miocardio può aumentare sempre grazie all'intervento del SNA perché le catecolammine, a parità di lunghezza del sarcomero, sono capaci di far aumentare la contrattilità del miocardio.

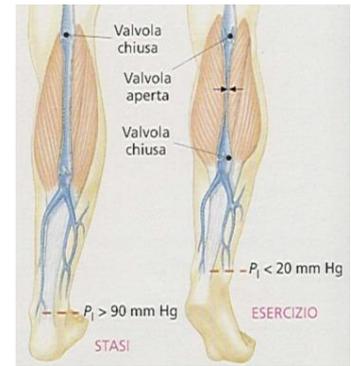
Un altro fattore di cui bisogna tener conto per la gittata sistolica è la **pressione che vige nelle arterie** (circolo sistemico dell'aorta) ed alle **resistenze periferiche totali** (RPT) cioè lo stato dei vasi periferici (vasocostrizione o vasodilatazione) ma anche la **viscosità** del sangue. Se aumenta la pressione sistolica arteriosa o le resistenze periferiche totali vuol dire che aumenta il post carico, quindi la gittata sistolica per essere adeguata deve comportare una maggiore contrattilità da parte del miocardio, quindi uno sviluppo di maggiore forza.

Il ritorno venoso, nel circolo sistemico, è **contro la forza di gravità**, perché insiste una forza di gravità che si oppone al ritorno del sangue dall'estremità inferiori (livello pedidio) fino al cuore, quindi il ritorno venoso ha bisogno di alcune forze che permettono al sangue di andare contro la forza di gravità.

Il ritorno venoso quindi dipende da:

- **Pompa (cuore)**: è la forza che imprime il cuore al sangue, non solo per vincere le resistenze periferiche ma per dare anche una certa **pressione di ritorno** (circa 10 ml di mercurio) che è capace di spingere il sangue dal basso verso l'alto;
- **Resistenza del letto vascolare (vis a tergo)**: **pressione di ingresso del sangue nelle vene**, cioè il passaggio dall'estremo arteriolare dei capillari all'estremo venulare. Il sangue entra con una certa pressione nel letto venoso, che è capace di spingere il sangue contro la forza di gravità;
- **Pressione atrio destro (vis a fronte)**: **una pompa aspirante del cuore**. L'abbassamento del piano valvolare durante la sistole ventricolare aumenta il volume della camera atriale quindi porta la pressione nell'atrio praticamente a 0 e quindi viene esercitata una certa pressione di risucchio;
- **Tono dei vasi**: facilita il cammino del sangue verso il cuore;

- **Pompa muscolare o pompa venosa (vis a latere):** nella gamba, i muscoli del polpaccio (i gastrocnemi) attorno alla vena. Le vene sono vasi a struttura muscolare molto debole, facilmente comprimibili e dilatabili, ma hanno al loro interno delle valvole a nido di rondine, che sono normalmente chiuse. Quando i gastrocnemi si contraggono premono sulla parete venosa, ne restringono il calibro e la diminuzione di volume che provocano, di conseguenza porta ad un aumento della pressione del sangue che farà aprire la valvola a nido di rondine e quindi il sangue potrà progredire. Quando il muscolo si rilassa, la valvola si chiude ed il sangue non può refluire. Tutto il percorso venoso è costellato da queste valvole che fanno procedere il sangue dal basso verso l'alto, fino a raggiungere la cavità addominale.



- **Pompa toraco-addominale:** la cavità addominale, dopo l'afflusso del sangue dal basso verso l'alto, si troverà con una pressione maggiore rispetto alla cavità toracica (che già normalmente, in condizioni di riposo, si trova a pressione negativa) ed il sangue potrà progredire dalla cavità addominale verso la cavità toracica, dove si trova il cuore.

Quindi il ritorno venoso prevede il passaggio del sangue dal livello pedidio, alla cavità addominale, alla toracica e all'atrio dx.

Il controllo della gittata cardiaca avviene tramite:

• **Meccanismi intrinseci** (nel cuore stesso):

- **Regolazione eterometrica**, secondo la Legge di Frank-Starling: il precarico, quindi il volume telediastolico, quindi il ritorno venoso mette i sarcomeri alla lunghezza ideale di 2,2 per il massimo sviluppo di forza;
- **Regolazione omeometrica**: aumenta la contrattilità per aumento del calcio intracellulare. Il cuore è un muscolo e come tutta la muscolatura striata scheletrica ha bisogno di calcio affinché possa avvenire in maniera corretta lo scorrimento dei filamenti di actina e di miosina.

La regolazione omeometrica o **fenomeno della scala** o **effetto di Bowditch** non viene dall'esterno, ma è insita all'interno del cuore: questo aumento di contrattilità è indotto dall'aumento della frequenza, perché se aumentiamo la frequenza cardiaca aumenta il calcio intracellulare. Secondo il **fenomeno della scala** all'inizio va sempre più aumentando fino a raggiungere un punto in cui la frequenza non può più aumentare altrimenti la frequenza sarebbe dannosa.

Quando si verifica una extrasistole, il battito in più fa entrare più calcio in quel momento preciso e quindi l'extrasistole potrà portare una contrazione ed a uno sviluppo di tensione maggiore ma poi al battito successivo torniamo alla norma: fenomeno calcio dipendente.

• **Meccanismi estrinseci:**

- **Regolazione nervosa**: interviene essenzialmente sulla contrattilità e sulla frequenza cardiaca;
- **Regolazione endocrina**: interviene sulla contrattilità, perché la midollare della ghiandola surrenale è innervata dal SNA e libera nel sangue le catecolammine, che arrivano al cuore o come neurotrasmettitori quando vengono liberati dai nervi del SNA o come ormoni quando liberati dalla ghiandola endocrina e raggiungono il nodo attraverso la circolazione ematica.

Nella regolazione della gittata cardiaca (GC) vengono regolati particolarmente la **gittata sistolica (GS)** e la **frequenza cardiaca**, con fattori di accoppiamento, quali il precarico ed il postcarico, che dipendono dal cuore e dal sistema vascolare.

Un aumento della frequenza cardiaca porta ad un aumento della GC anche se non c'è un aumento della GS. **Con l'aumento della GS, l'aumento della GC sarà maggiore**, il sangue deve ritornare al cuore e quindi il ritorno venoso farà in modo di mettere fibre ad una giusta lunghezza (2,2) tramite un aumento della contrattilità e quindi un accorciamento delle fibre del miocardio.

Se dovesse aumentare in maniera eccessiva il postcarico, cioè la pressione nel circolo e quindi nell'atrio dx avremmo una diminuzione del ritorno venoso e quindi un minore accorciamento delle fibre del miocardio perché non è stata raggiunta una buona lunghezza del sarcomero, e quindi non avremo più un aumento della gittata sistolica bensì una **diminuzione della GS**.

Quando accade questa diminuzione della GS il sangue che rimane, resta accumulato nel ventricolo e a fine sistole avremo un aumento del volume telesistolico e se è ancora presente un buon riempimento questo comporterà un maggiore volume telediastolico per il ritorno venoso, un aumento del precarico, che farà ritornare ad un giusto accorciamento delle fibre (legge di Frank-Starling) e quindi ad un aumento della GS.

In sintesi, i fattori che regolano la gittata riguardano sia il cuore stesso che il sistema vascolare: la capacità contrattile del cuore, la frequenza cardiaca ed il calibro dei vasi.

Il controllo sulla frequenza viene definito **controllo cronotropo**: dell'automatismo e della ritmicità del cuore. A cuore innervato, sarà il SNA che aumenterà la frequenza cardiaca.

Il solo aumento della frequenza cardiaca dai nostri 70 battiti regolari (dati dai 5 litri al minuto) a 100 battiti al minuto porterà a 10 litri di GS, con un grosso aumento di rifornimento di metaboliti ed ossigeno; e l'aumento a 200 battiti arriveremo a 20 litri di GS.

Se continuiamo ad aumentare la frequenza cardiaca non si avrà più un aumento della gittata perché non ci sarà più una buona sistole, in quanto il tempo di diastole sarà troppo poco per raggiungere un buon volume telediastolico per avere i 2,2 micron che ci servono per il massimo sviluppo di tensione.

Le frequenze eccessive possono essere tenute da un atleta ben allenato solo per 2 o 3 minuti e dopo bisogna scendere di frequenza altrimenti il cuore non funzionerà più in maniera adeguata.

Nel cuore denervato/trapiantato ciò non è possibile e perciò si procede con un pacemaker, uno stimolatore elettrico che può adeguare la frequenza cardiaca alle esigenze del soggetto, anche se non in maniera perfettamente uguale al soggetto che lavora con il suo cuore fisiologicamente innervato.

Funzionalità ventricolare

Il volume telediastolico fisiologico è intorno ai 130/150 ml e con quello eiettiamo circa 70 ml.

Può succedere, che a parità di lunghezza del sarcomero (quindi a parità di volume telediastolico), per effetto dell'aumento dell'attività delle catecolammine abbiamo un aumento del volume di eiezione ventricolare a 80 o 90 ml, anziché ai soliti 70 = **effetto inotropo positivo** dovuto all'aumento della contrattilità per azione del sistema ortosimpatico.

Se il sistema non c'è alla lunga avremo un effetto inotropo negativo.

Come fa il SNA ortosimpatico e quindi le catecolammine ad aumentare la contrattilità a parità di lunghezza del sarcomero? Semplicemente aumentando il calcio intracellulare, ciò che fanno molti farmaci, tra cui la "Digitale", cardiotonici che vengono utilizzati come doping con effetti molto negativi sull'attività del cuore. Questi farmaci bloccano la pompa sodio/potassio e ciò implica che non avremo più una concentrazione di potassio intra ed extracellulare fisiologica, ma avremo un **accumulo di potassio all'esterno** (perché la pompa è bloccata e non lo fa rientrare) ed un **accumulo di sodio all'interno**, che automaticamente non fa funzionare un'altra pompa, lo scambiatore sodio/calcio per cui avremo più calcio all'interno e quindi avremo una **maggiore contrattilità**.

Questo meccanismo è quello utilizzato dalle catecolammine ed anche da alcuni farmaci: da una parte aumentando la quantità di calcio intracellulare rendono la contrazione più efficiente, ma aumentando anche e contemporaneamente il potassio extracellulare diminuisce la durata del *plateau*, quindi del potenziale d'azione e se raggiungiamo valori di potassio tossici (oltre i 7millimoli all'esterno) questi farmaci diventano tossici e sono dannosi per il cuore.

L'effetto sulla contrattilità del miocardio può essere:

- **Positivo**: per l'azione del sistema ortosimpatico; per l'azione delle catecolammine circolanti; per l'accumulo di calcio dovuto alla frequenza (regolazione omeometrica); per alcuni farmaci (digitale);
- **Negativo**: azione prevalente del sistema parasimpatico (diminuisce la frequenza cardiaca ed entrerà meno calcio); insufficienza cardiaca (patologia: minore contrattilità del miocardio); farmaci quali i barbiturici; anossia (scarso apporto di ossigeno) o ipercapnia (eccessiva presenza di anidride carbonica).

Per la legge di **Frank-Starling o legge della continuità**: tanto sangue esce dal cuore attraverso l'aorta tanto ne deve rientrare nell'atrio dx attraverso le vene cave.

Il volume di liquido che nell'unità di tempo attraversa una sezione trasversa complessiva è costante.

Il sistema cardiocircolatorio è un sistema chiuso a 2 pompe (cuore dx e cuore sx) che mette in atto il **meccanismo di compenso tra le 2 gittate** nell'unità di tempo.

Flusso: tanto esce dal cuore sx e rientra al cuore dx, tanto esce dal cuore dx e rientra al cuore sx.

VS=VD volume di sx e volume dx che fanno fluire i ventricoli deve essere uguale;

AS=AD volume che entra nell'atrio sx deve essere uguale al volume che entra nell'atrio dx;

GC=RV gittata cardiaca deve essere uguale al ritorno venoso.

Cosa accadrebbe se ci fosse uno sbilanciamento tra la gittata sx e quella dx?

Se, per esempio, nell'aorta, invece di 5 litri al minuto ne immettiamo 4,9 e nel circolo polmonare 5, vuol dire che il cuore di sx non ha eiettato 100 ml che sono rimasti accumulati nel letto polmonare, che vuol dire che alla lunga si creerà **un eccesso di liquido a livello polmonare** che porta ad edema del polmone che può portare anche alla morte.

Se questo accadesse nel circolo sistemico, cioè è il cuore di dx che eietta 100 ml di meno questi rimangono nel circolo sistemico, si accumulano nell'atrio, quindi aumenta la pressione atriale e diminuisce il ritorno venoso. Di conseguenza questo liquido si accumula nel circolo e può causare gli **edemi sistemici o da stasi** (es. gonfiore alle gambe) che possono essere migliorati dall'esercizio fisico che aiuta il ritorno venoso.

Tutto ciò è molto importante quando parliamo di esercizio fisico dove il comando centrale dell'esercizio fisico non va soltanto al sistema somatico per la contrattilità dei muscoli, ma anche alla regolazione dell'attività del cuore, con aumento della gittata e diminuzione dell'attività del sistema parasimpatico.

Il tutto è coadiuvato anche dalla risposta locale durante l'esercizio fisico che produrrà una vasodilatazione a livello della muscolatura che faccia sì che i cataboliti (acido lattico) vengano immediatamente eliminati e venga portato al muscolo più ossigeno e più anidride carbonica e quindi al cuore stesso è un organo che lavora quasi più del muscolo stesso.

EMODINAMICA

L'emodinamica è il sistema di flusso ematico, dei condotti e del sangue che circola nei vasi sanguigni.

Il sistema cardiocircolatorio sfrutta le leggi della fisica, adattandole al sistema biologico e ha delle peculiarità:

- I condotti, i vasi sanguigni, **non sono rigidi**, hanno pareti visco-elastiche;
- In alcuni tratti è possibile **l'ingresso e la fuoriuscita di liquido** (acqua, elettroliti, ecc.): es. letto capillare;
- **L'attività della pompa** che immette il sangue in circolo è **intermittente**: fase di eiezione / sistole e fase di riposo / diastole;
- **Il ritmo della pompa è variabile**;
- La **pressione all'esterno** del condotto **varia** da distretto a distretto e da momento a momento (per es. inspirazione - espirazione);
- **Colonne di liquido possono agire sugli arti inferiori** (livello pedidio) sulle pareti dei vasi e sul calibro dei vasi;
- La **viscosità del sangue è variabile**.

I vasi hanno calibro diverso e struttura della parete diversa:

- **Arterie** ed in particolare l'aorta: hanno un calibro (diametro) molto grande che si va assottigliando durante tutte le diramazioni, fino ad arrivare alle arteriole. La parete è muscolare ma elastica;
- **Arteriole**: il diametro può variare per controlli nervosi o anche di metaboliti locali. La parete è muscolare e molto innervata. Le arteriole si ramifica ancora in capillari;
- **Capillari**: la parete diventa ancora più sottile ed essendo ampiamente permeabile, permette il passaggio di alcune sostanze. I capillari confluiscono in vasi sempre più grandi, le venule;
- **Venule**: hanno una parete sottile con una muscolatura liscia scarsa;
- **Vene**: hanno una parete più sottile di quella delle arterie, ma più spessa rispetto a quella delle venule, ed una muscolatura non spessa quanto le arterie ma estensibile, tale che le vene acquisiscono una peculiarità, cioè di essere complianti (distensive).

COPMLIANZA: se aumenta la pressione del sangue nei vasi, a livello delle arterie, il sangue può essere relativamente accolto, perché la parete lo contiene e ciò porta ad un **aumento di pressione** a parità di volume rispetto a quello che succede nella vena. A livello delle vene quando si riempiono di sangue, a parità di pressione (contrariamente a ciò che succede nelle arterie) si distendono e lo accolgono, quindi **aumenta il volume** del vaso ma non la pressione.

