

FISIOLOGIA

Sbobinature A.A. 2008/2009

Seconda Parte

Revisione del 22/06/2009

Lezione del 06/03/2009

Introduzione

Nella prima parte del corso abbiamo trattato la fisiologia del sistema nervoso, e lo abbiamo concluso studiando la fisiologia della contrazione muscolare. Riprenderemo da quel punto, inoltrandoci nello studio della struttura del muscolo, e proseguiremo trattando la fisiologia dell'apparato respiratorio e di quello cardiovascolare.

Il modello meccanico del muscolo.

Abbiamo visto che il muscolo, sulla base di fenomeni essenzialmente biochimici, è capace di trasferire, o trasdurre, energia di natura chimica in forza, ed eventualmente in lavoro meccanico. Possiamo quindi immaginarlo come un motore, un generatore di forza, e per fare ciò dobbiamo caratterizzarlo dal punto di vista meccanico. Si procede dunque ad una modellizzazione della struttura muscolare, si cercano cioè, dei componenti del muscolo assimilabili ad elementi di tipo meccanico, tutto questo al fine di capire cosa accade a questa struttura materiale se sottoposta all'azione di forze (di trazione, compressione...). Si cerca di inquadrare il discorso intorno alle reazioni e deformazioni di due categorie di strutture solide: gli elementi che si comportano in modo elastico, e gli elementi assimilabili a strutture viscoso. Parliamo infatti di due tipi di struttura che si comportano diversamente sotto l'azione di forze, ma che coesistono nel modello meccanico del muscolo.

Vediamo ad esempio, sulla parte sinistra dell'immagine 1 la raffigurazione di un sarcomero, delimitato dai dischi Z, ai quali si attaccano i filamenti sottili (actina - rappresentata in rosso), tra i quali sono situati i filamenti di miosina (blu). Quando il muscolo si contrae, le due bande Z si avvicinano, l'actina e la miosina scorrono l'una sull'altra e si compie lavoro. Questo lavoro, moltiplicato per tutti i sarcomeri, produce il movimento delle leve ossee sulle quali agiscono le

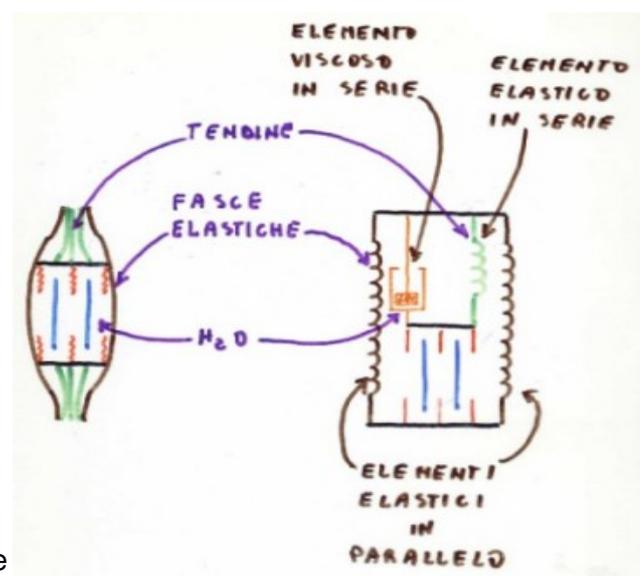


Immagine 1

forze di natura muscolare. Dobbiamo adesso capire la legge che regola il trasferimento di energia dal motore muscolare agli attuatori ossei, e in tutto ciò andremo anche a considerare l'intramezzo che sta tra i sarcomeri e la leva ossea: parliamo di una struttura di tessuto connettivo, il tendine, che non è capace di produrre forza, ma che se soggetta all'azione di forze si deforma. La deformazione che subisce è funzione della forza applicata e della sua rigidità, ed è regolata ad esempio dalla legge di Hooke e dal modulo di Young. Se e quando il sarcomero si contrae, prima di arrivare all'attuatore osseo, la forza si deve confrontare con questo sistema, che in parte la assorbe. Schematicamente, nella parte destra della figura 1, il tendine è rappresentato dalla molla verde in serie meccanica col sarcomero. Attorno alle fibrille muscolari e al muscolo stesso esistono una serie di fasce, sempre costituite da tessuto connettivo, dette guaine, che servono a separare le varie sezioni muscolari, ma che hanno una reazione elastica se sottoposte all'azione di forze. Essendo però affiancate, nel modello meccanico vengono rappresentate con le molle in parallelo al sistema. Evidentemente, se il muscolo si contrae produce delle forze che deformano gli elementi in serie, ma che scaricano le strutture in parallelo. Al contrario, se vengono applicate delle forze di trazione, e il muscolo è rilasciato, il tutto si scarica sulla struttura che, essendo rilasciata è meno rigida, e in questo caso gli elementi in parallelo reagiscono, vengono stirati e accumulano energia elastica. Abbiamo infine una struttura viscosa in serie con quella elastica del tendine e in parallelo con quelle delle guaine. In tutto questo ragionamento, la schematizzazione meccanica è considerata a bagno d'acqua, ossia gli elementi si muovono e scorrono gli uni sugli altri, come immersi in un fluido.

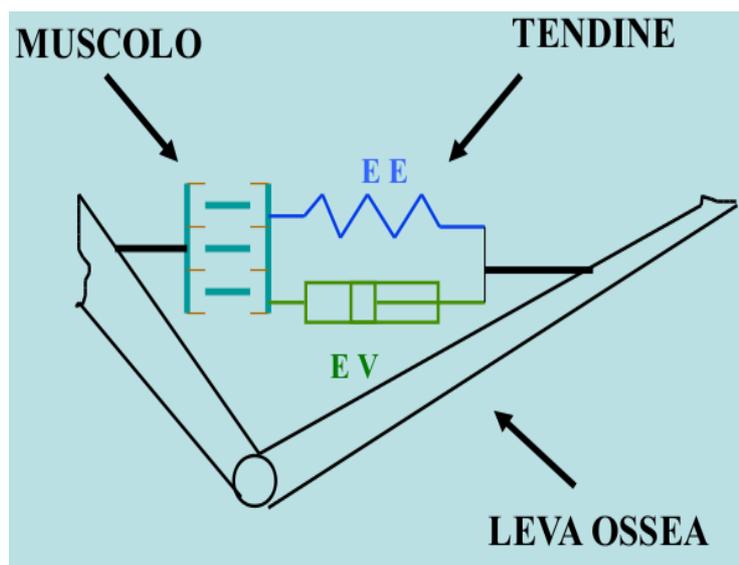


Immagine 2

Vediamo meglio, in figura 2, un esempio di quella che possiamo considerare l'articolazione del gomito: vediamo in particolare il bicipite, che se attivato produce la flessione dell'avambraccio sul braccio. La forza prodotta dal muscolo deve scontrarsi e passare attraverso il parallelo meccanico di elemento elastico ed elemento viscoso che schematizza il tendine. Si faranno ora degli assunti che poi verranno dimostrati.

Il tendine come attenuatore della struttura muscolare.

La forza prodotta dalla struttura sarcomerica, detta stato attivo, può essere attenuata, e quindi ridotta in ampiezza, prima che arrivi all'attuatore osseo. Significa che tale forza subisce una perdita attraversando il tratto del tendine; è noto che, compatibilmente con la lunghezza di riposo (precedente alla attivazione) i sarcomeri producono il massimo della forza possibile, dipendente dalla sovrapposizione dei filamenti di actina e miosina. Questa forza, non essendo modulabile, è di tipo stereotipato, e se fosse trasferita interamente alla leva ossea non potremmo mai assistere ad una modulazione della nostra forza applicata ad un carico: applicheremmo indistintamente la stessa quantità di forza ad ogni tipo di movimento. Tuttavia un singolo impulso di forza viene attenuato dal tendine in modo tale da far arrivare alla leva ossea solo una frazione (circa 1/3), detta scossa semplice, che dà luogo ad una scossa muscolare semplice. Utilizzando un'ipotetica scala in newton, se producessimo 10 N di forza, alla leva muscolare ne arriverebbero circa 3, facendoci dire che questo sistema è una macchina a bassissimo rendimento.

Il tendine come amplificatore di forza muscolare.

Se invece di considerare un singolo impulso in ingresso, ne aumentiamo la frequenza, aumenta anche la frazione dello stato attivo che si trasmette alla leva ossea. Tornando ad esempio alla scala considerata precedentemente, se con un singolo impulso di 10 N se ne ottenevano solo 3 in uscita, l'aumentare della frequenza degli stimoli fa sì che in uscita si possano avere anche gli altri valori, sino ad arrivare al valore massimo. Abbiamo quindi una modulazione dell'ampiezza della frazione di forza dello stato attivo trasferita alla leva ossea, che dipende dalla modulazione di frequenza degli impulsi prodotti dal sarcomero. Passiamo quindi da una modulazione di frequenza ad una di ampiezza; ovviamente il massimo trasferibile non può essere maggiore del massimo dello stato attivo. Quando la frequenza di pulsazione, quindi della produzione di forza del sarcomero, raggiunge un determinato valore detto frequenza di fusione, tutta la forza dello stato attivo viene trasmessa dal tendine alle ossa: in questo caso si parla di tetano muscolare completo (che non ha niente a che vedere col bacillo del tetano). Esiste quindi una particolare frequenza di produzione di forza da parte del sarcomero per la quale si ha la massima trasmissione della forza prodotta alla leva ossea.

Abbiamo quindi introdotto questi due assunti, che nascono dall'osservazione: cercheremo di capire

le leggi che regolano questi eventi, sulla base del modello meccanico che è stato presentato.

Sistema meccanico in parallelo.

Torniamo per un attimo alla figura 2: notiamo che tra sarcomero e leva ossea c'è un sistema meccanico composto da due elementi, uno elastico e uno viscoso, disposti in parallelo tra loro. In un sistema meccanico in cui tutti gli elementi sono disposti in parallelo, sottoposto ad una forza di trazione, l'allungamento subito da tutti gli elementi è identico e dipende dalla rigidità dell'elemento più rigido presente nel parallelo.

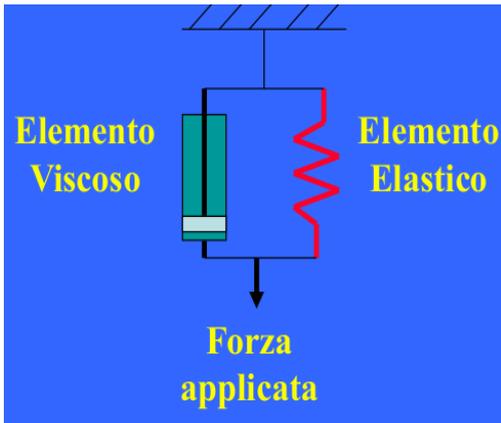


Immagine 3

Abbiamo qui uno schema dell'elemento meccanico, che è stato estratto dal muscolo per essere studiato. Si procede in questo modo in quanto si è riusciti a trovare un'analogia tra un sistema biologico (in questo caso il tendine), e delle strutture meccaniche. Vediamo separatamente la reazione dell'elemento elastico e di quello viscoso sottoposti all'azione di una forza, poiché questi due elementi saranno le componenti della reazione risultante.

Deformazione in funzione del tempo di un corpo elastico.

Quando un corpo elastico viene sottoposto all'azione di una forza, esso si deforma istantaneamente. Ricordiamo che un corpo è definito elastico quando il rapporto tra sforzo e deformazione è pari ad una costante (costante o modulo di Young). Viceversa, quando questa forza cessa, il corpo elastico ritorna alla sua lunghezza di riposo. Graficamente, il tutto può essere riassunto come nella figura 4.

In un certo istante t si applica una forza F all'elemento elastico, che si deforma quasi istantaneamente. L'allungamento L dipende dalla rigidità, e si mantiene per tutta la durata dell'applicazione della forza. Al cessare di questa, l'elemento recupera la sua lunghezza di riposo.

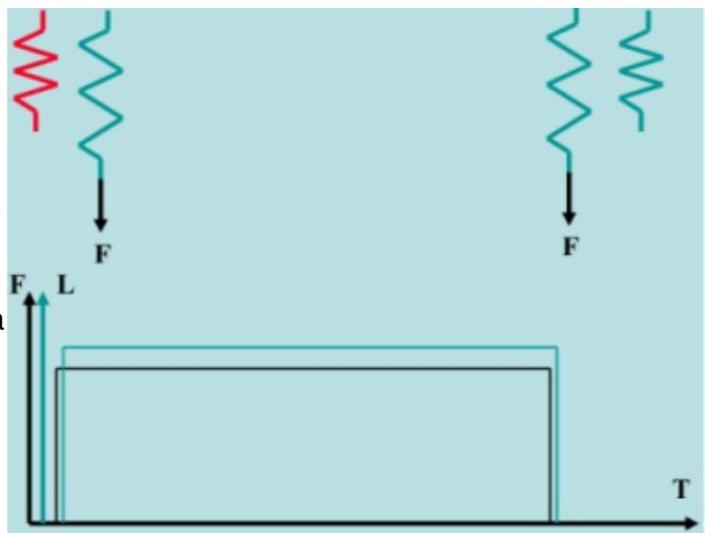
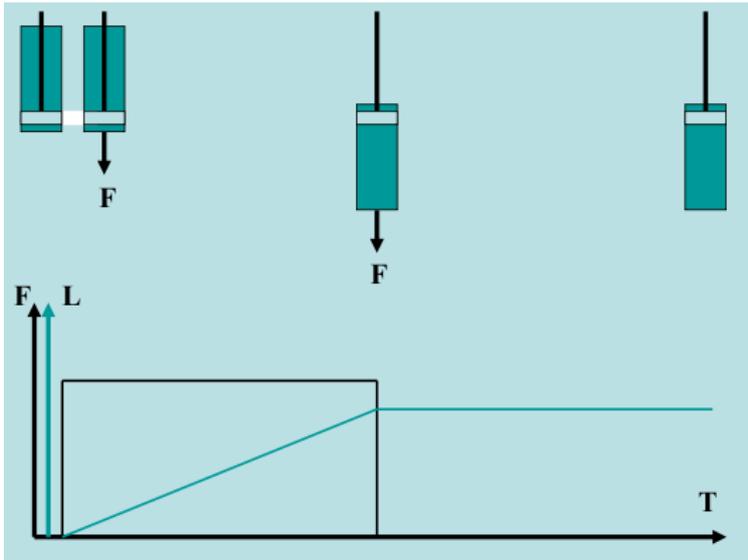


Immagine 4

Deformazione in funzione del tempo di un corpo viscoso.

Analizziamo ora la reazione riguardante l'elemento viscoso. Quando esso viene sottoposto all'applicazione di un impulso di forza, prima che esso raggiunga la massima deformazione passa un certo tempo, detto costante di tempo, legato a fattori come viscosità e temperatura. Quando lo stimolo di forza cessa, l'elemento viscoso mantiene la lunghezza raggiunta, e non torna quindi alla lunghezza di riposo.



La schematizzazione di questo elemento si riduce semplicemente ad un cilindro con uno stantuffo contenente del fluido (acqua, olio...). Notiamo come prima dello stimolo a gradino la lunghezza sia pari a quella a riposo, e che non appena viene applicata la forza F , l'allungamento aumenta in modo lineare, con il cilindro e lo stantuffo che scorrono l'uno sull'altro. Naturalmente la lunghezza massima è determinata dall'altezza del

Immagine 5

cilindro. Il tempo di allungamento non potrà mai essere istantaneo (basta fare una prova con una siringa), e assumendo di applicare una forza di intensità e durata tale da far arrivare lo stantuffo in cima al cilindro, l'unica variabile che resta in gioco nel tempo di allungamento è la viscosità. Una volta cessata la forza, il sistema viscoso rimane nella posizione finale. Vediamo più nello specifico questo discorso.

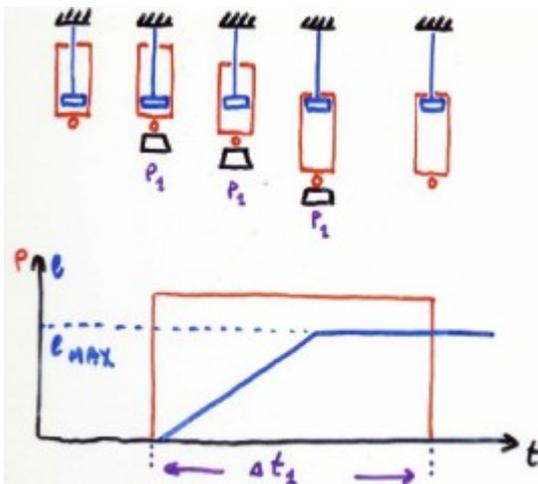


Immagine 6

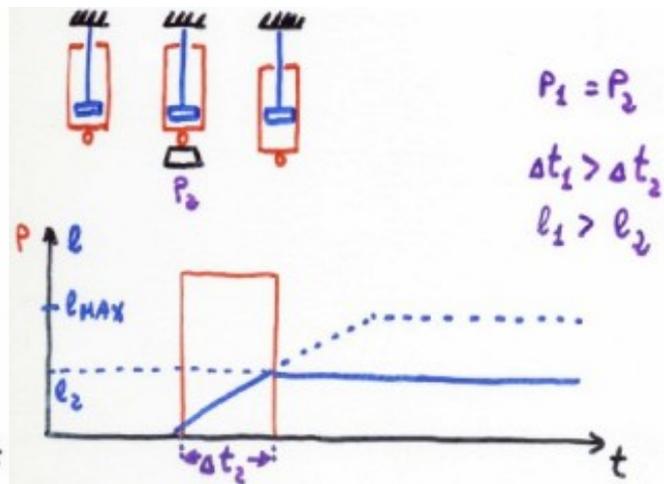


Immagine 7

Come prima, prendiamo un cilindro con uno stantuffo e, come mostrato nella figura 6, nel primo caso vi applichiamo una forza peso pari a P_1 e lasciamo che lo stantuffo scorra completamente sul cilindro, sino al raggiungimento della lunghezza massima. Dal grafico notiamo che l'intervallo di tempo Δt_1 (che è il tempo di applicazione di P_1), è più che sufficiente per ottenere il raggiungimento della lunghezza massima. Come mostrato in figura 7, nel secondo caso applichiamo una forza peso P_2 equivalente a P_1 allo stesso sistema, ma con un tempo di applicazione Δt_2 inferiore a quello necessario per il raggiungimento della lunghezza massima, ed evidentemente molto minore di Δt_1 : notiamo che, al cessare della forza, anche lo stantuffo interrompe il proprio allungamento, poiché il tempo di applicazione non è stato sufficiente. A questo punto possiamo analizzare la reazione complessiva del parallelo meccanico in questione.

Comportamento meccanico del sistema viscoso-elastico in parallelo.

Quando ad un capo del parallelo meccanico tra elementi viscosi ed elastici viene applicato un impulso di forza, la tendenza a trasmetterla istantaneamente alla leva ossea tipica dell'elemento elastico viene ostacolata dal ritardo caratteristico dell'elemento viscoso.

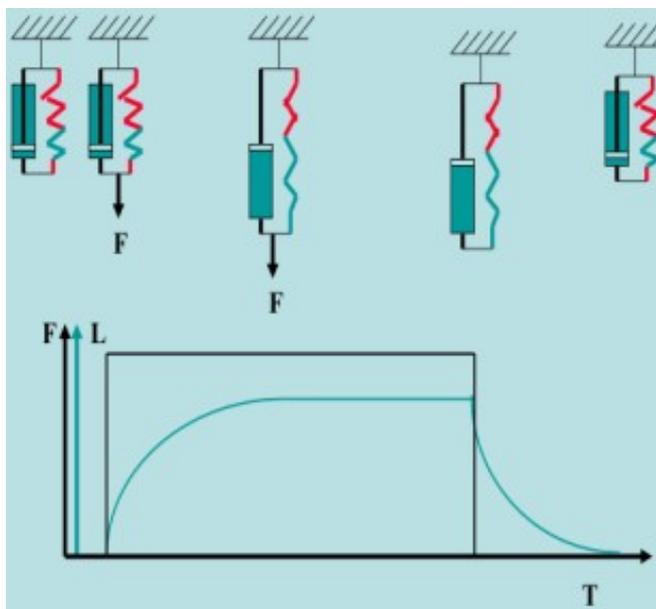


Immagine 8

Come mostrato in figura 8, se applichiamo al nostro sistema una forza F in un certo istante, l'andamento della deformazione totale sarà una "media" delle reazioni osservate nelle figure 4 e 6: la deformazione non è istantanea, e quando cessa l'applicazione della forza F , il sistema non torna istantaneamente alla posizione di riposo, ma lo fa gradualmente. In realtà si è visto che stringendo sufficientemente la durata dell'impulso, il grafico della deformazione ha un andamento dalla morfologia molto simile a quello dell'andamento della forza durante la

scossa semplice del muscolo.

Il sistema viscoso-elastico come filtro passa-basso meccanico.

Parliamo ora di un sistema che si interpone nella trasmissione di forza alle leve ossee e che favorisce gli eventi che si manifestano a frequenze maggiormente basse. Abbiamo un impulso in ingresso, che in questo caso è lo stato attivo generato dal sarcomero: più è breve la durata dell'impulso, e quindi è maggiore la frequenza dell'impulso stesso, più esso verrà tagliato. Questo è un modello particolarmente importante, dato che ci consente di spiegare il meccanismo della modulazione di forza trasmessa alle leve ossee.

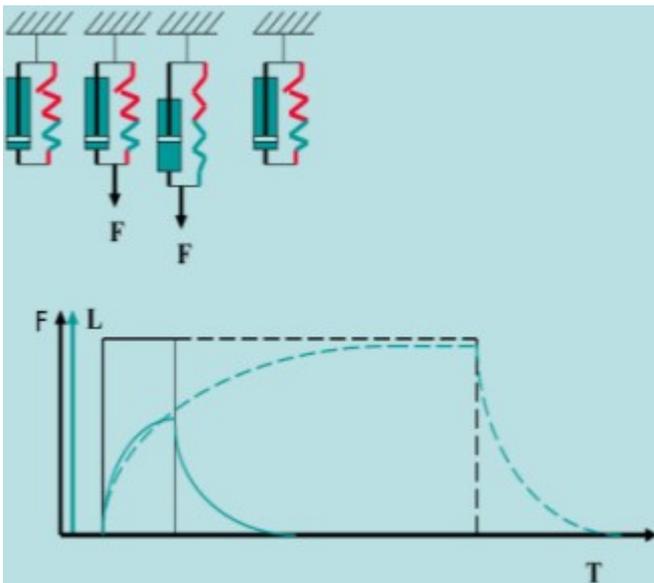


Immagine 9

Riferendoci alla figura 9, analizziamo la situazione. Per arrivare all'allungamento massimo L è necessario applicare una forza F tale che la costante di tempo del sistema dia una risposta come quella azzurra tratteggiata. In questo caso possiamo osservare come si sia applicata una forza di intensità sufficiente, ma per un tempo troppo breve ai fini del raggiungimento della lunghezza massima: il sistema, una volta cessato lo stimolo, torna gradualmente alla lunghezza di riposo. Ecco

spiegato il meccanismo della scossa semplice: la forza deve fare i conti con questo filtro meccanico, per cui, qualsiasi sia l'intensità della forza F in ingresso, in uscita si avrà una trasmissione che sarà funzione della durata dello stimolo.

Il tendine come trasduttore da modulazione di frequenza a modulazione di ampiezza.

Se la frequenza dei potenziali d'azione (che fa depolarizzare le fibre muscolari) è sufficientemente elevata, allora un nuovo impulso di forza sarà applicato al filtro tendineo passa-basso prima che la deformazione determinata dal precedente impulso venga recuperata: si avrà una sommazione degli effetti meccanici sulla leva ossea. Questo è reso possibile dal fatto che il recupero della lunghezza, cessato uno stimolo, non è istantaneo, ed esiste quindi un intervallo di tempo

infinitesimo in cui è possibile sommare un ulteriore stimolo al precedente.

Nella parte sinistra della figura 10 abbiamo un potenziale d'azione con relativo stato attivo generato a livello sarcomerico: quindi un singolo impulso trasferisce alla leva ossea una sola frazione, che dipenderà dalla costante di tempo caratteristica del sistema viscoso elastico in questione. Se però, come mostrato a destra, aumenta la frequenza dei potenziali d'azione, prima che l'effetto di ogni stato attivo si annulli, al precedente si somma il successivo, in modo da dare la possibilità al sistema di trasferire l'intero

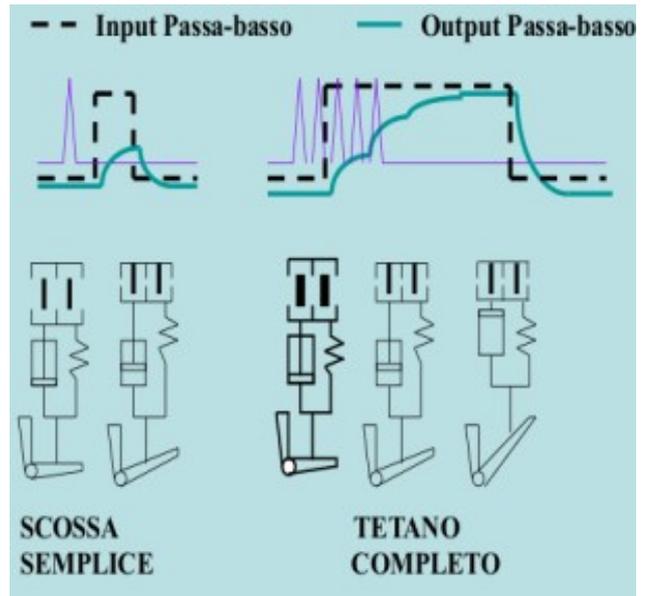


Immagine 10

stato attivo alla leva ossea. Tale evento è detto tetano completo. La frequenza che rende possibile questo evento è detta frequenza di fusione. Con questo meccanismo siamo in grado di trasferire qualsiasi frazione del tetano e di ottenere stati attivi in uscita ogni volta differenti.

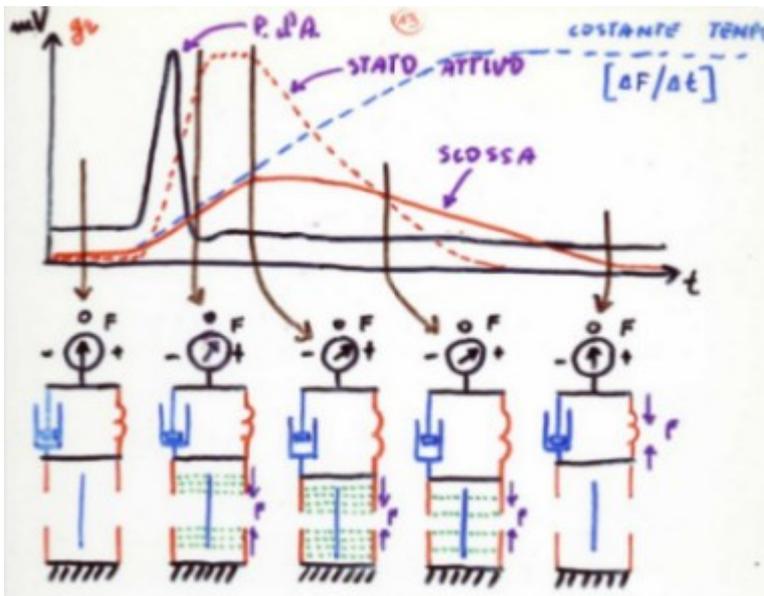


Immagine 11

In questa immagine si osserva il potenziale d'azione, mentre la linea tratteggiata rossa indica l'andamento dello stato attivo, mentre la costante di tempo del sistema è tratteggiata in blu. Essendo lo stimolo in ingresso un solo potenziale d'azione, la risposta del sistema non potrà che essere una scossa semplice.

Procedendo invece come mostrato in figura 12, ossia inviando più impulsi consecutivi in ingresso, in modo tale da far sommare gli stati attivi singoli, si otterrà in uscita il tetano completo, e si avrà l'intero stato attivo a disposizione. Come già detto, per arrivare al tetano completo gli impulsi devono essere mandati con una certa frequenza, detta di fusione, che varia da muscolo a muscolo, e che condiziona la potenza meccanica che quel muscolo può sviluppare. Infatti più è elevata la frequenza di fusione, più impulsi ci saranno in un'unità di tempo, e di conseguenza un muscolo caratterizzato da una frequenza di fusione molto alta sarà più potente di un muscolo contraddistinto da una frequenza di fusione bassa.

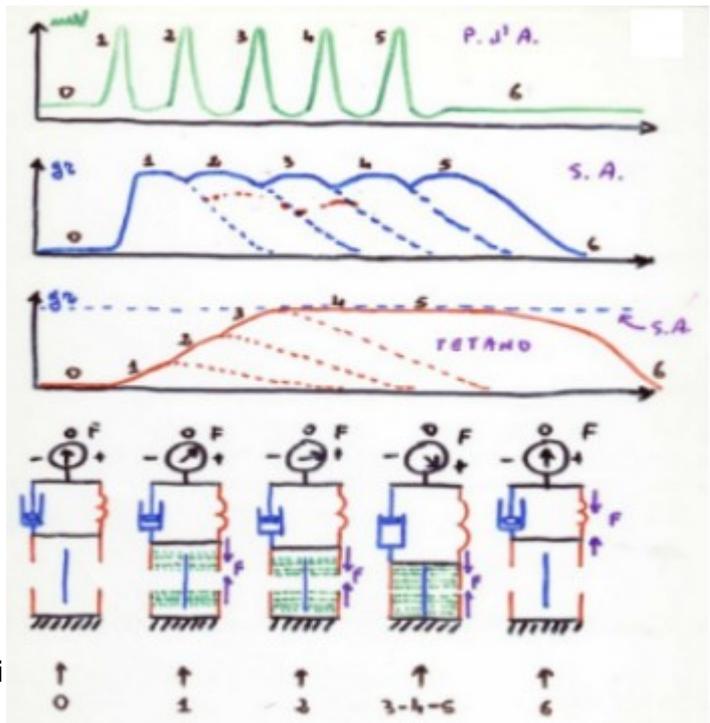


Immagine 12

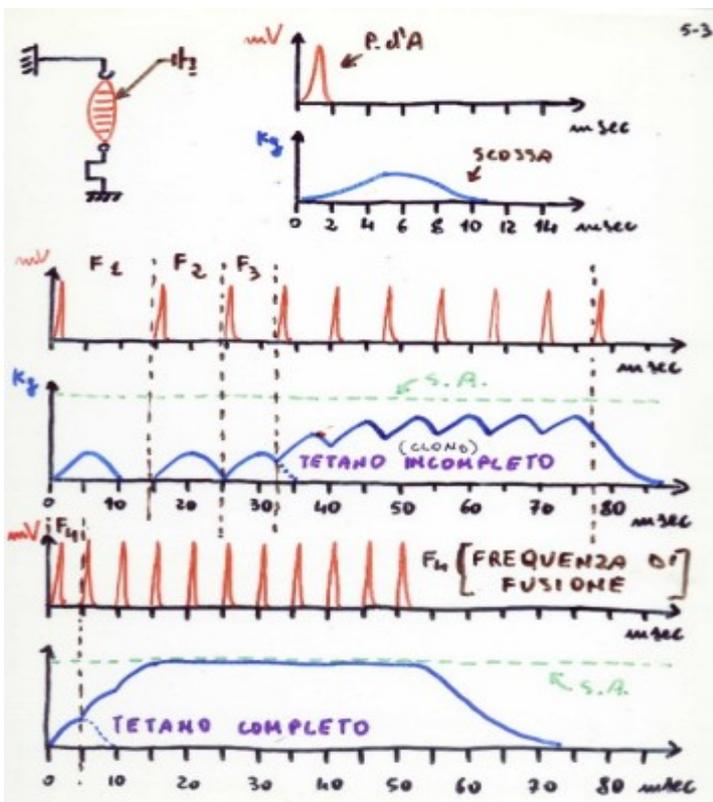
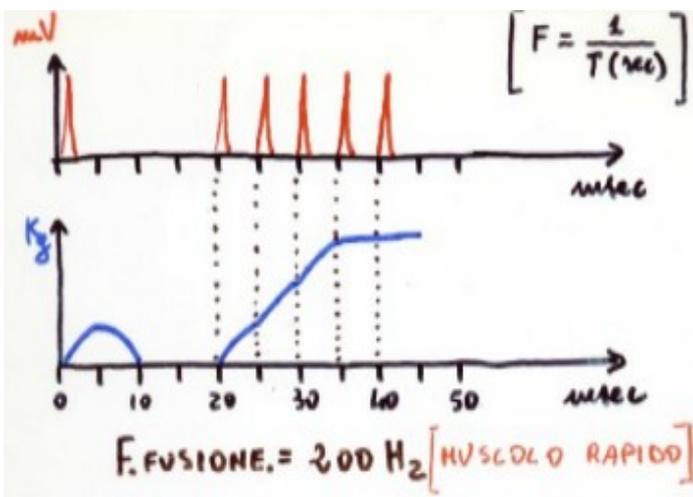


Immagine 13

Vediamo ora di analizzare meglio la frequenza di fusione. Schematizzato vediamo il nostro sistema, che noi andiamo a stimolare per fare delle osservazioni sulla frequenza di stimolazione. L'arrivo del primo impulso F_1 genera, come si vede nel grafico del tetano incompleto, una scossa semplice. Successivamente, a 15 ms, facciamo partire lo stimolo F_2 che, essendo partito ad una grande distanza di tempo rispetto al primo, non fa che generare un'altra scossa semplice isolata. Andando avanti con la stimolazione, e stringendo gli intervalli in modo tale da avere una sommazione parziale delle scosse

semplici, non si fa altro che ottenere una risposta complessiva del sistema che non è quella massima, ma che è maggiore della scossa semplice: ci troviamo di fronte, come già accennato, al tetano incompleto (o clono muscolare). Una particolarità di questo fenomeno consiste nella possibilità di veder vibrare il muscolo. Chiaramente se si continua a restringere l'intervallo di stimolazione, le scosse semplici si sommeranno apice dopo apice, sino al raggiungimento del tetano completo. Siamo quindi in grado di regolare finemente la nostra forza semplicemente modulando la frequenza dei potenziali d'azione dei muscoli e dei motoneuroni che agiscono su quei muscoli. La frequenza di fusione, che come abbiamo detto varia da muscolo a muscolo, dipende dalla velocità di contrazione della fibra muscolare in questione: le fibre muscolari infatti, possono essere distinte anche in base alla loro velocità di contrazione.



Ad esempio, se abbiamo un muscolo che ha frequenza di fusione pari a 200 Hz (muscolo rapido), una stimolazione ogni 5 ms sarà sufficiente ad innescare il processo per il raggiungimento del tetano completo, mentre una stimolazione via via meno frequente porterà o al tetano incompleto, o a isolate scosse semplici.

Naturalmente il valore 200 Hz è puramente

esemplificativo: le reali frequenze di fusione dei muscoli oscillano tra i 15 e i 60 Hz. Abbiamo quindi capito che la definizione di potenza muscolare non è altro che il lavoro che il muscolo è in grado di svolgere nell'unità di tempo.

Questo discorso si può comprendere meglio osservando il grafico in figura 14. Oltre al nostro muscolo con frequenza di fusione pari a 200 Hz, ne consideriamo un altro, con frequenza di fusione di soli 100 Hz. Si osserva che, nell'arco di 20 ms, il primo muscolo è in grado di sollevare un peso di 100 N per due volte, mentre il secondo una volta sola.

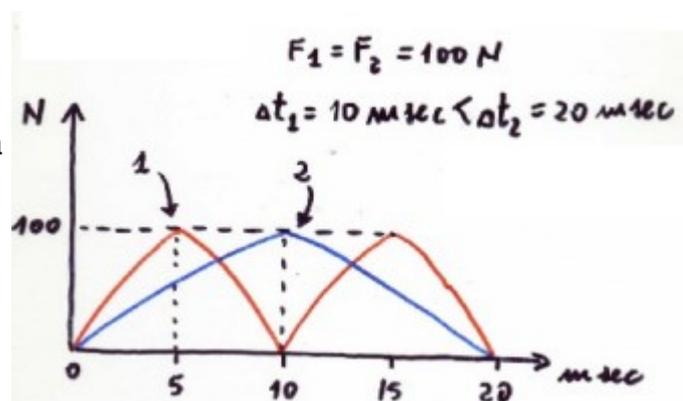


Immagine 14

Tuttavia non bisogna dimenticare che il muscolo è soggetto al fenomeno della fatica: quando noi

sottoponiamo un muscolo all'azione della frequenza di fusione, e questa continua nel tempo, possiamo osservare una progressiva diminuzione della forza, Il muscolo non è in grado di sostenere per un tempo prolungato la condizione di tetano completo, che è dunque una condizione transitoria, più o meno lunga a seconda del tipo di muscolo. Le ragioni di tutto questo sono sistemiche e metaboliche: sappiamo che il motore muscolare, per poter funzionare, ha bisogno di ATP, fondamentale nel meccanismo di piegamento della testa della miosina su se stessa, nel trascinarsi dell'actina e così via. L'ATP sappiamo essere il prodotto della combustione dei substrati; quando si sottopone il muscolo ad una contrazione massimale tetanica, le forze generate dal muscolo agiscono anche sulle pareti dei vasi intramuscolari, che vengono costretti e si chiudono. A causa di questo blocco circolatorio non arriva ossigeno, ed ecco che si riduce la possibilità di produrre ATP in modo ossidativo, ma non solo: la CO_2 prodotta e l'eventuale acido lattico prodotto restano in sede. In questo modo, l'anidride carbonica si lega all'acqua e va a formare acido carbonico e ioni H^+ , che genera una caduta del pH, la quale condiziona l'attività enzimatica, il funzionamento e l'efficacia di vari circuiti. La fatica può però giungere anche a livello sinaptico: a causa dell'elevata frequenza dei potenziali d'azione a livello presinaptico nel motoneurone, la sintesi di acetilcolina è più lenta della sua estrusione. Di conseguenza si arriva ad un punto in cui le vescicole contenenti l'acetilcolina si svuotano, per cui anche se c'è una forte stimolazione presinaptica, non avviene alcuna estrusione di neuromediatore. Abbiamo visto questi due meccanismi di fatica che si sommano, uno di tipo metabolico e l'altro di tipo nervoso.

Curve caratteristiche tensione-lunghezza del muscolo.

Ci serviamo del modello meccanico introdotto in precedenza per studiare il comportamento dei muscoli al variare delle forze applicate. Si farà riferimento alla figura 15. Colleghiamo un capo tendineo del muscolo ad un dinamometro, mentre l'altro lo lasciamo libero. Si misura la lunghezza di riposo l_0 e la si segna nel grafico. Successivamente si applica al sistema una forza P_1 , si misura l'allungamento subito dal sistema e si trova un altro punto del grafico. Si continua ad applicare forze con incrementi di peso costanti e a misurare i relativi allungamenti, per cui all'applicazione di P_2 e P_3 corrisponderanno gli allungamenti l_2 ed l_3 . Questi punti, uniti tra loro, vanno a formare una curva caratteristica peso-allungamento, che è detta caratteristica passiva del muscolo, in quanto il sarcomero non è contratto ma rilasciato.

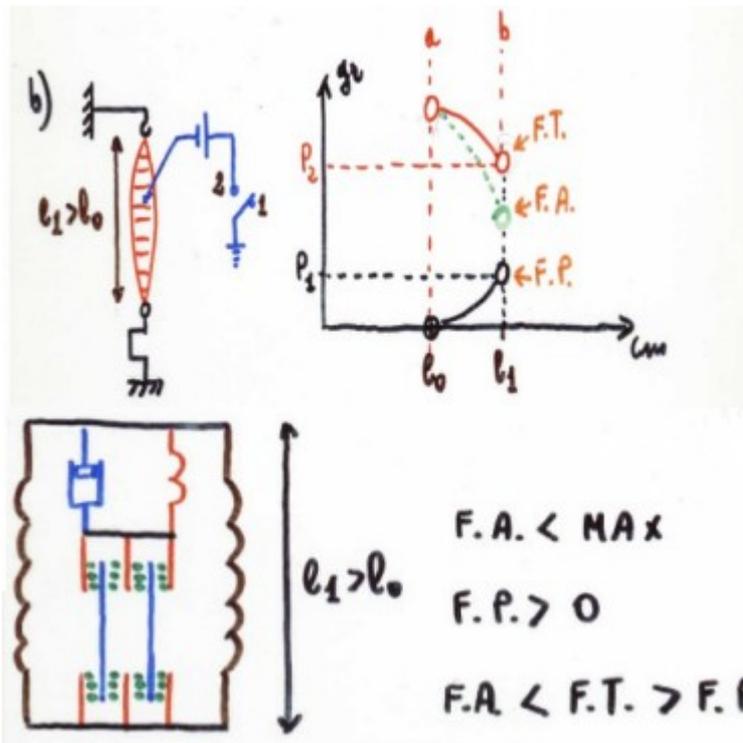


Immagine 17

Stacchiamo l'interruttore, si interrompe la stimolazione e il muscolo si rilascia. A questo punto allungo il sistema, e lo porto ad una lunghezza l_1 . Andiamo a leggere la forza nel dinamometro, a interruttore staccato, e notiamo che la forza non è più 0, ma P_1 : è accaduto esattamente ciò che abbiamo osservato a pagina 13, perché infatti è come se avessimo applicato un peso al muscolo nella sua posizione di riposo meccanico. Le fibre elastiche passano dunque da una condizione di riposo ad una di accumulo di energia

elastica. Partendo da questo allungamento e da questa forza, richiudo l'interruttore e stimolo. Il dinamometro segna una forza P_2 maggiore della forza passiva, ma minore di quella attiva che avevamo trovato ad l_0 . Ovviamente ad ogni l , la forza rilevata dal dinamometro è la somma di tutte le forze agenti su di esso: quella dovuta alla reazione elastica passiva, e quella dovuta alla reazione attiva del muscolo. Quindi noi, essendo in grado di misurare la forza passiva e quella totale, per ricavare quella attiva ci serviamo semplicemente di una sottrazione:

$$F.A. = F.T. - F.P.$$

Ad l_0 abbiamo visto che la forza passiva è pari a 0, quindi la forza totale è tutta forza attiva: la differenza tra l_1 ed l_0 sta nel fatto che in l_0 si aveva la massima sovrapposizione tra filamenti di actina e miosina, e il sistema poteva produrre la massima forza attiva. Una volta stirato il muscolo, la sovrapposizione diminuisce, e conseguentemente anche la forza attiva generata.

Proseguendo sempre allo stesso modo l'esperimento, si arriva al punto in cui si ha un allungamento l_2 tale da avere tutta la forza totale concentrata nella forza passiva, come mostrato in figura 18. La forza attiva è nulla in quanto non si ha più sovrapposizione tra filamenti di actina e miosina, come evidenziato nella figura.

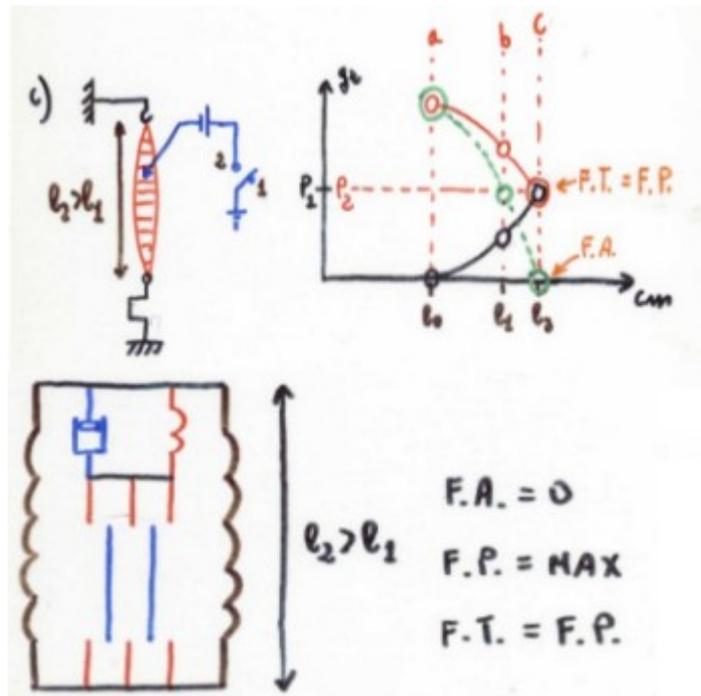


Immagine 18

Procediamo ora con l'esperimento contrario: partiremo da una condizione come quella in figura 16, con una lunghezza l_0 , ma invece di stirare il muscolo, lo accorceremo.

Chiaramente, in una situazione del genere non può esserci forza passiva, poiché accorciando il sistema non vi sarà accumulo di forza nelle fibre elastiche. Si va a chiudere l'interruttore, si stimola tetanicamente il muscolo e si va a misurare sul dinamometro la forza totale, che sarà pari alla sola forza attiva: anche in questo caso abbiamo un valore inferiore a quello rilevato in l_0 . E' successo

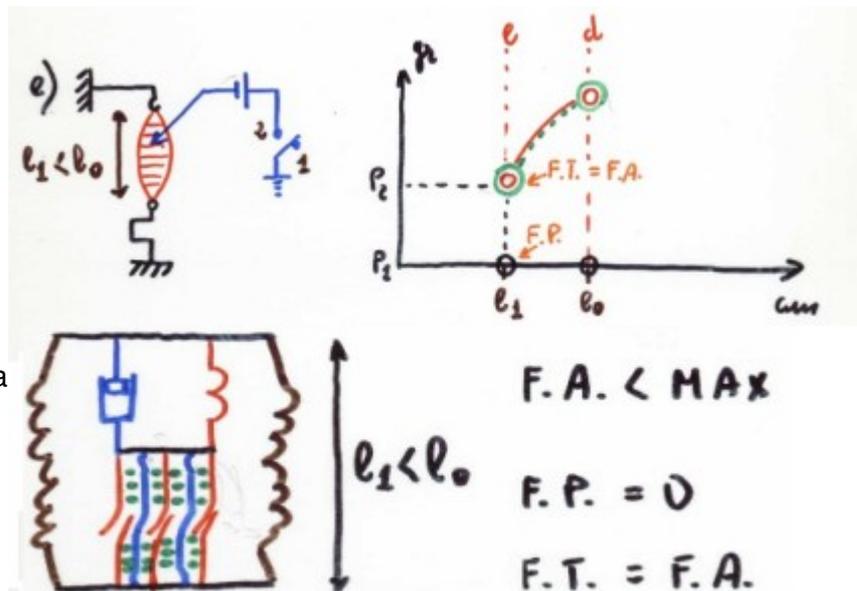


Immagine 19

che accorciando il sistema sono state alterate le sovrapposizioni di tipo cristallino dei filamenti actino-miosinici, e nelle zone deformate non si riesce più a creare l'aggancio tra actina e miosina. L'accorciamento del muscolo provoca quindi una diminuzione della sovrapposizione tra actina e miosina, e di conseguenza si riduce la forza che i muscoli possono produrre. Continuando

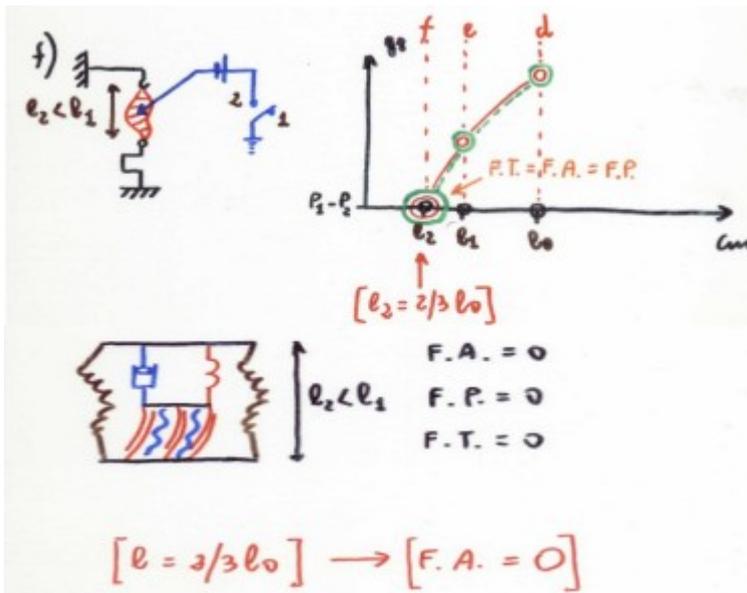


Immagine 20

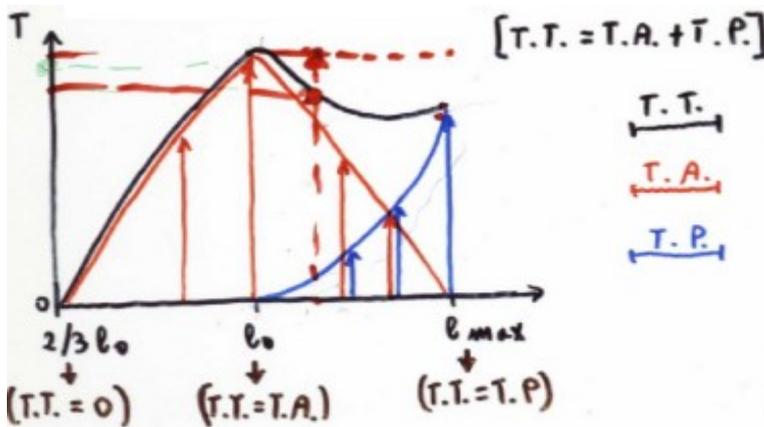


Immagine 21

in questo senso non si riesce più a produrre ponti actino-miosinici e la forza totale diventa 0.

Allora se mettiamo insieme tutti questi punti costruiamo la caratteristica carico-allungamento del sistema, in condizioni di contrazione isometrica. La contrazione isometrica è infatti quella condizione nella quale il muscolo si contrae ma non si accorcia. Abbiamo così il diagramma totale mostrato in figura 21

(le T sono l'abbreviazione di tensione).
 Notiamo come in l_0 la forza sia massima e sia solo attiva, che ricordiamo essere conseguenza della massima sovrapposizione tra i filamenti actino-miosinici. Allungando il sistema aumenta la componente passiva (blu) e diminuisce quella attiva, e la forza totale sarà pari alla somma delle due

componenti. Si arriva ad un punto in cui la forza attiva si annulla (che abbiamo visto essere il punto di allungamento massimo), ma in questo punto la componente passiva è non nulla. Accorciando il sistema troviamo dei punti che chiudono la parabola, con una componente passiva sempre inesistente e una attiva via via scemante a causa delle alterazioni delle sovrapposizioni dei filamenti actino-miosinici. Ecco quindi spiegata la caratteristica tensione-lunghezza del muscolo in condizione isometrica. Facciamo ora alcune considerazioni. Il compito del muscolo è quello di spostare masse, mantenere il corpo in una certa postura, e per fare ciò ha a disposizione una certa forza da esso prodotta. E' noto che, per spostare un grave, un muscolo o un sistema di muscoli deve generare una forza superiore al peso del grave stesso. Sarà quindi possibile spostare masse sino a che il loro peso sarà inferiore alla forza che il muscolo può produrre, e quindi se il peso è uguale il muscolo sta fermo, mentre se è superiore, nonostante il muscolo sia

contratto si allunga.

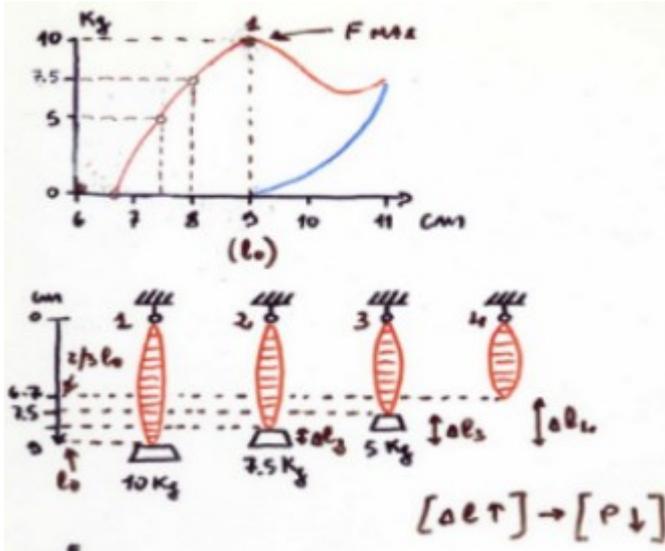


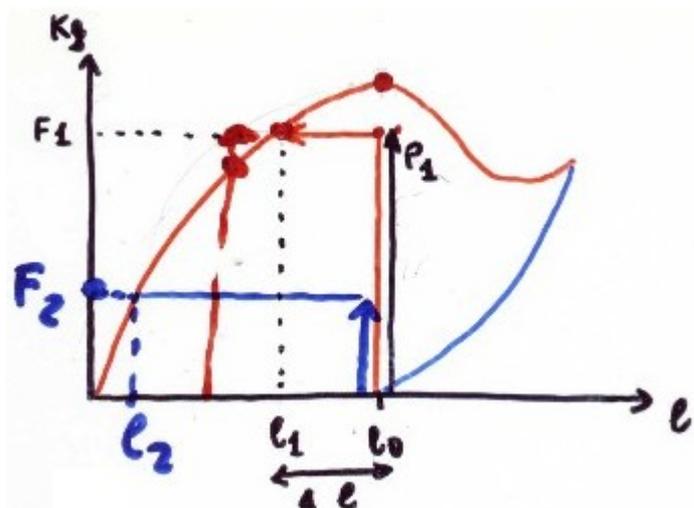
Immagine 22

Supponiamo di applicare ad un muscolo, a lunghezza l_0 un carico pari alla sua forza massima: il muscolo non si muove, ma sostiene il carico nello spazio. Se però qualcuno allunga il muscolo, esso non è più in grado di generare la forza massima, e allora continua ad estendersi: il risultato è l'andare incontro a rottura o l'innescamento di strutture di protezione che fanno in modo di far cessare lo sforzo.

La condizione isometrica ci interessa, ma non è l'osservazione più interessante che si può effettuare su un muscolo, in quanto esso è adibito allo spostamento di masse. L'ideale è quindi che il carico sia inferiore alla massima forza producibile in modo da poter compiere lavoro.

Quando un muscolo è attivato e si accorcia, che ci sia o meno un carico, si trova in una situazione detta concentrica isotonica, mentre quando viene allungato dal carico si ha una contrazione eccentrica. Il termine isotonico significa, letteralmente, che durante l'accorciamento la produzione di forza da parte del muscolo è costante, ed è una frazione infinitesimamente più grande del carico applicato. Vediamo come accade.

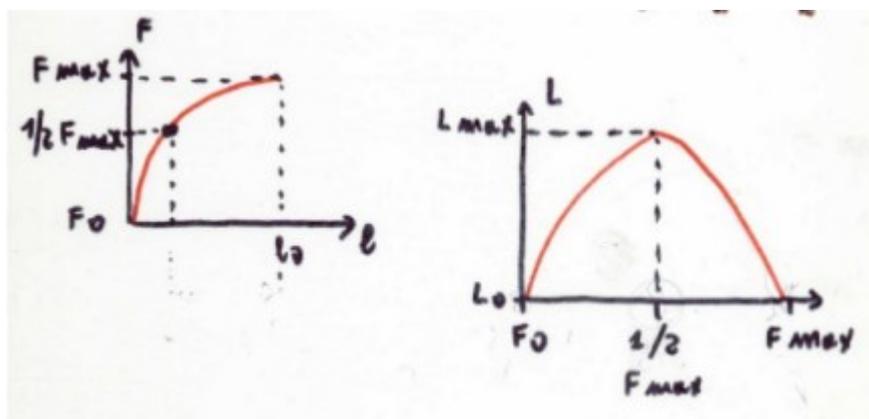
Applichiamo, ad l_0 , un carico pari alla forza massima sviluppabile dal muscolo, per cui esso non si muove: siamo in una situazione isometrica. Lo faccio rilasciare e, successivamente, come mostrato in figura 23, vi applico un carico P_1 inferiore a quello precedente. Attivo il muscolo ed esso si contrae in modo isometrico per tutto il tempo di incremento della sua forza, che è



brevissimo, fino a quando essa non diviene di *Immagine 23*

poco superiore al carico applicato. Arrivati a questo punto inizia l'accorciamento, e da l_0 si passa a

valori inferiori, ma non si riduce sino al massimo accorciamento possibile, poiché deve seguire la sua caratteristica tensione-lunghezza e man mano che si accorcia la forza attiva prodotta diminuisce, con la diminuzione dell'interfacciamento dei filamenti actino-miosinici. Si interromperà ad l_1 , che è il valore della propria lunghezza al quale corrisponde un valore di forza pari al carico applicato. Il muscolo si riporta dunque in condizione di equilibrio meccanico, ma stavolta ha compiuto lavoro: ha spostato la massa P_1 per uno spazio Δl ; se adesso ripetiamo l'operazione per un carico minore, il muscolo si contrae isometricamente fino a generare una forza di poco superiore al carico, e poi si accorcia ancor più di prima, sino ad arrivare al punto della caratteristica tensione-lunghezza in cui la forza generata eguaglia il carico applicato. Bisogna ora vedere se il lavoro prodotto è aumentato, perché è vero che lo spazio percorso è aumentato, ma il carico applicato è diminuito.



Sappiamo bene che il lavoro è una funzione di forza e spostamento. Allora il lavoro massimo non potrà essere né a carico massimo, poiché ci si trova in una condizione isometrica e quindi senza movimento, né a carico minimo,

ossia pari a 0, perché il lavoro si annullerebbe. Allora è chiaro anche dal grafico che il massimo del lavoro sarà compiuto quando il carico applicato sarà pari alla metà della forza massima producibile. La caratteristica tensione-lunghezza è il cardine della fisiologia del muscolo, ed è anche detta curva di Frank-Starling.

Consideriamo un muscolo con la caratteristica tensione-lunghezza mostrata in figura 24, dove l'andamento della tensione totale è quello in rosso, mentre in blu abbiamo la curva della componente passiva. Succede esattamente ciò che abbiamo detto prima: se il carico applicato a l_0 è superiore alla forza massima il muscolo si contrae in modo eccentrico, ossia si allunga. In questo caso specifico notiamo che

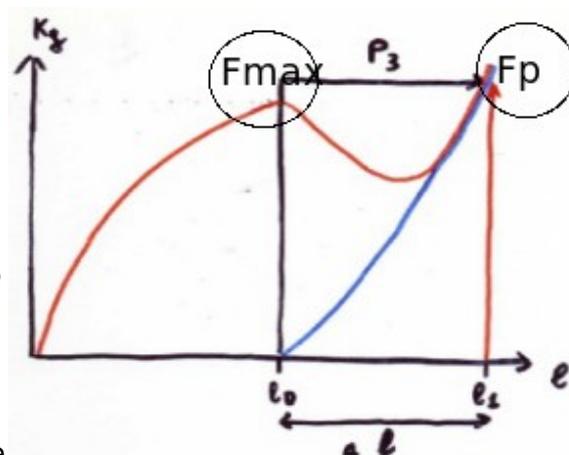


Immagine 24

il muscolo riesce a proteggersi, a recuperare forza e a pareggiare il carico, grazie al contributo della componente passiva. Essa non è un segmento rettilineo, ma ha andamento esponenziale, il che significa che la rigidità del sistema aumenta con l'allungamento.

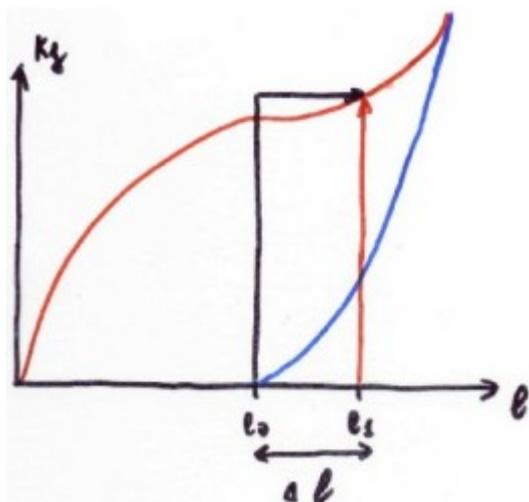


Immagine 25

Pensiamo a quando stiamo in piedi, e consideriamo il tricipite della sura. Già effettuando uno spostamento del peso sul calcagno ne variamo la lunghezza. Il fatto che il muscolo non vada incontro ad allungamenti eccessivi o a rotture immediate è dovuto alla pendenza della componente passiva che è ancora più pendente di quella nella caratteristica in figura 25, per cui, invece di avere una sorta di insenatura come quella in figura 24, in questa situazione si può gestire anche un carico maggiore. Quella appena descritta è una caratteristica

fondamentale di muscoli che devono poter reggere carichi importanti, come i muscoli posturali. Altri muscoli, come quelli intercostali, ovviamente non ne hanno bisogno, e avranno una caratteristica più simile a quella in figura 24.

Lezione del 13/03/2009

Fisiologia dell'apparato respiratorio

Introduzione

Una volta esauriti gli argomenti inerenti la fisiologia del muscolo, passiamo ad un altro argomento. Iniziamo la fisiologia degli apparati, partendo dall'apparato respiratorio. L'apparato respiratorio è il sistema anatomo-funzionale che consente l'acquisizione dell'ossigeno all'organismo. Questo apparato è ovviamente fondamentale per lo svolgimento di tutte le attività metaboliche da parte dei muscoli, che abbiamo appena studiato, in cui le reazioni in gioco sono appunto di ossidazione.

Logica di funzionamento dell'apparato respiratorio.

Facendo riferimento alla figura 26, analizziamo ora un diagramma a blocchi che riguarda il funzionamento dell'apparato respiratorio e le logiche che lo governano.

E' nozione comune il fatto che gli organi facenti parte dell'apparato respiratorio sono collocati nel torace, nel collo, e nella prima parte della testa. Non è dunque una struttura ubiquitaria, come

invece sono il sistema nervoso e l'apparato circolatorio.