Riguardo le arterie ciò diventa ancora più importante nel caso di **invecchiamento**, perché quando la parete diventa ancora più rigida, e quindi meno estensibile di quanto già non lo sia fisiologicamente, per cui la pressione aumenta (durante l'invecchiamento l'ipertensione è un fenomeno frequente ma non fisiologico). In condizioni fisiologiche la **compliance di una vena è circa 24 volte superiore a quella dell'arteria di calibro corrispondente**, perché la vena è circa 8 volte più distensibile e ha un volume triplo.

Il sangue viene immesso in circolo, nell'arteria, durante la sistole ventricolare affinché raggiunga tutti gli organi e cellule. La pressione con cui il sangue viene immesso, secondo le leggi della fisica, è una forza che agisce su una superficie: **la pressione è strettamente legata al flusso ematico**, la cui velocità dipende dalla sezione del vaso e dall'unità di tempo. Sia la pressione che il flusso dipendono dalla viscosità del sangue.

I vasi sono posti tutti in parallelo rispetto alla pompa, ma se consideriamo **il cuore come un livello 0**, che è il momento il cui il sangue viene immesso, e quando ci allontaniamo dalla pompa, a questa pressione di riferimento 0 che per il cuore sinistro è di 120 ml di mercurio, dobbiamo aggiungere la **pressione idrostatica**, esercitata dalla colonna di liquido per effetto della gravità: a livello pedidio avremo una pressione idrostatica che equivale ai 120 ml di mercurio (del livello 0) più l'altezza della colonna (es: un essere umano in piedi, in posizione ortostatica, può raggiungere pressioni di 180/190 ml di mercurio).

La pressione idrostatica che vige all'interno di un vaso è ciò che mantiene il vaso pervio (che consente il passaggio) perché tale pressione dall'interno spinge sulla parete del vaso e lo mantiene aperto; ma il vaso è circondato da altri tessuti che a loro volta esercitano una **pressione extravasale** sulle pareti del vaso dall'esterno che tenderebbero a far diminuire il calibro del vaso stesso e a farlo collassare; quindi la parete del vaso deve sviluppare una **pressione transmurale** per determinare il calibro del vaso in quel settore.

Le grandi arterie sono a parete essenzialmente elastica che permette il progredire del sangue: durante la sistole quando il sangue viene immesso in aorta c'è una pressione di 120 ml di mercurio in condizioni fisiologiche e questo sangue preme contro le pareti, che sono elastiche e piuttosto complianti (ma non come quelle delle vene), la parte si dilata, accoglie il sangue ed accumula l'energia che ritorna al sangue durante la fase diastolica. La parte dell'aorta si comporta come un elastico: al rilascio, dopo l'estensione, ritorna alle sue dimensioni originali e così il sangue può viaggiare, punto per punto, con una pressione pulsatoria fino alle arteriole. Se la parete è rigida c'è molta più difficoltà a dilatarla e quindi ad avere un buon ritorno elastico, avere la forza e far viaggiare questo sangue.

La pressione a livello dell'aorta avrà un valore minimo/diastolico di 80ml di mercurio quando il cuore è in fase diastolica (quando non viene immesso sangue) ed un valore massimo/sistolico di 120 ml di mercurio quando il cuore è in fase sistolica (quando il cuore immette sangue nell'aorta).

Questa pressione si trasmette lungo tutto l'albero arterioso fino ai vasi di resistenza.

La curva di pressione presenta un'incisura dicrota dovuta al tentativo di sangue di ritornare verso il ventricolo, perché in questo momento la pressione in aorta è superiore rispetto a quella che vige nel ventricolo stesso.

La pressione 80/120 ml all'incirca si mantiene pulsatoria con oscillazioni di massime e minime fino a che la parete dell'arteria è elastica/muscolare; via via le oscillazioni pulsatorie diminuiscono in ampiezza poiché la parete delle arterie diventa sempre più muscolare quindi sempre più rigida e questa parte dell'albero arterioso viene chiamato serbatoio di pressione perché mantiene il sangue a valori adeguati affinché possa circolare, per arrivare a livello dei vasi di resistenza dove c'è lo smorzamento delle oscillazioni, il flusso non è più pulsatorio ed avviene in maniera continua, a livello delle arteriole, fino ad arrivare al livello prearteriolare-capillare dove il sangue raggiunge tutti i distretti a seconda delle esigenze del distretto stesso. Potremmo chiudere alcune arteriole per deviare il sangue dove c'è più bisogno di ossigeno e lasciare soltanto il sangue che serve alla sopravvivenza del tessuto (per non farlo andare in ipossia). Il sangue viene immesso prima nel condotto ad alta pressione e per arrivare al punto di smorzamento di oscillazioni e a livello capillare per arrivare agli scambi.

La pressione arteriosa si può misurare perché è pulsatoria per tutte le grandi arterie e si misura con lo sfigmomanometro, a livello dell'arteria brachiale che si trova allo stesso livello della pompa, ed essendo a livello 0 non dobbiamo sommare o sottrarre pressione idrostatica (a livello pedico la pressione aumenta, ma a livello dei distretti superiori di collo e testa la pressione è più bassa).

I valori fisiologici, a riposo, della pressione arteriosa misurata a livello brachiale sono 120 ml di mercurio di pressione sistolica ed 80 ml di mercurio di pressione diastolica. Questi valori possono variare durante l'esercizio fisico, ma è importante che ritornino in breve tempo ai valori fisiologici.

Oggi l'organizzazione mondiale della sanità tende andare a dare valori fisiologici più bassi: 110/70-75 ml di mercurio, per avere una certa riserva psicologica di lavoro.

Quando la parete diventa rigida la pressione arteriosa aumenta, come nel caso dell'arteriosclerosi o dell'invecchiamento, ma quando c'è una patologia valvolare come la stenosi aortica (diminuzione del calibro dell'orificio valvolare semilunare) che impedisce il normale passaggio del sangue dal ventricolo in aorta, avremo un'eiezione minore e ciò comporta una pressione sistolica ed in parte diastolica (anche se inferiore) a livello dell'aorta, e quindi dell'arteria brachiale stessa, proprio perché manca uno dei parametri che regola la pressione, cioè la volemia, il volume del sangue che viene immesso nell'albero arterioso.

A partire dalle arterie fino ai capillari ed alle venule, la pressione media (tra pressione sistolica e diastolica) è intorno ai 100 ml di mercurio, poi cade a livello capillare, ancora di più a livello delle venule, per arrivare quasi a zero a livello dell'atrio destro, pressione venosa centrale, cioè la vis a fronte che ci permette il ritorno venoso se è 0, altrimenti questa forza si oppone alla spinta, quindi al riempimento atriale e poi ventricolare.

La pressione venosa centrale è importante tanto quanto quella arteriosa, sebbene sia complicato misurarla, visto che va introdotto un **trasduttore di pressione a livello della giugulare**: se stiamo in piedi la vena giugulare è collassata e chiusa per la forza di gravità, perché viene svuotata completamente per raggiungere l'atrio dx quindi è necessario porre il soggetto con una **leggera inclinazione** in modo da misurare una certa pressione che a livello fisiologico non deve misurare i **2 ml di mercurio**. Anche la pressione venosa centrale subisce delle variazioni che riflettono le variazioni che vigono nell'atrio destro.

In particolare nel **flebogramma** si trovano dei picchi e delle curve che rappresentano il ciclo cardiaco con le sue diastole e sistole e questa volta riferite all'atrio. A livello dell'atrio dx quando inizia il ritorno venoso, (l'inizio della diastole) dobbiamo avere una **pressione della diastole atriale di 0-2 ml di mercurio**, perché se la pressione sale non avremo un buon ritorno venoso.

La pressione, in particolare quella arteriosa, deve essere tenuta sotto controllo (80/120 ml di mercurio) ed abbiamo diversi **SISTEMI DI CONTROLLO**:

- **Controlli nervosi**: sono rapidissimi e sono i recettori che si trovano a **livello dell'arco aortico e della biforcazione della carotide**, che intervengono nei **primissimi secondi di variazioni della pressione**.

Per esempio sono quelli che intervengono repentinamente quando passiamo dalla posizione supina alla posizione ortostatica, perché **quando ci alziamo in piedi in maniera rapida, per effetto della gravità**, abbiamo una caduta di pressione a livello superiore al cuore (specialmente a livello dell'arco aortico e della biforcazione della carotide) e questi recettori segnalano immediatamente al **centro di controllo bulbo-pontino** che la pressione sta cadendo, questi si attivano e mettono in moto tutti questi meccanismi nervosi (controllo rapidissimo, pochissimi secondi) per aumentare la pressione: avremo una vaso costrizione e un aumento della frequenza cardiaca. Questo sistema è efficientissimo ma **dura pochissimo**: nel giro di pochi secondi i recettori sensoriali si adattano;

- **Meccanismi a feedback**: meccanismi di controllo della pressione **a medio e lungo termine**.

Intervengono dopo che la pressione è aumentata o diminuita: **correggono** e possono essere nervosi; o gli stessi che controllano la gittata cardiaca (frequenza cardiaca, contrattilità); o a carico del sistema nervoso ortosimpatico o delle catecolamine circolanti.

Possono agire sul diametro dei vasi, sulla viscosità del sangue, più a lungo termine sulla volemia, riacquisire liquidi qualora ne avessimo persi per aumentare la quantità di sangue circolante.

Ciò perché la pressione arteriosa dipende da fattori cardiaci (frequenze e contrattilità) ma anche dalle resistenze periferiche totali e dal volume di sangue circolante;

- **Overriding control** (più elevati): meccanismi di controllo della pressione **a medio e lungo termine** che intervengono **prima che la pressione arteriosa cambi**.

Nell'ortostatismo avviene un **immediato recupero della pressione** ma dura pochissimi secondi, mentre più a lungo termine abbiamo bisogno di intervenire sui sistemi che controllano la volemia (es. la funzione del rene, che aumenta il volume del plasma per effetto dell'ormone antidiuretico) oppure aumentare il volume di sangue per effetto di un altro ormone, **l'aldosterone** che agisce sempre a livello del rene per accumulare sodio e quindi acqua, per aumentare nuovamente la volemia.

Un altro ormone che regola la pressione arteriosa è **l'angiotensina** che viene secreta in seguito all'attività di un enzima circolante (del rene) che adempie a vari compiti, dalla vasocostrizione ad azione per la produzione di altri ormoni che possono far aumentare la volemia e quindi uno dei fattori che regola la pressione arteriosa.

Abbiamo fattori che agiscono sul cuore e sul volume del sangue e fattori che agiscono sul calibro del vaso e quindi sulle resistenze periferiche totali, mantenendo costante la pressione arteriosa media.

Possono essere ormoni come adrenalina, angiotensina, vasopressina, che sono dei vasocostrittori ed aumentano la pressione o anche fattori locali come la pressione parziale di ossigeno o dell'anidride carbonica o dell'ossido nitrico, la presenza di potassio o di ioni idrogeno o di altri metaboliti che possono indurre vasodilatazione per rifornire di ossigeno i tessuti e per eliminare i cataboliti.

EMODINAMICA: Caratteristiche del flusso ematico e scambi a livello periferico

Cos'è il liquido che scorre nei vasi?

Il **sangue** è un **tessuto liquido** la cui funzione è quella di trasportare nutrienti, ossigeno ed anidride carbonica. È composto da una componente liquida, il **plasma** (55%) che contiene acqua, elettroliti e proteine che vengono trasportate (la più grande di esse è l'albumina, ma ci sono anche globuline che fanno i globuli rossi ed il fibrinogeno che interviene nella catena della coagulazione) ed una **parte corpuscolata** (45%) che è fatta dalle cellule, quindi globuli rossi, globuli bianchi e piastrine.

La componente corpuscolata viene definita ematocrito e la maggior parte di esso è costituito dai globuli rossi, che di media nel maschio sono circa 5 milioni per mm^3 e nella donna 4.5 milioni per mm^3 . Questa parte dà al sangue la caratteristica della **viscosità**. Se aumentiamo la percentuale della parte corpuscolata aumenterà la viscosità e sappiamo che la viscosità del sangue è uno degli elementi che costituiscono le resistenze periferiche totali: più aumenta la viscosità più il cuore deve sviluppare forza per eiettare il sangue, quindi fa più lavoro e più fatica ed alla fine può diventare ipertrofico, ma si può anche sfiancare e quindi passare da un'**ipertrofia** fisiologica o semi-fisiologica ad un'**ipertrofia** patologica, che implica una dilatazione del cuore stesso, una patologia che prima o poi porta all'insufficienza cardiaca e quindi alla morte.

In molte situazioni ed in molti sport **l'ematocrito viene fatto aumentare appositamente** perché se ci sono più globuli rossi c'è anche più ossigeno: ciò è vero, ma se ci sono più globuli rossi il sangue diventa più viscoso, quindi il cuore fa più fatica, ma fa anche più fatica il sangue stesso a circolare ed a raggiungere tutti i distretti. Si innalza quindi anche la pressione arteriosa, che comunque alla lunga porta a patologie serie: la non fluidità del sangue predispone all'aterosclerosi, cioè alla formazione di placche sulla parete arteriosa.

Tra le **proteine del sangue** conosciamo l'albumina ed il gruppo delle globuline, tra le quali le più rinomate sono le γ globuline che costituiscono in massima parte i globuli e gli anticorpi circolanti, ed altre globuline presenti nell'organismo tanto che le proteine costituiscono lo **spettro elettroforetico**.

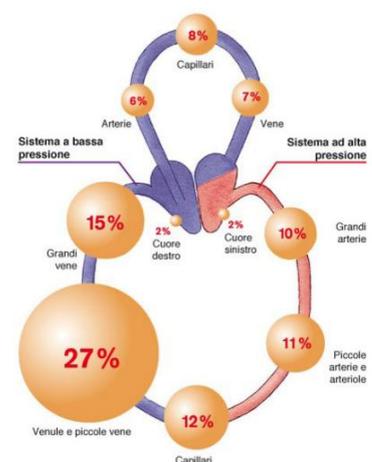
Se diminuisce il contenuto di proteine, in particolare di albumina, diversamente dai globuli rossi, diminuisce la capacità del sangue di trattenere liquidi all'interno del condotto e quindi questi liquidi che vengono distribuiti a livello capillare non vengono più riassorbiti dal sistema venulare del capillare stesso e si possono formare degli **edemi locali**, proprio per carenza di albumina (es. durante le malnutrizioni).

La viscosità del sangue normale è quella che ha un ematocrito intorno al 45%, se diminuisce la quantità dei globuli rossi, come accade nell'**anemia**, diminuisce l'ematocrito, il sangue diventa più fluido e scorre più velocemente ma rischiamo anche di avere un **basso apporto di ossigeno ai tessuti**, tanto che il cuore compensa questa mancanza aumentando la frequenza cardiaca, quindi cercando di far circolare lo stesso globulo rosso più volte nella stessa unità di tempo; diversamente accade nella **policitemia** che è un aumento della concentrazione delle cellule e quindi dell'ematocrito, che può essere una vera e propria malattia o un effetto di doping, soprattutto in alcuni sport in cui vengono somministrati degli ormoni, come l'eritropoietina, che serve a far funzionare il midollo osseo e fargli produrre più globuli.

Il sangue costituisce la volemia dell'essere umano ed è distribuito in piccola parte nell'albero arterioso e in gran parte nell'albero venoso, ed in particolare le vene costituiscono un **serbatoio di sangue**. Quando dobbiamo aumentare la quantità di sangue nell'unità di tempo, per es. durante un esercizio fisico (in cui possiamo arrivare da 5 lt a 20 lt) **il sangue viene preso dai serbatoi ed aumenterà il tono muscolare delle vene** (che già è facilitato dallo stesso esercizio fisico visto che la contrazione muscolare fa aumentare la pressione all'interno delle vene, perché ne diminuisce il calibro e quindi aumenta il ritorno venoso e immetteremo più sangue in circolo) quindi più sangue raggiungerà l'atrio dx ed il ventricolo dx, più sangue arriverà ai polmoni per ossigenarsi e più sangue andrà nella circolazione arteriosa.