La struttura fondamentale della funzione respiratoria è rappresentata dall'interfaccia alveolo-capillare, schematicamente rappresentata in figura 27. La separazione tra alveolo e capillare rappresentata in figura è solamente virtuale: infatti tra la zona di contatto unicellulare degli alveoli e l'epitelio unicellulare dei capillari del circolo ematico polmonare sono a contatto, con un interstizio riempito da una pellicola d'acqua.

In questa sede avviene il fenomeno di diffusione dei gas respiratori. La diffusione è un fenomeno chimico-fisico che

consente il passaggio di sostanze tra due *Immagine 26* comparti adiacenti, senza la presenza di filtri meccanici.

Affinché passino delle particelle di gas da un comparto all'altro, e quindi ci sia un flusso, è necessaria la presenza di energia: possiamo infatti considerare il flusso come il rapporto tra un gradiente di pressione e una certa resistenza:

$$F = (\Delta P) / R$$

Il gradiente di pressione non è altro che la differenza di pressione tra i due comparti, ossia $\Delta P = P_{alveolare} - P_{capillare}$, e si misura in mm Hg (millimetri di mercurio), mentre la resistenza R è la permeabilità.

Se per un certo gas la pressione parziale alveolare è uguale alla pressione parziale di gas disciolto nel plasma, il flusso è ovviamente pari a zero, mentre in presenza di differenze di pressione si ha presenza di flusso. Se una miscela ha pressione totale pari a quella atmosferica (760 mm Hg al livello del mare), la pressione parziale di un gas sarà proporzionale alla percentuale di quel gas nella miscela totale. Ad esempio, nell'aria che respiriamo l'ossigeno è presente con una

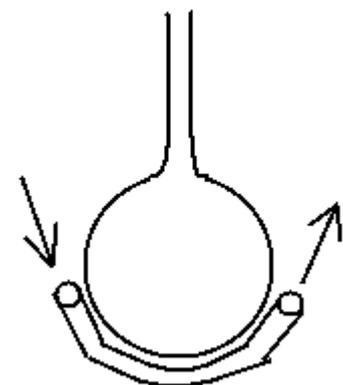
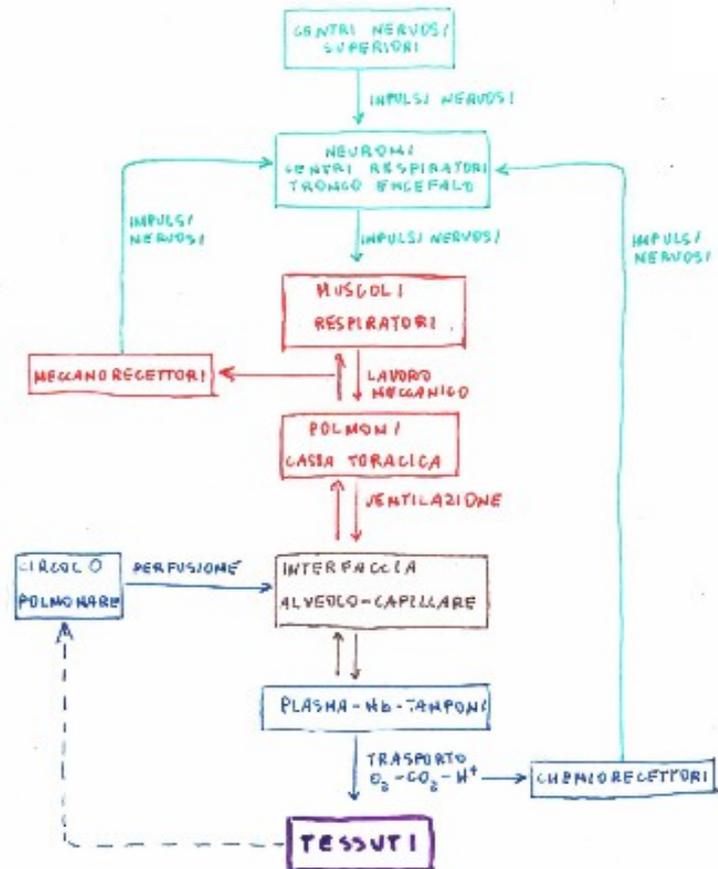


Immagine 27

percentuale del 21%, ed infatti la sua pressione parziale è circa il 21% di 760 mm Hg (circa 158 mm Hg). Bisogna anche tener conto del fatto che i gas, oltre a poter essere contenuti all'interno di una miscela gassosa, possono essere presenti anche in una miscela liquida, sulla base della legge di Henry. Essa definisce la solubilità dei gas nei liquidi, legata alla pressione del gas sulla superficie del liquido e all'affinità chimica di quel gas con quel liquido. La situazione fisiologica, in fase di respirazione tranquilla (stando fermi), al livello del mare, è che esiste una differenza di pressione parziale per l'ossigeno tra alveoli e capillari: la pressione di ossigeno nel comparto alveolare è mediamente di circa 100 mm Hg, mentre nel sangue, che quando arriva ai polmoni proviene dal circolo venoso (ed è quindi carente di ossigeno), ha una pressione parziale di ossigeno pari a 40 mm Hg. Abbiamo quindi una differenza di pressione parziale pari a 60 mm Hg: ecco quindi che ci si ritrova con un gradiente che fa in modo di spingere l'ossigeno nei capillari. Se ci si trovasse in una situazione di equilibrio, stando in apnea, dopo poco tempo cesserebbe di esistere la differenza di pressione, per via della cessione di ossigeno avvenuta da alveolo a polmone, e dunque non ci sarebbe più flusso, impedendo il rifornimento di ossigeno all'organismo. Affinché noi possiamo svolgere le nostre funzioni fondamentali è dunque importantissimo che questo gradiente si mantenga sempre. L'evoluzione a tal proposito ha escogitato un sistema meccanico, una pompa alternativa, che è appunto la pompa respiratoria. Periodicamente si attua un aumento del volume del recipiente polmonare, che è una struttura distensibile, e quindi, sulla base della relazione di Boyle, aumentando il volume del recipiente, a parità di particelle o molecole presenti la pressione cala. In virtù di ciò, all'aumentare del volume polmonare, la pressione a livello degli alveoli diventa inferiore rispetto a quella atmosferica, e quando questo accade, se la glottide è aperta, c'è la possibilità di passaggio d'aria dall'esterno all'interno. Quindi, se in precedenza l'alveolo si era impoverito di ossigeno per via del passaggio a livello capillare, l'immissione di aria dall'esterno (ricordiamo che ha pressione parziale d'ossigeno pari a 158 mm Hg) arricchisce il comparto alveolare di ossigeno. Questo evento è detto inspirazione; se ci si fermasse qui si tornerebbe ad una situazione di equilibrio come quella precedentemente descritta, poiché il sangue, attraverso la perfusione, impoverisce continuamente il comparto alveolare di ossigeno. Si deve tornare ad una situazione di depressione del polmone, e per fare ciò, non potendo (per ovvi motivi) continuare l'espansione polmonare, è conveniente effettuare una compressione del polmone stesso prima di ripetere il meccanismo di espansione.

La compressione fa aumentare la pressione nel recipiente polmonare, che a questo punto diviene

maggiore di quella atmosferica, e in questo modo è possibile effettuare una nuova inspirazione: il fenomeno dell'espiazione permette di espellere una certa quantità d'aria e di anidride carbonica (frutto delle combustioni e delle ossidazioni a livello cellulare), e in questo modo, tramite la successione di espansioni e compressioni, è possibile mantenere costante il gradiente di pressione parziale d'ossigeno. L'anidride carbonica, mediamente, ha una pressione parziale alveolare di 40 mm Hg, mentre nel sangue venoso la pressione parziale di CO_2 è di circa 46 mm Hg: il gradiente, stavolta opposto rispetto a quello dell'ossigeno, consente il passaggio di anidride carbonica dal sangue al comparto alveolare. L'immissione di "aria fresca" ha dunque un duplice compito: quello di mantenere costante il gradiente di pressione dell'ossigeno tra alveoli e capillari, e quello di pressione della CO_2 . Analizziamo ora i meccanismi che regolano la respirazione, servendoci del precedente schema a blocchi. La struttura che contiene i polmoni, la cassa toracica, è composta da una parte rigida (coste, sterno, clavicole e colonna vertebrale), le cui componenti sono articolate tra loro: ad esempio, quando le costole vengono sollecitate meccanicamente, svolgono la funzione di sollevamento dello sterno, al fine di aumentare il diametro trasverso della cassa toracica. Per fare questo ci vogliono dei motori che facciano muovere gli attuatori ossei, che in questo caso sono i muscoli respiratori. In realtà la respirazione toracica non è la più importante, che è invece la respirazione addominale, data dall'abbassamento del diaframma. Il muscolo diaframma, che è un muscolo circolare, distendendosi provvede mediamente all'80% della variazione di volume intratoracico. Le strutture muscolari deputate alle deformazioni della cassa toracica sono di tipo striato, o scheletrico, e quindi non volontario: per poter funzionare hanno bisogno dell'input dei motoneuroni spinali. Torniamo un attimo al diagramma a blocchi: dall'interfaccia alveolo-capillare siamo passati ai polmoni e quindi alla cassa toracica, periodicamente deformata dai muscoli respiratori. L'alternanza di inspirazioni ed espirazioni dà luogo alla ventilazione polmonare, che presiede alla diffusione dei gas da alveolo a capillare. Il movimento dei muscoli respiratori è coordinato dall'azione dei motoneuroni spinali, che a loro volta sono controllati da un sistema di nuclei di cellule nervose situati nella parte più bassa dell'encefalo, nel tronco encefalico (si trovano tra midollo allungato, bulbo e ponte). Noi normalmente non pensiamo alla respirazione: l'automatismo respiratorio nasce e si esaurisce tutto a livello tronco-encefalico; queste strutture sono fondamentali per far funzionare correttamente la respirazione, in modo automatico e basandosi sul bisogno di acquisire ossigeno ed eliminare CO_2 , in quanto generano dei pattern di potenziali d'azione che vanno sui motoneuroni

dei muscoli respiratori. Questi pattern sono regolati da informazioni provenienti dalla periferia, attraverso meccanorecettori e chemiorecettori, i primi che danno informazioni riguardo il grado di estensione delle strutture polmonari, e i secondi che forniscono dati riguardanti i valori delle pressioni parziali di ossigeno e anidride carbonica nel sangue arterioso: alterazioni di queste informazioni generano i pattern e quindi la correzione dei valori delle pressioni parziali.

Siamo tutti coscienti riguardo la possibilità di intervenire sulla volontarietà dell'atto respiratorio: possiamo sia trattenere il respiro che produrci in respiri volontariamente forzati. Ciò implica che esiste un controllo più alto da parte della corteccia cerebrale sull'attività respiratoria: ci sono infatti le vie discendenti che interferiscono sui neuroni del tronco encefalico consentendo l'attivazione volontaria della muscolatura respiratoria. La volontarietà della respirazione, che è invece assente nella dinamica del battito cardiaco, è una funzione che nasce dal fatto che l'apparato respiratorio connette l'interno dell'organismo con l'esterno, mentre il sistema cardiovascolare no, ed occorre dunque una certa attenzione nei confronti di ciò che introduciamo con la respirazione. E' possibile infatti che nell'aria che respiriamo ci siano sostanze nocive, che riusciamo a captare tramite un meccanismo culturale: recepiamo un cattivo odore, ossia una sensazione olfattiva negativa, che viene da noi interpretato come presagio di rischio. In questo modo ci è possibile l'allontanamento da una certa zona per evitare un rischio, ma per fare ciò è appunto necessario un controllo cosciente, volontario. Lo stesso ragionamento si può fare considerando il caso di immersione subacquea: se la respirazione dipendesse soltanto dal sistema automatizzato di neuroni tronco encefalici, continueremmo a respirare anche sott'acqua e non potremmo produrre delle apnee. Nonostante ciò, la capacità di limitazione della respirazione o di apnea non può essere esercitata a lungo: dopo un certo periodo di blocco della respirazione avvertiamo una sensazione di sofferenza, e questa sofferenza è provocata dalle interazioni dei chemiorecettori coi neuroni tronco encefalici, che segnalano l'aumento progressivo della pressione parziale di anidride carbonica (o ipercapnia) nel sangue e il corrispondente calo di pressione parziale dell'ossigeno. Ci sono persone, come gli apneisti, allenate a sopportare apnee molto prolungate e il cui organismo è dunque abituato a consumare anche le riserve residue di ossigeno nel sangue. Naturalmente tutto questo è molto rischioso: non ascoltare la soglia di dolore provocata dal calo della pressione di ossigeno può portare il sistema nervoso centrale all'ipossia, che a sua volta porta alla sincope (perdita di coscienza).

Vediamo ora di studiare l'apparato respiratorio nelle sue parti, e ci concentriamo inizialmente sulle

funzioni delle sue componenti. Abbiamo infatti parlato solamente del sistema alveolare, e ci si potrebbe chiedere ad esempio come mai gli alveoli non siano situati direttamente in gola. In effetti la presenza di altre vie tra naso, bocca e polmoni potrebbe sembrare uno spreco, anche energetico. La prima considerazione che si può fare è che il sistema alveolare è delicatissimo e necessita di condizioni ambientali stabili per poter funzionare al meglio: temperatura costante (37°C), grado di umidità costante (non bisogna interferire con la pressione di vapor saturo all'interno dell'alveolo, che a 37°C è di 48 mm Hg). Al contrario, l'aria che respiriamo può essere a temperature veramente basse, può avere pressioni differenti e non avere l'umidità ideale, oltre al fatto che non deve contenere particelle in sospensione, che finirebbero per danneggiare l'epitelio alveolare.

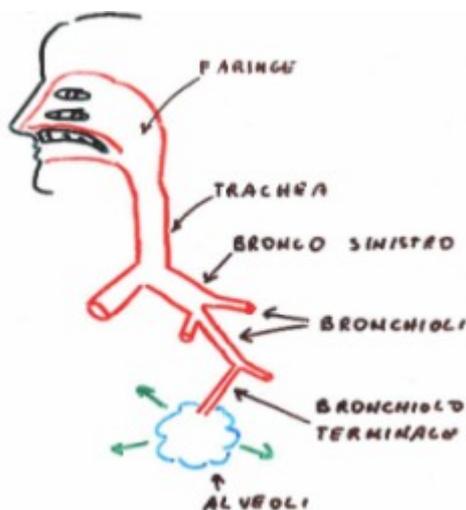


Immagine 28

Le vie aerifere servono appunto a rispondere a queste esigenze. Partiamo proprio dall'ultima, ossia dall'esigenza che le particelle in sospensione nell'aria non raggiungano gli alveoli. Nella zona retronasale abbiamo delle strutture dette turbinati, che sono dei passaggi anatomicamente spiraliformi: durante l'inspirazione la velocità dell'aria aumenta, e aumentando la velocità aumenta la forza centrifuga delle particelle aventi massa maggiore di zero. Questa tendenza spinge le particelle verso

l'esterno, ossia verso le pareti dei condotti. Sulle pareti dei condotti c'è una continua secrezione di una pellicola di muco, che ha la funzione di agganciare queste particelle, che verranno così successivamente espulse con dei movimenti ritmici di tipo peristaltico, anche grazie alla presenza di villi. Questa funzione di pulizia è naturalmente molto importante. Parliamo ora della temperatura. L'aria può arrivare a livello della cavità oro-faringea anche a temperature piuttosto basse, e questo problema viene risolto attraverso il passaggio lungo il condotto respiratorio. In questa fase di transizione l'aria scambia infatti calore col sistema e quando arriva agli alveoli si trova a 37°C. Abbiamo quindi un aumento progressivo della temperatura dell'aria, sia per conduzione che per convezione, che fa in modo di portare l'aria alla temperatura desiderata.

Consideriamo poi la pressione del vapor saturo: sappiamo che per pressione di vapor saturo si intende quella condizione di un certo recipiente chiuso per cui la quantità di acqua che in un

determinato tempo si trasforma da liquida a gassosa è uguale a quella che inversamente si condensa da gassosa a liquida. La pressione esercitata dal vapore sulla superficie del liquido in questa condizione è detta appunto pressione di vapor saturo; la situazione alveolare, come detto, è una pressione ideale di 48 mm Hg, data dalla grande presenza di acqua e dalla temperatura costante di 37°C. E' possibile che noi inspiriamo dell'aria secca, come nei giorni di maestrale o per chi vive nel deserto; l'aria secca è molto dannosa per l'epitelio alveolare, poiché causa delle alterazioni che fanno in modo di creare dei passaggi anomali e massivi di acqua da un comparto all'altro. Questo problema viene ovviato dal fatto che l'aria che circola nelle vie interne è a contatto con una pellicola d'acqua, che aumenterà in presenza di una pressione di vapore più bassa e farà in modo di saturare l'aria stessa di vapore. Abbiamo quindi spiegato il perché del posizionamento degli alveoli e le funzioni delle vie aerifere. A questo punto parliamo di bronchi: c'è da considerare che hanno una struttura non rigida ma deformabile, non solo perché con l'applicazione di forze essa cambia di forma, ma anche perché a prescindere dall'esistenza di forze esterne queste strutture possono cambiare di forma e variare il loro diametro grazie all'attivazione della muscolatura liscia che si trova sulla parete dei bronchi sotto forma di anelli: essi contraendosi, ovviamente riducono il loro diametro, e in questo modo si possono avere sia broncocostrizioni che broncodilatazioni. Il controllo dell'attività della muscolatura liscia bronchiale è molto complesso, e ancora non del tutto conosciuto; sicuramente il controllo principale è imputabile all'innervazione autonoma, ortosimpatica e parasimpatica. Ricordiamo che la differenza tra parasimpatico e ortosimpatico, al di là della dislocazione, è data dal fatto che il neuromediatore nella sinapsi post-gangliare nel caso parasimpatico è l'acetilcolina, mentre il neuromediatore nella sinapsi post-gangliare è la noradrenalina (catecolamina).

Entrambi questi tipi di cellule nervose, per poter funzionare, avranno bisogno dell'intervento di un recettore adeguato al loro neuromediatore.

Consideriamo l'immagine 29: abbiamo, sulla destra, l'epitelio bronchiale, una ghiandola mucipara, e vediamo anche la schematizzazione di una cellula muscolare liscia. Nel comparto arrivano delle

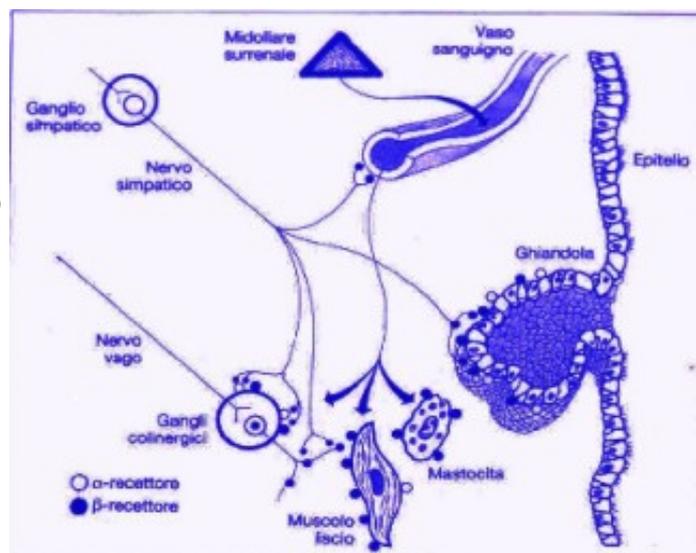


Immagine 29

terminazioni nervose provenienti dal nervo vago (nervo cranico del contingente parasimpatico). Nel nostro caso l'acetilcolina sarà una sostanza broncoconstrictrice, e quindi l'attivazione del nervo vago produce una riduzione del diametro bronchiale. Al contrario, la noradrenalina è broncodilatatrice, e quindi l'attivazione dell'ortosimpatico dà luogo all'aumento del diametro bronchiale. Dallo schema è però chiaro che, oltre ad agire direttamente sui muscoli, le due vie nervose interagiscono tra loro in modo complesso: vi è soprattutto un'interferenza dell'ortosimpatico sul parasimpatico.

Più precisamente, vediamo in figura 30 la rappresentazione della membrana di una cellula muscolare liscia. Notiamo la presenza di recettori M (muscarinici, riguardanti l'acetilcolina), e di recettori β , che sono invece adrenergici. Quando la terminazione parasimpatica postgangliare viene depolarizzata, e

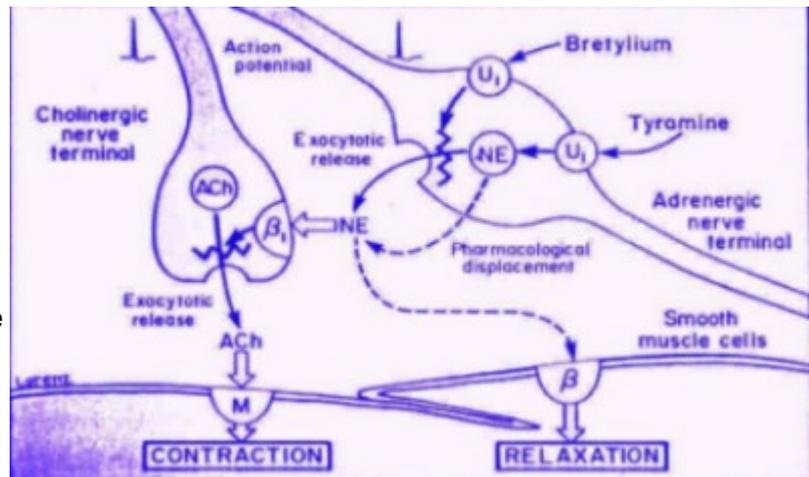


Immagine 30

la depolarizzazione arriva nella membrana presinaptica di sinistra, l'acetilcolina viene rilasciata nello spazio sinaptico, ed essendo in vicinanza del recettore muscarinico, vi si attacca e provoca la contrazione del muscolo. Al contrario, la terminazione ortosimpatica, anch'essa nelle vicinanze, quando viene depolarizzata libera noradrenalina, la quale ha una doppia azione: va ad interagire sia direttamente col recettore β postsinaptico, dando luogo a rilassamento, che con un recettore presinaptico β_1 a livello parasimpatico, bloccando la fuoriuscita dell'acetilcolina.

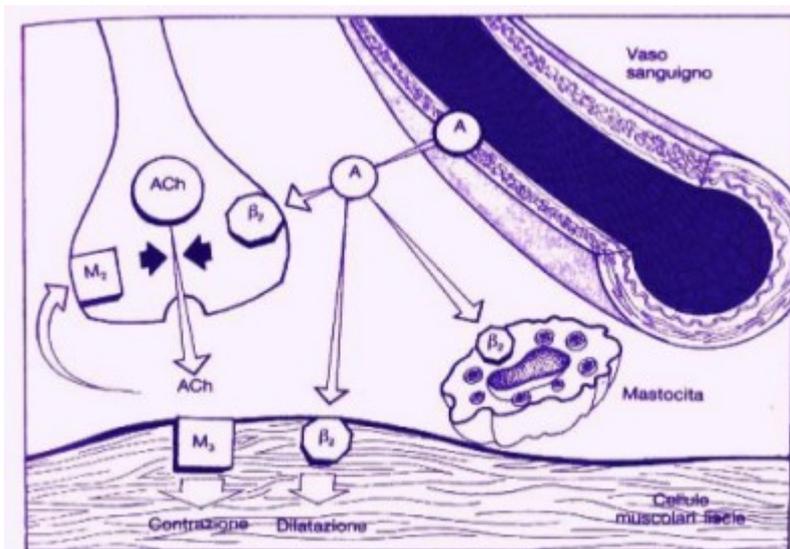


Immagine 31

Se poi si considera un'altra sostanza, l'adrenalina (figura 31), anch'essa facente parte delle catecolamine, che ricordiamo essere un ormone prodotto dalla ghiandola midollare del surrene, quando arriva in zona simula l'azione della noradrenalina, in quanto potenzia la sensazione di rilassamento della muscolatura liscia bronchiale attraverso i recettori β_2 ,

e inibisce l'estruzione di acetilcolina da parte delle terminazioni vagali sempre grazie a questi recettori β_2 , situati stavolta sulla terminazione presinaptica. Esistono delle patologie riguardanti i meccanismi di contrazione e rilasciamento dei bronchi, che sono piuttosto serie: la broncopatia cronica ostruttiva (bpc) ad esempio, provoca un deficit respiratorio cronico; altre patologie, di natura atopica, come le allergie, colpiscono l'apparato respiratorio in seguito a fenomeni per cui l'organismo riconosce come dannose sostanze che in realtà non lo sono. In questo modo si mettono in moto delle reazioni di difesa abnormi nella zona respiratoria, con l'attivazione del sistema colinergico, l'attivazione delle cellule mastocitiche che rilasciano i loro mediatori, che sono infiammatori. Di conseguenza, in tutta la zona interessata si ha un richiamo di sangue con successiva diminuzione del carico dei bronchi, e l'eccessiva produzione di muco fa andare incontro a bronco costrizione. Questo fenomeno è detto asma bronchiale, e può essere di origine allergica o meno. Una delle terapie per la gestione di questa patologia consiste nell'inalazione di molecole chiamate beta2-agoniste, che simulano l'azione delle catecolamine: infatti, se esse non sono sufficienti, le beta2-agoniste fanno in modo di provocare un rilasciamento della muscolatura liscia, con conseguente immediata dilatazione. Se alla base dell'asma c'è invece un'inflammatione queste sostanze sono semplicemente palliative, poiché il rilasciamento della muscolatura risulta comunque insufficiente, a causa della eccessiva presenza di muco e di edema. In questi casi si utilizzano farmaci anti-infiammatori, come i gluco-corticoidi: il cortisone è il farmaco per elezione, nonostante abbia varie controindicazioni, come il provocare aumenti di pressione o il fatto di essere iperglicemizzante.

Muscoli respiratori.

Facendo riferimento alla figura 32, esaminiamo ora la dinamica di funzionamento dei muscoli respiratori. Si parte dalla considerazione abbastanza ovvia che il volume all'interno dei polmoni può variare, da un minimo che equivale alla capacità del polmone dopo un'espiazione forzata ad un massimo conseguente ad una inspirazione anch'essa forzata. Normalmente non operiamo delle escursioni di tale ampiezza, ma ci limitiamo, durante la respirazione tranquilla, ad escursioni periodiche che sono mediamente di mezzo litro, sia in ingresso che in uscita. Per attivare la cosiddetta inspirazione tranquilla, attiviamo due gruppi di muscoli: il diaframma, responsabile della respirazione addominale, che quando è rilasciato forma una cupola rivolta verso l'alto e che

quando si contrae

tende ad abbassarsi, aumentando il diametro longitudinale del recipiente polmonare, e i muscoli intercostali esterni, responsabili della respirazione toracica. I muscoli intercostali esterni hanno un andamento dall'alto verso il basso, dalla colonna vertebrale verso lo sterno. La loro attivazione e contrazione, e dunque l'accorciamento, fa ruotare le coste e spinge verso l'esterno lo sterno, e in questo modo aumenta il diametro trasverso della cassa toracica. L'espirazione che segue una inspirazione tranquilla è un fenomeno totalmente passivo: per buttar fuori i 500 ml di aria che entrati in seguito alla deformazione della cassa toracica (aumenta il volume, creando così la depressione nel polmone

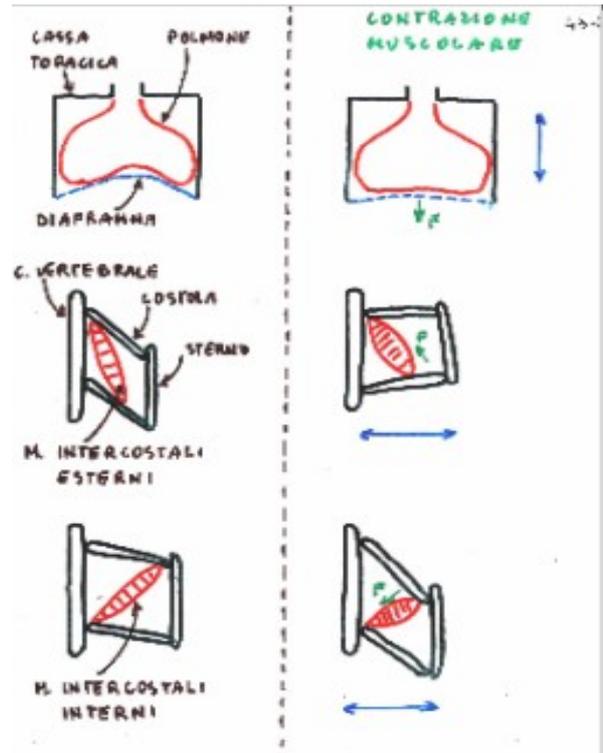


Immagine 32

etc...), non si fa altro che rilasciare i muscoli intercostali esterni e il diaframma, che restituiscono sotto forma di pressione l'energia elastica che avevano accumulato durante l'inspirazione, consentendo in questo modo l'espirazione. Possiamo quindi affermare che la respirazione tranquilla è la meno dispendiosa; se volessimo passare dal valore di 500 ml a valori più alti, per aumentare il gradiente tra alveolo e capillare (come durante l'attività fisica), questi muscoli, oltre ad essere maggiormente sfruttati, non sarebbero più sufficienti. Dobbiamo ricorrere ai cosiddetti muscoli accessori alla respirazione: uno dei muscoli accessori dell'espiazione è l'intercostale interno, posizionato reciprocamente rispetto all'esterno (andamento dal basso all'alto, dalla colonna allo sterno). L'accorciamento di questo tipo di muscolo determina uno schiacciamento dello sterno sulla colonna vertebrale, con conseguente riduzione del diametro trasverso e aumento della pressione interna. Esistono altri gruppi muscolari accessori: nella inspirazione, per aumentare il volume d'aria in ingresso vengono sfruttati anche i muscoli sternocleidomastoidei ([link](#)), che fanno in modo di tirare verso l'alto lo sterno, e i muscoli scaleni, che sollevano le prime due costole. Per l'espiazione, oltre agli intercostali interni che abbiamo appena visto, sono importantissimi i muscoli retti addominali: la loro contrazione si traduce in una forza diretta verso l'interno dell'addome, che a sua volta si trasmette sul diaframma e tende a sollevarlo, in modo da

agevolare ulteriormente l'espirazione.

La respirazione tranquilla.