Aumenterà il sangue sia nella circolazione polmonare che sistemica, se invece non è necessario rimarrà nel deposito.

Un altro deposito del sangue è la **milza** ed infatti quando si fa uno sforzo fisico intenso si ha come una spremitura della milza (i soggetti non allenati e non abituati a sforzi fisici se lo fanno improvvisamente sentono dolore al fianco sinistro) che cerca di rifornire più sangue al sistema circolante.



Il flusso ematico che viene definito come **volume minuto o portata** (flusso in un condotto) è la quantità di liquido che attraversa una sezione trasversale del condotto, in qualsiasi punto, nell'unità di tempo. Il flusso ematico deve avere un **controllo spazio-temporale**: il sangue deve andare in tutti gli organi per garantire la **sopravvivenza dell'organismo all'ischemia** (cioè la carenza di ossigeno), che porta a morte cellulare e dell'organismo. Nell'organismo ci sono organi più resistenti alla bassa pressione di ossigeno per i quali si verificherà solo una compromissione delle capacità di operare di quell'organo, ma ci sono anche cellule molto più sensibili alla carenza di ossigeno (es. cellule nervose) dove bastano pochi minuti (5 o 6) di carenza di ossigeno per portare la cellula alla morte e quindi alla compromissione delle funzioni.

Il flusso ematico dipende essenzialmente dalla **differenza di pressione tra un punto ed un altro**, e questa garantisce il cammino del fluido nel condotto, che dipende dal raggio del condotto (elevato alla quarta potenza e moltiplicato per una costante, π , perché il vaso ha solitamente una forma circolare).

Il flusso è inversamente proporzionale alla viscosità del sangue (più è viscoso più fa fatica) **ed alla lunghezza del vaso** (più ci allontaniamo dalla pompa più è faticoso circolare).

La formula $\Phi = \Delta P \cdot \pi r^4 / 8 \eta l$ rappresenta, adattata al sistema vascolare, la legge di Poiseuille che si riferisce ai liquidi ed ai condotti ideali.

Il flusso è la quantità di sangue che si trova in una sezione trasversale del condotto e questa quantità di sangue che raggiunge i nostri organi, a riposo, deve garantire la sopravvivenza dei vari organi e le funzioni metaboliche di base: quando facciamo un esercizio fisico o studiamo, a seconda dell'aumento del lavoro dei nostri organi **il flusso ematico viene deviato maggiormente verso gli organi che stanno lavorando di più**: quindi **durante un esercizio fisico** vedremo per esempio come il muscolo aumenta il suo flusso ematico e lo stesso flusso ematico aumenta nel cuore perché il cuore durante un esercizio fisico lavora altrettanto.

Un organo che cambia molto la quantità di flusso che prende dalla gittata cardiaca durante l'esercizio è il **rene**, però in questo caso diminuisce perché il sangue viene deviato verso gli organi che stanno lavorando di più in quel momento. Questo è il meccanismo per il quale noi ci spieghiamo perché dopo un esercizio fisico è molto difficile fare il controllo antidoping e bisogna aspettare minuti o ore, proprio perché a livello renale **più è intenso lo sforzo fisico e meno sangue** arriva e quindi minore sarà la produzione di urine ed avere un campione significativo per poter fare le analisi diventa meno immediato.

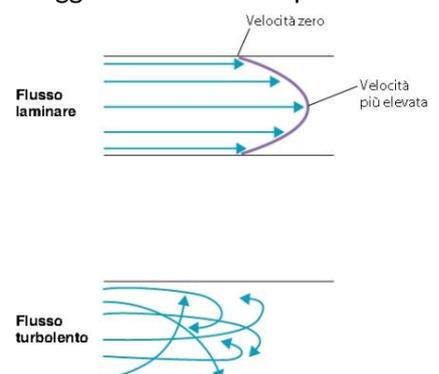
Un tessuto che aumenta la quota durante l'esercizio fisico è **la cute e il sottocute** perché noi utilizziamo questo sistema per disperdere calore, che viene prodotto durante l'esercizio stesso.

Quindi in base alla legge che abbiamo citato prima, **perché si abbia un flusso è necessario una differenza di pressione tra un punto ed un altro**, affinché il sangue possa camminare, ed il flusso ematico sarà maggiore quando il calibro (quindi il diametro del vaso) è più grande rispetto ad uno più piccolo.

Cambierà la velocità mentre il flusso rimane costante, se cambia il **calibro del vaso**: se aumenta l'area, il flusso rimane uguale e cambia la velocità. Se il calibro è più piccolo, la velocità aumenta per garantire lo stesso flusso ematico a quel determinato organo o a quelle determinate cellule.

Un'altra caratteristica perché il cuore faccia meno fatica, non aumenti la pressione ed il flusso scorra in maniera corretta è quella che definisce il flusso all'interno dei nostri vasi come **laminare a fronte parabolico**, perché **il flusso garantisce una minore resistenza**. Questo succede perché la prima lamina scorre sulla parete ed ha molto attrito, la seconda lamina scorre su una parete già in movimento, quindi si scambiano energia ed andrà più veloce, e così via fino ad arrivare al centro, in cui la velocità è maggiore ed è a fronte parabolico.

Per ovviare al fatto che al centro del vaso la velocità possa aumentare in maniera abnorme e che quindi alcune cellule possano rimanere indietro, i globuli rossi, qualsiasi sia il diametro del vaso, si accumulano al centro e quindi **al centro del vaso avremo una viscosità più alta** rispetto alla periferia del vaso, e ciò fa sì che al centro la velocità diminuisca un po', per cui il flusso è laminare a fronte parabolico, ma non è che la lamina centrale fugge via e quella periferica rimane molto indietro, semplicemente queste lamine si scambiano energie e quelle più centrali vanno più veloci, ma l'accumulo di emazie al centro ne rallenta un po' la velocità e quindi viaggiano in maniera costante.



Nel flusso turbolento che si può verificare per esempio se a livello di una parete del vaso si forma una placca aterosclerotica, la lamina sbatte contro la placca, perché ha diminuito il calibro del vaso, e quindi questa lamina di sangue torna indietro e comincia uno scontrarsi di cellule del sangue e si crea un flusso turbolento che crea una maggiore resistenza e quindi un maggior lavoro per il cuore.

Al di là di quello che succede a livello cardiaco durante l'esercizio fisico, in realtà durante l'esercizio fisico abbiamo anche molti **adattamenti locali**, per cui avremo vasocostrizione a livello di quei tessuti che non stanno lavorando per deviare il flusso, vasodilatazione anche per effetti dei metaboliti o cataboliti locali in quei tessuti che stanno lavorando di più, cioè quella che viene definita una **risposta locale** che va in accordo con il comando centrale.

Tutto ciò perché **questo sangue deve arrivare in maniera adeguata al livello del microcircolo**, a livello cioè dei nostri capillari. Sia a livello del circolo sistemico che a livello del circolo polmonare, l'area di scambio, cioè l'area rappresentata dai capillari, è praticamente uguale, anche se a livello del circolo polmonare sono tutti molto più compatti e l'altra cosa fondamentale da notare è che **il livello delle aree di scambio maggiore è il livello dei capillari**, dove l'aria aumenta e quindi diminuisce la velocità. Quindi il concetto fondamentale è che a livello dei nostri capillari la velocità di scorrimento del sangue sia a livello sistemico che a livello polmonare è molto bassa e questo è fondamentale perché a livello dei capillari devono avvenire gli scambi sia gassosi che di metaboliti e di cataboliti che vanno ripresi dalla parte venulare e quindi **il rallentamento della velocità permette più tempo per gli scambi stessi**.

Quindi dall'aorta e le sue diramazioni si arriva alle arteriole, dove ci sono i vasi il cui calibro può cambiare a seconda delle esigenze; l'arteriola capillarizza, avvengono gli scambi e vengono presi dalla parte venulare del capillare l'anidride carbonica ed i cataboliti; i capillari confluiscono nelle venule, poi in vene sempre più grandi, poi nelle vene cave ed infine nell'atrio destro e ricominciamo da capo.

Il capillare ha un diametro molto piccolo, di circa 7 micron, con un endotelio ricco di mucopolisaccaridi che rendono la superficie liscia e quindi permettono lo scorrimento ed il **passaggio del globulo rosso** (il diametro del globulo rosso ed il diametro del capillare sono praticamente uguali, tanto che il globulo rosso si deve un po' piegare, e ciò è molto importante perché intanto i globuli rossi si impilano uno per uno lungo il capillare stesso e la membrana del globulo rosso e la parete capillare sono a stretto contatto quindi diminuisce lo spazio che ossigeno ed anidride carbonica devono attraversare per gli scambi sia a livello polmonare che a livello del tessuto periferico.

A parità di tutto, e prendendo come esempio proprio la pressione arteriosa media e la gittata cardiaca, a seconda delle esigenze, alcune arteriole si possono chiudere, altre rimanere costanti, e deviare il sangue (quindi la stessa quantità) verso gli organi che stanno lavorando maggiormente e dare loro un flusso di sangue adeguato ai cataboliti che stanno producendo, fornendo ossigeno e togliendo anidride carbonica.

Gli scambi avvengono a livello della parete capillare e possono essere di vario tipo, a seconda delle zone in cui ci troviamo: lo scambio più semplice è quello di ossigeno ed anidride carbonica perché sono due gas diffusibili e liposolubili che quindi passano facilmente attraverso la membrana, mentre gli elettroliti e l'acqua non passano facilmente attraverso le membrane dei capillari e quindi hanno bisogno di canali di membrana anche per i processi passivi di diffusione e a volte hanno bisogno proprio di proteine di trasporto (proteine carrier) ed in alcuni punti abbiamo bisogno anche di pori permeabili all'acqua stessa.

Per poter ottemperare agli scambi gassosi, **è necessario che il sangue arrivi a livello capillare e con una certa pressione**, che dipende da com'è la pressione a livello delle arteriole: in ogni caso per pressioni di 50/60 mm di mercurio siamo in una condizione di vasodilatazione; per condizioni di vasocostrizione arriviamo a 10/15 mm di mercurio, mentre **la pressione capillare ideale per i nostri scambi è di 35 mm di mercurio**.

Questa pressione permette la filtrazione a livello dell'estremo arteriolare ed il riassorbimento a livello dell'interstizio: il passaggio delle sostanze dipende dalla concentrazione che queste sostanze hanno a livello del sistema capillare, quindi all'interno del capillare, ed anche nell'interstizio.

Sempre Frank Starling si è occupato di vedere quali sono le forze che spingono alla filtrazione e le forze che spingono al riassorbimento, ed in ogni caso dobbiamo tenere conto che a livello arteriolare, la pressione con cui arriva è di 35 mm di mercurio, mentre all'interno del capillare c'è una pressione esercitata dalle proteine (albumina, globulina e così via) intorno ai 25 mm di mercurio, che praticamente è la pressione che viene definita **pressione colloidosmotica o oncotica**, il che significa che abbiamo in condizioni normali una pressione di filtrazione di 10 mm di mercurio, cioè una pressione che spinge acqua ed elettroliti ad uscire. Via via che queste sostanze escono, questa pressione capillare va a diminuire finché si azzerava e prevale la **pressione di riassorbimento** perché abbiamo ceduto tutta l'acqua, all'interno sono rimaste le proteine che esercitano una pressione colloidosmotica al riassorbimento. **In realtà filtriamo 10 mm e ne assorbiamo 7** e ciò vuol dire che **una certa quantità di liquido rimane nell'interstizio**, ma ciò non può accadere perché se rimane nell'interstizio si crea edema, e quindi questo viene riassorbito dal sistema capillare.

Queste forze di Frank Starling sono molto precise e **l'inversione-filtrazione-assorbimento** avviene circa a metà capillare e può accadere che **questo equilibrio si sposti a destra**, e che prevalga lungo la lunghezza del capillare, la filtrazione, e questo può succedere per esempio in casi di **malnutrizione**: se diminuiscono le proteine all'interno del capillare, diminuisce la pressione oncotica o colloidosmotica e quindi la capacità di trattenere liquidi all'interno del capillare. Ci possono essere anche alcune malattie, per esempio la perdita di proteine dal rene (proteinuria: la membrana del rene non funziona bene) sia dei paesi che non hanno la possibilità economica di nutrire tutti allo stesso livello però purtroppo questa presenza di edema è molto frequente anche nei soggetti che soffrono di anoressia: soggetti magrissimi che hanno la pancia, che non è grasso, ma è un accumulo di liquido nell'addome che si chiama proprio **ascite**, che prima era caratteristica soltanto degli alcolisti in presenza di cirrosi epatica, perché proprio avevano una carenza di proteine anche per malnutrizione stessa.

L'eccesso di liquido che si forma il livello dell'interstizio, durante questi scambi di microcircolazione, viene ripreso dal sistema di capillari linfatici che poi ritornano nell'albero del circolo sistemico, a livello del sistema venoso, ed il grosso rientra poco prima che la vena succlavia confluisca nella vena cava.

MODULO V – APPARATO RESPIRATORIO

VENTILAZIONE

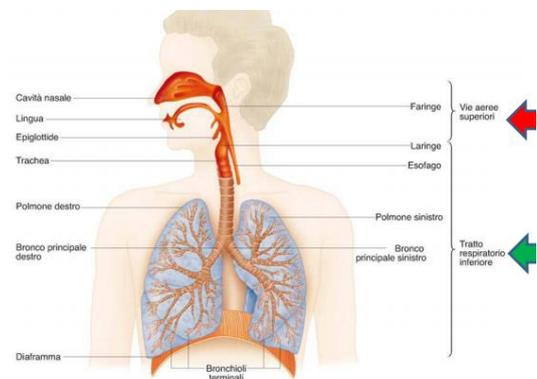
L' apparato respiratorio ha alcune funzioni principali:

- Provvedere allo **scambio di sostanze gassose**: le principali sono ossigeno ed anidride carbonica;
- Provvedere alla **regolazione del pH ematico**;
- Funzioni che non sono strettamente legate agli scambi gassosi: **protegge da agenti patogeni e da sostanze irritanti** e provvede alla **vocalizzazione**.

Tutte queste funzioni possono essere permesse **attraverso il flusso d'aria**, che va da regioni a pressione parziale di aria maggiore rispetto a quelle minori; i gradienti dell'aria sono generati da una pompa muscolare e la resistenza a tale flusso d'aria dipende dal diametro dei condotti che costituiscono l'albero respiratorio.

La respirazione è suddivisa **in diverse fasi**: la **ventilazione polmonare**, la **conduzione polmonare**, gli **scambi gassosi** ed il trasporto di ossigeno (per raggiungere tutti i tessuti periferici) ed **anidride carbonica** (dai tessuti periferici dove si forma in seguito al metabolismo, per essere espulsa attraverso i polmoni) **nel sangue**.

Distinguiamo delle vie aeree superiori (cavità nasali, faringe, laringe e trachea) ed il tratto respiratorio inferiore (si dipartono dalla trachea per formare i bronchi, che si dividono in bronco dx e sx e attraverso le successive diramazioni si arriva ai bronchioli ed infine alla struttura alveolare dei polmoni dove avvengono gli scambi gassosi).



Partiamo da un condotto piuttosto grande come la **trachea**, impari, la quale si suddivide in **bronchi primari**, che hanno un diametro più piccolo della trachea, che vengono suddivisi in bronchi **secondari** e quindi in ramificazioni sempre più piccole, fino ad arrivare ai **bronchioli**, che si suddividono ancora dando origine a condotti di diametro sempre più piccolo a formare i bronchioli terminali ed i bronchioli respiratori e finalmente la zona degli **alveoli polmonari**, dove avvengono gli scambi gassosi.

Tutte queste ramificazioni si trovano all'interno della gabbia toracica, ed in particolare i **polmoni** sono **ricoperti da due foglietti pleurici**: un **foglietto viscerale** strettamente accostato al polmone ed un **foglietto parietale** che invece è adeso alla gabbia toracica, cioè proprio alla parte proprio ossea.

C'è una stretta aderenza tra il polmone e la parete toracica, che è formata dalle costole, dai muscoli intercostali e dal diaframma (grosso muscolo che divide la cavità toracica dalla cavità addominale).

Tra il foglietto parietale e foglietto viscerale delle pleure, esiste **lo spazio intrapleurico** che contiene non più di 15 ml di liquido interstiziale, che viene chiamato liquido pleurico, che serve proprio alla lubrificazione di questi due foglietti e che ne permette lo scorrimento l'uno sull'altro.

L'apparato respiratorio serve ad immettere aria ossigenata nei polmoni e ad espellere aria ricca di anidride carbonica.

Ma come è composta l'aria che respiriamo?

Iniziamo dicendo che **a livello del mare** la pressione dell'aria è uguale a **760 ml di mercurio** che corrispondono ad un'atmosfera (1 atm). L'aria è composta da azoto per una grossa percentuale (circa il 79%), da ossigeno (circa il 20-21%), da anidride carbonica (pochissima dallo 0,3 allo 0,04%) e dall'acqua, sotto forma di vapore acqueo (circa 0,5%).

L'aria, nel suo passaggio lungo le vie aeree superiori (cavità nasale, laringe, trachea) viene umidificata e purificata perché lungo queste vie esistono **diversi sistemi di ciglia** per **intrappolare le particelle irritanti o piccole particelle tipo virus**, ma viene anche umidificata e riscaldata, e ciò comporta che la percentuale dei gas vari dall'aria che abbiamo immesso fino all'area che giunge ai polmoni.

Cosa varia maggiormente?

La pressione parziale dell'ossigeno passa da 159 a 149 e ciò comporta una lieve riduzione della percentuale, ciò che si riduce è l'azoto, mentre sale il vapore acqueo: la quantità di anidride carbonica è uguale a quella dell'aria che abbiamo immesso.

I cambiamenti più grandi avvengono a livello dell'area alveolare c'è lì dove saranno gli scambi.

Dobbiamo tenere sotto controllo soprattutto due parametri: la **pressione parziale dell'ossigeno** che è di 104 ml di mercurio e **la pressione parziale dell'anidride carbonica** che è di 40 ml di mercurio.

Queste pressioni sono importantissime per **permettere allo ossigeno di entrare nel circolo sanguigno e all'anidride carbonica di uscire per essere espirata ed essere eliminata.**

A livello dell'aria espirata, queste percentuali cambiano ulteriormente perché l'aria in ingresso si sta mescolando con l'aria in uscita e quindi avremo una lieve variazione di queste percentuali, ma bisogna fissare la percentuale, quindi la pressione parziale di ossigeno ed anidride carbonica a livello dell'area alveolare.

Gli scambi avvengono a livello degli alveoli polmonari che non sono altro che dei **sacchetti** dove sono presenti le cellule polmonari che si chiamano **pneumociti**, di tipo 1 e di tipo 2.

L'alveolo è formato dalla membrana respiratoria, costituita da vari strati, che mette in comunicazione la cavità alveolare (dove c'è l'aria) con i capillari ematici (dove ci sono i globuli rossi).

L'epitelio alveolare di tipo 2 produce una particolare sostanza che viene chiamata **fattore surfattante** che serve a stabilizzare il diametro degli alveoli, riducendo la tensione superficiale e quindi impedendo agli alveoli di collassare: l'alveolo grazie alla pressione dell'aria e alla presenza del fattore surfattante rimane aperto, permette all'aria che noi respiriamo di arrivare fino alla membrana respiratoria per assicurare questi scambi, che sono assicurati anche dal fatto che c'è uno **stretto accoppiamento tra la parte alveolare nei polmoni ed i capillari sanguigni**. I capillari dell'alveolo sono a stretto contatto in modo da ridurre lo spazio attraverso cui nostri gas devono passare per andare dall'alveolo al sangue e dal sangue all'alveolo.

La **RESPIRAZIONE** che permette l'ingresso dell'aria, è assicurata dai muscoli respiratori.

Il principale muscolo inspiratorio è il **diaframma** che divide la cavità toracica dalla cavità addominale, mentre altri muscoli inspiratori sono i muscoli intercostali esterni e se noi dobbiamo aumentare l'ingresso dell'aria per rifornire di più ossigeno i nostri tessuti, intervengono i cosiddetti **muscoli ausiliari** (i muscoli del collo: lo sternocleidomastoideo e gli scaleni). I muscoli espiratori sono invece gli intercostali interni.

I movimenti, le contrazioni ed i rilassamenti dei nostri muscoli permettono alla gabbia toracica di espandersi (quindi immettere l'aria) oppure di restringere la cavità stessa ed espellere l'aria.

A riposo, l'attività del polmone è garantita da diverse forze che agiscono sul polmone stesso:

- **La pressione negativa intrapleurica**: il polmone, per come è fatto, per la sfericità dei suoi alveoli tenderebbe a chiudersi ed a collassare, ma invece rimane espanso perché nella gabbia toracica (in particolare tra i due foglietti pleurici) esiste una pressione negativa che è di circa -4 mV, una forza che tira il polmone verso la gabbia toracica, verso le coste;
- **Fattore surfattante, forze elastiche** che contribuiscono all'espansione del polmone stesso ed altre forze che tenderebbero invece a farlo chiudere.

Un evento drammatico che può capitare spesso nei soggetti molto magri o anche a chi fa certi tipi di attività sportiva è la rottura del foglietto pleurico parietale che fa sì che l'aria spinga il polmone e lo faccia collassare perché attraverso questa rottura può entrare aria che esercita una pressione sul polmone stesso, per cui non essendoci più la pressione negativa che tiene espanso il polmone, esso collassa. Questo fenomeno si chiama **pneumotorace**, da cui si può guarire tranquillamente con l'assoluto riposo ed aspettando il riformarsi dell'integrità del foglietto pleurico parietale; ma ci sono comunque anche altri mezzi che aiutano la ricostituzione del foglietto pleurico, quindi quando siamo in presenza di una rottura del foglietto abbiamo una cosiddetta **retrazione elastica del polmone**.

Composizione dell'aria: Pressione=760 mmHg= 1 atm

	Aria atm. mmHg	Aria umi. mmHg	Aria Alv. mmHg	Aria esp. mmHg
N ₂	597= 78.62%	563.4= 74.09%	569= 74.9%	566= 74.5%
O ₂	159=20.84%	149.3=19.6%	104=13.6%	120=15.7%
CO ₂	0.3=0.04%	0.3=0.04%	40=5.3%	27=3.6%
H ₂ O	3.7=0.50%	47=6.20%	47=6.2%	47=6.2%

La **VENTILAZIONE POLMONARE** è l'atto respiratorio ed è composto da due processi:

1. **Inspirazione**: processo attivo, che richiede la **contrazione dei muscoli inspiratori**. La contrazione di questi muscoli fa sì che le coste e lo sterno si muovano verso l'alto ed all'infuori, quando contraiamo gli intercostali esterni. La contrazione del diaframma appiattisce il diaframma stesso e tira verso il basso la gabbia toracica, ed in questo caso noi abbiamo espanso la gabbia toracica e quindi il polmone stesso: aumentando il volume del polmone ne diminuisce la pressione e quindi l'ingresso dell'aria dall'esterno è facilitato per gradiente pressorio (esiste una pompa muscolare respiratoria che permette i flussi di aria);
2. **Espirazione**: processo passivo normalmente. Avviene semplicemente per rilassamento dei muscoli inspiratori e quindi la gabbia toracica ritorna alle sue dimensioni normali. Se dobbiamo fare una espirazione forzata si contraggono i muscoli intercostali interni (il gran dorsale, il quadrato dei lombi ed i muscoli addominali) ed in questo caso **aumenta la pressione all'interno dei polmoni e quindi noi possiamo espellere l'aria**.

Quindi durante l'inspirazione immettiamo aria (ossigeno) e durante l'espirazione espelliamo aria (anidride carbonica) e durante queste due fasi durante il volume della gabbia toracica cambia e quindi cambia anche la pressione all'interno della gabbia: quindi **in contemporanea avremmo cambiamenti del volume durante l'inspirazione** aumenta quindi diminuisce la pressione, la pressione all'interno diventa più negativa e quindi l'aria può entrare; durante l'espirazione il volume del polmoni diminuisce il che significa che la pressione aumenta e la pressione intrapleurica diventa anche meno negativa, fino ad aumentare, e questo permette la fuoriuscita dell'aria

Abbiamo essenzialmente variazioni del volume polmonare e della pressione intrapleurica, il che fa cambiare la pressione alveolare, la pressione transpolmonare ed ovviamente il flusso dell'aria.

Possiamo misurare il flusso dell'aria verso l'interno e verso l'esterno attraverso uno strumento che si chiama **spirometro**: il soggetto respira attraverso un tubo all'interno di una campana e lo spostamento della campana in alto e in basso viene registrato attraverso un trasduttore (quindi un apparecchio che serve proprio a trasformare le diverse forme di energia), tramite lo spirometro vengono registrati i volumi polmonari cioè i volumi d'aria respirati ed ispirati.

Durante una respirazione tranquilla, misuriamo il cosiddetto **VOLUME CORRENTE CHE È DI CIRCA 500 ML** ad ogni atto respiratorio: 500 ml entrano nei polmoni e 500 ml ne escono.

Quando abbiamo bisogno di un'inspirazione forzata perché viene richiesto più ossigeno e quindi dobbiamo aumentare il flusso di aria intervengono i muscoli ausiliari del collo ed abbiamo **il volume di riserva inspiratorio** che è di circa 3 litri.

L'insieme del volume di riserva inspiratorio e del volume corrente costituisce la **capacità inspiratoria che è di 3500 millilitri o 3 litri e mezzo**. Questo significa che è la massima quantità di aria che noi possiamo in mettere in singolo atto inspiratorio.

Quando dobbiamo fare invece un'espirazione forzata ed interverranno gli intercostali interni ed i muscoli addominali questo **volume di riserva espiratorio è di circa 1300 ml**, che vengono poi sommati al volume corrente e sarà quindi la massima quantità di aria che noi possiamo espellere.

Massimo volume di riserva espiratorio, volume corrente e volume di riserva inspiratorio costituiscono quella che noi chiamiamo **la capacità vitale** che è **poco meno di 5 litri, cioè 4800 ml**.

Questa capacità è la massima quantità di aria che ad ogni atto respiratorio possiamo inspirare ed espirare, tenendo conto che all'interno dei polmoni deve sempre rimanere un volume residuo che è di circa 1200 millilitri perché questo **volume residuo**, insieme alle forze, (pressione negativa della gabbia e fattore surfattante) contribuisce a mantenere espanso il nostro polmone.

L'insieme della capacità vitale e del volume residuo costituisce la **capacità totale dei nostri polmoni** dove possono viaggiare avanti e indietro, in espirazione ed in inspirazione e residuo **6 litri**.

Questa capacità e questo volume possono cambiare a seconda delle esigenze ed in ragione anche della frequenza respiratoria: a riposo noi facciamo circa tra i 12 e i 16 atti respiratori al minuto e (facendo 12 x 500) otteniamo una ventilazione alveolare di 4200, ed una ventilazione totale al minuto, di 6 litri.

Possiamo aumentare questi volumi aumentando la frequenza respiratoria, oppure aumentando quello che noi riusciamo a scambiare tramite il volume di riserva inspiratorio.

La VENTILAZIONE ALVEOLARE serve proprio alle variazioni della pressione parziale di ossigeno e di anidride carbonica: all'aumentare della ventilazione aumenta la pressione parziale di ossigeno e diminuisce la pressione parziale di anidride carbonica.

C'è un punto in cui per esempio l'ossigeno ha la massima pressione parziale, che è di circa 104 mm di mercurio, per una ventilazione di 4 ml e se noi continuiamo a ventilare maggiormente la pressione aumenta ma non in maniera così eccessiva.

Ai 4000 ml/min anche l'anidride carbonica ha una pressione parziale di 40 mm di mercurio.

104 e 40 sono le pressioni che permettono lo scambio gassoso: all'aumentare della ventilazione aumenta la pressione parziale di ossigeno e diminuisce la pressione parziale di anidride carbonica (questo meccanismo applica una delle regolazioni operate dal polmone che è quello del mantenimento del ph fisiologico).

In una respirazione tranquilla noi scambiamo 500 ml, ma in realtà all'aria alveolare, quindi scambiabile, arrivano solo 350 ml, perché 150 ml occupano lo **spazio morto anatomico**, che è la quantità di aria che rimane tra cavità nasali, trachea e bronchi fino a arrivare ai bronchioli terminali, cioè fino a dove non ci sono gli scambi, perché questi avvengono soltanto a livello degli alveoli.

Quindi questi **150 ml non scambiano**, ma scambieranno solo i 350 alla fine dell'ispirazione, che si andranno poi a mescolare con l'aria che stiamo, nel frattempo, espirando.

Glossario

Queste definizioni sono molto importanti perché ci rendono ragione anche di quello che dobbiamo fare o di ciò che accade quando facciamo alcune **attività sportive in ambienti speciali** (alta montagna o subacqueo):

- **Iperpnea:** aumento della ventilazione per richieste aumentate di tipo metabolico: le nostre cellule stanno lavorando di più, quindi consumano di più, e di conseguenza noi iniziamo a ventilare maggiormente;
- **Dispnea:** respirazione difficoltosa: un soggetto poco allenato può andare in dispena semplicemente per una corsa o se va in alta montagna senza un'adeguata preparazione;
- **Apnea:** cessazione temporanea della respirazione, per pochissimi secondi;
- **Iperventilazione:** ventilazione che supera le richieste metaboliche. Mentre l'iperventilazione è una cosa che noi possiamo anche comandare volontariamente: il sub che va in profondità senza bombole utilizza l'iperventilazione per incamerare quanto più ossigeno possibile, che in quel momento non gli serve, non ci sono richieste metaboliche perché l'ossigeno ancora c'è ed il sub cerca di incamerarne di più di quanto gliene serve in quel momento perché gli servirà più tardi; mentre l'iperpnea interviene dopo che l'ossigeno è già stato consumato;
- **Ipoventilazione:** ventilazione insufficiente ad assicurare le richieste che vengono dai processi metabolici;
- **Ipossia:** carenza di ossigeno nel nostro corpo in generale;
- **Ipossiemia:** carenza di ossigeno nel sangue;
- **Ipercapnia:** eccesso di anidride carbonica nel sangue quindi per esempio aumentato il metabolismo;
- **Ipocapnia:** carenza di anidride carbonica nel sangue: altrettanto grave come l'ipercapnia perché vuol dire che il ph ematico sta diventando troppo basico e quindi non è adeguato a tutti i nostri processi metabolici.

SCAMBI GASSOSI

Lo stretto accoppiamento tra l'albero capillare, sia arterioso che venoso, e gli alveoli polmonari, lì dove arriva l'aria, crea **un'estesissima rete capillare**: l'estensione della rete capillare polmonare è in superficie esattamente uguale all'estensione dei capillari del circolo sistemico.

Come tutta la rete capillare del nostro corpo, il capillare si forma da arteriole, che sono regolate nel loro diametro, e queste arteriole, che formano la rete capillare, confluiscono nelle venule prima e poi nelle vene. Le arteriole del sistema respiratorio **sono regolate dalla pressione stessa dei gas diffusibili**: un aumento della pressione parziale dell'anidride carbonica o una diminuzione della pressione parziale dell'ossigeno provoca una dilatazione dei bronchioli, in modo da fare arrivare più aria alle arteriole e ai capillari di scambio.

Invece, un abbassamento della pressione parziale dell'anidride carbonica o un innalzamento della pressione parziale dell'ossigeno provocano costrizione di bronchioli.