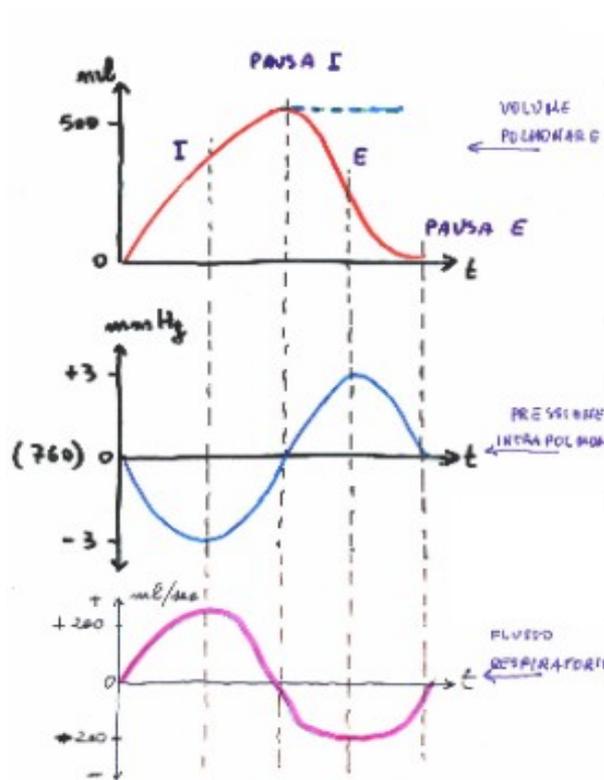


Immagine 33

Per analizzare il ciclo della respirazione tranquilla si deve tener conto di tre variabili: il volume polmonare, la pressione intrapolmonare e il flusso transpolmonare (o respiratorio). Quello che ci interessa è che avvenga un aumento del volume d'aria all'interno dei polmoni, come mostrato nel primo grafico della figura a lato. Si prende come zero assoluto la quantità d'aria presente nei polmoni prima dell'inspirazione, e si misura che il massimo, nella respirazione tranquilla, è di 500 ml, grazie all'azione dei muscoli inspiratori che abbiamo citato prima. Come si può osservare, ad un certo punto si ha la pausa inspiratoria, che non è altro che il punto di inversione della variazione di volume. Tutto questo si protrae per un certo periodo di tempo, che è la

durata dell'atto respiratorio; a tal proposito, si tenga conto del fatto che in un minuto, a riposo, compiamo dai 10 ai 15 atti respiratori. Per ottenere l'aumento di volume ci dev'essere un flusso, a sua volta dovuto alla presenza di un gradiente pressorio: la pressione intrapolmonare, prima dell'inspirazione, è uguale a quella atmosferica. Successivamente, aumentando il volume della cassa toracica grazie all'azione dei muscoli inspiratori, si crea una depressione, come è possibile osservare nella prima parte del secondo grafico, e si passa da 760 a 757 mm Hg: il decremento di soli 3 mm Hg è sufficiente a generare un influsso d'aria che ha un picco di circa 250 ml al secondo, che contribuisce all'inizio dell'aumento del volume polmonare. In seguito la depressione si riduce, perché nel frattempo i muscoli inspiratori stanno iniziando a rilasciarsi, fino a che non cessano completamente di rilasciarsi, e inizia ad agire anche l'energia elastica provocata dalla deformazione della cassa toracica: si ha quindi un progressivo decremento dell'influsso d'aria, sino ad arrivare ad un punto in cui la pressione intrapolmonare è nuovamente uguale a quella

atmosferica, la muscolatura respiratoria non causa ulteriori variazioni di volume e il flusso si azzerava.

Tutto resterebbe in questa situazione se non ci fosse l'intervento dell'energia elastica accumulata durante la respirazione, che determina una compressione del contenuto polmonare, ora che non c'è più l'opposizione generata dai muscoli respiratori. Si ha quindi una nuova variazione della pressione intrapolmonare, stavolta positiva, tale da rendere il flusso netto respiratorio nullo. Tutto questo si ripete in ogni ciclo respiratorio tranquillo; nelle altre condizioni di respirazione naturalmente si ha la stessa sequenza di avvenimenti (depressione polmonare dovuta a inspirazione seguita da espirazione), ma cambiano i valori in gioco.

La presenza di alterazioni della funzione respiratoria ha fatto sentire da molto tempo la necessità di effettuare delle misure dei volumi polmonari. La tecnica che consente di effettuare queste misurazioni si chiama spirometria, che consente di trovare le misure delle capacità polmonari critiche. Andiamo adesso ad analizzare tali misure, riferendoci al grafico dell'immagine 34. Una certa

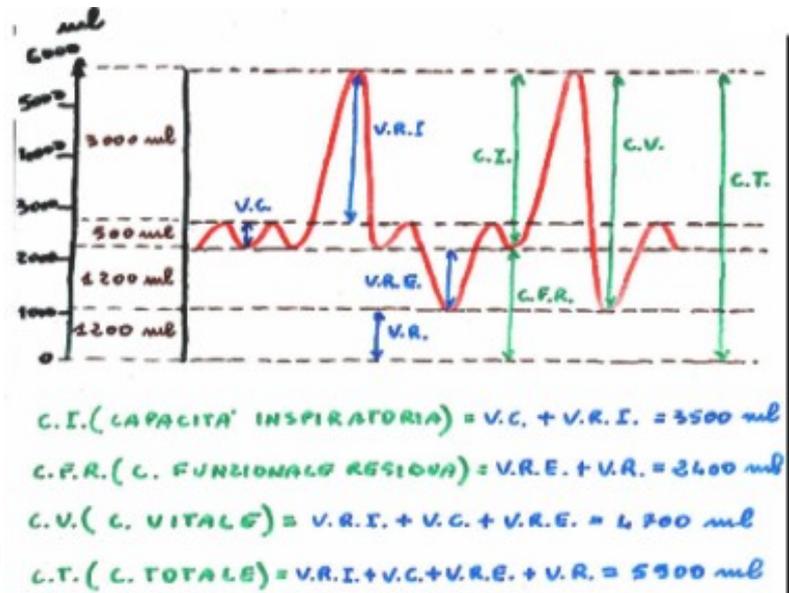


Immagine 34

Immagine 34
 persona, durante la respirazione tranquilla, ha un'oscillazione polmonare di 500 ml, come si può osservare all'inizio del grafico. Tale oscillazione si pone sopra un contenuto d'aria ben preciso: non è infatti originata a zero, ma in una certa posizione che è determinata dal fatto che in quel punto, con un certo quantitativo d'aria, il polmone e la cassa toracica sono a riposo meccanico, e quindi è il punto in cui le pressioni agenti sul sistema si annullano. Sappiamo bene però che, una volta raggiunto il punto della pausa inspiratoria tranquilla, possiamo decidere di prolungare l'inspirazione fino al massimo possibile: il quantitativo d'aria inspirata dal punto di pausa inspiratoria sino al massimo è detto volume di riserva inspiratoria (V.R.I.). L'utilità di effettuare queste misurazioni risiede nel fatto che, se ad esempio sappiamo che il volume massimo è di 3000 ml e dalla misurazione emergono soli 2000 ml, siamo in grado di diagnosticare l'esistenza di un problema respiratorio. Tornando alle nostre misurazioni, se ci si trova nella pausa espiratoria e si decide di

prolungare l'espiazione sino al massimo, si trova il cosiddetto volume di riserva espiratoria (V.R.E.). Dal grafico è possibile osservare che, per quanto noi ci possiamo sforzare, non si può svuotare totalmente il recipiente polmonare; all'interno dei polmoni rimane sempre una quantità minima d'aria pari a circa 1200 ml, che corrisponde al volume residuo (V.R.). Il volume residuo ha una funzione importante: consideriamo l'equazione di Laplace per una sfera:

$$P = (2\tau)/r .$$

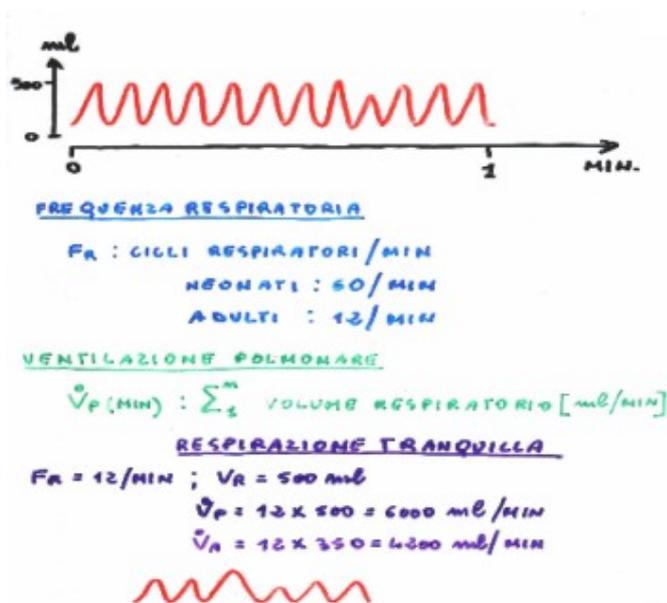
Questa equazione regola la pressione interna di una sfera che abbia uno strato d'acqua interfacciato con l'aria (che è il caso dell'alveolo), che sarà direttamente proporzionale alla tensione superficiale τ e inversamente proporzionale al raggio r . Se il raggio tendesse a 0, la pressione tenderebbe a ∞ , e dunque non conviene ridurre più di tanto il volume alveolare. In fisiologia, ma anche in fisiopatologia e in clinica si usa accorpare alcuni di questi volumi appena definiti ovvero il volume corrente (V.C.), che è quello che usiamo normalmente in condizioni di riposo, il V.R.I., il V.R.E. e il V.R., in gruppi di due o più volumi definiti come capacità respiratorie.

Individuiamo, in tal senso, che la capacità vitale è la somma di V.R.I., V.R.E., e V.C., ed è il volume massimo di ossigeno inspirabile, in quanto va dal volume residuo al volume massimo. Una riduzione della capacità vitale è invalidante, e per questo motivo è importante conoscerla. Si individuano inoltre la capacità inspiratoria (V.C.+V.R.I.) e la capacità funzionale residua (V.R.E.+V.R.), e quest'ultima è la quantità d'aria contenuta nei polmoni per la quale il sistema è in una situazione di equilibrio meccanico.

Ognuno di noi ha la propria capacità vitale, non esiste un valore mediamente valido, in quanto i fattori che condizionano questa capacità variano da persona a persona. Dopo aver effettuato delle rilevazioni a campione su un certo numero di soggetti, è dunque possibile avere dei valori medi validi per varie fasce d'età o di statura, o in base alle distinzioni di sesso, e quindi se da un certo soggetto ci si aspetta un certo valore di capacità vitale, ed esso è invece inferiore, questo individuo ha certamente un danno respiratorio restrittivo. Sicuramente la capacità vitale è correlata alla statura dell'individuo, in quanto il torace è proporzionato all'altezza e quindi un individuo più alto avrà bisogno di una capacità vitale maggiore di quella che necessita un individuo di statura minore. Ci si riferisce all'altezza del torace per due motivi: sia perché la variazione longitudinale è la più importante, sia perché è il diaframma a contribuire maggiormente nel controllo del volume toracico. Altri fattori molto importanti sono l'età e il sesso dell'individuo. A parità di età e statura infatti, la conformazione della donna è tale che il suo torace è di lunghezza inferiore rispetto a quello

dell'uomo. L'età influisce semplicemente per il grado di sviluppo degli organi, per cui un bambino di 5 anni non potrà avere la stessa capacità vitale di un trentenne; è stato inoltre riscontrato che dopo i 30 anni la capacità vitale inizia a calare. In questo modo, non potendo fare a priori delle stime precise per ogni individuo, lo si può collocare all'interno di una categoria media che lo contenga per svariate caratteristiche. Oltre che in seguito alle tre caratteristiche appena citate, la capacità vitale può variare in seguito a cause di natura patologica. Ad esempio, la paralisi dei muscoli respiratori, deformità del torace e della colonna vertebrale (scoliosi, cifosi), limitazione di movimento del diaframma (che ha cause sia fisiologiche, come la gravidanza inoltrata che limita la capacità di movimento del diaframma, fenomeno parzialmente compensato dalla maggior propensione alla respirazione toracica nelle donne, che patologiche, come la ascite da cirrosi epatica, la cui causa è la scarsa produzione di albumina, sostanza che normalmente aiuta a mantenere l'acqua all'interno dei vasi, che invece in queste situazioni va a riversarsi nella cavità peritoneale). Altre cause sono le lesioni pleuriche, che fanno in modo di non far uscire l'aria dal polmone alla cavità pleurica, la fibrosi polmonare, che è una condizione patologica che aumenta la rigidità del sistema, rendendo necessaria una forza maggiore per la deformazione della cassa toracica, ma chiaramente, poiché i muscoli respiratori hanno una forza massima, se la rigidità del sistema aumenta la deformazione totale sarà minore. Infine, la stenosi bronchiale produce un aumento della resistenza al flusso di aria, per cui l'influsso totale sarà inferiore alla capacità vitale massima.

La ventilazione polmonare.



La variabile più importante della funzione meccanica respiratoria è la ventilazione polmonare. Essa è definita come la quantità d'aria che in un minuto, entra ed esce dal comparto polmonare. E' possibile calcolarla attraverso la spirometria: come mostrato a lato, monitorando tutti i volumi per un minuto, che avranno più o meno tutti la stessa escursione di 500 ml (respirazione tranquilla), la ventilazione polmonare sarà pari al prodotto

Immagine 35

della frequenza respiratoria, in questo caso 12, per l'escursione di volume ad ogni respiro. Si avrà dunque una ventilazione polmonare di 6000 ml/min, 6 litri d'aria al minuto, quantità che è ridondante rispetto a quella che ci serve per espletare tutte le nostre funzioni (solitamente non supera il litro al minuto). Se consideriamo che l'ossigeno compone al 20% l'aria, e che quindi ogni minuto ne inspiriamo circa 1200 ml, sapendo che di base, ogni minuto abbiamo bisogno di soli 300 ml di ossigeno, ci si può rendere conto di come il meccanismo sia più che sufficiente. Il discorso ovviamente cambia quando variano i bisogni del nostro organismo, ad esempio in seguito a sforzi fisici, e allora dovremo variare la ventilazione polmonare, aumentando sia il volume corrente che la frequenza respiratoria. Un soggetto giovane e sano può raggiungere tranquillamente i 120/130 litri d'aria al minuto; il limite, sotto sforzo, non è dunque costituito dall'apparato respiratorio, ma da quello cardiovascolare che, sempre in litri al minuto, ha una portata molto più bassa, come vedremo in seguito.

Lezione del 20/03/2009

Le resistenze respiratorie.

Introdotta l'argomento di una delle più importanti variabili respiratorie, la ventilazione polmonare, possiamo procedere con una serie di considerazioni riguardanti i muscoli respiratori. Il fatto che ci sia l'attività di un gruppo di muscoli specifici, crea le condizioni per la creazione e il dispendio di energia, la quale si trasforma in lavoro meccanico, applicato nella deformazione della struttura formata dal complesso polmone-cassa toracica. E' abbastanza ovvio supporre che l'esistenza di quest'energia sia dovuta alla necessità di dover vincere delle resistenze strutturali: infatti cassa toracica e polmone, quando a riposo, stanno in una condizione ideale (ad esempio in un cadavere), e per deformare periodicamente questo complesso dobbiamo stressare la struttura, per vincere le resistenze che si oppongono alla deformazione. I muscoli respiratori sono tarati per poter ottenere la quantità e la qualità di forza necessarie all'ottenimento quelle variazioni di volume che abbiamo osservato studiando la spirometria; tutto questo significa che i muscoli sono capaci di produrre una forza ad hoc per la resistenza respiratoria naturale. Se per qualche motivo tale resistenza varia, è possibile che il sistema muscolare preposto non sia in grado di ottenere quei valori di deformazione che ci si aspetta, e si entra così in una situazione di patologia. E' dunque importante, per chiunque si dedichi a questo tipo di problematiche, conoscere qual'è la resistenza respiratoria che le strutture toraciche oppongono ai muscoli in condizioni normali. Le resistenze

possono essere distinte in due categorie: la prima, di tipo prettamente strutturale, è la resistenza di tipo statico, e dipende dal grado di deformazione che si deve ottenere, mentre la seconda, ossia la resistenza di tipo dinamico, implica un'ulteriore spesa di energia quando c'è flusso d'aria. Le resistenze dinamiche nascono dal fatto che quando si ha il flusso di un fluido in un condotto, esso scorre con delle spese energetiche, dovute ad attriti o a cause comunque riconducibili alla viscosità del fluido stesso. Cercheremo quindi di analizzare le resistenze respiratorie, poiché esse hanno dei risvolti piuttosto importanti dal punto di vista clinico e funzionale.

Resistenze statiche.

Esiste un esame che consiste nella determinazione della curva pressione-volume della cassa toracica a rilasciamento: si vuole definire la pressione che si esercita sull'area interna ai polmoni man mano che si fa variare il quantitativo d'aria contenuto negli stessi. Quando si parla di pressione si deve necessariamente parlare di forza, e in questo caso abbiamo due tipi di forze in gioco: la forza generata dal muscolo che si sta contraendo e che si applica sulla struttura, ci farebbe pensare che il test non sia durante il rilasciamento muscolare, ma in realtà il test viene effettuato successivamente ad una contrazione, e quindi deformazione della cassa toracica. Si può quindi capire la quantità di energia necessaria ai muscoli per ottenere una certa deformazione andando ad osservare l'energia elastica accumulata durante la deformazione stessa. Quest'entità di energia può essere individuata sotto forma di pressione: si fa rilasciare la muscolatura che ha deformato il sistema, e si applica contro i polmoni un manometro.

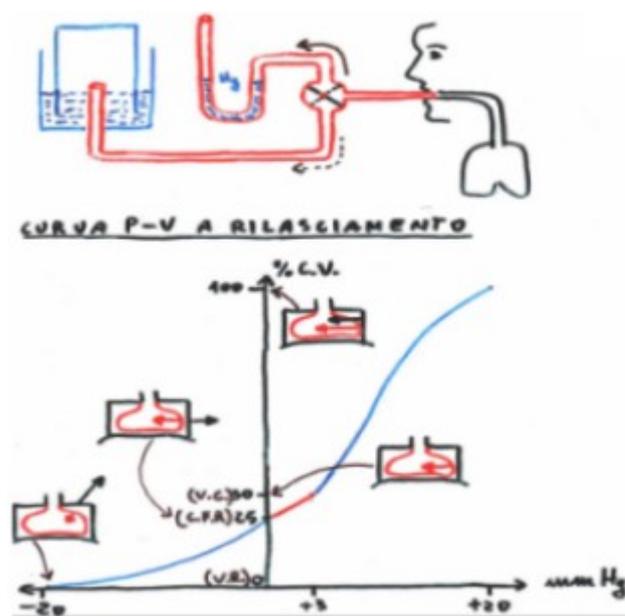


Immagine 36

La presenza del manometro impedisce la fuoriuscita dell'aria, ma quello che a noi interessa è la presenza di energia elastica, che crea la potenzialità per il ritorno alle caratteristiche originali della struttura toracica. Quest'energia si traduce in forza e la forza si trasforma in pressione. Attraverso queste osservazioni è possibile costruire una curva, che in ordinata ha dei volumi polmonari la cui scelta e definizione verrà chiarita in seguito, e che in ascissa avrà la pressione intrapolmonare in seguito al rilascio dei

muscoli (espressa in mm Hg). Le misurazioni di volume polmonare saranno senz'altro effettuate nel range stabilito dalla capacità vitale, ossia la massima escursione di volume polmonare che possiamo attuare volontariamente, per cui i volumi in ordinata saranno, più precisamente, percentuali della capacità vitale, e lo zero rappresenterà solo il punto in cui si raggiunge il volume residuo, oltre il quale non è possibile espellere altra aria.

L'esperimento per ricavare questa curva consisteva nel tappare il naso al paziente, collegare l'apparato respiratorio ad un boccaglio e questo ad una valvola, che serviva a collegare il paziente con due strumenti di misura. A seconda della posizione della valvola il paziente era collegato o con lo spirometro meccanico col manometro a U. Lo spirometro meccanico è costituito da un recipiente pieno d'acqua, sul quale viene rovesciata una campana di diametro inferiore: in questo modo si forma un volume chiuso, all'interno del quale troviamo dell'aria che avrà una pressione pari alla somma di quella atmosferica più quella esercitata dalla campana. Si collega un tubo che va a pescare proprio in quest'aria e che va a formare una delle due terminazioni collegate alla valvola connessa al boccaglio del paziente. Tramite l'espiazione quindi, l'aria fuoriuscita dai polmoni andrà a sollevare la campana grazie al volume d'aria aggiunto a quello precedente. Il fatto che quando siamo in un'apnea a riposo non proviamo sforzi (il polmone ha quindi un volume detto capacità funzionale residua) è logica conseguenza della presenza di una quantità d'aria tale da dare ai polmoni un volume per cui la risultante di tutte le forze e le pressioni è pari a zero. La capacità funzionale residua rappresenta dunque il punto di equilibrio meccanico del sistema, il cui mantenimento non costa alcuna energia e la cui logica conseguenza è proprio un'ascissa di pressione intrapolmonare pari a zero (relativamente a quella esterna, quindi la pressione assoluta sarà pari alla pressione atmosferica). Per effettuare questa misura, si chiede al paziente di rilasciare i muscoli respiratori, si commuta la valvola in modo da collegare il paziente al manometro a U (che può essere tarato ad acqua- 1 cm H₂O è circa 1 mm Hg), e si nota che i due menischi del liquido nel manometro sono allo stesso livello.

Abbiamo quindi il nostro punto di partenza nella curva, situato più o meno al 25% della capacità vitale del soggetto; notiamo il corrispondente schema meccanico



(figura 37) associato all'equilibrio: abbiamo una struttura disegnata in nero che è la cassa toracica, che contiene il recipiente polmonare (rappresentato in rosso). La situazione meccanica di queste due strutture è particolare, poiché hanno dei punti di riposo meccanico completamente diversi: il polmone, in questa condizione, si trova in trazione, ossia ha un volume

molto maggiore di quello che avrebbe se fosse sganciato dalla cassa toracica. Questa trazione viene esercitata dalla cassa toracica stessa, che letteralmente trascina il recipiente polmonare e contribuisce a dilatarlo. Il polmone è vincolato alla cassa toracica dalla struttura pleurica, che potremmo definire come un palloncino che fa da interfaccia tra il recipiente polmonare e la cassa toracica stessa.

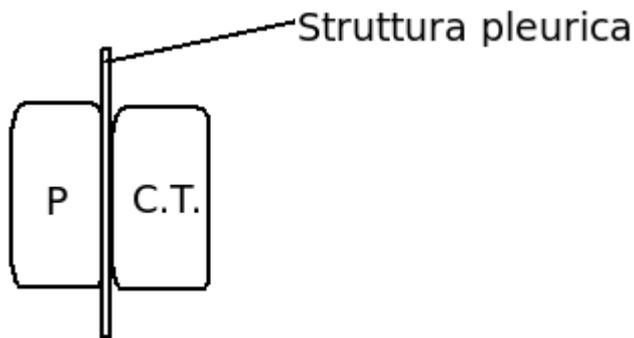


Immagine 38

Questo palloncino è riempito da pochi cc di un liquido, il liquido pleurico, che forma una barriera tra le due pareti pleuriche e tende a tenerle coese. In questo modo, se una forza tende a deformare la cassa toracica, la connessione tramite la pleura fa in modo che il polmone segua il movimento della cassa stessa. Il motivo per cui polmone e cassa

toracica sono solidali ma non direttamente attaccati è che è utile che le due strutture possano scorrere l'una sull'altra, e tutto questo è reso possibile dall'interfacciamento pleurico. La distanza tra polmone e cassa toracica non può variare, a meno che non si verifichi un fenomeno detto pneumotorace (PNX), patologia le cui cause possono essere spontanee, traumatologiche o derivanti da una malattia polmonare. Quando la parete della gabbia toracica è integra, sulle superfici esterne dei polmoni si esercita una pressione inferiore a quella atmosferica: questa differenza di pressione contrasta la tendenza alla retroazione elastica del polmone facendo sì che l'organo resti insufflato e disteso e possa così svolgere la sua funzione fisiologica.

Lo pneumotorace, cioè la penetrazione di gas nella cavità pleurica, determina, indipendentemente dalla causa che l'ha determinata, una riduzione o la scomparsa della depressione atmosferica ivi presente. Di conseguenza non viene più contrastata la retroazione elastica del polmone, cosicché questo si affloscia in misura direttamente proporzionale alla quantità di gas penetrata nella cavità pleurica. L'aria non riesce più ad uscire e si accumula nel cavo pleurico, fino a schiacciare il polmone stesso (ipertensione del cavo pleurico). Quest'ultima definizione coincide con lo pneumotorace spontaneo iperteso. Torniamo al nostro esperimento: abbiamo detto che, in condizione di capacità funzionale residua il polmone si trova in una situazione di trazione; la cassa toracica invece presenta una situazione di sforzo meccanico di tipo compressivo: la struttura risulta compressa, e il suo volume di riposo è dunque superiore a quello che si ottiene con la C.F.R.

Quindi, così come la cassa toracica tiene vincolato il polmone, che tenderebbe a ritrarsi per reagire alla trazione, lo stesso si può dire a parti invertite, ossia il polmone fa in modo di tenere ancorata la cassa toracica e di non farla espandere verso il volume di riposo. Queste due forze, che si annullano, fanno sì che la pressione interna al polmone sia pari a zero e che il punto di capacità residua sia il punto di riposo meccanico del complesso cassa toracica-polmone. Non appena variamo il volume polmonare, la risultante di pressione diventa diversa da zero e ciò provoca un accumulo di energia elastica che, appena possibile, tende a riportare il sistema al punto di C.F.R. Abbiamo quindi una situazione di riposo meccanico del sistema che però non è funzionale al mantenimento della vita: per poter deformare il polmone abbiamo bisogno di stressare le strutture interessate, ed è quindi necessario trovare un compromesso al fine di vincere le resistenze statiche di cui stiamo parlando. Una volta trovato il punto di riposo meccanico del sistema, si riporta la valvola al collegamento con lo spirometro meccanico, si chiede al paziente di partire dalla condizione di riposo e inspirare 500 ml d'aria (volume corrente) e, mentre il paziente trattiene per pochi secondi il respiro, si riporta la valvola al collegamento col manometro a U. A questo punto il paziente è libero di espirare: si osserva, come è logico attendersi, una variazione della posizione dei menischi nel manometro, esattamente di 3 mm Hg (o cm H₂O). Ciò significa che la pressione polmonare e quella generata dalla cassa toracica non sono più uguali e contrarie, ma danno luogo appunto ad una pressione positiva: se per un verso la distensione polmonare è aumentata, e quindi aumenta distanza del polmone dal punto di riposo meccanico, con conseguente incremento dell'energia elastica e quindi della pressione, per altro verso la cassa toracica raggiunge la sua posizione di riposo meccanico. Quindi mentre il polmone (in un soggetto vivo) non può mai raggiungere la posizione di riposo, la cassa toracica la raggiunge quando il polmone ha un volume pari alla C.F.R., sommata al V.C.

In questa situazione è evidente che la cassa toracica non ha più accumulo di energia elastica e non produce più alcuna pressione che va ad opporsi a quella polmonare: la pressione totale sarà dunque positiva (la convenzione è quella di adottare come positiva la pressione concorde con quella polmonare), e sarà generata dall'energia elastica accumulata dal polmone; essa inoltre ci dà un'informazione sulla resistenza che i muscoli respiratori hanno dovuto affrontare per generare la deformazione e far entrare i 500 ml d'aria. Le prove con lo spirometro meccanico sono piuttosto difficili, ed è quindi necessario addestrare per bene il paziente a seguire le indicazioni che gli

vengono suggerite di volta in volta. Una volta trovato che a 3 mm Hg si ha la cassa toracica a riposo, si chiede al paziente di tornare alla capacità funzionale residua, e si riefettua la misurazione in un range identico al precedente, ossia per valori compresi tra la C.F.R., e il V.C., stavolta non più con uno sbalzo brusco di 500 ml d'aria, ma facendo delle misurazioni prima a 100 ml, poi a 200 ml e così via sino a raggiungere il volume corrente: si nota che la curva pressione-volume in questo tratto è un segmento di retta. Possiamo dire dunque che tra il C.F.R. e il V.C. la pressione cresce linearmente col volume, quindi possiamo dire che anche la caratteristica sforzo-deformazione è lineare, e quindi in questo intervallo il sistema si comporta come un corpo elastico perfetto. A riprova di quanto detto, si può fare un'ulteriore considerazione: riportando il sistema alla C.F.R., la curva segue lo stesso percorso inverso, e l'assenza di isteresi ci porta a dire che possiamo assimilare il sistema ad un corpo elastico perfetto. Il segmento di retta appena trovato ha una valenza clinica importante: essendo l'unico ambito in cui c'è una relazione lineare tra sforzo e deformazione, viene identificato come pendenza della curva pressione-volume, e definisce la rigidità del sistema. La rigidità del sistema polmone-cassa toracica è data dal rapporto:

$$R = (\Delta P / \Delta V) .$$

In ambito biomedico, si preferisce usare il reciproco della rigidità del sistema, la distensibilità o compliance ($C=1/R$), che rappresenta la variazione di volume polmonare per ogni variazione unitaria di pressione applicata al polmone nell'ambito di variazioni volumetriche del V.C., a rilascio. In un soggetto sano la compliance può variare tra i 0.13 e i 0.16 l/mm Hg, valore che può essere ottenuto anche dai dati osservati prima: il rapporto tra 0.5 l e 3 mm Hg è infatti pari a circa 0.16 l/mm Hg. Naturalmente, trattandosi di fenomeni biologici, non esiste un valore universalmente valido, ma il range considerato normale è appunto 0.13-0.16.

Quando i valori della compliance sono inferiori a 0.13 significa che la distensibilità sta diminuendo, e quindi la rigidità sta aumentando, e si osserverà una curva pressione-volume simile a quella rossa: si ottiene la stessa variazione di volume con un maggiore accumulo di energia elastica e quindi di pressione, e si deve quindi utilizzare

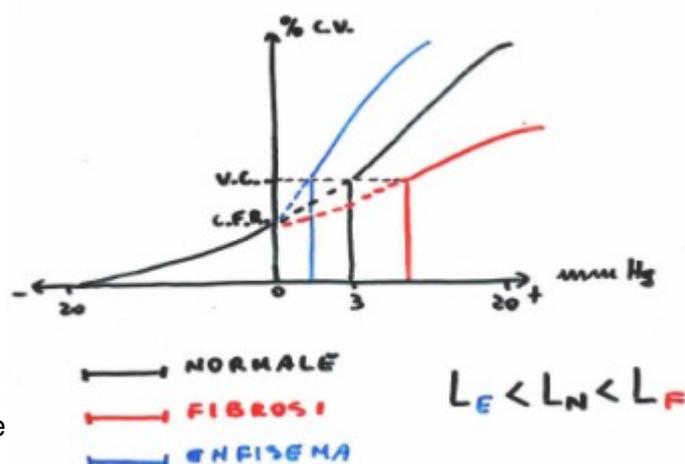


Immagine 39

più forza sui muscoli respiratori. Questo è il caso tipico delle patologie fibrotiche, come la silicosi, malattia tipica dei minatori che morivano intorno ai 50-60 anni a causa di questo danno restrittivo; sottoponendo dei soggetti con questo tipo di problema al test, si trova appunto una curva con una pendenza ridotta rispetto a quella attesa.