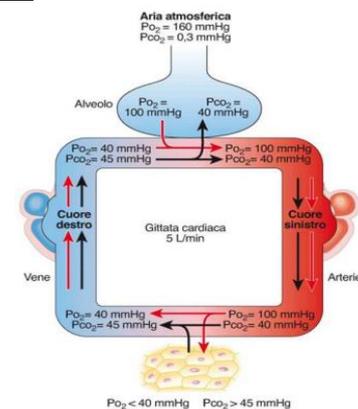
Gli scambi gassosi, sempre per differenze di pressione, avvengono **a livello dei polmoni e dei tessuti**: il sangue ricco di anidride carbonica, con una pressione parziale di anidride carbonica di 45 mm di mercurio, ed una pressione parziale di ossigeno di 40 mm di mercurio, arriva all'atrio destro e da questo al ventricolo di destra, per immettersi nell'arteria polmonare, con le pressioni che abbiamo detto.

I capillari arteriosi arrivano a contatto con l'alveolo, dove c'è una pressione parziale di ossigeno di 100 mm di mercurio, per cui l'ossigeno all'interno del capillare è a 40mm e c'è una differenza di pressione parziale di circa 60 mm di mercurio, quindi l'ossigeno può andare dall'alveolo al capillare.

L'anidride carbonica arriva al capillare alveolare con una pressione di 45 mm di mercurio, mentre nell'alveolo abbiamo una pressione di 40 mm di mercurio e questi 5 mm di mercurio sono sufficienti affinché l'anidride carbonica passi dal capillare all'alveolo e quindi il sangue refluo dai polmoni (attraverso le 4 vene polmonari arriverà all'atrio di sinistra ed attraverso il ventricolo di sinistra giungerà all'aorta) avrà una **pressione parziale di 100 mm di mercurio per l'ossigeno e di 40 per l'anidride carbonica.**

A livello tissutale, la pressione parziale dell'ossigeno è di circa 40 mm di mercurio e quindi avremmo facilità a far passare l'ossigeno, questa volta dal capillare arterioso ai tessuti; mentre l'anidride carbonica, avendo nei tessuti una pressione parziale di 45 mm di mercurio e nel sangue di 40, facilmente passerà nel capillare venoso, per ricominciare il ciclo.

Basta una piccolissima differenza di pressione parziale per anidride carbonica, solo di 5 mm di mercurio, perché possa diffondere dall'alveolo al capillare o dal capillare al tessuto, mentre per l'ossigeno questa differenza di pressione deve essere di circa 60 mm di mercurio, e questo **perché l'anidride carbonica è 20 volte più diffusibile nella membrana respiratoria rispetto all'ossigeno.**



La **MEMBRANA RESPIRATORIA** è composta da una parte alveolare e da una parte del sistema vascolare: ha una parete alveolare (l'epitelio alveolare), i capillari polmonari (endotelio capillare), le membrane basali di alveolo e capillare, lo spazio interstiziale, il fattore surfattante (complesso fosfolipoproteico) ed il globulo rosso.

L'ossigeno quindi passerà dall'alveolo verso il capillare, per entrare all'interno del globulo rosso, quindi ancora una membrana da attraversare, mentre l'anidride carbonica uscirà dal globulo rosso per tornare all'alveolo. Questa membrana è piuttosto spessa, può andare da 0,2 a 2 micron (il valore medio è di 1 micron) ed in un polmone sano ed efficiente ci sono circa **300 milioni di alveoli.**

Quindi l'ossigeno diffonde dall'alveolo nel capillare e già a 1/3 della lunghezza del capillare praticamente tutto lo scambio di ossigeno è avvenuto e **l'ossigeno è passato completamente dall'alveolo al capillare**, per raggiungere la sua pressione di 104 mm di mercurio (che poi in realtà nel sangue sistemico sarà di 100 mm di mercurio perché naturalmente a livello polmonare si mescola, all'interno di questi capillari, il sangue refluo dall'irrorazione polmonare stessa, che ha consumato un po' di ossigeno per il metabolismo delle sue cellule e quindi questa pressione parziale da 104 arriverà a 100).

Ma la cosa fondamentale è che già ad 1/3 questo scambio è completato e quindi c'è **una riserva di ancora 2/3 di contatto tra alveolo e capillare** per poter operare gli scambi qualora ci fossero delle problematiche.

Basta un semplice stato bronchitico, per esempio, per aumentare lo spessore dell'interstizio (se si forma un po' di edema) e quindi lo spessore della membrana aumenta e l'ossigeno potrebbe avere più difficoltà per passare dall'alveolo al capillare, quindi ha bisogno di più tempo e di più spazio per completare il passaggio ed arrivare a questa pressione di 100 mm di mercurio.

Ci sono 300 milioni di accoppiamenti alveolo-capillari, ma **non tutto il polmone è perfuso nello stesso modo**: gli scambi avvengono ovviamente nello stesso modo, ma ci sono delle parti di polmone in cui non avvengono gli scambi o avvengono meno, e questo succede per esempio nella parte alta del polmone, a livello degli apici polmonari, perché è una parte del polmone poco perfusa, perché questi capillari hanno un diametro più piccolo rispetto a quelli della base polmonare, dove i capillari hanno un diametro più ampio quindi può passare più sangue e quindi naturalmente ci sarà più possibilità di scambio di ossigeno e di anidride carbonica. Questo succede perché alla base del polmone rispetto all'apice, la pressione del sangue nei capillari è maggiore e questo è un effetto dovuto alla **pressione idrostatica per effetto della gravità** (come nell'apparato cardiovascolare quando misuriamo la pressione del sangue dobbiamo tenere conto che a livello del cuore, la pressione è esattamente quella con cui la pompa, cioè il cuore, eietta; ma più ci allontaniamo dal cuore, come altezza, più dobbiamo sommare la colonna di liquido, cioè la pressione idrostatica) e perciò i capillari dell'apice sono poco perfusi ed avranno un diametro piccolo, nella zona media saranno mediamente perfusi e molto più perfusi saranno a livello della base polmonare. Questo in condizioni fisiologiche. Pur parlando di arterie, quelle che arrivano sono arterie che stanno portando ai polmoni sangue poco ricco di ossigeno, mentre escono invece le vene con sangue ricco di ossigeno, pur essendo vene.

TRASPORTO DI OSSIGENO: l'ossigeno, una volta entrato nel capillare alveolare, viene trasportato **per il 98% legato all'emoglobina** (proteina nei globuli rossi) e per il **2% viene trasportato come gas disciolto nel sangue**. Ogni molecola di emoglobina può trasportare fino a quattro molecole di ossigeno, cioè il suo gruppo EME è capace di legare 4 molecole di ossigeno, e questa combinazione di ossigeno con emoglobina dipende dalla pressione parziale dell'ossigeno stesso nel sangue: se la pressione parziale è alta noi avremo una **saturazione totale**, cioè ogni emoglobina legherà 4 molecole di ossigeno; come diminuisce la pressione parziale di ossigeno, diminuisce anche la saturazione dell'emoglobina, quindi l'ossigeno viene ceduto e ciò succede a livello tissutale quando la pressione parziale scende (perché l'ossigeno viene consumato) e noi dobbiamo trasferire l'ossigeno dal sangue al tessuto.

La saturazione dell'emoglobina, cioè il legame dell'ossigeno all'emoglobina, viene influenzato anche dalle condizioni del ph ematico (7,4 quello fisiologico), dalla temperatura del sangue e da alcune sostanze.

Curva di saturazione dell'emoglobina: tra le pressioni parziali di 100 mm di mercurio e di **40 (a livello del tessuto)**, a livello 100 abbiamo una saturazione dell'ossigeno pressoché totale (**100%**) ed a livello dei 40 mm di mercurio, avremo una saturazione del 75% di ossigeno per l'emoglobina. Qui dobbiamo cedere ossigeno. Se la pressione parziale dell'ossigeno continua a scendere **al di sotto dei 40**, arriveremo ad un punto dove noi avremo il **50%** e ciò vuol dire che ogni molecola di emoglobina invece di legare 4 ne lega 2 e siamo a livello di un grosso rischio, anche di morte, perché il legame dell'ossigeno con l'emoglobina è un legame particolare e di grande affinità: più ossigeno è legato e più facilmente se ne lega: se non ce n'è è più difficile legare le molecole di ossigeno all'emoglobina.

La **mioglobina** è una proteina sempre accettore di ossigeno (che lega sempre ossigeno) ma a differenza dell'emoglobina risente un po' meno delle variazioni della pressione parziale: a pressioni parziali di 20mm di mercurio ha ancora un legame di 85-90%. La mioglobina è una molecola presente nel muscolo, che è una sorta di magazzino di ossigeno per il muscolo stesso.

Nel sangue arterioso abbiamo una concentrazione di **emoglobina che è di 15gr per 100 millilitri**: 1 gr di emoglobina lega 1,36 ml di ossigeno e ciò vuole dire che **il sangue trasporta 20 millilitri di ossigeno ogni 100 millilitri di sangue**: se questa percentuale scende, come può scendere per esempio nei casi di anemia, i nostri tessuti possono andare in sofferenza (ipossiemia che può diventare poi una ipossia).

Invece, **nel sangue venoso**, dove abbiamo un 75% di saturazione di emoglobina si trasportano **15,3 ml per 100 ml di sangue**: sembra una differenza minima, ma a quelle percentuali l'ossigeno viene ceduto al tessuto.

Il legame dell'ossigeno all'emoglobina può essere influenzato da VARI FATTORI: se un tessuto **lavora molto** di più, questo ulteriore lavoro comporta il fatto che si forma **più anidride carbonica** e quindi il pH ematico da 7,4 scende a 7,2; se la pressione parziale dell'**anidride carbonica aumenta**, invece di essere 40 com'è fisiologicamente, è per esempio 70 mm di mercurio, vuole dire che le nostre cellule hanno bisogno di ossigeno, cioè l'ossigeno viene ceduto più facilmente ai tessuti, per riossigenarli e quindi la curva si sposta a destra; viceversa meno facilmente viene ceduto ossigeno ai tessuti se la pressione parziale dell'**anidride carbonica diminuisce**, se è poca, o se il PH ematico diventa più basico.

La percentuale di ossigeno legato all'emoglobina può variare anche per altre condizioni, per esempio la **temperatura corporea**: se la temperatura corporea interna da 37 °C arriva a 43 °C (che è ai limiti di compatibilità con la vita) più ossigeno viene ceduto ai tessuti, perché quando si alzano le temperature le nostre cellule aumentano il loro metabolismo, quindi si forma più anidride carbonica, scende il pH, che diventa più acido e quindi dobbiamo rifornire di ossigeno le nostre cellule.

Insieme all'ossigeno, anche se con percorso inverso, trasportiamo anidride carbonica: lo scambio dell'anidride carbonica a livello alveolare (come per l'ossigeno) viene completato ad **un 1/3 del capillare**, livello in cui abbiamo **eliminato tutto l'eccesso di anidride carbonica**, che viene però come prodotto del metabolismo delle nostre cellule e quindi l'anidride carbonica diffonde dal tessuto al capillare ematico e quindi viene trasportata dal sangue fino ai polmoni.

L'anidride carbonica viene trasportata per il **7-10% disciolta nel plasma come gas**; viene trasportata come **ione bicarbonato per il 60-70%**; **legata all'emoglobina per il 20-30%**.

Quindi l'anidride carbonica entra nel globulo rosso, reagisce con l'acqua del globulo rosso, forma l'acido carbonico debole da cui si forma il bicarbonato e lo ione idrogeno, il quale si lega di nuovo all'emoglobina, facendo liberare ossigeno, che cediamo ai tessuti in vario modo e prendiamo l'anidride carbonica che facciamo reagire con l'acqua e con l'emoglobina all'interno del globulo rosso. L'anidride carbonica può reagire con l'acqua anche nel capillare e così si forma il gas, attraverso cui viene trasportata.

Un'alta concentrazione di ioni idrogeno, che vuol dire pH acido, riduce l'affinità del gruppo EME per l'ossigeno e quindi quest'ultimo può essere rilasciato e dato al tessuto e si forma invece l'emoglobina ridotta (**effetto Bohr**). A livello dei capillari sistemici, il distacco dell'ossigeno dall'emoglobina favorisce il legame dell'anidride carbonica con l'emoglobina e quindi possiamo trasportare CO₂ legata all'emoglobina (**effetto Haldane**).

Esistono diversi sistemi di **CONTROLLO RESPIRATORIO** affinché l'ossigeno entri nelle giuste quantità nei sistemi e ne esca l'anidride carbonica. Ossigeno ed anidride carbonica si muovono con gli atti respiratori quindi avremo dei **centri respiratori bulbari di controllo**: un gruppo dorsale ed un gruppo ventrale. Questi centri di controllo agiscono sui muscoli inspiratori ed espiratori con un meccanismo di **controllo reciproco** in modo che quando inspiriamo i muscoli espiratori vengano inibiti e quando espiriamo vengano inibiti gli inspiratori. D'altra parte i centri bulbari sono sotto il controllo di un **centro superiore pontino** e tutti questi centri a controllo omeostatico-riflesso sono sotto il controllo dei **centri respiratori superiori**.

Regolazione della ventilazione : questi centri pontino-bulbari funzionano grazie alle **afferenze sensoriali che ricevono dai chemocettori aortici e carotidei** e che ricevono dai recettori di stiramento polmonare, e ciò comporta il fatto che abbiamo dei centri respiratori, cioè delle aree chemosensibili che rispondono alle **variazioni della pressione parziale di ossigeno e di idrogenioni**; dei chemocettori dell'arco aortico e della biforcazione delle carotidi che rispondono più che altro alle **variazioni della pressione parziale di ossigeno**; abbiamo dei **recettori sensibili allo stiramento** che sono presenti a livello dei polmoni e delle pleure; anche dei **recettori a livello muscolare ed articolare** che ci informano del lavoro che stiamo facendo (più lavoriamo più formiamo cataboliti e quindi anidride carbonica); centri che arrivano anche alla corteccia cerebrale.

Complessivamente lo stimolo più forte per la regolazione del respiro è la pressione parziale di CO₂ e non tanto quella dell'ossigeno.

La corteccia motoria cerebrale permette inoltre di osservare un controllo volontario sul respiro: cambiare la frequenza e la profondità del respiro anche volontariamente, bypassando il controllo involontario stesso.

MODULO VI – APPARATO ESCRETORE

FISIOLOGIA DEL RENE

Funzioni del rene:

- Mantenere la composizione ed il volume dei liquidi corporei: contribuisce all'omeostasi;
- Funzione emuntoria: elimina tutte quelle sostanze che non ci servono come l'urea, l'acido urico, urati, creatinina e quantità in eccesso di ioni;
- Produce degli ormoni con il sistema renina-angiotensina produce eritropoietina, prostaglandine e chinine;
- È bersaglio di diversi: come l'aldosterone, l'ormone antidiuretico, le atriopeptine, il paratormone e anche altri che hanno effetti minori sul rene stesso.

Il mantenimento dell'omeostasi e la funzione emuntoria vengono esplicate dal rene attraverso 4 fasi:

1. **Filtrazione del sangue**: il filtrato glomerulare è un liquido simile al sangue, ma è privo di cellule e di molecole ad alto peso molecolare. La molecola limite di passaggio è **l'albumina**, che poi verrà completamente riassorbita. Il filtrato glomerulare al giorno è di circa 180 lt: di questo filtrato riassorbiamo ben il 99% e quello che eliminiamo (l'1% circa) è l'ammontare delle nostre urine, circa 1 lt e ½ al giorno;
2. **Riassorbimento**: delle sostanze che servono al nostro corpo;
3. **Secrezione**: di ciò che non era stato filtrato e quindi che dobbiamo eliminare;
4. **Escrezione**: consiste proprio nella formazione delle urine, che servono per eliminare i prodotti di scarto che sono stati prodotti durante le fasi precedenti.