Al contrario, se il paziente presenta una compliance superiore a 0.16 l/mm Hg, come è possibile osservare nel grafico blu, che ha una pendenza superiore a quella attesa, verrebbe da dire che ci si trova in una situazione vantaggiosa, poiché è necessaria meno energia per poter distendere il polmone, dato che qualcosa ha reso il sistema meno rigido. In realtà anche questa è una grave patologia, poiché in fase di espirazione, quando si dovrebbe tornare al volume di riposo, la perdita di rigidità riguarda anche le vie aeree, e c'è dunque il rischio di occlusione dei bronchi. Questi pazienti, gli enfisematosi (affetti da enfisema, danno tipico nei fumatori), non hanno problemi nell'inspirazione, ma possono avere dei blocchi durante l'espirazione perché i bronchi si sono chiusi, e devono quindi produrre uno sforzo espiratorio abnorme durante la respirazione tranquilla. Riassumendo, i pazienti affetti da fibrosi svolgeranno un lavoro inspiratorio maggiore rispetto al normale, mentre quelli affetti da enfisema svolgeranno un maggiore lavoro espiratorio.

Torniamo un attimo al grafico in figura 36: per poter continuare la curva pressione-volume non si fa altro che variare le misurazioni con volumi d'aria immessa maggiori, sino al raggiungimento della capacità vitale massima: la pressione a rilasciamento massima che mediamente si può osservare, quando abbiamo riempito i polmoni al massimo è di circa 20 mm Hg. Dal punto di vista delle pressioni in gioco, una volta superati i 3 mm Hg, alla pressione polmonare va ad aggiungersi quella della cassa toracica, che non è più a riposo ma sollecitata in espansione, e avremo dunque una pressione di ritorno risultante che avrà verso centripeto e modulo pari alla somma delle due pressioni. Possiamo inoltre far variare il volume d'aria nei polmoni per valori inferiori a quelli della C.F.R., grazie ad una espirazione forzata che ci porti sino al raggiungimento del volume residuo: per questi valori, la pressione generata dall'energia elastica accumulata dal polmone si riduce a poco a poco, e contemporaneamente, la compressione della cassa toracica genera una pressione centrifuga tale da dare una pressione risultante negativa rispetto a quella atmosferica. Quando si raggiunge il valore minimo di volume d'aria nel polmone, ossia il volume residuo, la pressione avrà lo stesso valore assoluto di quella massima, cioè 20 mm Hg, ma sarà negativa. Abbiamo quindi visto per intero la curva pressione-volume a rilasciamento.

Resistenze dinamiche.

Una volta trattate le resistenze statiche, vediamo ora le resistenze dinamiche o resistenze al flusso, che prendono questo nome perché regolate da una serie di equazioni tipiche dei flussi.



Immagine 40

Se consideriamo un condotto cilindrico come i bronchi, per ottenere un flusso all'interno del condotto c'è bisogno che ai suoi capi ci sia una differenza di pressione (P_1 maggiore di P_2).

Questo flusso deve fare i conti con una certa resistenza al passaggio: maggiore sarà la resistenza, minore sarà il flusso a parità di ΔP applicata. La resistenza a sua volta dipende da diverse variabili, sia intrinseche al fluido, sia di ordine geometrico, come mostrato dalla legge di Poiseville:

$$R = (8\mu l) / \pi r^4$$

dove μ è la viscosità ed è una variabile intrinseca al fluido, ed l/r^4 è invece la caratteristica geometrica della resistenza, dato che proviene dalle caratteristiche geometriche del sistema. Tanto più sarà lungo il condotto, tanto maggiore sarà la resistenza e quindi la caduta di flusso; invece, maggiore sarà il raggio del condotto minore sarà la resistenza, soprattutto in virtù dell'esponente 4: in effetti la sola variazione unitaria del raggio (da 1 a 2 mm ad esempio) comporta una diminuzione della resistenza pari a 16 volte. Si hanno restringimenti del raggio dei bronchi in seguito a stenosi bronchiale, o anche in seguito a un semplice raffreddore. Sappiamo che in un condotto, il regime del flusso sotto un gradiente pressorio ΔP può essere di due tipi: regime laminare (o silenzioso), che diviene regime turbolento se il flusso aumenta in modo critico, in base alla legge

$$F = S \cdot V,$$

dove F è il flusso, S è la sezione del condotto (che consideriamo costante) e V è la velocità del fluido.

Notiamo che l'aumentare del flusso porta un naturale aumento della velocità, e che il moto turbolento comporta un'ulteriore spesa di

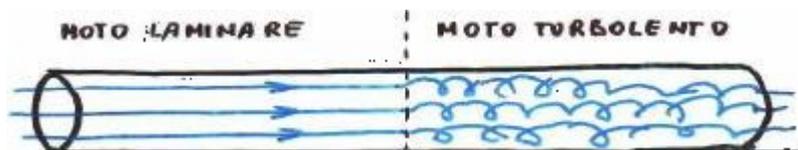


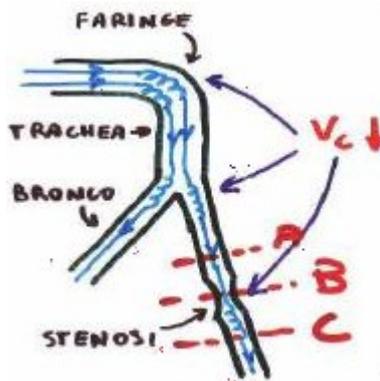
Immagine 41

energia, poiché le particelle non percorreranno più una traiettoria rettilinea, ma un percorso più lungo, come è possibile osservare in figura 41. In effetti è come se fosse aumentata la l del

condotto, col conseguente aumento della resistenza. La cosa che ci interessa sul piano diagnostico è che il regime turbolento è rumoroso. Sappiamo che la velocità critica è governata dall'equazione di Reynolds

$$V_c = R \cdot (\mu / \rho \cdot r) ,$$

dove R è il numero di Reynolds, μ la viscosità, ρ la densità ed r il raggio.



Come mostrato nell'immagine 42, si osservano variazioni di regime quando ci sono brusche variazioni di direzione di percorrimto o in presenza di biforcazioni delle vie aerifere, che portano alla rumorosità.

Certamente si ha una turbolenza a valle di una stenosi, ossia di una riduzione di sezione del condotto (figura 43).

Immagine 42

Vediamo che abbiamo un flusso entrante e una diminuzione di sezione: in questo caso, poiché il flusso è costante, laddove la sezione diminuisce la velocità aumenta, ma ciò non implica un

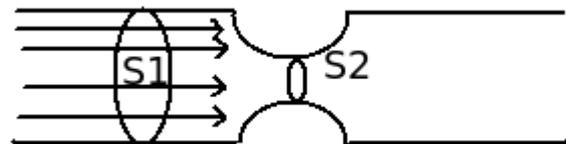


Immagine 43

raggiungimento della velocità critica, che infatti si allontana al diminuire del raggio. Ciò di cui si deve tener conto è che l'aumento della velocità fa aumentare anche l'energia cinetica

$$E_c = \frac{1}{2} m V^2 ,$$

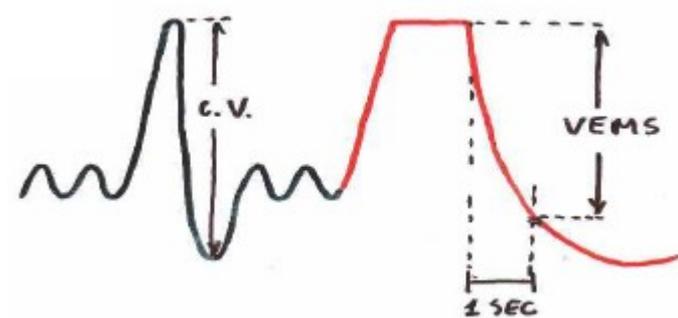
e il fluido, uscendo dalla sezione S2 e tornando nella sezione S1 non perde quest'energia. Di conseguenza la velocità è aumentata, e in questo tratto anche il raggio è nuovamente aumentato: nel secondo tratto stenotico possiamo quindi raggiungere la velocità critica, poiché il suo valore si è abbassato a causa dell'aumento del raggio della sezione, e si avrà quindi una turbolenza.

Questo fenomeno è utile al medico che, utilizzando un semplice fonendoscopio può ascoltare il respiro del paziente (un respiro a ritmi più sostenuti rispetto alla respirazione tranquilla), e può sentire un rumore particolare nella turbolenza e capire che in un certo punto c'è una stenosi.

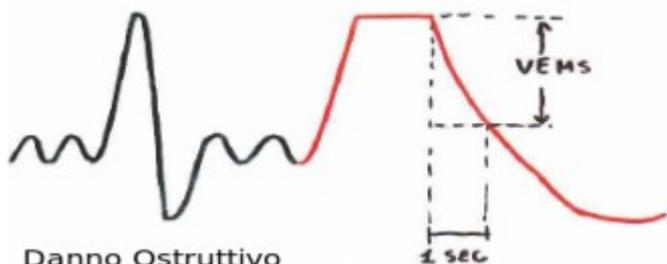
Abbiamo quindi visto i due tipi di resistenza respiratoria: le statiche, legate alle caratteristiche strutturali del sistema, e le dinamiche, legate al flusso, a loro volta distinguibili in laminari (o

silenziose) e turbolente (o rumorose).

Le persone che hanno problemi di stenosi bronchiale più o meno ampia e diffusa, vanno incontro a danni respiratori di tipo ostruttivo che, a differenza della fibrosi (che è restrittiva), non restringe fisicamente il condotto aerifero ma ne ostruisce il lume. E' possibile verificare l'esistenza o meno di un danno ostruttivo attraverso un semplice test spirometrico, che consiste nella misura del volume espiratorio massimo in un secondo (il test è infatti chiamato con l'acronimo VEMS, o FEV1 - Forced Expiratory Volume).



$$\text{Indice di Tiffeneau} = \frac{\text{VEMS}}{\text{C.V.}} \times 100 \quad [77-85\%]$$



Danno Ostruttivo
Immagine 44

Per effettuare questo test bisogna sempre tener conto dell'equazione del flusso ($F = \Delta P / R$). Si collega il paziente allo spirometro, si effettua quindi una spirometria e si calcola la capacità vitale dell'individuo. Dopo di che, si chiede al paziente di inspirare la massima quantità d'aria possibile e, a comando, di espirarla con tutta la forza che si ha a disposizione. In un soggetto sano, nel giro di un secondo, si deve riuscire a buttar fuori una quantità d'aria che varia dal 77% all'85% della quantità massima d'aria che era contenuta nel polmone. A questo punto

bisogna fare qualche considerazione: in un secondo riusciamo ad inspirare tutta l'aria necessaria ad arrivare alla capacità vitale, però poi non siamo capaci, nello stesso intervallo di tempo, di espirare la stessa quantità d'aria. Come mai? L'interrogativo è ben posto anche e soprattutto in considerazione del fatto che la muscolatura espiratoria è più forte di quella inspiratoria. La risposta al quesito sta nel fatto che in fase di espirazione le forze che si esercitano sono di tipo centripeto, sia sulla cassa toracica che sui bronchi, che hanno una certa rigidità, ma che in virtù di queste forze tendono a veder compresso il loro raggio, con la conseguente diminuzione dell'efflusso d'aria. Se invece di ottenere la prima curva, su un paziente si ottiene la seconda (che è meno pendente), significa che esso ha espirato una quantità nettamente inferiore a quel 77% che

rappresenta la percentuale minima in un individuo sano (questa scala percentuale è detta anche Indice di Tiffeneau). Una curva di quel tipo è un serio indizio di danno respiratorio di tipo ostruttivo: il flusso è diminuito a causa dell'aumento della resistenza, logica conseguenza di una diminuzione del calibro delle vie bronchiali che a sua volta è derivante proprio dalla stenosi. L'origine della stenosi può essere una ipersecrezione di muco dovuta a raffreddore, oppure una persistente diminuzione del calibro dovuta a broncopatia cronica ostruttiva (BPCO), che a lungo andare porta ad una situazione di ipossia che causa difficoltà lavorative o più generalmente motorie; un'altra causa che abbiamo già menzionato è l'asma bronchiale, che altro non è se non uno spasmo della muscolatura respiratoria liscia dovuto a cause di natura allergica, che porta ad iperemia bronchiale e ipersecrezione di muco, con conseguenze ostruzione bronchiale. La prossima volta vedremo il diagramma di isteresi polmonare, che rappresenta il calcolo del lavoro totale respiratorio.

Lezione del 27/03/2009

Riepilogo della lezione precedente.

L'ultima lezione ci siamo fermati alla determinazione strumentale, di carattere spirometrico, che consente di verificare l'eventuale esistenza di danni respiratori ostruttivi, ossia il test VEMS. Abbiamo inoltre visto che, analizzando la curva pressione-volume a rilasciamento (pagina 38), è possibile effettuare diagnosi sulla rigidità del sistema osservando la pendenza del tratto iniziale di curva: se la compliance è compresa tra i valori 0,13 e 0,16, il paziente non ha alcun danno; per valori inferiori si hanno patologie fibrotiche e per valori superiori patologie enfisematose. Abbiamo anche acquisito l'informazione che il solo scorrere dei fluidi all'interno dei condotti determina un costo energetico, una resistenza al flusso stesso, che viene riassunto dalla legge di Poiseville (pagina 40). Abbiamo insomma visto una panoramica delle varie resistenze respiratorie e delle patologie ad esse collegate.

Meccanica respiratoria - Conclusioni.

Esiste un altro test, piuttosto raffinato, che cerca di vedere l'andamento della variazione volume-pressione polmonare, nell'ambito del volume corrente, misurando sia la pressione intrapolmonare in fase inspiratoria, che quella che si rileva durante una pausa inspiratoria.

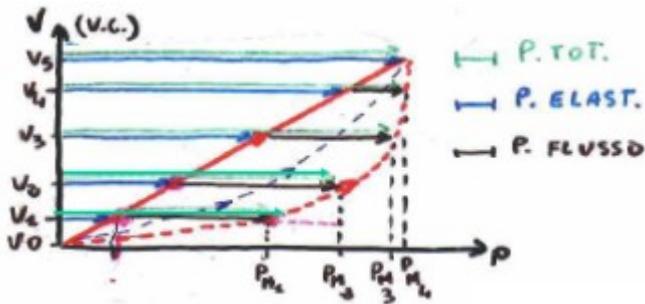


Immagine 45

Partendo da un V_0 relativo che corrisponde ad una quantità d'aria contenuta nei polmoni pari alla capacità funzionale residua (V.R.E.+V.R), si esegue un test simile a quello già visto per la determinazione della curva pressione-volume a rilascio, con la differenza che stavolta la pressione verrà misurata anche durante

l'inspirazione. Supponiamo che V_1 sia pari a 100 ml rispetto ai 500 del volume corrente: per arrivare a tale volume, nell'istante che precede la cessazione dell'inspirazione si misura una pressione che ha valore P_{M1} . Poi il soggetto blocca l'inspirazione, rilascia la muscolatura (non entra ne esce aria), e sul manometro si nota una variazione di pressione in un istante infinitesimo che va da P_{M1} ad un valore inferiore (rappresentato dal vettore blu), che è il valore della compliance. Abbiamo quindi un incremento di volume V_1 per il quale leggiamo due valori di pressione: il valore indicato dal vettore blu, inferiore a P_{M1} , causato dall'energia elastica accumulata dal sistema, che è quindi un indicatore delle resistenze strutturali o statiche del sistema. La seconda pressione, pari a P_{M1} , rappresentata dal vettore verde, rappresenta la pressione totale, e tiene quindi conto sia delle resistenze statiche che di quelle dinamiche. Ma allora, avendo la pressione totale e il valore di pressione che dipende solo dalle resistenze statiche, facendo la differenza si ottiene la pressione necessaria, da parte dei muscoli inspiratori, per vincere le resistenze dinamiche. Se si continua il test, e si porta il paziente a V_2 (doppio rispetto a V_1), si legge un nuovo valore di pressione totale P_{M2} ; in seguito, si rilascia la muscolatura e si ha un calo di pressione analogo a quello precedente. Man mano che si va avanti con questa successione di inspirazioni e rilasciamenti, i punti trovati con le pressioni in seguito a rilasciamento formano un segmento di retta che non sono altro che la caratteristica volume-pressione a rilasciamento, che conosciamo già. Con questo test abbiamo, come dato aggiuntivo, i valori delle pressioni legate alle resistenze dinamiche, e quindi al passaggio di fluido, durante l'inspirazione (vettori neri): notiamo che, rispetto alla precedente, la relazione tra queste pressioni non è lineare, e al posto di un segmento di retta troviamo una curva generica. Questo significa che la relazione tra volume e pressione per vincere la resistenza al flusso non è lineare ma esponenziale; un'altra informazione che si può ottenere osservando il grafico è che le resistenze dinamiche maggiori si incontrano proprio all'inizio dell'inspirazione. Possiamo quindi dire che durante un'inspirazione, man mano che essa va avanti, le resistenze

statiche aumentano e quelle dinamiche diminuiscono, e le possiamo quindi considerare complementari. A questo punto ci si chiede come mai le resistenze al flusso siano più grandi all'inizio. All'inizio dell'inspirazione il gradiente pressorio tra interno dei polmoni ed esterno è massimo, e se il gradiente pressorio è massimo anche il flusso sarà massimo (poiché il flusso è dato dalla relazione $F=P/R$). Se il flusso è massimo e il raggio dei condotti non cambia, considerando la relazione $F=SxV$ (sezione x velocità), all'aumentare del flusso aumenterà la velocità stessa, e ci si può trovare nella condizione di raggiungere e superare la velocità critica, variando quindi il regime da laminare a turbolento. Quando si ha il regime turbolento, come abbiamo visto, le particelle d'aria percorrono un percorso più lungo rispetto a quello che percorrerebbero in regime laminare, e quindi è come se fosse aumentata la resistenza del sistema. Riunendo insieme tutte queste considerazioni possiamo dire che la ragione per cui le resistenze al flusso sono più elevate all'inizio dell'inspirazione sono legate alla grande velocità con cui l'aria entra nei primi istanti dell'atto inspiratorio; man mano che l'inspirazione prosegue, il gradiente pressorio tra interno ed esterno tende a ridursi, e con esso la velocità del flusso, e si hanno quindi minori resistenze dinamiche legate alla velocità critica. L'area sottesa dalla curva esponenziale rappresenta il lavoro inspiratorio necessario a passare dal volume V_0 al volume V_5 (500 ml); questo lavoro ha un valore che ci aspettiamo, e se il valore che viene rilevato è maggiore di quello atteso allora abbiamo dei costi aggiuntivi. Vedremo in seguito se essi sono legati o meno alle resistenze statiche o dinamiche, e nel frattempo si prosegue il discorso tenendo conto dell'espiazione.

Una volta raggiunto il volume corrente, il sistema ha accumulato un'energia elastica corrispondente alla pressione P_{E1} : una volta aperta la glottide, a causa della maggiore pressione interna (che ricordiamo essere superiore rispetto a quella esterna di circa 3 mm Hg), si ha l'efflusso dell'aria. Anche l'espiazione porta con se dei costi:

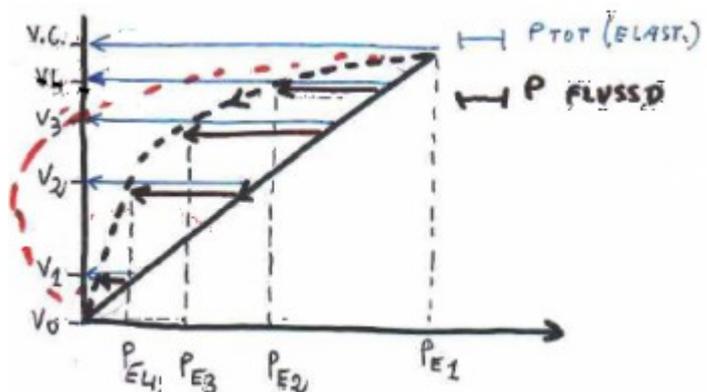


Immagine 46

senz'altro non saranno legati a resistenze strutturali, poiché stiamo riportando la struttura alla sua condizione di riposo, ma saranno legati al flusso e quindi alle resistenze dinamiche. Questi costi sono molto simili a quelli riscontrati nella fase inspiratoria, di poco superiori solo a causa della nota

riduzione di calibro dei condotti durante l'espiazione. L'energia che abbiamo a disposizione per espirare è pari all'area del triangolo mostrato in figura 46; in realtà dobbiamo spendere delle energie per sconfiggere solo le resistenze al flusso respiratorio, che saranno reciproche a quelle della fase inspiratoria, poiché seguono la stessa logica: all'inizio dell'espiazione la resistenza dinamica è maggiore, e via via essa scende. Viene fuori dunque una curva simmetrica rispetto a quella del lavoro inspiratorio; se il fenomeno si limitasse solo a questo, ci sarebbe una parte dell'energia destinata all'espiazione che rimarrebbe non spesa. In realtà l'energia viene spesa tutta, poiché durante la fase espiratoria i muscoli inspiratori oppongono una certa resistenza allo svuotamento polmonare, e l'energia elastica espiratoria serve a vincere anche questa resistenza. In definitiva, l'energia rappresentata dal triangolo serve a vincere sia le resistenze al flusso che le resistenze attive opposte dai muscoli inspiratori. Se si effettua la misurazione del lavoro espiratorio e si rileva una curva avente un andamento come quello rappresentato dal tratteggio rosso, il paziente ha inspirato normalmente, ma ha avuto una espiazione dall'andamento anomalo: quando arriva a 300 ml non riesce più a espirare e ha esaurito tutta la sua energia. Evidentemente c'è qualcosa di inaspettato nell'andamento delle resistenze: possiamo supporre ad esempio che il soggetto abbia perso rigidità bronchiale (aumento della compliance), e quindi la pressione generata dall'energia elastica accumulata ha compresso le strutture intrapolmonari andando ad occludere completamente i condotti bronchiali. A questo punto abbiamo una situazione in cui la resistenza è tale che la pressione naturale non è più sufficiente a vincerla: per continuare ad espirare devono incrementare la pressione interna ai polmoni per riaprire i bronchi, e per farlo ricorrono alla muscolatura espiratoria (come è possibile osservare nel tratto sinistro della curva), laddove normalmente non sarebbe necessario. Maggiore è l'area al di fuori del triangolo maggiore è l'entità del reclutamento della muscolatura espiratoria: i pazienti su cui si riscontra questo andamento espiratorio sono gli enfisematosi (come era facile evincere dall'aumento di compliance).

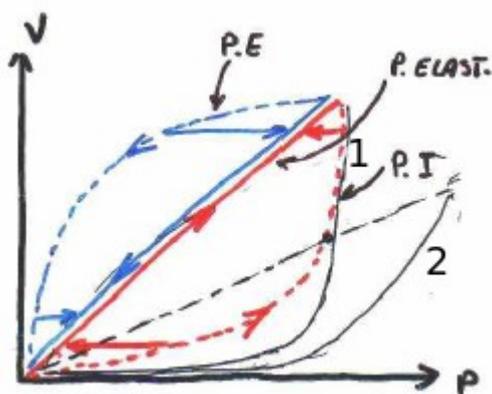


Immagine 47

In conclusione, è possibile osservare a lato il grafico dell'isteresi polmonare, formato dall'unione dei vari andamenti pressori durante l'inspirazione, l'espiazione, e a rilasciamento. Il fenomeno alternativo di inspirazione ed espiazione va a formare l'area rappresentata in rosso e blu, che sarà l'isteresi che ci si attende in un soggetto

sano. Se però il soggetto in questione ha una curva inspiratoria come quella rappresentata in nero (1), con una pendenza del tratto rettilineo invariata, è evidente che ci saranno dei problemi legati alla resistenza al flusso. Quando invece la curva inspiratoria è spostata a destra e vede variata anche la pendenza del suo tratto rettilineo (rappresentata sempre in nero (2)), allora ci saranno problemi legati all'aumento di rigidità e quindi delle resistenze statiche del sistema. Queste misurazioni permettono dunque di avere una panoramica delle resistenze statiche e dinamiche in ogni paziente, e vengono effettuate grazie a strutture chiamate cabine pletismografiche, che mettono in relazione le variazioni di pressione nella cabina con le modificazioni del volume dell'aria presente nei polmoni sfruttando la legge di Boyle. Possiamo dire, a questo punto, di aver concluso l'analisi della meccanica respiratoria, e ci si può inoltrare in una nuova tematica della fisiologia respiratoria.

Diffusione dei gas tra alveoli polmonari e capillari.

Lo studio della diffusione dei gas (ci riferiamo in particolare all'ossigeno e all'anidride carbonica) riguarda le modalità con cui queste molecole attraversano la barriera formata da epitelio alveolare ed epitelio capillare. Ricordiamo intanto che l'aria, a livello del mare (760 mm Hg), è composta al 21% da ossigeno, al 79% circa da azoto molecolare (che a livello metabolico però non ci interessa), mentre l'anidride carbonica è quasi assente; è possibile la presenza di acqua sotto forma di vapore, in relazione all'umidità relativa all'ambiente. Quando si affronta questa branca della fisiologia respiratoria si preferisce ricorrere al sistema di misurazione delle pressioni parziali, ricordando che la pressione parziale di un gas in una miscela corrisponde alla pressione che esso eserciterebbe in un recipiente se vi fosse contenuto da solo con la stessa quantità di molecole. Quindi la pressione parziale di ossigeno, che occupa il 21% dello spazio totale, sarà il 21% di 760 mm Hg, ovvero circa 158 mm Hg. Si fanno i conti con le pressioni parziali poiché certamente le pressioni alveolari dipendono da queste, a causa del fatto che spingono i gas da un comparto all'altro; naturalmente se variamo l'altitudine e ci portiamo in alta quota, abbiamo una situazione di disbarismo (nello specifico ipobarismo), in cui troviamo le stesse percentuali di gas ma a concentrazioni minori, e un discorso analogo di disbarismo si può fare se si scende sotto il livello del mare (e in questo caso si parlerà di iperbarismo). E' importante analizzare l'andamento della pressione parziale dell'ossigeno e dell'anidride carbonica nel comparto alveolare durante una respirazione tranquilla e durante le varie fasi del volume corrente, cioè il ciclo di pausa respiratoria,

inspirazione ed espirazione.

Se andiamo a misurare l'andamento della pressione parziale d'ossigeno nell'alveolo durante il ciclo respiratorio, durante la pausa respiratoria essa tende a diminuire progressivamente, dal valore di 100 mm Hg a quello di 98 mm Hg: questa diminuzione è data dal fatto che qualcosa sta abbassando la concentrazione di ossigeno a livello alveolare, e naturalmente il "colpevole" di questo fenomeno è il sangue. Se si ha questo passaggio dall'alveolo al capillare, significa che la pressione parziale di ossigeno disciolta nel sangue è più

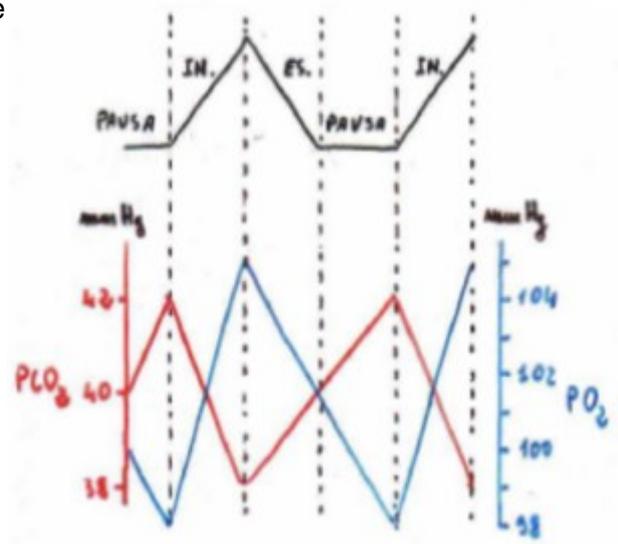


Immagine 48

bassa di quella presente a livello alveolare: la pressione parziale dell'ossigeno dei capillari perialveolari in ingresso è di 40 mm Hg. Se dunque abbiamo circa 100 mm Hg a livello alveolare e 40 mm Hg a livello capillare, accade esattamente il fenomeno atteso: si ha una diffusione di ossigeno dagli alveoli ai capillari sino a che permane questo gradiente pressorio; maggiore sarà il tempo di protrazione della pausa respiratoria, minore sarà il gradiente (teoricamente si potrebbe anche annullare). Sappiamo che la pausa respiratoria ha una durata limitata, dopo la quale si riattiva la muscolatura inspiratoria, e notiamo che in questa fase si ha un cambiamento drastico della situazione: attraverso l'inspirazione si immette nel recipiente alveolare una miscela gassosa in cui la pressione parziale d'ossigeno è 158 mm Hg, e più aria si immette più salirà la pressione parziale d'ossigeno nell'alveolo, e quindi sarà maggiore l'afflusso di ossigeno da alveolo a capillare; nonostante aumenti la quantità di ossigeno in ingresso nel capillare, la pressione parziale a livello alveolare resta sempre più alta, segno che il bilancio in ingresso è superiore a quello recapitato al sangue. Una volta giunti a circa 105 mm Hg di pressione parziale alveolare, inizia l'espirazione, durante la quale l'aria viene espulsa verso l'esterno in virtù della differenza di pressione con l'atmosfera. L'assenza di immissione di ossigeno causata dall'espirazione provoca un calo della pressione parziale alveolare, in un ciclo che riporterà la pressione dell'ossigeno a 98 mm Hg per poi farla risalire nuovamente a 105 mm Hg. Questa oscillazione consente un rinnovo continuo dell'ossigeno alveolare, e quindi garantisce anche la presenza costante di un gradiente

unidirezionale, che va da alveolo a capillare, e che come detto, seppur dall'andamento oscillante, è sempre presente, e ciò garantisce un continuo trasferimento di ossigeno da alveolo a sangue. Sul piano quantitativo il discorso può essere diverso, dato che qui parliamo di respirazione tranquilla, e dunque ci riferiamo ad un introito d'aria pari a 500 ml: se si ha bisogno di maggiore energia meccanica, perché magari si corre, si ha la necessità di una quantità maggiore di ossigeno, e questo meccanismo deve essere potenziato. Bisogna aumentare il flusso di ossigeno da alveolo a capillare, e questo è possibile solo aumentando il gradiente tra questi due comparti; naturalmente questo avviene agendo (e aumentando) la pressione parziale d'ossigeno alveolare, tramite l'aumento della ventilazione: aumentando l'escursione volumetrica, si fa entrare una maggiore quantità di ossigeno a 158 mm Hg, e in questo modo la pressione di ossigeno alveolare tende sempre maggiormente alla pressione dell'ossigeno atmosferico. A tutto questo processo contribuisce contemporaneamente la caduta di pressione parziale d'ossigeno nel sangue venoso, causato dall'aumento dell'attività metabolica cellulare che sottrae ossigeno al sangue: la pressione parziale di ossigeno nei capillari sarà allora anche inferiore a 40 mm Hg. Possiamo quindi dire che l'aumento della domanda di energia da parte dell'organismo crea due meccanismi concorrenti all'aumento del gradiente pressorio tra alveolo e polmone: aumenta la pressione parziale d'ossigeno a livello alveolare e diminuisce quella parziale a livello sanguigno. Tornando al grafico di figura 48, passiamo all'osservazione della caratteristica della pressione parziale di CO_2 (rappresentata in rosso) nello stesso comparto. Notiamo anzitutto come i due grafici siano simmetrici e reciproci: questo è un fenomeno che tutto sommato ci aspettiamo, sia perché durante la pausa respiratoria non si ha più l'apporto di ossigeno a livello alveolare, sia perché il gradiente pressorio della CO_2 è a favore dei capillari (nel sangue venoso la pressione parziale di CO_2 è di circa 46 mm Hg, mentre nell'alveolo è di circa 40 mm Hg). Questo gradiente pressorio crea un flusso da sangue ad alveolo di CO_2 , flusso che, manifestandosi anche durante una pausa respiratoria, accumula CO_2 a livello alveolare che non viene eliminata. Non appena riprende l'inspirazione, l'ingresso di ossigeno fa scendere la pressione parziale di CO_2 a livello alveolare, diluendo la miscela gassosa nel comparto stesso.

In figura 49 è possibile osservare uno schema riassuntivo di quanto appena detto.

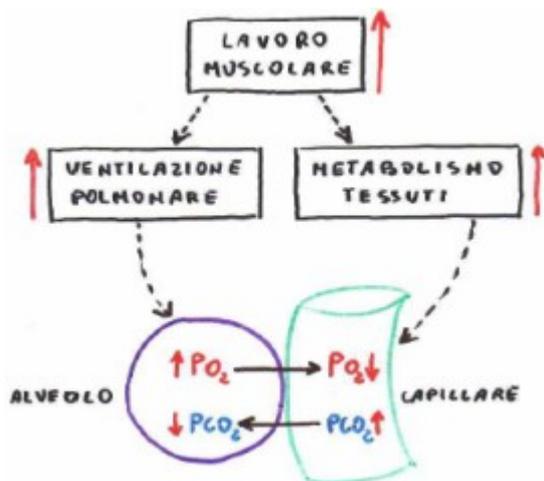


Immagine 49

Notiamo come il lavoro muscolare crei due fenomeni: il primo è l'aumento del metabolismo dei tessuti, che a sua volta crea il secondo fenomeno, ossia l'aumento della ventilazione polmonare. Quest'ultima, nel comparto alveolare, innalza la pressione parziale di ossigeno e di conseguenza fa diminuire la pressione parziale di anidride carbonica. Di contro (e per questo abbiamo detto che i due fenomeni sono concorrenti nell'aumento del gradiente pressorio), l'aumento del metabolismo cellulare fa calare la P_{O_2} e fa crescere la

pressione parziale di CO_2 nei capillari perialveolari. Si ha, grazie a questo insieme di meccanismi, il risultato voluto: una maggiore immissione di ossigeno nel sangue e un aumento dell'espulsione di anidride carbonica. Cerchiamo ora di studiare quali sono le leggi che regolano la diffusione dei gas da alveolo a capillare e di vedere se esistono dei limiti a questa diffusione.

La legge di Fick.

La legge che definisce la quantità di particelle di gas, che nell'unità di tempo passa dal comparto 1 al comparto 2 attraverso una superficie A di spessore x è la legge di Fick. Il flusso dipende dal coefficiente di diffusibilità D (che è funzione del peso molecolare dei gas), dalla superficie A , dalla differenza di pressione $P_1 - P_2$, mentre è inversamente proporzionale allo spessore x , secondo la seguente legge:

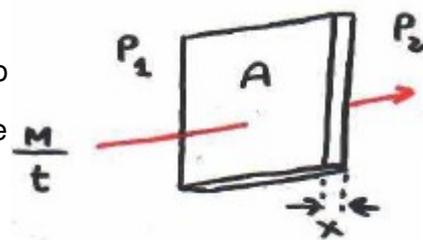


Immagine 50

$$\dot{V} = D \cdot \frac{A \cdot (P_1 - P_2)}{x}$$

Se noi riportiamo quest'equazione generale al nostro sistema polmonare possiamo sostituire dei numeri: l'area formata dalla superficie alveolare è di circa 70 m^2 (in un soggetto adulto e sano), lo spessore è davvero infinitesimo ($0,5 \text{ } \mu$), poiché è formato da due epiteli unicellulari poggiate l'una sull'altra e separate da una sottilissima pellicola d'acqua. Quindi in caso di edema polmonare acuto, ci sarebbe una maggior quantità d'acqua e lo spessore aumenterebbe, facendo ridurre il

flusso. La diffusibilità, di norma, non varia se non in casi in cui ci sono delle anomalie della parete da attraversare: questa variabile è un indice di affinità chimica tra il gas e la parete stessa.

Passando alla differenza tra le pressioni, essa dipende solo dai valori delle pressioni parziali, che ci sono noti, per cui la differenza riguardante l'ossigeno sarà tra 100 mm Hg intraalveolari e 40 mm Hg a livello capillare, mentre per la CO₂ la situazione sarà inversa, con 46 mm Hg nel sangue e 40 mm Hg nell'alveolo. Nonostante la differenza dei ΔP sia così evidente (60 mm Hg contro soli 6 mm Hg), la quantità di anidride carbonica in transito dai capillari agli alveoli è uguale alla quantità di O₂ passata da alveolo a sangue nell'unità di tempo; questo è reso possibile dal fatto che la diffusibilità della CO₂ è molto più alta di quella dell'ossigeno (circa 200 volte). Ecco quindi spiegato il perché non sia necessario un gradiente pressorio elevato per avere flusso di CO₂.

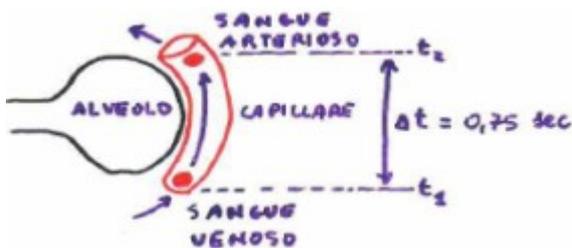


Immagine 51

Fatte queste premesse, a questo punto, se si mettono a contatto le due strutture ci dev'essere passaggio di ossigeno dall'alveolo al capillare e di anidride carbonica dal sangue all'alveolo. Ci si chiede quanto gas passi: il periodo a cui facciamo riferimento è il lasso di tempo impiegato da un globulo rosso per

attraversare tutto il capillare perialveolare, poiché solo in questo periodo si potrà avere scambio di gas. Naturalmente questo tempo sarà dipendente dalla durata del percorso, il che costituisce un fattore limitante insieme a diffusibilità, area della parete e distanza tra alveolo e capillare. Questo tempo è stato individuato, in condizioni normali, ed è di circa 0,75 s, e corrisponde al tempo che c'è tra l'ingresso di sangue venoso (con 46 mm Hg di CO₂ e 40 mm Hg di O₂) e l'uscita di sangue ossigenato; di sicuro, se l'individuo è sano e ci troviamo a livello del mare, il sangue in uscita deve avere le stesse pressioni parziali di ossigeno e anidride carbonica presenti nell'alveolo. In questo caso l'individuo si trova in condizioni di normossia e normocapnia arteriosa; in alcuni casi, alcune patologie possono portare a ipossia o ipercapnia, entrambe condizioni che il nostro organismo non può sopportare. Vediamo di fare alcuni esempi mirati alla comprensione di quali siano i meccanismi che costituiscono un limite alla diffusione dei gas.

Supponiamo di riempire gli alveoli di un paziente con monossido di carbonio, per cui si arriva ad avere

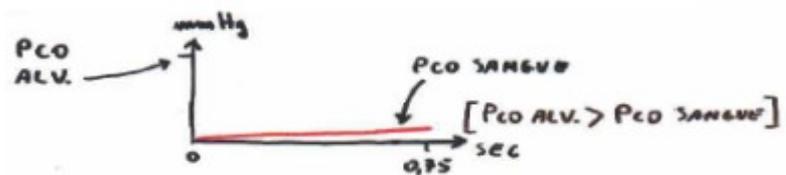


Immagine 52

una pressione parziale di CO intraalveolare rappresentata dalla tacchetta sull'asse delle ordinate nel grafico in figura 52. Ci si aspetta che, dato che il sangue in ingresso è privo di CO, quello in uscita abbia la stessa pressione di monossido di carbonio che abbiamo immesso. In realtà, come è possibile osservare, la caratteristica rossa, che rappresenta la P_{CO} nel sangue, non va ad equilibrare il livello rappresentato dalla tacchetta: abbiamo appena dimostrato che è possibile che, nonostante il gradiente pressorio di un certo gas tra alveolo e capillare sia piuttosto alto, le due pressioni non vadano necessariamente ad equilibrarsi. Quando ciò avviene, la causa va ricercata nelle variabili strutturali dell'equazione di Fick: superficie, distanza tra i comparti e la diffusibilità, che rappresentano dunque un limite al passaggio di questo gas. Generalizzando il risultato di questo esperimento, quando in un paziente la pressione parziale di un gas a livello del sangue arterioso è più bassa di quella a livello alveolare, esiste un problema di diffusione. In realtà il risultato di questo test è inficiato dall'elevata compatibilità che il monossido di carbonio ha con l'emoglobina: il gas si lega ad essa e quindi dalle analisi risulta una percentuale di gas sciolto nel sangue bassa. Al di là di ciò, l'esperimento dimostra che il sistema non riesce ad equilibrare le pressioni parziali nei due comparti.

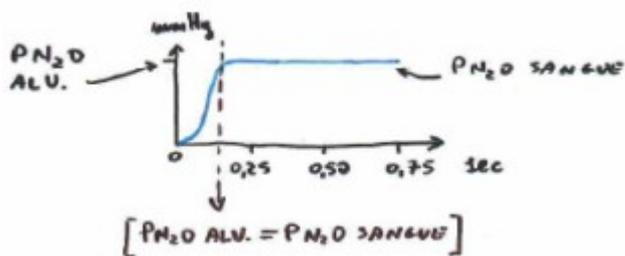


Immagine 53

Ripetiamo ora l'esperimento, considerando il protossido d'azoto (N_2O): se andiamo ad osservare la pressione parziale di questo gas nel sangue venoso (nulla), si nota successivamente che il sangue arterioso ha raggiunto la medesima pressione parziale riscontrata nell'alveolo. Non

abbiamo dunque limiti di tipo diffusivo. A questo punto si aumenta la velocità del sangue, per cui il tempo preso in considerazione passerà a 0,5 s: anche in questo caso la pressione parziale di gas è identica a quella alveolare. Acceleriamo ulteriormente il flusso ematico, sino a considerare un intervallo di tempo di 0,25 s, e anche in questo caso il sangue arterioso contiene la medesima quantità di protossido d'azoto. Questo però non va bene: è un sintomo di problemi legati alla perfusione, che evidentemente non è adeguata alla diffusione transmembranale. Se potessimo fare in modo di portare la velocità del sangue sino a poter considerare un tempo di percorrimento del capillare pari a 0,15 s (come rappresentato dal tratteggio nel grafico), nel sangue, in 0,75 s entrerebbe una quantità di N_2O ben 5 volte superiore a quella normale. Abbiamo quindi appurato

l'esistenza di due tipi di limiti alla diffusione di un gas da alveolo a capillare: il primo è un limite legato alla diffusione stessa, e dunque alla struttura del sistema, il secondo legato alla perfusione, ossia alla capacità del sistema ematico di acquisire e trasferire all'interno un gas. Applichiamo ora queste nozioni ai gas che ci interessano.

Sappiamo che a livello del mare la P_{O_2} alveolare è di 100 mm Hg e che nel sangue è di 40 mm Hg; il sangue entra nel capillare alveolare, viene a contatto con l'alveolo, si ha così il flusso e la diffusione di ossigeno da alveolo a capillare, e la pressione parziale di gas sciolto nel sangue aumenta. Possiamo osservare dal grafico che la pressione

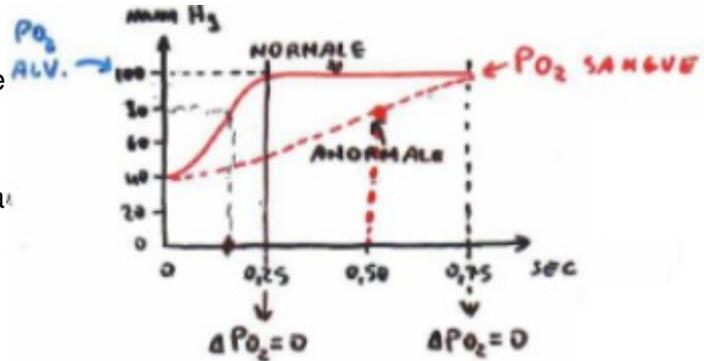


Immagine 54

parziale d'ossigeno all'interno del sangue raggiunge quella dell'alveolo in un tempo inferiore a 0,75 s, esattamente in 0,25 s, ossia un terzo del tempo necessario al completo attraversamento del capillare da parte del sangue. In base a quanto abbiamo appena detto quindi, per l'ossigeno esiste un limite alla diffusione legato alla perfusione (la perfusione non è adeguata alla capacità di diffusione). Se è vero che questo tecnicamente è un limite, funzionalmente in realtà è un vantaggio: se facciamo ridurre il tempo di percorrimto del capillare alveolare (passando ad esempio da una condizione di riposo fisico ad una di lavoro fisico), questo meccanismo garantisce una condizione di normossia anche in condizioni di non riposo, cosa che non sarebbe possibile se il grafico dell'andamento della pressione parziale di O_2 nel sangue fosse quella tratteggiata. E' quindi abbastanza improbabile, anche sotto carichi di lavoro molto duri, che si presenti una situazione di ipossia causata da limiti dovuti alla diffusione. Facendo un po' di conti, sappiamo che la velocità del sangue nei vari distretti è proporzionale alla frequenza cardiaca, e quindi se aumenta la frequenza aumenta anche la velocità, facendo diminuire il tempo di percorrimto del capillare alveolare. Abbiamo detto che 0,75 s è il tempo di percorrimto a riposo (70 battiti a minuto) in un soggetto sano. Quando ci si muove, aumenta l'attività fisica e aumenta anche la velocità del sangue, ed esiste una relazione pressoché lineare tra risposta cardiaca e tempo di percorrimto. In maniera empirica la capacità cardiaca (la massima frequenza aspettata) di ciascuno di noi (senza presenza di complicazioni) si calcola sottraendo a 220 l'età.

Certo è che se aumenta ancora di più la frequenza cardiaca (ad esempio oltre i 210 battiti al minuto, che è la frequenza cardiaca di una ragazzo molto dotato per l'attività di fondo e ben allenato) allora a questo punto la limitazione è data dalla diffusione stessa. Ovviamente le cose cambiano se cambia il gradiente: se ad esempio si porta la pressione parziale di ossigeno nel capillare a 50, la differenza di pressione tra alveolo e capillare si riduce e il gradiente quindi è diminuito, diminuisce la velocità e anche il flusso e quindi il tempo non sarà più 0,25 ma magari sarà 0,50. Da ciò segue che se ad esempio si comincia a correre si arriva prima alla situazione di ipossia.

Ammettiamo ora di portarci in alta quota, per cui la pressione atmosferica è tale da portare la pressione parziale d'ossigeno alveolare da 100 mm Hg a 50 mm Hg: le cose cambiano, perché se si riduce la pressione alveolare si avrà una

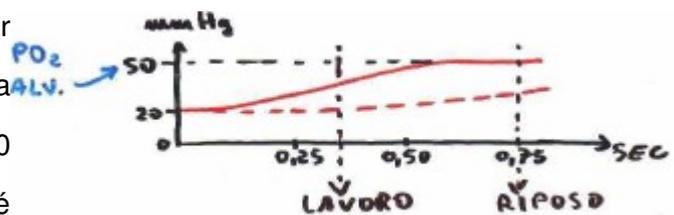


Immagine 55

pressione di O_2 nel sangue arterioso anch'essa di 50 mm Hg, mentre il sangue in ingresso avrà una pressione parziale d'ossigeno pari a circa 20 mm Hg. La riduzione del ΔP da 60 a 30 riduce il flusso, e ciò discende dalla legge di Fick, per cui aumenterà il tempo necessario ad equilibrare le pressioni di alveoli e capillari: non basteranno più 0,25 s ma ne serviranno ad esempio 0,50. Se stiamo fermi non ci sono problemi, ma se iniziamo a compiere sforzi fisici, man mano il tempo di percorrimiento dei capillari si riduce e si diventa ipossici non più a 0,25 come nella situazione mostrata nel grafico in figura 54, ma a 0,50, quindi la nostra capacità di lavoro ossidativo si riduce. Non è un caso dunque che il lavoro ad alta quota sia percepito come più

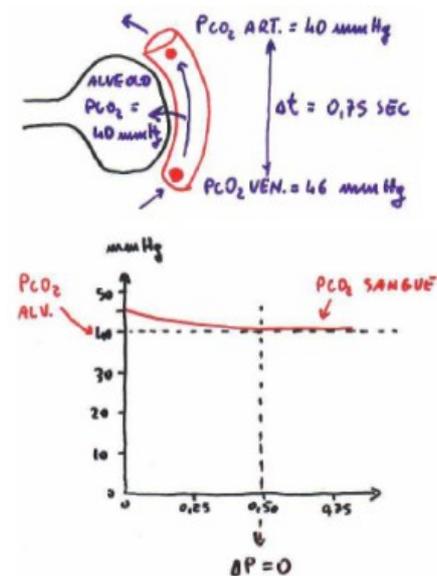


Immagine 56

faticoso (almeno per chi non è abituato a vivere a certe altezze).
 Passiamo ora alla CO_2 : il meccanismo naturalmente è inverso, perché entra con una pressione parziale di 46 mm Hg ed esce dal capillare alveolare con 40 mm Hg. Questo abbassamento della pressione parziale avviene in un tempo minore di quello di percorrimiento del sangue dei capillari perialveolari, che è 0,75: anche in questo caso c'è un limite alla diffusione legato alla perfusione. Notiamo però che questo tempo è comunque il doppio rispetto a quello per l'equilibrio dell'ossigeno in condizioni normali (0,25 s): significa che se ci si mette a correre, la velocità

con cui il capillare viene percorso diminuirà, e quindi di conseguenza ci dovrebbe essere un sangue arterioso con una pressione parziale di CO_2 maggiore rispetto all'alveolo: si andrebbe incontro ad una situazione di ipercapnia arteriosa. Ho usato il condizionale perché in realtà, andando ad effettuare delle misurazioni su un individuo sano, la pressione parziale di CO_2 , sotto sforzo, nel sangue arterioso, è invece di 40 mm Hg, identica a quella alveolare. Questo avviene grazie a delle strutture situate nell'arco aortico e nella biforcazione delle carotidi: questi sistemi sensoriali, che sono dei chemorecettori, leggono con molta precisione le pressioni parziali di ossigeno e CO_2 , e sono "tarati" per una P_{O_2} pari a 100 mm Hg e una P_{CO_2} di 40 mm Hg. Se la P_{CO_2} rilevata è maggiore di 40 si innesca rapidissimamente un riflesso nervoso che da queste strutture arriva al tronco dell'encefalo e determina un'immediata iperventilazione, che fa ridurre la pressione parziale di CO_2 a livello alveolare e quindi aumenta il gradiente tra alveolo e capillare. Questo meccanismo del tutto automatico ci fa sopportare dei carichi anche molto importanti senza rischiare di incorrere in acidosi e ipercapnia arteriosa.

Lezione del 03/04/2009.

Il controllo della respirazione.

Nella lezione di oggi vedremo qual'è e come si comporta il sistema di controllo dei muscoli respiratori. Essi sono sottoposti ad un controllo nervoso diretto di efferenze che partono dal tronco dell'encefalo (midollo allungato, bulbo, ponte e mesencefalo). La respirazione può avvenire in modo automatico sulla base di questo controllo, ma se non ci fossero delle interferenze, essa sarebbe sempre uguale e di andamento costante, e questo, come abbiamo visto, è un meccanismo che non va bene. Come abbiamo già accennato la scorsa lezione, esistono dei sistemi di controllo degli effetti della respirazione sull'organismo (pagina 55, riga 5): l'apparato che può dare più informazioni sulla respirazione che non sia lo stesso apparato respiratorio è quello circolatorio. Infatti, poiché il sistema respiratorio scambia dei gas con quello circolatorio, in esso sono situati dei recettori specializzati, sensibili alle pressioni di ossigeno e anidride carbonica nel sangue arterioso. Come abbiamo già detto, sono dislocati nell'arco aortico (all'uscita del ventricolo sinistro) e anche nella biforcazione delle due carotidi, e sono tarati per una $P_{\text{O}_2}=100$ mm Hg e una $P_{\text{CO}_2}=40$ mm Hg. Qualsiasi alterazione di questi valori nel sangue arterioso fa scattare questi recettori, che una volta eccitati, in via nervosa riflessa, portano rapidamente l'informazione al tronco dell'encefalo, il quale a sua volta chiude il riflesso sui muscoli respiratori. Se ad esempio ci

troviamo in una condizione di ipossia ipossica, ossia il sangue arterioso non è riuscito a riequilibrare le pressioni parziali dei gas con l'alveolo, per cui anziché avere 100 mm Hg di pressione parziale di ossigeno se ne hanno 90, questo quadro viene immediatamente segnalato dai chemorecettori che riflettono l'informazione al tronco encefalico e di conseguenza si ha un'attivazione riflessa dei muscoli respiratori. I muscoli respiratori si attivano e modulano il loro schema meccanico in modo tale da adattare la ventilazione polmonare alla carenza di ossigeno riscontrata nel sangue arterioso. Qualcosa di simile avviene in caso di ipercapnia, ossia quando la pressione parziale di CO₂ supera i 40 mm Hg. A regolare il meccanismo involontario della respirazione contribuiscono anche dei meccanorecettori situati a livello dei bronchioli, per cui parliamo di strutture con una certa rigidità: essi deformandosi, producono potenziali d'azione, che vanno sempre ad informare il tronco dell'encefalo e quindi ad interferire con l'attività dei muscoli respiratori. Questi recettori si deformano quando c'è un'eccessiva pressione all'interno dei bronchioli, e hanno dunque una valenza protettiva contro l'eccessiva deformazione meccanica del sistema; tuttavia, nell'essere umano i recettori più importanti nella respirazione sono i chemorecettori. Andiamo ora a vedere l'organizzazione troncoencefalica per ciò che concerne il controllo nervoso della respirazione.

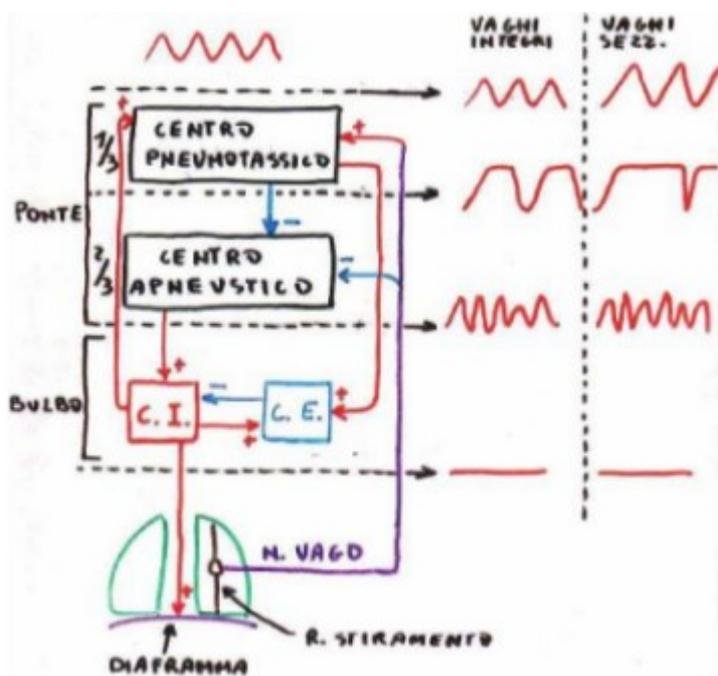


Immagine 57

L'immagine qui a lato prende spunto da esperimenti classici di fisiologia condotti su animali dagli anni '30 agli anni '60; questi esperimenti erano basati sull'esclusione successiva di parti differenti del tronco encefalico e sull'osservazione degli effetti determinati da queste esclusioni sulla respirazione. In ambito umano è stato possibile osservare determinati tipi di lesione sia nel campo della traumatologia stradale, sia (per la maggior parte dei casi) su feriti reduci dal primo conflitto mondiale.

Nell'immagine vediamo la prima linea tratteggiata (dal basso), che separa il tronco dell'encefalo da tutte le altre strutture: una lesione di quel genere decapita l'individuo e, come è possibile osservare

dal grafico associato, esso non respira. Si deduce facilmente che nel midollo spinale non esistono strutture capaci di regolare autonomamente i movimenti respiratori, al contrario di ciò che succede per i movimenti deambulatori, per i quali esiste una certa organizzazione spinale. Una volta noto che il controllo autonomo della respirazione è totalmente encefalico, si procede ad un'altra esperienza: si osserva un individuo con una lesione superiore, che tenga comunque in attività il bulbo, che è la parte più bassa dell'encefalo. In questo caso la spirometria ci mostra una respirazione con alternanze irregolari (sia in ampiezza che in frequenza) di inspirazioni ed espirazioni. Si deduce in ogni caso che tra midollo spinale e bulbo esistono strutture capaci di controllare i movimenti respiratori, e certamente riguardano il controllo dell'alternanza tra inspirazione ed espirazione. Il ritmo respiratorio è quindi condizionato dall'integrità di quest'area encefalica; se si va più a fondo con l'esperienza, procedendo ad esperimenti di elettrofisiologia (vengono inseriti dei microelettrodi in modo stereotassico - vedi [link](#)), si osserva che nel bulbo ci sono dei gruppi di cellule (nuclei cellulari) che hanno una vocazione specifica. Ad esempio c'è un nucleo che fondamentalmente, se stimolato esternamente, condiziona l'inspirazione, ed è per questo chiamato centro inspiratorio (C.I.), ed esiste un altro centro che invece condiziona l'espirazione (centro espiratorio - C.E.).

Uno studio più approfondito ha stabilito che le cellule che fanno capo al centro inspiratorio hanno un'organizzazione a loop, come indicato in figura 58. Se infatti una delle cellule appartenenti al nucleo viene stimolata, la scarica va a ripercuotersi sulla cellula successiva, in un ciclo che si conclude con una scarica sulla cellula di partenza: parliamo dunque di un sistema riverberante, che si autoalimenta ed incrementa l'attività generale del sistema nel tempo. L'uscita che va dal centro inspiratorio verso il basso è il nervo frenico, che va proprio verso il diaframma, e in esso possiamo osservare l'attività con cui questi due centri agiscono: notiamo come

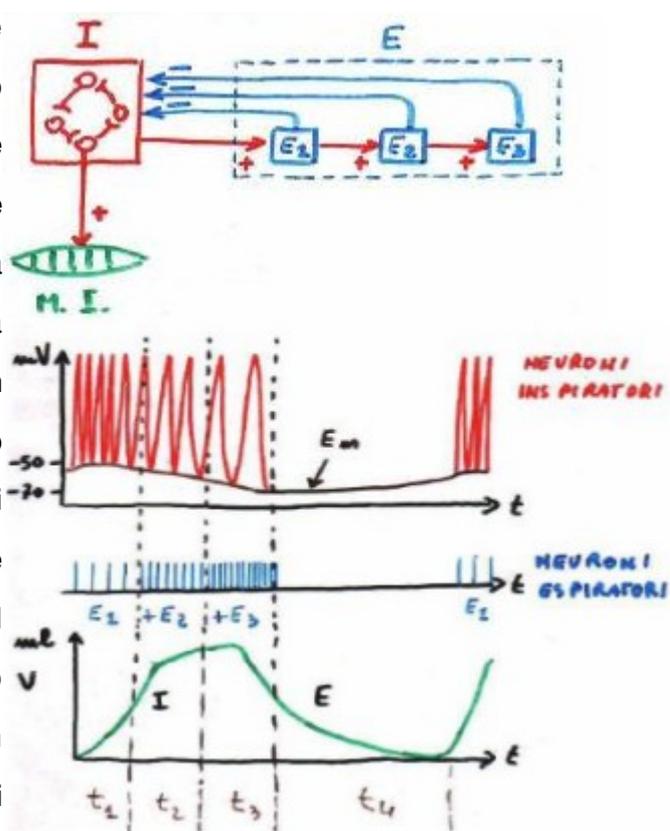


Immagine 58

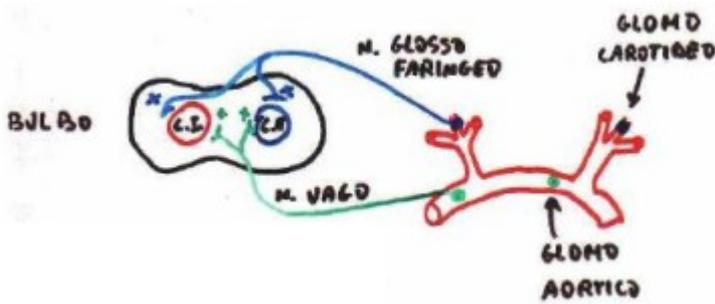
l'attività di riverbero nel nucleo inspiratorio faccia aumentare sensibilmente le scariche di potenziale d'azione. Questo aumento della frequenza di scarica fa aumentare l'attività del diaframma e di conseguenza cresce il volume d'aria che possiamo introitare, come è possibile osservare dai grafici. Risulta che le cellule appartenenti al nucleo inspiratorio abbiano la capacità di autostimolarsi, tramite un'attività autoeccitatoria: le cellule caratterizzate da questa proprietà sono dette pacemaker, proprio come quelle del cuore, dato che non c'è bisogno di attività esterna per stimolarle. Se una di queste cellule si attiva, mette in funzione tutto il sistema, grazie al riverbero di informazioni. Questa informazione da un lato viene inviata in periferia ai muscoli inspiratori, e dall'altro al nucleo espiratorio. Le cellule appartenenti a questo nucleo (E_1, E_2, \dots, E_n) ricevono l'output delle cellule riverberanti del nucleo inspiratorio e, attivandosi in cascata, producono un feedback sulle cellule inspiratorie di tipo inibitorio. Allora accade che il centro inspiratorio attiva i muscoli inspiratori e contemporaneamente il centro espiratorio: queste cellule, man mano che vengono attivate e che la loro attività cresce, inibiscono presinapticamente l'attività delle cellule inspiratorie stesse. E' infatti chiaro raffrontando i due grafici che quando l'attività delle cellule inspiratorie è alta l'azione inibitoria delle espiratorie è bassa, e viceversa. Dal primo grafico è inoltre possibile notare che, quando in fase di ripolarizzazione le cellule inspiratorie vanno sotto i -55/-60 mV, esse perdono la capacità di autoeccitarsi: tale capacità è data dal fatto che queste cellule hanno un potenziale di riposo meno elettronegativo del normale. Quindi le cellule del nucleo espiratorio, iperpolarizzando le cellule del C.I., negativizzano il potenziale di membrana sino a far scomparire la proprietà di autoeccitazione. Quando il centro inspiratorio si disattiva, la muscolatura inspiratoria smette di contrarsi: inizia in questo modo l'espirazione passiva, legata al ritorno elastico che abbiamo già studiato. Ovviamente lo spegnimento del centro inspiratorio causa il successivo spegnimento di quello espiratorio che, una volta cessata l'attività iperpolarizzante, consente alle cellule inspiratorie di tornare al loro abituale potenziale di membrana e si ha dunque la possibilità di innescare un nuovo ciclo, analogo a quello appena descritto. Questo automatismo è quindi interamente regolato dalle strutture racchiuse all'interno del bulbo dell'encefalo; la maggior parte di queste ricerche fu svolta dal ricercatore scandinavo Ulf von Euler e dalla sua equipe. Sappiamo quindi dove ha origine l'alternanza del respiro; tuttavia quello appena descritto è un ciclo stereotipato, che non tiene conto della domanda d'ossigeno periferica ma che si comporta sempre nello stesso modo. Tornando alla figura 57, possiamo vedere che sul centro inspiratorio interferiscono anche altre informazioni, che vengono da una struttura più elevata. Se si vanno ad

esaminare pazienti colpiti da lesioni ancor più superiori di quella precedente, che lasci intatte le funzionalità dei 2/3 del ponte, notiamo una respirazione caratterizzata da una rapida inspirazione, seguita da una lunga pausa respiratoria e conclusa da una veloce espirazione; a tutto questo segue un rapido recupero dell'inspirazione e la ripetizione del ciclo appena descritto. Il grafico di questo respiro sembra quasi rovesciato rispetto a quello di un respiro normale, e in virtù del suo andamento è detto respiro apneustico. Solitamente diagnosticare questo tipo di respiro è un segno negativo per il paziente, poiché indice di lesioni cerebrali basse. Per chiarire gli aspetti di questo comportamento sono stati condotti degli altri esperimenti, con le stesse modalità di elettrofisiologia e stimolazione stereotassica accennate in precedenza: si è notato che in questa parte dell'encefalo esiste un gruppo di cellule capace di iperattivare le cellule del nucleo inspiratorio bulbare, e hanno quindi il compito di rinforzare l'inspirazione; questo nuovo gruppo di cellule è detto centro apneustico. Il risultato è dell'azione di questo centro è una respirazione che è più sbilanciata verso l'inspirazione. Naturalmente in un individuo normale il grafico della spirometria non è come quello mostrato in questo caso: se infatti si vanno ad esaminare lesioni che lasciano in funzione tutto il ponte, la respirazione diventa eupnoica. Quindi la respirazione passa da dispneutica (solo il bulbo attivo) ad apneustica (bulbo+2/3 del ponte attivi), per diventare infine eupnoica (bulbo+ponte attivi). La respirazione si normalizza in quanto nell'ultimo tratto del ponte esiste un gruppo di cellule (che formano il centro pneumotassico) che hanno la capacità di inibire il centro apneustico. Il risultato delle interferenze provenienti da questi tre gruppi di cellule disposte in modo caudorostrale è la respirazione bilanciata che tutti conosciamo. Quello che possiamo affermare dopo questi tre esperimenti è che il controllo automatico della respirazione si svolge interamente a livello del tronco dell'encefalo ed esattamente tra bulbo e ponte. Bisogna però aggiungere che, per respirare in maniera ottimale è necessario il funzionamento dell'intero encefalo: se non ci fosse una modo per interferire su questo sistema da parte dei centri superiori, come l'ipotalamo o la corteccia, non avremmo la possibilità di esercitare un controllo volontario sulla respirazione, e questo, come abbiamo già detto, è potenzialmente dannoso per la sopravvivenza: non avremmo la possibilità di bloccare l'influsso di aria non salubre, non potremmo metterci in apnea subacquea e così via.