Le funzionalità del rene sono garantite da una **struttura complessa**: è formato da una corticale, da una midollare, riceve apporto di sangue tramite l'arteria renale, dalla parte non vascolarizzata del rene, quindi dal parenchima renale si formano gli ureteri. Il rene ha una forma di fagiolo e all'interno, a livello della pelvi renale entra l'arteria renale ed esce la vena renale e l'uretere (o meglio i due ureteri dx e sx) che sboccherà in vescica portando l'urina che abbiamo formato grazie ai quattro processi detti prima.

Per formare l'urina il rene è strutturato in unità funzionali che vengono definiti **NEFRONI**.

Il nefrone è formato essenzialmente **dal glomerulo renale**, che non è altro che una serie di capillari che si sono formati dalla arteriola renale afferente, ricoperti dalla capsula di Bowman, dalla quale si forma il tubulo **contorto prossimale (TCP)**, dal quale diparte **l'ansa di Henle**, un'ansa a forma di U che risale nel tubulo **contorto distale (TCD)**, dal quale si formerà il tubulo collettore. Più tubuli collettori confluiscono insieme e formano i calici minori, poi calici maggiori e quindi l'uretere.

Tutti gli spazi dalla capsula di Bowman fino al tubulo collettore sono circondati dalla **parte vascolare**: l'arteriola afferente capillarizza all'interno della capsula di Bowman, formando un gomito molto fitto di capillari e dal glomerulo si forma l'arteriola efferente. Abbiamo una **struttura capillare tra due arteriole**, afferente ed efferente: arriva al glomerulo ed esce dal glomerulo, e ciò implica che è siamo in presenza di un **letto capillare ad alta pressione** che è quello che permette la filtrazione.

Dalla arteriola efferente una serie di capillari che vengono definiti **peritubulari**, una rete capillare normale che confluisce in capillari venosi (venule) quindi un **letto capillare a bassa pressione** che decorre attorno all'ansa di Henle ed è capace di riassorbire tutto quello che dai tubuli renali passa nell'interstizio e quindi può ritornare al sangue: tutto il filtrato che dobbiamo in qualche modo recuperare.

1. **FILTRAZIONE**: avviene a livello del glomerulo e della capsula di Bowman. Il sangue arriva con la arteriola afferente, che forma i suoi capillari, dai quali **fuoriescono liquido e sostanze verso la capsula di Bowman** e quindi questo **filtrato va nel tubulo contorto prossimale**. Questa membrana, che è fatta dall'endotelio e dalla membrana basale del capillare e dalle cellule del tubulo della capsula di Bowman (podociti), ha una struttura molto particolare: è circa **100-150 volte più permeabile** di quella degli altri capillari e può filtrare, dal sangue verso la capsula, **tutte le sostanze a basso peso molecolare** e non passano le cellule e le proteine che superano il peso molecolare dell'albumina. Ci sono le cosiddette **forze di filtrazione di Starling** che a livello della arteriola afferente dei capillari filtrano il liquido nella capsula, mentre nel condotto prossimale rimarrà tutto quello che è stato filtrato e da questa rete capillare e si forma l'arteriola efferente che trasporta ciò che è rimasto nel sangue verso i capillari a bassa pressione. La pressione netta

di filtrazione è dipende dalla pressione idrostatica all'interno del glomerulo, meno la pressione idrostatica a livello della capsula, meno le forze che si oppongono (la pressione oncotica o colloid-osmotica all'interno del capillare) meno la pressione oncotica che invece favorisce la filtrazione che esiste a livello della capsula. Considerate queste forze a favore o che si oppongono alla filtrazione, si forma una pressione di filtrazione netta che è di circa 13 mm di mercurio al capo afferente è di circa 4 al livello del capo efferente, quindi una **pressione media di filtrazione che è di circa 10 mm di mercurio**;

2. **RIASSORBIMENTO**: il liquido viene immesso **nel tubulo prossimale**, le cui cellule sono deputate **essenzialmente al riassorbimento di alcune sostanze**. Il tubulo è formato da un epitelio caratterizzato da una membrana che si impiega molte volte, l'orletto a spazzola, proprio per aumentare la superficie di riassorbimento delle cellule.

*Esempio di un trasporto possibile di assorbimento nel tubulo prossimale: nel tubulo prossimale sono andate diverse sostanze, per esempio il cloro, il bicarbonato, la stessa acqua, e queste **sostanze vengono recuperate e riassorbite dalle cellule dell'epitelio prossimale**, prima all'interno della cellula, poi da qui vanno nel liquido interstiziale, e da questo passano nel capillare a bassa pressione, che riassorbirà tutte le sostanze (sodio o altri ioni) che sono per noi essenziali.

Questi compartimenti, il lume del tubulo, la cellula, il liquido interstiziale, il capillare e quindi il sangue devono stare sempre in equilibrio osmotico tra di loro.

*Esempio di un trasporto ionico a livello del tubulo distale: stiamo riassorbendo sodio, però con uno **scambio sodio/potassio** quindi qui il trasporto non sarà più passivo ma ci sarà bisogno della pompa ATPasica e tutto quello che si muove utilizzerà i sistemi di trasporto normale delle nostre cellule (diffusione, trasporto attivo, trasporto facilitato e così via)

Uno dei trasporti più importanti è il **RIASSORBIMENTO DEL SODIO**: il sodio ceduto a livello della capsula di Bowman viene riassorbito già nel tubulo contorto prossimale; nell'ansa di Henle e nel tubulo collettore il suo trasporto può essere facilitato mediante **l'intervento di ormoni**, come l'aldosterone, perché è essenziale il riassorbimento del sodio per il mantenimento della volemia e della pressione arteriosa.

Quindi il riassorbimento del sodio avviene nell'intero nefrone (nel dotto collettore, nel tubulo distale) e può avvenire anche contro gradiente.

Importante è anche il **RIASSORBIMENTO DELL'ACQUA**: il riassorbimento completo dell'acqua avviene già per l'86% alla fine dell'ansa di Henle e poi avremo ancora un riassorbimento nel tubulo distale e nel tubulo collettore, grazie all'azione dell'ormone antidiuretico, secreto dalla neuroipofisi. Questo ormone **calibra l'osmolarità delle urine** ed il suo effetto sul nefrone è regolato proprio in base ai livelli della pressione arteriosa: un maggiore assorbimento di acqua, grazie all'ormone antidiuretico farà aumentare la volemia e quindi la pressione arteriosa.

Importante è anche il **TRASPORTO DEL GLUCOSIO**: in un soggetto in buona salute (non diabetico) non ritroveremo mai glucosio nelle urine. La concentrazione ematica del glucosio, regolata dall'insulina essenzialmente e dal glucagone non supera **a digiuno i 100-110 mg per 100 ml** ed a questa concentrazione, il glucosio filtrato è completamente riassorbito, quindi non lo troviamo nelle urine.

Se la concentrazione plasmatica del glucosio supera i 200 mg e va verso i 300 mg, quindi un **diabete conclamato, non saremo più in grado di riassorbirlo** e lo ritroveremo nelle urine.

Il trasporto del glucosio è un trasporto che è massimo a soglia renale: siamo capaci di riassorbirlo completamente fino a che si mantiene nei valori normali, dopodiché cominciamo a non riassorbirlo completamente e dopo i 300 mg lo ritroviamo in grandi quantità nelle urine.

Complessivamente, il corpo assorbe ioni, il glucosio, gli aminoacidi, le vitamine, tutte sostanze utili.

3. **SECREZIONE ED ESCREZIONE**: ci sono alcuni ioni che se sono in eccesso nel plasma vengono eliminati dal plasma nei tubuli renali e possono essere controllati (es. il calcio è sotto il controllo degli ormoni, come il paratormone). Ci sono delle sostanze che vengono secrete perché tossiche (es. l'ammoniaca), anche alcuni farmaci vengono eliminati attraverso la secrezione dei tubuli renali ed addirittura attraverso neurotrasmettitori. Altre sostanze vengono eliminate essenzialmente per trasporto passivo: sostanze del catabolismo, come l'urea, l'acqua, la bilirubina, l'urobilinogeno, l'alcol.

In sintesi, **alla fine del tubulo prossimale abbiamo già riassorbito il 70% del filtrato glomerulare**, il restante 25-28% lo assorbiamo con vari tipi di trasporto lungo l'ansa di Henle, il TCD ed il tubulo collettore.

I vari compartimenti (tubuli, interstizio e sangue) per mantenere l'omeostasi devono avere la **stessa osmolarità**: lungo il tragitto dalla capsula di Bowman, all'ansa di Henle, e di nuovo al tubulo collettore, si crea dall'alto verso il basso un **gradiente osmotico** che assicura il riassorbimento del sodio controcorrente che mantiene l'escrezione dell'urea e permette il riassorbimento di tutte le sostanze per noi necessarie.

La **concentrazione delle urine** viene stabilita dalla **presenza o meno dell'ormone antidiuretico** che agisce a livello del tubulo collettore: in presenza di ormone antidiuretico l'acqua viene riassorbita e noi avremmo urine più concentrate; se manca l'ormone antidiuretico l'acqua non viene riassorbita e noi avremmo delle urine osmoticamente meno attive, quindi più liquide.

L'attività di **FRAZIONE DI FILTRAZIONE** del rene (cosa viene filtrato e cosa riassorbito) dipende dalla **vasocostrizione e vasodilatazione della arteriola afferente e dell'arteriola efferente**, che avendo una tonaca muscolare ed uno sfintere precapillare particolarmente efficiente **cambiano il lume del loro vaso**: diminuendo o aumentando la velocità di filtrazione glomerulare si produce più o meno filtrato, rimanendo sempre il fatto che normalmente produciamo circa 180 lt di filtrato al giorno e ne riassorbiamo ben il 99%. Questa autoregolazione del flusso ematico delle varie arteriole regola la velocità di filtrazione glomerulare ed il flusso ematico renale in base alla pressione sanguigna: per pressioni arteriose fisiologiche o nei limiti della tollerabilità della fisiologia (da 80 mm di mercurio circa 150 mm di mercurio) il flusso ematico renale e la velocità di filtrazione non variano in maniera significativa; mentre per pressioni molto più basse o molto più alte la velocità di filtrazione ed il flusso ematico renale si possono addirittura azzerare, infatti se non c'è flusso che va al rene non si può formare filtrato; per pressioni più alte aumenta il flusso ematico renale ed aumenta la velocità di filtrazione glomerulare. Questo sarà uno dei meccanismi di **controllo a lungo termine della pressione arteriosa** perché il rene gioca un ruolo importantissimo per la regolazione a lungo termine, cambiando la quantità di diuresi, cioè la quantità d'acqua che eliminiamo e quindi la volemia del sangue.

Il prodotto finale di tutto questo lavoro del rene è quello di eliminare le sostanze tossiche, che non ci servono, attraverso la **MINZIONE**, che ha un controllo volontario ed un meccanismo riflesso.

I **centri di controllo sono corticali** ed agiscono sui centri pontini troncoencefalici, e questi possono inibire o stimolare volontariamente la minzione, agendo sullo sfintere esterno (che è uno sfintere di tipo striato). Quando la vescica è vuota, il **sistema involontario** (controllato appunto dal SNA orto e parasimpatico) inibisce il sistema ortosimpatico ed il muscolo detrusore e contrae lo sfintere, interno in modo tale che l'urina cominci a formarsi all'interno della vescica.

Il **RIFLESSO DELLA MINZIONE** è invece controllato dal **sistema parasimpatico** che innerva la vescica stessa e lo sfintere esterno: quando la vescica si riempie, le fibre afferenti sensoriali inibiscono la scarica tonica ortosimpatica che chiude lo sfintere, quindi lo inibisce, ed aumenta invece l'attività del sistema parasimpatico che agisce sullo sfintere esterno e su quello interno ed attiva il muscolo detrusore per lo svuotamento della vescica. Questo succede quando la vescica si riempie e stira le pareti stesse.

Puntualizzazioni:

- La concentrazione del glucosio deve essere 0 nelle urine;
- Il ph e l'osmolarità delle urine hanno dei valori variabili: l'osmolarità in dipendenza dell'azione del sistema antidiuretico; ed il ph in dipendenza dell'azione delle sostanze che si formano nel plasma in seguito al nostro metabolismo: per cui attraverso i reni possiamo eliminare più o meno ioni idrogeno, più o meno ioni bicarbonato, e determinare quindi il ph nelle urine ma anche il ph ematico.

REGOLAZIONI

L'apparato escretore, ed il rene in particolare, partecipa ad una serie di regolazioni omeostatiche del nostro corpo, **sia producendo degli ormoni sia regolando la filtrazione, la secrezione e l'escrezione di alcuni ioni.**

Gli ormoni più importanti che agiscono sul nefrone sono:

- l'**aldosterone**: serve al riassorbimento del sodio (ed insieme ad esso l'acqua). È un ormone liberato dalla corteccia surrenale, per effetto dell'angiotensina che agisce sulle cellule dei tubuli distali;
- l'**angiotensina**: è un ormone che stimola la liberazione di aldosterone e contrae la muscolatura liscia delle arteriole. È un ormone che serve a far riportare a valori normali la pressione arteriosa;
- il **natriuretico**: favorisce l'eliminazione del sodio dai tubuli renali; con il sodio viene eliminata l'acqua e quindi fa diminuire il volume ematico e di conseguenza la pressione arteriosa. Viene prodotto dalle cellule dell'atrio del cuore in seguito ad un aumento del volume ematico e rilascia anche la muscolatura liscia;
- l'**ormone antidiuretico**: per riassorbire l'acqua;
- il **paratormone**: secreto dalle cellule paratiroidee, serve ad aumentare il riassorbimento di calcio, favorendo l'eliminazione di fosfati perché diminuire il fosfato di calcio fa formare l'idrossiapatite cioè l'osso;
- le **prostaglandine**: inibiscono il riassorbimento di sodio.

Paratormone, calcitonina e vitamina D sono 3 ormoni che regolano la **calcemia**, cioè la concentrazione ematica di calcio, che deve essere tra gli 8 ed i 10 mg per 100 millilitri totale, mentre il calcio ionico cioè quello attivo è solo di 4-6 mg per 100 millilitri.

Il **paratormone** agisce a livello dei tubuli renali, per riassorbire il calcio ed eliminare il fosfato e ciò ha una grossa ripercussione sulle nostre ossa perché per la formazione dell'osso è fondamentale l'azione combinata di calcio e fosfato per formare l'**idrossiapatite**, che è il costituente fondamentale: se c'è calcio e non c'è fosfato, l'idrossiapatite non si forma ed il soggetto può andare incontro ad osteoporosi.

Al **paratormone** si oppone la **calcitonina**: un ormone prodotto dalle cellule della tiroide (non quelle che producono gli ormoni tiroidei) con il ruolo di depositare il calcio nelle ossa.

Questi 3 ormoni agiscono in maniera combinata per **mantenere costante la calcemia totale** e quindi regolare il riassorbimento intestinale, regolare il riassorbimento renale e regolare il deposito nell'osso.

L'**ipocalcemia**, cioè un basso contenuto di calcio nel sangue, può portare a tetania, per aumento della permeabilità al sodio che rende le fibre più eccitabili, che quindi fanno potenziali d'azione spontanei e contrazioni spontanee; o viceversa possiamo avere **ipercalcemia**, con depressione del funzionamento del sistema nervoso con riflessi muscolari anche torpidi e rallentati.

Ci sono delle sostanze che sono prodotte dal rene, ed in particolare tra l'arteriola afferente e quella efferente esiste l'**APPARATO IUXTAGLOMERULARE** (macula densa), le cui cellule sono sensibili alla concentrazione di cloruro di sodio e secernono un enzima, la **renina**, quando la pressione media nell'arteria renale si abbassa e quindi dobbiamo rialzare la pressione arteriosa.