I sistemi di controllo riflesso.

Vediamo ora come funzionano i sistemi di controllo riflesso su questo apparato centrale troncoencefalico. Consideriamo l'attività dei chemorecettori aortico carotidei per l'ossigeno: come è possibile osservare nella figura 59, essi sono disposti nell'arco aortico e attraverso il nervo vago

interferiscono sia sul centro inspiratorio che su quello espiratorio, potenziandoli entrambi.



Un'attivazione dei recettori per l'ossigeno fa quindi aumentare l'attività dei due centri bulbari, e nel complesso fa aumentare in frequenza e ampiezza gli atti respiratori. I recettori posti nella biforcazione delle carotidi hanno la stessa funzione ma si servono del nervo glosso faringeo.

Immagine 59

Vediamo ora nel dettaglio il funzionamento di questo sistema. Se noi prendiamo un soggetto e ne controlliamo la ventilazione polmonare, vediamo che a riposo tale valore è di 6 litri al minuto, come già sapevamo. Possiamo provare a ridurre la quantità di ossigeno presente nell'aria inspirata: accade che si riduce la pressione parziale del gas a livello

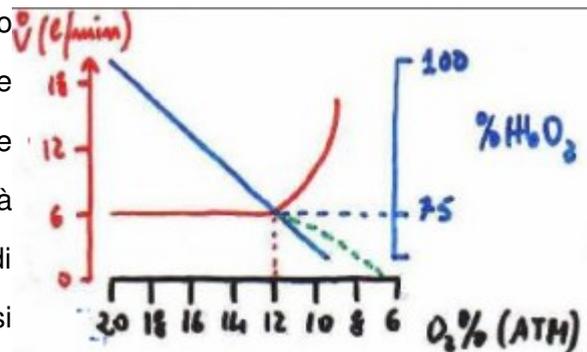


Immagine 60

alveolare, cala la quantità fisicamente disciolta nel sangue e scende anche quella di ossigeno che si lega con emoglobina (Hb), che si esprime sempre come percentuale della quantità massima che può legarsi ad un certo quantitativo di emoglobina (si misura la saturazione). Come è possibile osservare nel grafico in figura 60, man mano che la percentuale di ossigeno nell'aria scende (i valori mostrati in nero), la ventilazione polmonare non cambia; quando la percentuale di O₂ arriva ad essere del 12%, si nota un rapido incremento della ventilazione polmonare. Evidentemente solo per questo valore i recettori per l'ossigeno vengono stimolati, e c'è dunque da chiedersi come mai ci sia questa latenza d'intervento: la risposta sta nel comportamento tra ossigeno ed emoglobina, che vedremo tra poco (pagina 66).

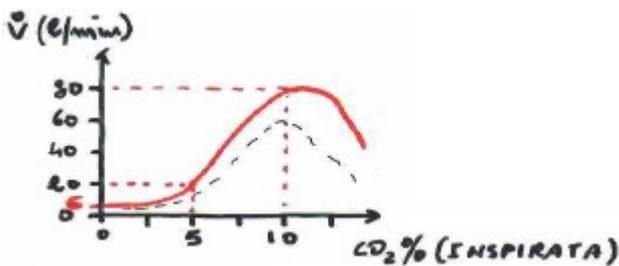


Immagine 61

Se invece andiamo a vedere il comportamento dei recettori per la pressione parziale di CO₂, situati nelle stesse zone dei precedenti e che si avvalgono delle stesse vie nervose, notiamo che a percentuali molto basse (2-3%) di anidride carbonica nell'aria, la ventilazione polmonare a

riposo è normale, ma appena si iniziano ad avere valori intorno al 5% la ventilazione si è già

portata a 20 litri al minuto (sempre in un soggetto fermo). Se portiamo la percentuale di CO_2 a 10%, arriviamo addirittura ad avere una ventilazione di 80 litri al minuto; oltre questo valore è meglio non spingersi, perchè, come si vede da grafico in figura 61, la curva decade, a causa di una sorta di intossicazione dei sistemi di controllo causata dall'ipercapnia. Effettuare questo esperimento è molto semplice: basta prendere una busta di plastica e respirarci dentro; il fenomeno che si manifesta è detto iperventilazione da rebreathing (dato che si respira la stessa aria, e quindi le percentuali di anidride carbonica vanno ad incrementarsi via via). Uno degli utilizzi più frequenti di questo fenomeno riflesso è la rianimazione di persone in coma da ipoventilazione (causata ad esempio da eccesso di eroina, che tra i vari danni blocca la funzione respiratoria mandando in apnea spontanea chi ne abusa): facendo respirare a questi soggetti anidride carbonica, si provoca uno stimolo nervoso molto forte capace di farli reagire e di ripristinare la normale respirazione.

Risulta inoltre che una lesione che interessi i vaghi, o anche il glosso faringeo, faccia scomparire il controllo periferico della ventilazione basato sulla P_{O_2} : il meccanismo di controllo dell'ossigeno è dunque completamente periferico. Se invece si va a valutare il controllo della ventilazione basato sulla P_{CO_2} , si nota che essa è ancora in funzione, come mostrato nella figura a lato. Quindi nonostante i sistemi di controllo periferici siano

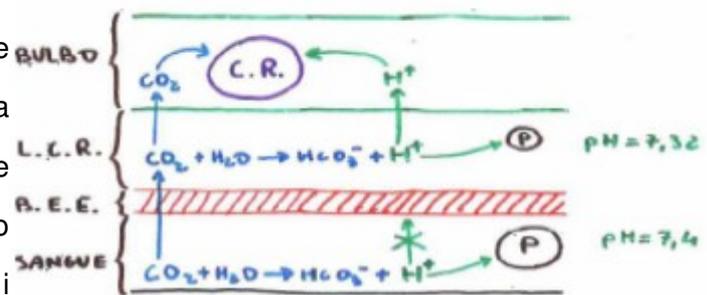
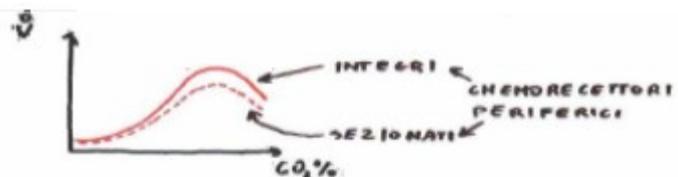


Immagine 62

danneggiati, esiste ancora un importante controllo della respirazione basato sulla P_{CO_2} . Evidentemente il controllo della respirazione legato all'ipercapnia si svolge anche attraverso sistemi più centrali: dobbiamo considerare che l'anidride carbonica presente nel sangue tende ad unirsi con l'acqua e a formare acido carbonico, che a sua volta si scinde in ioni H^+ e ioni bicarbonato HCO_3^- . Nel sangue gli ioni H^+ vengono tamponati (ad esempio da proteine e sistemi tampone), e comunque non riescono ad attraversare quella che viene chiamata barriera ematoencefalica: i vasi cerebrali bloccano determinate sostanze impedendo loro l'accesso ai tessuti, e tra queste c'è anche lo ione H^+ . Al contrario, la CO_2 diffonde senza problemi attraverso la

B.E.E.: a questo punto va a disciogliersi nel liquido cefalorachidiano (detto anche liquor o liquido cerebro spinale, che è il liquido che avvolge l'encefalo), il quale ha una composizione che è un po' diversa da quella del plasma. Infatti in esso sono presenti sempre proteine e sistemi tampone, ma meno consistenti rispetto a quelli presenti nel plasma: questo si può notare dal fatto che il pH del L.C.R è lievemente più acido di quello della B.E.E (7.32 vs 7.4), come mostrato nella figura 62, e ciò implica che non riesce a tamponare completamente gli ioni H^+ che si dissociano dallo ione bicarbonato. Verosimilmente questi ioni vanno ad interferire con l'azione dei centri respiratori bulbari, agendo in modo irritante e umorale sulle cellule nervose.

In breve, il controllo legato all'ipercapnia si avvale di un sistema riflesso, legato alla P_{CO_2} nel sangue arterioso, e uno legato alla diffusione stessa della CO_2 nel liquido cefalorachidiano: risulta evidente che il controllo della presenza di anidride carbonica all'interno dell'organismo sia il più importante, in quanto essa, in quantità elevate, è tossica per l'organismo, che può andare incontro ad acidosi.

Il trasporto dei gas nel sangue.

Vediamo ora di affrontare un argomento che si distacca parzialmente da quelli appena visti, ma che risulta complementare nella spiegazione di alcune dinamiche legate alla respirazione: vedremo infatti come avviene il trasporto dei gas nel sangue e quali sono le implicazioni con i fenomeni respiratori.

Una volta che è avvenuta la diffusione da alveoli a capillari, e quindi l'ossigeno è entrato nel sangue sottoforma di particelle fisicamente disciolte, dando luogo ad una pressione parziale all'interno del fluido sanguigno, abbiamo bisogno di quantificare l'entità del trasporto di gas, perchè dobbiamo fare i conti con il bisogno di ossigeno dell'organismo. Bisogna anzitutto tener conto della quantità di gas sciolto nel sangue in funzione della sua pressione parziale, che in qualche modo grava sul fluido, e della sua affinità col sangue stesso. Risulta che per una P_{O_2} pari a 1 mm Hg, la concentrazione di ossigeno in 100 ml di sangue sia pari a 0.003 ml, e da questo valore iniziamo il nostro ragionamento. Sappiamo che in un soggetto sano, a livello del mare, la pressione parziale di ossigeno nel sangue arterioso è pari a quella alveolare, ossia di 100 mm Hg: se a 1 mm Hg la concentrazione era pari a 0,003 ml su 100 ml di sangue, a 100 mm Hg essa sarà di 0,3 ml; se poi consideriamo il sangue venoso, la cui pressione parziale d'ossigeno è 40 mm Hg, la sua concentrazione sarà di 0,12 ml. Quello che si vuole mettere in evidenza è tutta una serie di ragionamenti legati alla quantità di ossigeno che il sangue trasporta in un minuto (portata

cardiaca): in un individuo adulto, sano e a riposo, attraverso i ventricoli passano sei litri di sangue al minuto, e quindi la quantità di ossigeno fisicamente disciolto trasportabile sarebbe pari a 18 ml, quantità che non sarebbe assolutamente sufficiente al nostro organismo. Dobbiamo ad esempio considerare che la quantità di ossigeno necessaria all'organismo per adempiere al metabolismo basale in un minuto si aggira tra i 200 ml e i 350 ml, valori decisamente lontani da quel 18 che abbiamo trovato prima. Evidentemente per ottenere quel surplus d'ossigeno che esiste di fatto, il sistema di controllo ricorre a qualche altro meccanismo, e il meccanismo è intrinseco all'emoglobina stessa. Questa proteina ha infatti una struttura ad alta affinità con l'ossigeno: si formano, tra Hb e O₂, dei legami di tipo elettrostatico, grazie ai quali l'emoglobina riesce ad inglobare nella sua struttura l'ossigeno, facendo diminuire la quantità di gas fisicamente disciolto nel sangue.

La respirazione (che costituisce la prima fase convettiva di questo sistema) determina la prima fase diffusiva dagli alveoli ai capillari e determina quella prima frazione di ossigeno fisicamente disciolto nel sangue; nel sangue arterioso l'ossigeno tende a spostarsi naturalmente verso l'emoglobina, dando luogo all'ossiemoglobina. La quantità di ossigeno che si sposta verso l'emoglobina dipende dalla pressione parziale di quello disciolto nel sangue: maggiore sarà questa pressione parziale tanto più ossigeno andrà a legarsi all'emoglobina. Dopo il passaggio nei capillari perialveolari l'emoglobina è saturata in ossigeno al 95% della sua potenzialità. Possiamo quindi dire che la P_{O₂} è un parametro critico in questo fenomeno di scambio, poiché se essa diminuisce sarà minore anche la quantità di ossigeno che andrà a legarsi all'emoglobina; va inoltre aggiunto che l'affinità dell'ossigeno per l'emoglobina diminuisce in modo esponenziale al calare della P_{O₂}. Quindi a livello delle arterie avviene la saturazione dell'emoglobina; vediamo ora cosa accade quando il sangue esce dal circuito arterioso e si immette nel letto capillare, cioè a contatto con i tessuti. Anche in questa situazione, a causa del metabolismo, si genera un gradiente di P_{O₂}, tra sangue e liquido interno alle cellule, dato che esse bruciano ossigeno durante i processi metabolici. La P_{O₂} media, all'interno di una cellula di un individuo sano è di 10 mm Hg, mentre quella nel sangue è di 100 mm Hg: questo gradiente fa sì che l'ossigeno fisicamente disciolto esca dai capillari e vada verso le cellule, andando a ridurre la P_{O₂} stessa del sangue, senza mai azzerarla, dato che, come abbiamo visto, all'uscita del letto capillare essa è di circa 40 mm Hg, ed è proprio quella in ingresso del sangue venoso nei polmoni. La P_{O₂} della frazione disciolta non si annulla mai poiché, a causa del suo abbassamento, si riduce l'affinità dell'emoglobina con

l'ossigeno che aveva legato: si ha quindi una perdita di ossigeno da parte dell'emoglobina, che cerca di mantenere il più possibile il gradiente del sangue con i tessuti in modo da agevolare il transito di ossigeno verso i tessuti. Questa quantità è ovviamente variabile da individuo a individuo, e dipende da fattori come il metabolismo cellulare, la ventilazione polmonare. Abbiamo quindi stabilito che non esiste passaggio diretto di ossigeno tra emoglobina e tessuti, ma che il mezzo di scambio del gas è il sangue, che cede o prende ossigeno dall'emoglobina stessa a seconda del gradiente che si presenta. Vediamo ora nello specifico il funzionamento dell'emoglobina: abbiamo già detto che essa è una proteina ad alta affinità con l'ossigeno; quello che ci interessa scoprire è la quantità di gas che Hb riesce ad immagazzinare. Risulta che con una P_{O_2} di 100 mm Hg, 1 g di Hb riesce ad immagazzinare 1,39 ml di ossigeno. Poiché in un individuo non anemico 100 ml di sangue contengono 15 g di emoglobina, a livello del mare una persona sana avrà 20,85 ml di ossigeno in 100 ml di sangue: già con una quantità così ridotta di fluido sanguigno riusciamo ad avere una quantità maggiore di ossigeno rispetto ai 18 ml disciolti trovati in precedenza. In effetti siamo di fronte ad un sistema di trasporto veramente efficiente: se andiamo a calcolare la quantità di ossigeno che l'emoglobina è capace di trasportare in un minuto (con una portata cardiaca di 6 l), abbiamo un valore di 1251 ml al minuto, quantità che è nettamente superiore al bisogno basale di cui abbiamo parlato. Però sostanzialmente possiamo dire che non ci si ritrova mai in condizioni tali da avere un bisogno così ridotto di ossigeno, visto che comunque camminiamo, ci muoviamo o comunque compiamo delle azioni; è quindi possibile che il bisogno di ossigeno da parte dell'organismo superi il valore di 1251 ml al minuto. Non bisogna però dimenticare che all'aumentare dello sforzo aumenta la portata cardiaca: in un individuo giovane e non particolarmente allenato, la portata cardiaca può quanto meno quadruplicarsi, passando a 24 litri al minuto, che saranno in grado di trasportare 5000 ml di ossigeno al minuto (1250x4).

Servendoci di un modello che si rifà a quanto appena descritto, possiamo cercare di calcolare la potenza della macchina ossidativa nella sua totalità. Ci riferiamo ad un soggetto che è al massimo della propria capacità lavorativa, per cui ha 5 l di ossigeno in circolo. C'è da considerare il fatto che in questa condizione di massima attività si utilizzano come substrati energetici muscolari i glucidi, e risulta che per ogni litro di ossigeno utilizzato per bruciare glucidi c'è un corrispettivo di energia mossa pari a 5 kCal (che è detto equivalente calorico dell'ossigeno per i glucidi); in questo modo, essendoci 5 litri di O_2 nel sangue, l'energia mossa sarà pari a 25 kCal. Riportandoci al sistema internazionale ed utilizzando l'equivalente $1 \text{ Cal}=4,18 \text{ J}$, abbiamo un valore di 104,5 kJ/min.

Volendo ulteriormente tradurre il discorso da termini di lavoro a termini di potenza meccanica, si divide il valore 104,5 kJ/min per 60 secondi e si ha un valore pari a 1,74 kW, che è la potenza metabolica del sistema. Se però vogliamo sapere la capacità di produrre lavoro di questo sistema si deve fare i conti col rendimento meccanico, che nel caso del muscolo è molto basso, circa 0,25: se in origine abbiamo una disponibilità di 1,74 kW, il muscolo riuscirà a sfruttarla per produrre una potenza meccanica di soli 435 W.

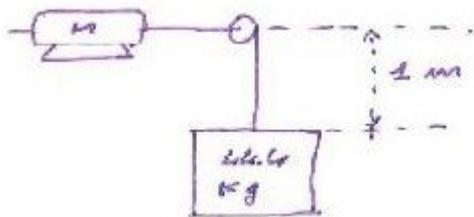


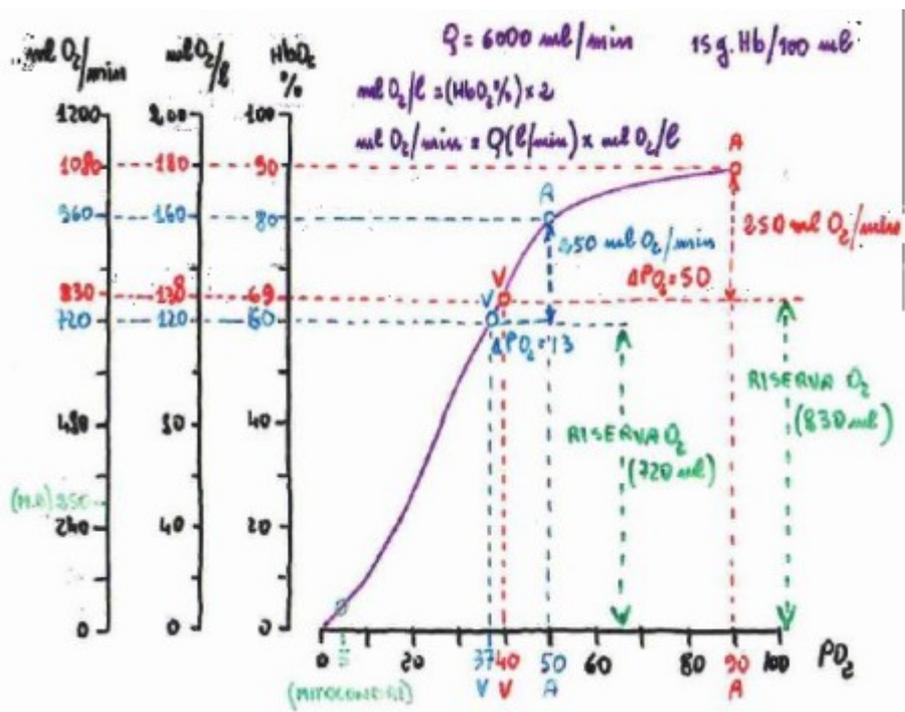
Immagine 63

Per avere un'idea più precisa di quanto appena descritto, ci si può riferire ad una macchina (un motore elettrico per esempio) che debba sollevare di un metro una massa tale da far spendere al motore 435 W ad ogni sollevamento. In questo caso sarà $435 \text{ W} / 9,8$ e avremo che la massa è pari a 44,4 kgm/s (il kgm è un'unità di misura ingegneristica chiamata chilogrammetro). Quindi questa macchina solleva ogni secondo un peso di 44,4 kg per un metro.

Analizziamo ora il rapporto di affinità che esiste tra emoglobina e ossigeno.

Curva di saturazione dell'emoglobina.

Andiamo ad osservare questo grafico, e consideriamo la prima ordinata (%HbO₂, ossia che tiene conto della quantità di emoglobina saturata su quella totale), mentre in ascissa abbiamo la pressione parziale di ossigeno, con valori che vanno da zero (valore puramente teorico, che non può essere raggiunto) a 100 (che è la



pressione alveolare al livello del mare. Risulta immediato vedere che diminuendo la pressione parziale di ossigeno disciolto nel sangue la percentuale di emoglobina saturata discende: queste due variabili sono infatti legate da una relazione diretta (come abbiamo visto nell'analisi degli

scambi gassosi tra Hb, sangue e tessuti) che però non è lineare.

In effetti la curva ha un andamento che è detto sigmoide (o esse italica), e quindi esponenziale; ma al di là dell'aspetto matematico, è proprio la morfologia della curva che ci interessa: per valori elevati di P_{O_2} arteriosa la pendenza della relazione tra %HbO₂ e P_{O_2} si riduce molto, così tanto da avere un tratto di curva quasi parallelo all'asse delle ascisse. Ciò che abbiamo appena detto ha un risvolto molto importante: significa che per oscillazioni di P_{O_2} anche di una certa entità, il nostro organismo riesce ad adattarsi bene alla nuova situazione. Si tratta dunque di un meccanismo di sicurezza che ci garantisce buone percentuali di saturazione dell'emoglobina anche a quote particolarmente elevate (anche a 4000 metri di altitudine la %HbO₂ è tra l'80 e il 90%, nonostante la P_{O_2} si sia praticamente dimezzata). Un'altra conseguenza di ciò è il fatto che i chemorecettori carotidei per l'ossigeno non vengono attivati immediatamente (come abbiamo detto a pagina 60, essi fanno aumentare la ventilazione polmonare solo quando la percentuale di ossigeno nell'atmosfera è del 12%). Nel grafico notiamo la presenza di un ginocchio, un brusco cambiamento di pendenza: portandoci da una P_{O_2} di 50 ad una di 40 mm Hg si ha un decremento della percentuale di emoglobina saturata pari al 10%, che è lo stesso decremento che si aveva per uno sbalzo pressorio da 90 mm Hg a 50 mm Hg. È evidente che la pendenza è aumentata: ciò è necessario perchè 40 mm Hg è la P_{O_2} media del sangue venoso, e quindi di quello capillare, ed è necessario che l'emoglobina in questo frangente sia in grado di innalzare la frazione di ossigeno fisicamente disciolta nel sangue nel più breve tempo possibile. Se ci fosse una forte affinità per l'ossigeno e la %HbO₂ si mantenesse elevata, ci sarebbe una grossa difficoltà da parte del sistema a mantenere il gradiente tra fluido sanguigno e tessuti; riducendo l'affinità quindi, piccole riduzioni di P_{O_2} fisicamente disciolta nel sangue provocano il rilascio di grosse quantità di ossigeno da parte dell'emoglobina. Riassumendo, possiamo dire che la curva di relazione tra P_{O_2} e %HbO₂ è perfetta per le nostre esigenze: per un verso ci consente, in condizioni di ipossia ambientale, di mantenere una buona percentuale di emoglobina saturata (e difatti è possibile trovare centri abitativi addirittura sino a quota 5000 m, come qualche centro in Nepal o nelle Ande), per altro verso lo scambio tra emoglobina e sangue è agevolato nel momento dello scambio gassoso tra fluido sanguigno e tessuti. Ci sono alcuni fattori chimici e fisici capaci di spostare verso destra la curva di saturazione dell'emoglobina: per esempio, l'incremento della P_{CO_2} del sangue. Infatti, se tale valore passa da 40 mm Hg a 46 mm Hg, si ha una maggiore desaturazione (come è possibile osservare nel grafico in figura 65, a 40 mm Hg la saturazione passa da 90 a 75%, mentre a 46 mm Hg si

passa da 90 a 62%).

Questo meccanismo è molto vantaggioso: bisogna infatti ricordare che si ha una maggiore concentrazione di CO_2 a livello capillare e dei tessuti, e in questo modo si ha una maggiore disponibilità di ossigeno per i tessuti

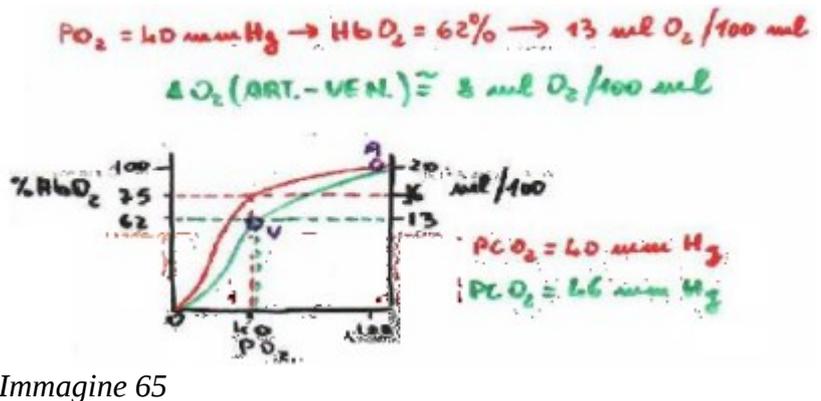


Immagine 65

stessi a parità di P_{O_2} .

Un altro fattore che produce un effetto (e quindi un grafico) analogo è la temperatura.

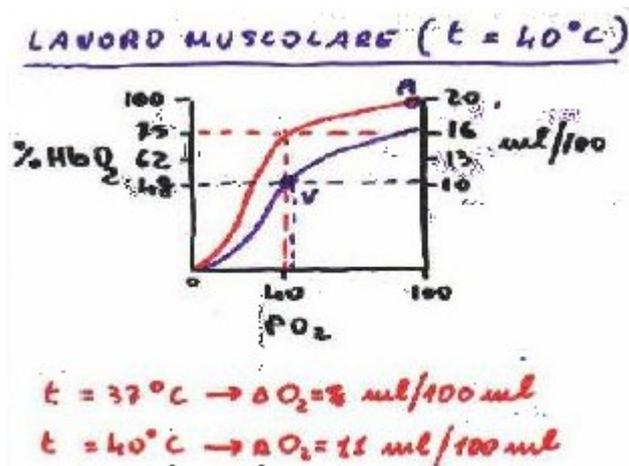


Immagine 66

Bisogna infatti considerare che, nonostante il nostro corpo lavori a temperatura costante (circa $37^\circ C$), ci sono zone che logicamente possono non avere questa temperatura (pensiamo alle nostre mani quando fa freddo). Un muscolo sottoposto ad attività intensa, oltre a produrre CO_2 ed H_2O , produce anche molto calore, a causa delle combustioni che avvengono.

L'aumento della temperatura locale causa uno

spostamento verso destra della curva di saturazione dell'emoglobina, con una dinamica leggermente diversa dalla precedente: per una P_{O_2} di 40 mm Hg, a $37^\circ C$ vengono liberati 8 ml di ossigeno ogni 100 ml di sangue, mentre per la stessa P_{O_2} a $40^\circ C$ si liberano 11 ml di ossigeno.

Quindi la P_{CO_2} o la temperatura, insieme o singolarmente, possono condizionare notevolmente la disponibilità di ossigeno, o la liberazione dello stesso, da parte dell'emoglobina in zona tissutale, sulla base dell'attività che i tessuti stessi stanno svolgendo: maggiore sarà quest'attività maggiore sarà la quantità di ossigeno spostato dall'emoglobina verso il fluido sanguigno e maggiore sarà la desaturazione dell'emoglobina stessa.

Lezione del 24/04/2009

Fisiologia della circolazione

Dopo aver trattato la fisiologia della respirazione, vediamo ora di affrontare le tematiche inerenti l'apparato circolatorio.