La renina è un enzima che va nel sangue, agisce sull'angiotensinogeno, un peptide prodotto dal fegato, che circola nel sangue, per trasformarlo in angiotensina I, un peptide presente nel plasma che però non è attivo, e sull'angiotensina I agisce l'**enzima ACE** (enzima convertitore dell'angiotensina), secreto dalle cellule endoteliali del capillare, che trasforma l'angiotensina I in angiotensina II, che andrà ad agire sulla corticale del surrene per liberare l'aldosterone che agisce sui tubuli renali **per riassorbire il sodio** (quindi l'acqua) per aumentare la volemia e quindi la pressione arteriosa.

Dall'angiotensina II si forma anche un altro peptide attivo, **l'angiotensina III** che va ad agire sul centro della sete a livello ipotalamico per aumentare il senso di sete, in modo tale che bevendo possiamo, a livello intestinale, riassorbire l'acqua e quindi aumentare la volemia (anche se è un meccanismo molto più lento).

La maggiore regolazione della pressione arteriosa avviene soprattutto a livello renale perché è una **regolazione a lungo termine** ad opera dell'angiotensina II, ma quest'ultima agisce anche direttamente sulle arteriole per produrre vasocostrizione, che implica un aumento delle resistenze dei vasi e quindi un aumento della pressione. L'angiotensina agisce anche sull'ipofisi posteriore per aumentare la secrezione di ADH (ormone antidiuretico) e quindi nuovamente un aumento della volemia e quindi della pressione arteriosa.

Il rene secerne anche un altro ormone (che non c'entra nulla con i riassorbimenti e quindi con la sua azione sui tubuli renali) l'**ERITROPOIETINA** che agisce sul midollo osseo per formare eritrociti (globuli rossi). È un ormone prodotto nella parte corticale del rene per il 90%, mentre il restante 10% viene prodotto dal fegato. **Stimola la produzione degli eritrociti nel midollo osseo** e così aumenta automaticamente la capacità di trasporto di ossigeno verso i tessuti (viene prodotta ovviamente più emoglobina).

L'eritropoietina viene prodotta anche in casi **di anemia o di ipossia arteriosa** ed un modo fisiologico di stimolare la produzione di eritropoietina è quello avere di soggiorno in alta montagna, dove la pressione parziale di ossigeno è più bassa rispetto a quella che è a livello del mare, quindi il sistema di regolazione la percepisce come un'ipossia arteriosa e si produrrà l'eritropoietina per stimolare la produzione dei globuli rossi. Tale effetto non si ha immediatamente: un soggiorno in montagna di 7/10 giorni non è utile a questo fine, ma tali effetti si iniziano a produrre dopo il decimo giorno. La vita media di un globulo rosso è di 120 giorni, il che significa che un soggiorno in alta montagna anche prolungato ha effetti sulla produzione di globuli rossi per non più di 4 mesi e quindi andrebbe ripetuto regolarmente ma sempre più di 10 giorni.

Se non siamo in grado di produrre eritropoietina in maniera sufficiente, possiamo avere **un'anemia di origine renale**: l'eritropoietina può essere somministrata, ma è un **farmaco** e se viene utilizzata non in presenza di anemia costituisce doping, oltre al fatto che può creare seri danni perché una maggiore produzione di globuli rossi quando non necessario produce un sangue troppo ricco di globuli rossi (con un ematocrito molto alto) quindi **un sangue non fluido**, che fa aumentare la viscosità del sangue. Tale viscosità del sangue fa lavorare di più il cuore, perché deve dare spinta ad un liquido che, diventando denso, ha aumentato la sua inerzia. Quindi **è importante essere coscienti di quando si può somministrare l'eritropoietina**, cioè soltanto nei casi di anemia: es. viene utilizzata nei soggetti anziani perché come tutti gli organi e tutte le cellule, anche il midollo osseo nell'anziano degenera non è più molto efficiente e quindi va aiutato.

A livello renale dobbiamo recuperare molte sostanze le più importanti sono gli aminoacidi, il glucosio (che si ottiene eliminando prodotti di scarto come l'ammoniaca dalla glutammina), l'arginina (che piuttosto che prenderla come integratore sarebbe meglio recuperarla ed assumerla con l'alimentazione) come corretto. Dobbiamo eliminare prodotti di scarto per esempio dalla glutammina recuperiamo il glucosio come detto ma eliminiamo l'ammoniaca. Tutte queste regolazioni avvengono a livello renale.

Il rene insieme al polmone regola il ph ematico: il ph ematico fisiologico del sangue arterioso è di 7,4, il ph superiore a 7,4 ci manda in alcalosi, mentre se il ph è inferiore a 7,4 ci manda in acidosi.

Il ph non dipende altro che da una relazione stretta tra la pressione parziale di anidride carbonica e la concentrazione degli ioni bicarbonato: il ph è acido quando aumenta la pressione parziale di CO₂ e diminuisce quella degli ioni bicarbonato; un ph è basico e quindi siamo in alcalosi quando abbiamo più ioni bicarbonato e meno pressione parziale di CO₂.

La regolazione di quest'**equilibrio fondamentale acido-base** non si può derogare dai 7,4 ed avviene tramite:

- Meccanismi di **regolazione** che agiscono a livello dei tubuli renali per quanto riguarda gli ioni idrogeno:
 - Immissione di ioni idrogeno nelle urine per poi eliminarli;
 - Riassorbimento di ioni bicarbonato filtrati;
 - La secrezione di idrogeno aggiunge direttamente ioni bicarbonato ai tamponi extracellulari, per rimpiazzare quelli utilizzati per tamponare alcuni acidi che vengono dal metabolismo delle cellule.
- Meccanismi di **tamponamento** del sangue per quanto riguarda gli ioni idrogeno:
 - Tampone bicarbonato nel sangue: l'acido carbonico reagisce con l'acqua e forma sia gli ioni idrogeno che gli ioni bicarbonato;
 - Tampone fosfato e secrezione degli ioni ammonio nelle urine: provoca l'azione tampone degli acidi forti che provengono dal metabolismo e termina il lavoro combinato tra rene e polmoni perché viene eliminata l'anidride carbonica e quindi gli ioni idrogeno attraverso la respirazione = aumentiamo la ventilazione per eliminare l'anidride carbonica.

Tutto prevede comunque un'interazione funzionale tra rene e polmone.

Il ph deve essere di 7,4, infatti se è inferiore a 7,35 ci porta in **acidosi** che può essere dovuta o **ai sistemi metabolici che hanno funzionato troppo oppure ad un malfunzionamento dell'attività respiratoria** per cui non abbiamo eliminato abbastanza anidride carbonica e quindi avremo una pressione parziale maggiore di 40 mm di mercurio.

Se l'acidosi è metabolica la compensazione sarà respiratoria: aumentiamo la ventilazione per aumentare l'eliminazione di CO₂; se l'acidosi è respiratoria e quindi è il nostro polmone che non funziona bene la compensazione sarà renale ed il rene provvederà ad eliminare idrogenioni e a recuperare bicarbonato.

Viceversa, se il ph è superiore a 7,4 siamo nel caso di **alcalosi** che può essere dovuta a **un eccesso di bicarbonato oppure ad una diminuzione della pressione parziale di anidride carbonica**: nel caso di alcalosi respiratoria abbiamo ventilato troppo quindi abbiamo eliminato troppa CO₂ per cui la compensazione sarà renale che eliminerà meno ioni idrogeno; viceversa se è un'alcalosi metabolica la compensazione sarà respiratoria quindi i due (rene e polmone) si compensano a vicenda.

Durante un esercizio il fisico **i reni, i polmoni ed i sistemi tampone vengono attivati contemporaneamente**: il polmone ad eliminare CO₂, il rene ad eliminare ioni idrogeno, ioni ammonio e urea, con la complicità del metabolismo (essenzialmente del fegato) che provvederà a formare glutammina ed urea per poter essere poi eliminati dal sistema renale.

Esempio.

Durante uno sprint i muscoli generano una grande quantità di prodotti catabolici, il lattato prima di tutto e dopo gli ioni idrogeno: questo fa scendere il pH del muscolo che ovviamente si rifletterà sul ph ematico da 7 a 6,70. Il muscolo ne risente e quindi viene compromessa la sua capacità contrattile perché viene compromessa la sua capacità di produrre ATP, cioè la sua fonte energetica.

I prodotti del catabolismo, ioni idrogeno e lattato si accumulano nel muscolo perché non riescono a passare liberamente molto facilmente all'esterno per essere eliminati o il lattato per essere recuperato mediante il ciclo di Cori dal fegato a riformare glucidi e quindi ATP.

Per recuperare da uno sprint di 400 metri ci vogliono circa 5-10 minuti: questa rimozione di sostanze nocive avviene più velocemente se il soggetto non rimane completamente fermo ma continua a fare **un esercizio blando che faciliterà la circolazione** a livello del tessuto muscolare prima di tutto (in questo caso), ma di tutti i tessuti, in generale, e provvederà a eliminare queste sostanze, il che è utile dal punto di vista metabolico e del rientro del ph nei limiti fisiologici = quindi buon funzionamento delle cellule.

Tutte queste sostanze (il lattato in particolare) sono dei **mediatori della nocicezione**, cioè sono quelle sostanze che ci fanno sentire dolore: tanto più velocemente riusciamo ad eliminarle tanto meno saranno stimulate le fibre sensoriali sensitive e quindi tanto più facilmente elimineremo la sensazione dolorifica.

Tutto ciò è facilitato da una buona circolazione del sangue che viene mantenuta continuando un esercizio fisico blando dopo uno sforzo fisico intenso.

MODULO VII – FISILOGIA DELLO SPORT E DELL'ESERCIZIO

METABOLISMO ENERGETICO

Non è semplice dare una definizione dell'energia, anche se dalla fisica sappiamo che è la capacità di compiere un lavoro.

L'energia non è materia quindi non ha una massa, un peso o una sostanza e quindi è difficile definirla: **è tutto quello che trasforma e muove la materia**. Se ci pensiamo qualsiasi cosa che ci circonda è dovuta ad una trasformazione energetica, che quindi corrisponde ad una condizione dinamica relativa ad un cambiamento e ci consente per quanto riguarda le scienze motorie e sportive di correre, di saltare e di svolgere qualsiasi tipo di attività sia motoria che sportiva.

In base alla **I legge della termodinamica** il corpo umano non produce, non consuma e non esaurisce energia ma la trasforma da una forma all'altra, mentre tutti i sistemi fisiologici subiscono un continuo cambiamento. Le forme di energia sono varie ed a seconda del cambiamento a cui danno luogo distinguiamo:

- **Energia chimica**: può essere dovuta ad un incendio;
- **Energia meccanica**: può essere dovuta alla ruota del mulino durante la caduta dell'acqua da una collina;
- **Energia termica**: può derivare dai pannelli solari;
- **Energia luminosa**: può derivare dal sole;
- **Energia elettrica**: può derivare dalle centrali elettriche;
- **Energia nucleare**: può derivare dalla combustione nucleare che conseguentemente può essere convertita in energia elettrica.

L'energia si suddivide ancora in:

- **Potenziale**: associata proprio alla struttura di una sostanza o alla sua posizione;
- **Cinetica**: relativa al moto. Es: la discesa dell'acqua da una collina che è in cima ad essa ha energia potenziale che si trasforma in energia cinetica durante la caduta e fa ruotare un mulino alla base della collina che trasforma l'energia meccanica del mulino in energia termica o luminosa o elettrica.

Quindi il sistema è sempre composto sia da energia potenziale che da energia cinetica.

In base al I principio della termodinamica l'energia si conserva, non si distrugge nè si crea ma si trasforma da una forma in un'altra e quindi teoricamente tutte le forme di energia sono convertibili l'una nell'altra.

È anche vero però che la **fonte energetica degli esseri viventi** non può arrivare da qualsiasi forma di energia (visto che si può convertire) ma deriva dalla **fusione nucleare** all'interno del sole che rilascia parte di questa energia potenziale che viene immagazzinata nel nucleo dell'atomo di idrogeno. Questa, tramite l'energia radiante, arriva sulla superficie terrestre e la clorofilla assorbe questa energia radiante e la utilizza per **sintetizzare il glucosio a partire da anidride carbonica ed acqua e rilascia ossigeno** nell'aria ambiente; inoltre le piante convertono i carboidrati sia i lipidi che in proteine.

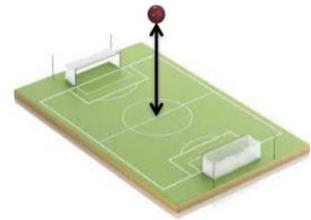
Il sole e le piante forniscono energia al mondo animale attraverso cibo ed ossigeno, attuando un processo endoergonico dato che il mondo animale non è capace come le piante di convertire i carboidrati in lipidi e proteine quindi ha bisogno di mangiare le piante o altri animali.

L'energia potenziale è l'energia posseduta da un corpo in base alla:

- Posizione nello spazio: in un campo di calcio, l'energia potenziale di una palla sospesa (peso specifico regolamentare tra 410 e i 450 gr) è data dalla massa del pallone per l'accelerazione di gravità (9,81 g) per l'altezza del pallone dal suolo. Se fosse un alimento avrebbe l'energia potenziale contenuta nei suoi legami;
- Composizione chimica della sostanza.

L'energia cinetica è l'energia posseduta da un **corpo in movimento**: nel momento in cui l'energia potenziale del pallone è massima esso si trova alla sua massima altezza dal suolo, nel momento in cui inizia a scendere inizia ad avere più energia cinetica, che è dovuta sempre alla massa del pallone, per l'accelerazione di gravità, per la velocità di discesa del pallone.

Le due energie, sia la potenziale che la cinetica, in totale devono dare **sempre la stessa identica somma**: nel momento in cui il pallone è al massimo punto di altezza/distanza dal suolo avrà un'energia potenziale massima e un'energia cinetica minima; invece nel momento in cui il pallone tocca il terreno del campo di calcio avrà un'energia cinetica massima e un'energia potenziale minima. In qualsiasi punto di distanza dal suolo si trova il pallone la somma tra l'energia potenziale e quella cinetica deve essere sempre costante.



Ma **L'ENERGIA POTENZIALE DEGLI ALIMENTI è tenuta all'interno dei suoi legami chimici**: gli alimenti costituiscono una fonte di energia potenziale che non viene utilizzata direttamente per il lavoro biologico, infatti introduciamo gli alimenti in maniera intervallata normalmente 3-4-5 volte al giorno, mentre invece il bisogno di energia per i processi vitali è continuo.

L'energia degli alimenti viene utilizzata soltanto per **ricostituire le scorte energetiche**, che serviranno poi per ri-sintetizzare successivamente l'unica molecola che è in grado di fornire direttamente energia ai processi vitali: l'energia non viene data direttamente dagli alimenti ma è potenziale negli alimenti.

La moneta di scambio che i processi biologici utilizzano è l'adenosintrifosfato, l'**ATP**, che è la **moneta energetica di scambio** utilizzata da qualsiasi cellula dell'organismo (dalle cellule muscolari in particolare per quanto riguarda le scienze motorie).

L'ATP è la fonte energetica che alimenta qualsiasi tipo di lavoro biologico, ed insieme ad esso ci sono **altri nucleosidi** che all'interno contengono energia: oltre all'ATP (adenosintrifosfato), l'ADP (adenosindifosfato) e l'AMP (adenosinmonofosfato) ci sono anche la guanosina, l'uridina e la citidina, che sono meno utilizzate (per la contrazione muscolare è utilizzata sempre l'ATP) sono utili per il lavoro biologico.

L'ATP è presente in piccole quantità in tutte le cellule: 3 mmoli/kg in molti tessuti e invece nei tessuti dei muscoli scheletrici circa 6 mmoli/kg, nonostante il nostro bisogno costante di ATP. Questa piccola quantità di ATP è sufficiente per il solo compimento di pochissime contrazioni massimali e ciò perché siamo in presenza di una "**moneta pesante**": una **persona sedentaria** risintetizza un quantitativo di ATP pari a circa il 75% della massa corporea e quindi se dovesse avere le scorte di ATP necessarie per poterle utilizzare durante tutto il giorno in un uomo di 100 kg avrebbe bisogno di 75 kg di ATP.

In un **esercizio sovramassimale** la quantità di utilizzo di ATP può arrivare a ½ kg al minuto.

Un **maratoneta** che percorre la maratona in 2 ore e 30 minuti può risintetizzare circa 80 kg di ATP durante la corsa, altrimenti dovrebbe avere delle scorte enormi di ATP.

Le cellule risintetizzano l'ATP alla stessa velocità del suo consumo quindi l'ATP difficilmente diminuisce durante l'utilizzo; soltanto durante alcune attività sovranazionali per qualche secondo si può abbassare leggermente il livello di ATP all'interno dei muscoli ma non scenderà comunque mai (anche durante esperimenti scientifici) al di sotto del 50% durante il suo utilizzo.

Come si idrolizza e si risintetizza l'ATP?

L'idrolisi dell'ATP è dovuta alla molecola di acqua: $ATP + H_2O$ grazie all'enzima ATPasi (dall'adenosintrifosfatasi) si trasforma in ADP + fosfato inorganico e rilascia energia (7,3 kcal per ogni mole di ATP idrolizzata). Questo processo ha più energia potenziale nei reagenti che energia potenziale nel prodotto finale dato che viene liberata energia e questo processo si dice **esoergonico**.

L'ATP per essere risintetizzato richiede energia: nonostante abbiamo bisogno dell'ATP come riserva energetica, per risintetizzarla c'è bisogno di energia e quindi dall'ADP si passa, tramite energia, all'ATP.

L'energia potenziale dei reagenti è minore perché c'è bisogno di energia, mentre l'energia potenziale dei prodotti è maggiore perché con l'aggiunta di energia l'ATP viene risintetizzata e quindi caricata energeticamente e quindi recupera tutta l'energia di cui ha bisogno successivamente la cellula. Questo processo per essere attuato richiede energia e viene definito **endoergonico** (processo esoergonico: libera energia; processo endoergonico: richiede energia).

Le vie metaboliche di risintesi dell'ATP sono due:

1. **Meccanismo a metabolismo aerobico:** all'interno di qualsiasi cellula, soprattutto di quella muscolare, si verifica nel mitocondrio. È costituito prevalentemente dal Ciclo di Krebs/Catena respiratoria aerobica ed utilizza gli acidi grassi, il piruvato da glucosio e gli aminoacidi deaminati per costituire l'ATP e per far sì che la via metabolica aerobica risintetizzi ATP;
2. **Meccanismo a metabolismo anaerobico:** senza l'utilizzo di ossigeno. Si distingue in anaerobico alattacido quando non viene prodotto acido lattico, lattacido quando si verifica la produzione di acido lattico. Tale meccanismo utilizza la glicolisi anaerobica (l'alattacido utilizza prevalentemente la fosfocreatina; mentre quello lattacido utilizza sia il glucosio/glicogeno, che il glicerolo ed anche alcuni aminoacidi deaminati) per risintetizzare l'ATP per il successivo lavoro biologico.

L'energia usata per svolgere qualsiasi lavoro biologico, utile alle cellule, spesso non appare come lavoro meccanico (che prevede un movimento) perché quello del cuore, dei muscoli respiratori, della circolazione del sangue e di tutti i movimenti che interessano cellule e organuli intracellulari è un **lavoro meccanico interno e non visibile**: quando stiamo fermi apparentemente siamo immobili, invece tutte le cellule, il cuore ed i muscoli e tutti i sistemi, hanno delle attività che utilizzano dell'energia ed utilizzano l'ATP.

Il **lavoro meccanico esterno** invece produce uno spostamento durante la contrazione muscolare, ma non sempre perché durante la contrazione isometrica (es: quando teniamo in mano due valigie oppure le borse della spesa) non produciamo nessuno spostamento, stiamo fermi però tutto il corpo utilizza energia per mantenere quella posizione.

Sebbene non venga prodotto uno spostamento esterno, viene comunque **prodotto del calore**, infatti tutti i processi metabolici all'interno dell'organismo (il **METABOLISMO**: l'insieme di tutte le trasformazioni all'interno dell'organismo), portano come risultato finale alla produzione di calore.

Il calore, prodotto o assorbito, durante una reazione chimica (o durante una serie di reazioni chimiche) può essere misurato mediante un calorimetro.

L'unità di misura del calore in questo caso è la **caloria (cal)** che dal punto di vista scientifico è l'energia necessaria per far aumentare di 1 grado centigrado 1 millilitro d'acqua o la **chilocaloria (kcal)** che invece è l'energia necessaria per elevare di 1 grado centigrado 1 litro d'acqua.

Normalmente quando si sente parlare di calorie del fabbisogno quotidiano le persone parlano di kcal, perché la caloria è un'unità molto piccola (per avere una kcal bisogna spendere 1000 cal).

La **CALORIMETRIA DIRETTA** è il metodo per misurare le calorie, mentre gli alimenti vengono misurati con un procedimento detto **bomba calorimetrica**.

Tale bomba calorimetrica è simile a una bomba perché ha le pareti molto spesse ed isolate ed il campione di una sostanza che viene immesso dentro si troverà in un recipiente d'acqua, che viene sempre miscelato; è presente un termometro ed all'interno del contenitore viene inserito dell'ossigeno pressurizzato.

Tramite un fusibile ed un'accensione elettronica dall'esterno viene innescata un'esplosione dell'ossigeno e quindi la sostanza campione verrà completamente bruciata finché viene elevata la temperatura dell'acqua e quindi **elevandosi la temperatura dell'acqua** (1 kcal è l'energia necessaria ad elevare di un 1°C 1 lt d'acqua) **riusciamo a calcolare quante kcal sono state ossidate durante questa reazione**.

In più, la sostanza viene degradata ad anidride carbonica ed acqua e si sa quanto ossigeno è stato utilizzato per degradare questa sostanza e quindi si possono ricavare anche altre notizie riguardo la sostanza.

- I macro-nutrienti vengono misurati con le bombe calorimetriche e viene calcolato il valore energetico;

- Le sostanze vengono bruciate completamente e viene misurato il calore;

- La bomba calorimetrica si basa sul principio della calorimetria diretta quindi la misura diretta del calore.

Dall'ossidazione delle sostanze è possibile identificare i carboidrati, i grassi e le proteine che vengono ossidate durante questa serie di reazioni chimiche.

L'energia totale che viene liberata dal processo ossidativo diretto è la stessa identica del nostro organismo, con l'unica differenza che non avviene in un'unica fase esplosiva, ma nel nostro organismo avviene per tappe successive (di cui il ciclo di Krebs è un esempio per antonomasia)

Calorimetro a ghiaccio

Nel 1782 Antoine-Laurent Lavoisier, in collaborazione con Pierre-Simon Laplace, determinò la produzione di calore di alcuni porcellini d'India. Lavoisier aveva calcolato, precedentemente, il calore di fusione del ghiaccio, cioè il calore necessario per sciogliere una massa nota di ghiaccio.

Inserendo un porcellino d'India all'interno di questo calorimetro, il cui isolamento era ad aria, dalla quantità di acqua raccolta (dallo scioglimento del ghiaccio) in un certo tempo determinò il calore prodotto.

Calorimetria diretta

Nel 1894 Max Rubner e nel 1904 Atwater e Rosa determinarono la produzione di calore di cani ed uomini (durante delle attività) utilizzando la calorimetria diretta

Per questo scopo utilizzarono una camera calorimetrica, dalle pareti spesse, nella quale scorreva una camicia di acqua che doveva essere sicuramente più grande rispetto all'ambiente del soggetto: c'era un flusso di aria in entrata e uno di aria in uscita e veniva misurata la temperatura dell'acqua circostante e quindi veniva misurato il soggetto che stava sia in condizioni stazionarie (durante il metabolismo basale o a riposo) o durante lo svolgimento di un esercizio fisico e così veniva misurato il calore prodotto.

La calorimetria diretta misura il calore prodotto; mentre la calorimetria indiretta non misura direttamente il calore prodotto, ma misura direttamente il consumo di ossigeno.

Infatti misurando il calore prodotto e misurando l'ossigeno consumato sempre gli stessi scienziati (Atwater e Rosa) agli inizi del 1900 hanno paragonato le due tecniche ed hanno confermato la validità della Calorimetria indiretta per la misura del calore.

E per confermare questa ipotesi hanno utilizzato degli studi su tre soggetti campione che sono stati all'interno della camera calorimetrica per 40 giorni ed hanno misurato il calore prodotto l'ossigeno consumato: entrambi i parametri davano come risultato finale il calore misurato sia direttamente che indirettamente con una differenza dello 0,1% quindi una misura molto attendibile.

Calorimetria indiretta

- **Calorimetria a circuito chiuso**: fa respirare il soggetto all'interno di un contenitore che contiene il 100% di ossigeno (lo spirometro). Il circuito è chiuso perché il soggetto espira ed inspira sempre all'interno dello stesso contenitore, mai all'esterno: inspira l'ossigeno (la campana sale) ed espira i gas sempre all'interno. Nello spirometro c'è un sistema per cui all'interno la CO₂ è mantenuta, mentre via via che l'ossigeno viene consumato la campana si abbassa e con un sistema di bobina misura quanto ossigeno viene consumato durante la reazione (il tracciato tende verso il basso). Questo sistema sicuramente non è adatto per misurare il consumo ossigeno durante il lavoro muscolare, ma è utilizzato per misurare i consumi a riposo.
- **Calorimetria a circuito aperto**: inizialmente è stata utilizzata da Douglas, che inventò il "sacco di Douglas" all'interno del quale veniva raccolta l'aria espirata e perciò la calorimetria indiretta si basa sul fatto che ogni reazione endoergonica alla fine si traduce in un consumo ossigeno.

Il consumo di ossigeno veniva misurato all'interno di questo contenitore: il soggetto inspirava l'aria ambiente nota (che è circa il 21% di ossigeno, lo 0,03% di anidride carbonica, il 79% di azoto e una quantità rara di gas) e veniva poi calcolata la produzione di CO₂ ed il consumo di ossigeno.

Tutte le misure di calorimetria indiretta vanno effettuate in **condizioni standard** di temperatura, di pressione e di secchezza per uniformare le varie misure sia a livello del mare che in alta montagna (in modo da avere i dati simili, altrimenti le variazioni di volume sarebbero enormi);

- **Spirometria a circuito aperto**: attualmente utilizza dei metabolimetri che hanno un peso molto piccolo, circa 1 kg, e si possono fare varie attività (correre, canoa, palestra).

Il primo spirometro portatile fu progettato da Nathan Zuntz che pesava più di 3 kg e mezzo ed è stato utilizzato soprattutto per fare delle misure durante la Seconda Guerra Mondiale, invece quello attuale è leggerissimo e viene utilizzato per misurare il dispendio energetico di varie attività, sia motorie che sportive.

Dall'anidride carbonica prodotta e dall'ossigeno consumato possiamo calcolare il **quoziente respiratorio**, cioè il rapporto tra questi due valori, che serve per le differenze strutturali che esistono tra i nutrienti. Per ossidare la stessa quantità di carboidrati, lipidi e proteine ad anidride carbonica ed acqua è necessaria una diversa quantità di ossigeno quindi possiamo utilizzare l'ossigeno, però in base alla CO₂ prodotta possiamo risalire anche a quali **substrati metabolici** sono stati ossidati.

La misura consente però di stabilire in condizioni di riposo e di un esercizio aerobico che deve essere submassimale e la cui produzione di lattato deve essere limitata perché altrimenti il lattato potrebbe aumentare la CO₂ prodotta non per un fattore metabolico dei substrati, ma a causa del lattato; in più anche un'iperventilazione potrebbe causare dei problemi dovuti alla CO₂ prodotta dall'iperventilazione e non dal substrato energetico. Quindi la misura del quoziente respiratorio sembra relativamente facile però deve essere fatta bene in casi particolari non è possibile attuarla perché sarebbe alterata.

Il **quoziente respiratorio non proteico** (carboidrati e grassi) è il più utilizzato perché per misurare anche le proteine bisognerebbe misurare i residui azotati e solfati, che dopo la deaminazione del fegato vengono escreti nelle urine, nelle feci e nel sudore e quindi bisognerebbe misurare la quantità di azoto urinario.

In base al quantitativo di ossigeno consumato e di CO₂ prodotta **il quoziente respiratorio è 1 se** l'ossigeno è 1 e la CO₂ è 1 e le kcal per litro sono circa 5 (il 100% sono l'utilizzo di carboidrati e lo 0% dei grassi).

Man mano che il quoziente respiratorio si abbassa la percentuale di grassi aumenta come substrato.

Il quoziente respiratorio ci consente di sapere quanto ossigeno consumo e che substrato utilizzo e quindi è possibile dare un **equivalente energetico dell'ossigeno**, in base anche al substrato ossidato che è differente.

Ma nel momento in cui non dovessimo avere il metabolimetro e fare dei calcoli in cui sappiamo quant'è l'ossigeno utilizzato dalla maggior parte dei soggetti per svolgere un'attività lavorativa (in millilitri), possiamo fare un equivalente dell'ossigeno (in questo caso non proteico) con un quoziente respiratorio che dovrebbe essere circa 1 (quindi soprattutto carboidrati), non tenendo conto del quoziente respiratorio =

1 ml di ossigeno è uguale a 5 calorie che sono uguali a 21 J;

1 lt di ossigeno è uguale a 5 kcal che sono uguali a 21 kJules.

Un'altra unità di misura utilizzata nella fisiologia dell'esercizio del lavoro muscolare è il **MET: l'equivalente metabolico dell'ossigeno** 3,5 millilitri per kg e per minuto.

Sapere che un esercizio ha un'intensità di 10 MET vuol dire che è un esercizio che prevede un consumo di ossigeno di circa 35 millilitri per kg per minuto; quindi è importante perché alcuni soggetti che non hanno un massimo consumo di ossigeno di 35 ml per minuto potrebbero avere gravi difficoltà nell'eseguire esercizi del genere per lunghi periodi, invece per un breve periodo magari potrebbero anche farlo.

Il lavoro si misura in Jules, che è uguale a Newton per Metri. Il newton è uguale alla massa per l'accelerazione di gravità, quindi 1 Newton e la forza che imprime alla massa di un 1 kg l'accelerazione di 1 m/s².

Joule ha dimostrato l'equivalenza tra il calore e il lavoro meccanico, tramite un **mulinello** pieno di acqua e con un termometro, che per aumentare di un 1° C un lt d'acqua occorre 427 Kgm: ha lasciato cadere dei pesi nel campo gravitazionale terrestre e ha visto che 1kg doveva cadere per 420m per far aumentare di 1 grado 1 lt d'acqua, quindi ha dimostrato l'equivalenza di una kcal che è uguale 427 chilogrammetri.

Quindi un chilo doveva percorrere 427 metri per consumare una kcal e quindi per far aumentare di un grado centigrado un litro d'acqua. Calcolando 427 x 9,81 abbiamo **4186 Joule, l'energia consumata**.

Vediamo da questo quanto è enorme l'energia che deriva dagli alimenti: 1 gr di olio ha un quantitativo energetico di 9,3 kcal; una kcal è uguale a 427 kgm.

427 kgm x 9,81 = 4189 Joule di lavoro o di energia.

Le 9,3 kcal per i 427 kgm daranno 3971 kmg, quindi circa 4000 metri.

Ciò che vuol dire che 1 grammo di olio (9,3 kcal) sarà necessario per arrivare a circa 4000 metri.

Se il rendimento fosse 1 noi riusciremo a portare un kg del nostro corpo fino a 4000 metri (quindi ogni kg fino a 4000 metri del nostro corpo) ma siccome il rendimento è uguale al lavoro meccanico svolto diviso l'energia consumata, è di circa il 25% = quindi con un grammo d'olio noi possiamo portare da livello del mare a 1000 metri (quindi non 4000) un kg del nostro corpo.

Da questo semplice esempio riusciamo a capire quant'è enorme l'energia contenuta negli alimenti.