Il funzionamento di questo sistema può essere visto come un anello, regolato da componenti disposti in serie: partendo ad esempio dal ventricolo sinistro, esso si connette con l'aorta, la quale immette il sangue nel circolo sistemico e, attraverso il circolo venoso, il fluido ematico rientra nell'atrio destro. Da qui si procede attraverso il ventricolo destro e, tramite l'arteria polmonare, il sangue si avvia verso il circolo polmonare, in cui si riossigena. A questo punto riprende il circolo dall'atrio sinistro e così via. L'energia cinetica che produce il flusso viene fornita dal cuore, che è una pompa alternativa. Come noto, esso è costituito da 4 camere, due atriali e due ventricolari, ma si può anche dividere in cuore destro e sinistro, fisicamente separati ma non funzionalmente. L'energia di propulsione del sangue viene fornita dalla pressione generata all'interno del cuore, frutto della produzione di forza da parte delle cellule muscolari miocardiche, le quali periodicamente vengono attivate (in modo analogo alla muscolatura scheletrica che abbiamo già studiato) e quindi contratte. Data la geometria del sistema, la forza generata dalla contrazione delle cellule muscolari miocardiche, che tendono

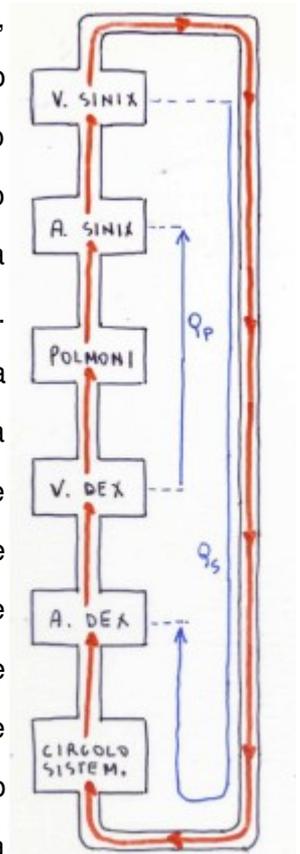


Immagine 67

a contrarsi all'unisono in maniera sincrona (moltiplicando in questo modo la forza), si applica sulla superficie del fluido sanguigno generando pressione.

L'evoluzione ha scelto un meccanismo di tipo alternativo, all'interno del quale possiamo distinguere due fasi differenti, una di aspirazione (diastole) e una di mandata (sistole). Ricordiamo che cuore destro e sinistro si contraggono in modo sincrono, mentre atri e ventricoli no. Si ha infatti una prima attivazione degli atri (sistole atriale), seguita da un'attivazione dei ventricoli chiamata sistole ventricolare.

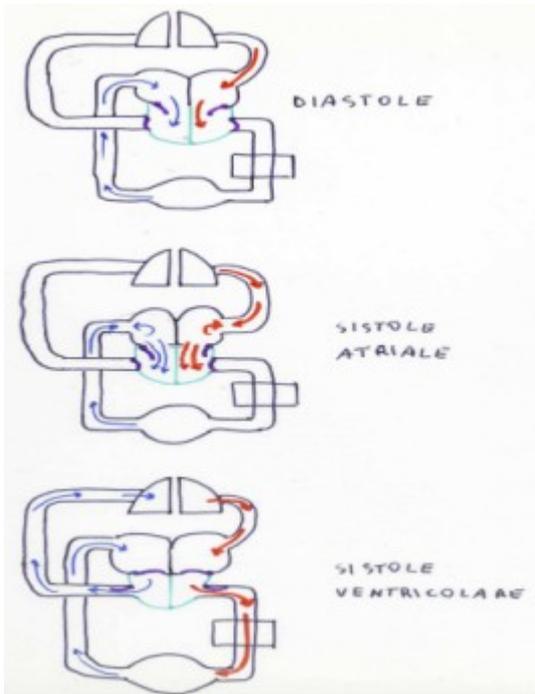


Immagine 68

Nello schema riassuntivo mostrato a lato vediamo brevemente queste fasi della contrazione cardiaca. La diastole non è altro che l'assenza di forza prodotta dalla muscolatura cardiaca nella sua totalità: sia la muscolatura atriale che quella ventricolare in questo momento è rilasciata. Se in questa situazione si ha un movimento di fluido ciò può essere dovuto solo alla presenza residua di pressioni tra diversi distretti del sistema, ad esempio tra le grosse vene e l'atrio destro. Le vene hanno infatti una pressione residua di 14-15 mm Hg, mentre quella dell'atrio è di circa 10 mm Hg. D'altro canto c'è da dire che, attenendosi al principio di Pascal, tra atrio e ventricolo non dovrebbe esistere gradiente pressorio,

poiché facenti parte di un recipiente unico; questo in realtà è probabilmente vero nel primo istante di vita, ma successivamente si manifesta un gradiente pressorio, grazie al rilasciamento ventricolare che fa tendere la sua pressione a zero. Il gradiente fa scorrere il sangue dall'atrio al ventricolo: abbiamo un'altra situazione particolare, dato che il fluido sanguigno deve attraversare la valvola atrio-ventricolare, che fisicamente costituisce un passaggio di raggio ridotto. Per la legge di Poiseville (pagina 40) questo fa nascere una certa resistenza al passaggio del fluido stesso, che previene sbalzi pressori potenzialmente dannosi per la struttura ventricolare. Quindi, in condizioni di rilasciamento muscolare, la pressione ventricolare è sempre più bassa di quella atriale, in modo da consentire il flusso di sangue, che prosegue sino a che la capacità meccanica di estensione del ventricolo lo consente. Queste condizioni di flusso non consentono la fuoriuscita di sangue dal ventricolo destro in quanto la valvola tra ventricolo e arteria è chiusa, dato che la pressione residua nell'arteria polmonare è più elevata di quella del ventricolo destro. Di conseguenza la direzione del flusso sarebbe dall'arteria polmonare al ventricolo destro, fatto che è reso impossibile dalla valvola unidirezionale polmonare. La pressione nell'arteria polmonare è più elevata di quella del circolo polmonare: la pressione media nell'arteria polmonare è infatti di circa 15 mm Hg, mentre a livello dei capillari polmonari la pressione è di circa 8-9 mm Hg, per cui, nella situazione di diastole (e quindi di assenza di pompaggio) che stiamo descrivendo, si ha comunque un flusso. Tale flusso continua attraverso le vene polmonari (dove la pressione è a sua volta più bassa), che riportano il

sangue al cuore sinistro, dove si assiste al medesimo meccanismo osservato nel cuore destro: il sangue si immette nell'atrio destro, che ha pressione più elevata del ventricolo, e il gradiente pressorio consente il flusso. A questo punto il trasferimento di sangue dal ventricolo sinistro all'arteria aorta sarebbe impedito, vista la maggiore pressione che si riscontra nell'arteria stessa: la pressione arteriosa minima (a riposo) è infatti di ben 80 mm Hg.

A un certo punto si osserva un mutamento di questa situazione, con il progressivo calo del gradiente pressorio tra atri e ventricoli: man mano che i ventricoli si riempiono, il sangue mette in tensione la loro struttura, che avendo una reazione elastica produce una contropressione, che tenderebbe ad arrivare ad un valore pressorio pari a quello atriale. Quando ciò avviene, tuttavia, il ventricolo non ha ancora raggiunto il suo volume di riempimento massimo: per ovviare a ciò, il sistema circolatorio ricorre al cosiddetto fenomeno di sistole atriale per poter aumentare ulteriormente la pressione all'interno degli atri, e in questo modo il flusso di sangue da atrio a ventricolo può proseguire. Il fenomeno di sistole atriale interessa la struttura muscolare degli atri stessi, che non è particolarmente spessa: la muscolatura atriale, una volta attivata, si contrae, aumentando la pressione atriale e consentendo la prosecuzione del flusso ematico da atrio a ventricolo. In occasione della sistole atriale è possibile il verificarsi di un rigurgito di sangue dagli atri verso le rispettive vene, data l'assenza di valvole unidirezionali tra le grandi vene e i rispettivi atri. Il fenomeno di sistole atriale è quindi necessario a completare il riempimento dei ventricoli, per cui mediamente, il volume contenuto alla fine della diastole ventricolare (e quindi dopo la sistole atriale), in un soggetto medio e a riposo, è di circa 160 ml. Tale volume è detto volume di fine diastole o telediastolico.

Successivamente alla sistole atriale si ha, dopo un delay di una decina di ms, la sistole ventricolare (che è contemporanea in entrambi i ventricoli, come quella atriale). La sistole ventricolare è il risultato dell'attivazione sincrona di tutte le cellule miocardiche ventricolari, ed implica un aumento della pressione interna ai ventricoli stessi, la quale rapidamente supera quella dei rispettivi atri. Il risultato è anzitutto la chiusura delle valvole atrio-ventricolari: atri e ventricoli non comunicano più, e ciò impedisce il reflusso sanguigno che altrimenti ci sarebbe da ventricolo ad atrio, a causa del gradiente pressorio stavolta a favore del ventricolo. Questo meccanismo è quindi fondamentale per la circolazione sanguigna, ed infatti in casi di insufficienza valvolare (ad esempio in seguito ad infezioni batteriche che provocano calcificazioni dei lobi valvolari) questo sistema risulta deficitario e bisogna ricorrere al trapianto della valvola. Durante la sistole ventricolare la pressione interna

aumenta rapidamente, ma aumenta in modo isovolumetrico: il volume non può certamente aumentare, poiché il passaggio con l'atrio è chiuso e il transiente è quindi impedito, ma non può nemmeno diminuire in quanto la pressione riscontrata è ancora inferiore a quella delle arterie. Questo tratto "morto" della circolazione, che abbiamo chiamato sistole ventricolare isovolumetrica, ha termine nel momento in cui la pressione nei ventricoli supera quella nelle rispettive arterie (polmonare e aorta). A questo punto si aprono le valvole e si ha l'efflusso ventricolare rapido; nel momento in cui le valvole si aprono si ripresenta il solito problema: ventricolo sinistro e aorta costituiscono un unico recipiente, per cui dovrebbero avere la stessa pressione. Il passaggio iniziale fa in modo di creare una caduta di pressione, mantenendo in questo modo il gradiente: a riposo, la pressione intraventricolare sinistra raggiunge il valore di 130 mm Hg, e al passaggio valvolare si ha una caduta di circa 10 mm Hg, per cui la pressione nell'aorta si porta a circa 120 mm Hg (che è anche la pressione arteriosa massima). E' molto importante non fare confusione tra le pressioni arteriose e le pressioni intraventricolari: infatti le prime si distinguono in massime (120 mm Hg) e minime (80 mm Hg), mentre le seconde in sistoliche (come detto circa 130 mm Hg) e diastoliche (tendenti allo zero). Questi valori nascono da studi epidemiologici, e sono quindi dei valori medi, il che può costituire un problema nell'interpretazione: come valutare un soggetto la cui pressione arteriosa massima si attesta su un valore di 130 mm Hg? Purtroppo questi dati sono anche figli della soggettività, per cui il sistema circolatorio di un individuo può funzionare per valori leggermente diversi da quelli nella norma. Sbagliare valutazione significa andare incontro a rischi quali ipertensione arteriosa, che può danneggiare i vasi stessi, o in senso opposto, un'ipotensione arteriosa può portare a limiti di perfusione e quindi a problemi di ipossia locale. Come detto però, questi valori sono soggettivi: a tal proposito è importante sottolineare che i valori della pressione arteriosa sono stati costantemente aggiornati nell'arco degli ultimi 10 anni. Si è infatti passati da valori come 120-80 a valori come 130-90, per poi osservare una nuova discesa verso pressioni che si attestano sui valori di 115-75. Ogni volta che questi valori cambiano milioni di persone si trasformano da sane a malate e viceversa, con conseguenti spese per farmaci per persone che magari non ne hanno bisogno o mancanza di cure per pazienti che invece ne avrebbero necessità ma non sono riconosciute come malate. Noi comunque ci baseremo sui valori 120-80.

Tornando al fenomeno di sistole ventricolare, l'attivazione delle cellule miocardiche ventricolari determina un efflusso che riduce il volume delle camere ventricolari, che implica un accorciamento delle fibre miocardiche, e a lungo andare questo può portare ad una non perfetta sovrapposizione

dei filamenti actino-miosinici; questa riduzione dei legami, come abbiamo studiato, porta ad una conseguente riduzione della forza, che si ripercuote sul sistema in un calo di pressione. La durata dell'attivazione delle cellule miocardiche è di circa 200-300 ms, dopo i quali esse si ripolarizzano; come ormai sappiamo durante la ripolarizzazione la forza cade e si annulla, e anche in questo caso la pressione ventricolare scende rapidamente, e la costante di tempo in cui ciò avviene è più rapida della caduta di pressione a livello aortico. Infatti un rilasciamento della muscolatura ventricolare causa un calo della pressione intraventricolare stessa, mentre la pressione dell'aorta non dipende solo dalla pressione del ventricolo sinistro, ma anche dal volume di fluido che è stato immesso, che ha generato una deformazione elastica dei vasi. Quindi anche bloccando la fonte iniziale del flusso, per un certo periodo di tempo permane una quantità di energia che genera pressione all'interno dei vasi, che si esaurirà nel momento in cui il sangue sarà passato dall'aorta ai distretti periferici. Dopo di che avremo un momento in cui la pressione ventricolare sarà più bassa di quella aortica e si avrà la fine dell'iniezione sistolica, entrando nuovamente nella diastole. Il sangue che viene immesso in circolo durante un ciclo di sistole è di circa 80 ml, ed è pari dunque a circa metà del volume di fine diastole di cui abbiamo parlato prima. Questa variabile, che è quella fondamentale della funzione cardiaca, è detta volume di iniezione sistolica, volume pulsatorio, sistolico, o stroke volume.

Abbiamo detto che l'apparato circolatorio può essere visto come un circuito chiuso, un anello idraulico, e in quanto tale i flussi delle varie sezioni devono essere uguali: diversamente avremmo ingorghi, rigonfiamenti e sgonfiamenti lungo l'anello. Il flusso, come noto, è dato dalla differenza delle pressioni ai capi del distretto divisa per la resistenza idraulica del tratto in questione: è evidente ad esempio che la resistenza idraulica del circolo polmonare è molto minore di quella del resto del sistema, poiché parliamo di un tratto più corto, e sappiamo che la resistenza è direttamente proporzionale alla lunghezza di un dato tratto. Allora per avere lo stesso flusso del circolo sistemico, c'è bisogno che le pressioni applicate siano più basse, e infatti è proprio così: le pressioni generate dal ventricolo destro, sono notevolmente più basse di quelle generate nel circolo sinistro. Abbiamo una pressione sistolica destra che è di circa 25 mm Hg, contro i 130 del ventricolo sinistro; a livello di arteria polmonare, la pressione media in ingresso è di 15 mm Hg, mentre quella media sistemica è di 100 mm Hg. Questo meccanismo garantisce un flusso costante in tutti i distretti; ovviamente per ottenere una pressione sistemica maggiore di quella del circolo polmonare sono necessarie più cellule miocardiche: non è un caso che la massa del ventricolo

sinistro sia notevolmente più elevata della massa del ventricolo destro.

Vediamo ora nel dettaglio le varie fasi della meccanica del ciclo cardiaco, analizzando contemporaneamente la variazione delle grandezze che la caratterizzano: nei grafici che seguiranno rappresenteremo un tratto di elettrocardiogramma, mentre nel grafico delle pressioni osserveremo la pressione aortica in rosso, quella ventricolare in nero e quella atriale in verde (prenderemo come esempio il solo cuore sinistro); avremo inoltre una rappresentazione del flusso aortico (cioè il sangue in transito dal ventricolo sinistro all'aorta), e del volume ventricolare sinistro. Anticipiamo che l'elettrocardiogramma è la manifestazione esterna dell'attività elettrica del cuore, rilevabile con un voltmetro, che non è altro che il ciclo di depolarizzazioni e ripolarizzazioni delle cellule cardiache, che precludono a contrazioni e rilasciamenti.

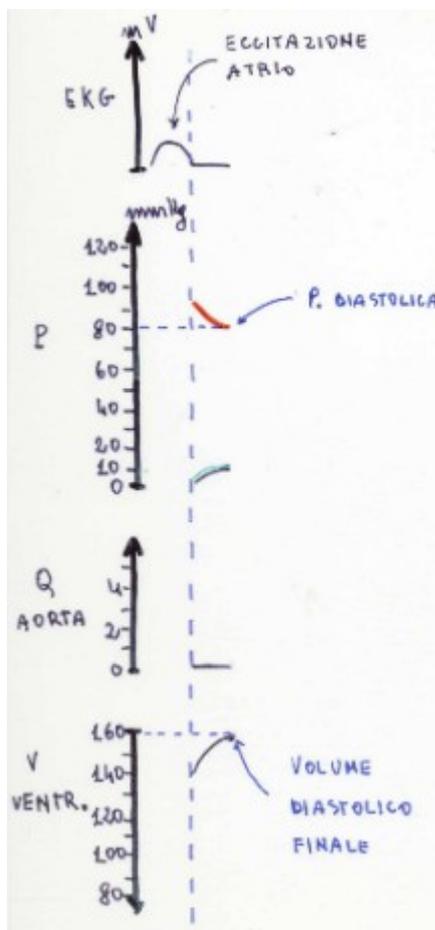


Immagine 69

Iniziamo l'analisi del ciclo della meccanica del ciclo cardiaco dalla sistole atriale (immagine 69), che ricordiamo essere una contrazione della muscolatura atriale finalizzata al completamento del riempimento dei ventricoli. La sistole atriale è preceduta da una depolarizzazione delle cellule miocardiche atriali che, come è possibile osservare a lato, ha un andamento caratteristico (onda P); a livello delle camere cardiache, si può osservare (in realtà si vede poco) come la pressione atriale (in verde), sia superiore a quella ventricolare (in nero). La pressione atriale è stata incentivata dalla contrazione della muscolatura atriale stessa, necessaria per mantenere il gradiente tra atrio e ventricolo. Conseguenza di ciò è l'aumento di volume ventricolare; a livello aortico si ha una progressiva caduta della pressione: da valori vicini a 100 mm Hg si passa al valore di 80 mm Hg; in ogni caso è importante sottolineare che tali pressioni sono notevolmente più elevate di quella ventricolare, per cui non esiste possibilità di iniezione di sangue dal ventricolo all'aorta.

Dopo la sistole atriale si ha l'attivazione delle cellule del miocardio ventricolare. Questa fase della contrazione cardiaca è caratterizzata da un andamento dell'elettrocardiogramma con un tracciato cosiddetto QRS, come mostrato in figura 70, causato dalle depolarizzazioni e ripolarizzazioni delle cellule muscolari ventricolari.

Possiamo notare come il picco nell'elettrocardiogramma corrisponda al rilasciamento atriale e alla successiva contrazione ventricolare, a cui corrisponde, nel grafico delle pressioni, un rapido incremento della pressione ventricolare, che va a superare agevolmente quella atriale e a chiudere la valvola. Notiamo come la pressione ventricolare vada a raggiungere quella aortica. La contrazione rimarrà isovolumetrica sino a che la pressione ventricolare non supererà quella aortica (che intanto sta continuando a scendere, a causa dell'efflusso di sangue che sta avvenendo dai grossi vasi alla periferia).

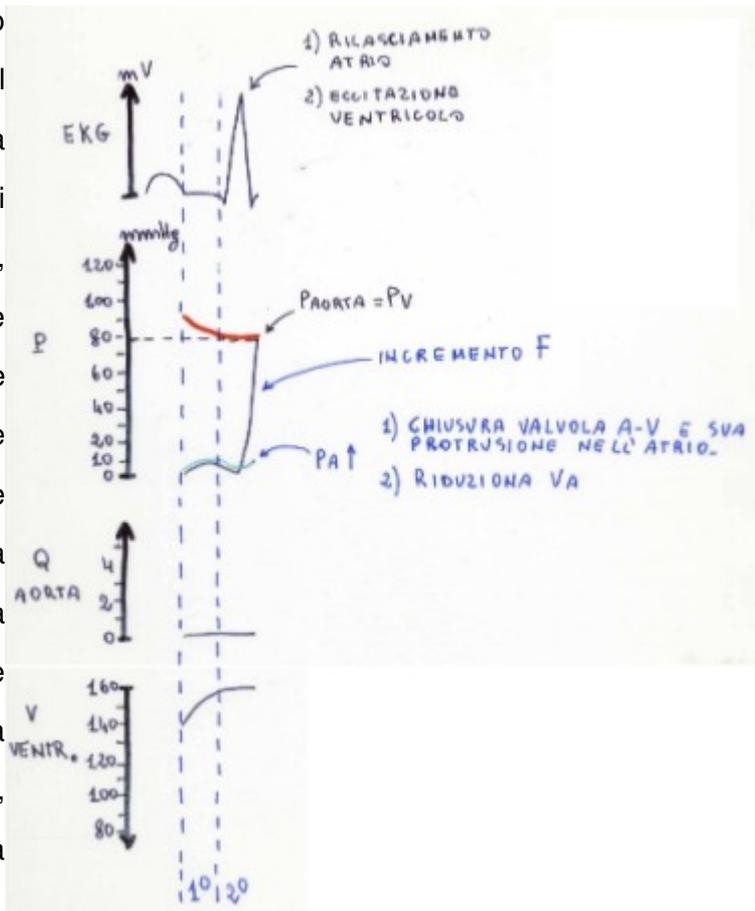


Immagine 70

Naturalmente, essendo la contrazione isovolumetrica, il volume ventricolare rimarrà stabile sul valore di 160 ml.

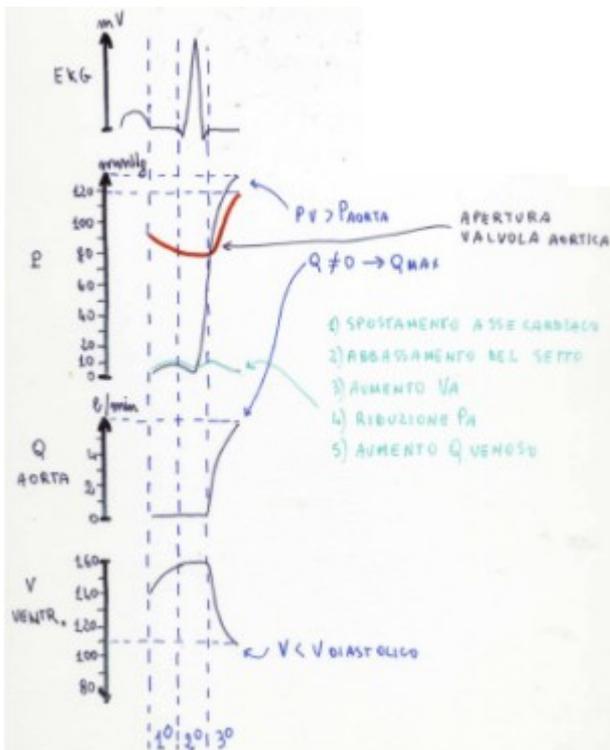


Immagine 71

Ci siamo fermati nella condizione di parità tra pressione ventricolare e aortica, ma in realtà tutto questo dura per un brevissimo istante, perchè come possiamo osservare in figura 71, dopo che le due pressioni si sono eguagliate, quella ventricolare supera quella aortica. A questa fase, nell'elettrocardiogramma, corrisponde un'assenza di attività cardiaca: in questo momento i voltmetri stanno guardando ad una superficie cardiaca con cariche tutte dello stesso segno. Abbiamo detto che la pressione ventricolare aumenta, e con essa, coerentemente, aumenta la pressione aortica: infatti notiamo che il flusso aortico, ossia da ventricolo ad

aorta, non è più nullo, ma sta aumentando. La pressione aortica rimane più bassa di quella ventricolare a causa della caduta di pressione provocata dall'ostio valvolare aortico, ed abbiamo che essa è sempre 10 mm Hg inferiore alla pressione ventricolare. Chiaramente se il diametro della valvola fosse inferiore, come in caso di stenosi, non si avrebbe questa caduta di pressione, con tutti i rischi annessi. Il flusso aortico si porta ad un valore di picco molto alto di circa 6 l al minuto, che è veramente un flusso notevole. Specularmente all'aumento del flusso aortico si ha una diminuzione del volume ventricolare. Bisogna considerare il fatto che con la riduzione di tale volume si riduce anche la lunghezza dei miociti ventricolari, e così a questa fase di efflusso ventricolare rapido succede una fase di efflusso ventricolare lento.

L'efflusso ventricolare diventa ridotto a causa della riduzione del gradiente tra ventricolo e aorta, dato che l'arteria si sta riempiendo, dall'accorciamento delle fibre e dalla riduzione delle fibre attive (le cellule si stanno ripolarizzando, e lo si può osservare nell'elettrocardiogramma, con la caratteristica onda a T). La pressione ventricolare tende quindi a scendere rispetto al massimo relativo raggiunto, e con essa scende anche quella aortica; tuttavia, la ripolarizzazione delle cellule ventricolari butta giù solo la pressione ventricolare, mentre quella aortica sembra resistere. Il risultato sarà un calo del flusso aortico, e una continua diminuzione del volume

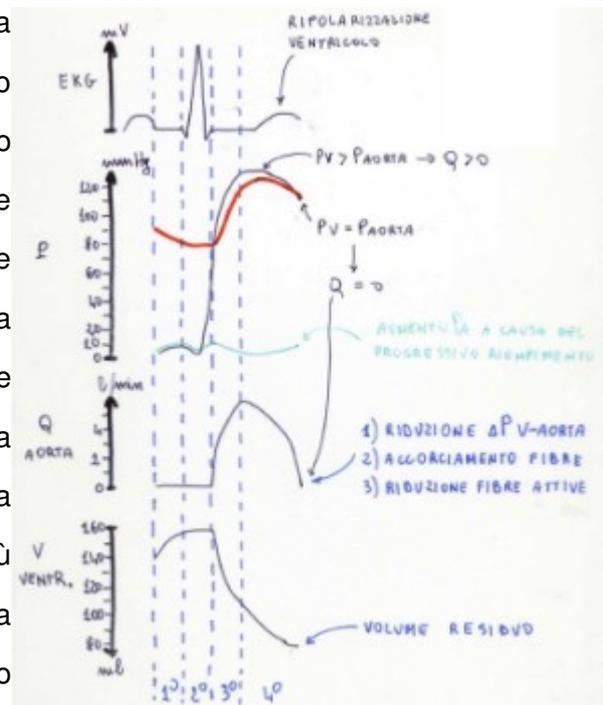


Immagine 72

ventricolare. Ci fermiamo di nuovo in una situazione in cui pressione aortica e ventricolare si equivalgono, il flusso aortico è a zero e la riduzione del volume ventricolare è cessata.

Questa situazione permane per un istante, poiché successivamente (figura 73), la pressione ventricolare cade rapidamente, e ci si ritrova in una condizione isovolumetrica, ma stavolta diastolica, perchè ovviamente non ci può essere più efflusso di sangue dal ventricolo all'aorta (a causa del gradiente sfavorevole), ma non ci può essere nemmeno un flusso in senso contrario, per via della valvola unidirezionale (a meno di insufficienza aortica, patologia abbastanza grave).

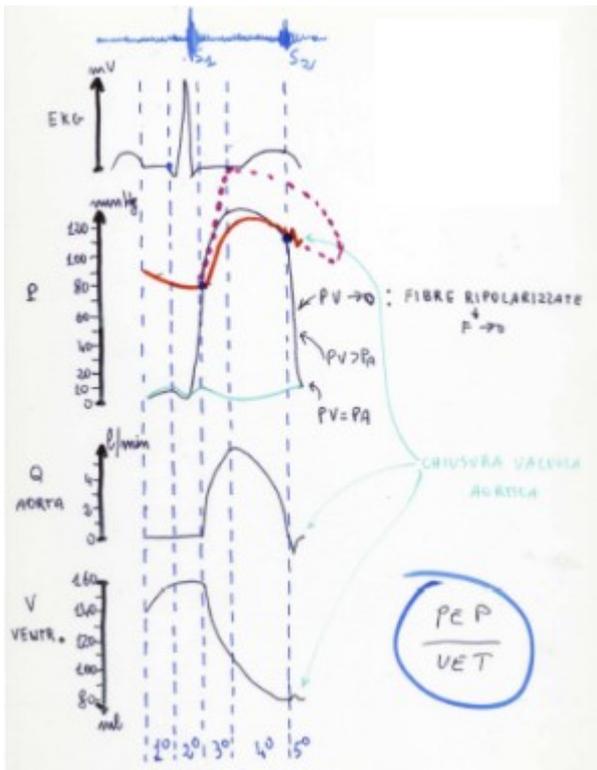


Immagine 73

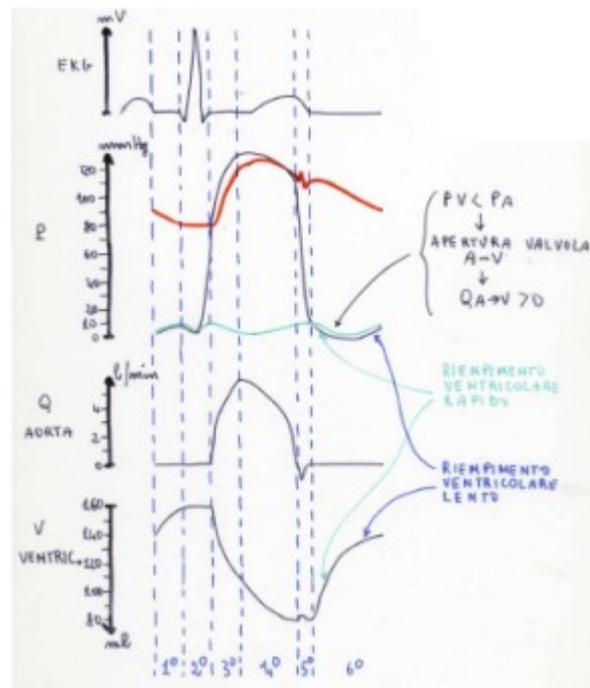


Immagine 74

Abbiamo quindi capito che la caduta della pressione ventricolare determina sia la chiusura della valvola aortica che la fine del flusso aortico, e in questo modo è finita la sistole. A questo punto, andando ad osservare il grafico del volume ventricolare che si è ottenuto sino alla figura 73, è possibile ottenere un parametro funzionale molto importante, ossia il volume di iniezione sistolica: esso sarà pari a 160 ml - 80 ml. Il cuore quindi non si svuota completamente, ma la sistole (sempre a riposo!), ne dimezza il quantitativo di sangue; ciò che rimane dentro al cuore è detto volume residuo o residuo sistolico ventricolare.

Il fatto che il cuore non si svuoti completamente ha diversi risvolti molto importanti: intanto, se si svuotasse completamente, in base al principio di Laplace sarebbe molto faticoso riempirlo nuovamente, e soprattutto, svuotandosi completamente, il miocardio andrebbe incontro a deformazioni di parete che possono essere dannose, tanto è vero che se ci sono queste deformazioni e il ventricolo si svuota completamente (ci sono alcune patologie che causano questo fenomeno), sulla parete del ventricolo sono situati dei meccanocettori a soglia elevata che si attivano e, per evitare danni, mandano un'informazione al sistema di controllo cardiaco attraverso il nervo vago e bloccano completamente il cuore. Questa sincope provoca un calo del flusso a livello del sistema nervoso centrale, si perdono i sensi e, in seguito al rilasciamento muscolare, se

si è in postura eretta si cade a terra. Il risultato di tutto questo è un più facile riempimento del cuore col sangue che era stato convogliato in periferia, e dunque in questo caso la sincope è un meccanismo di protezione.

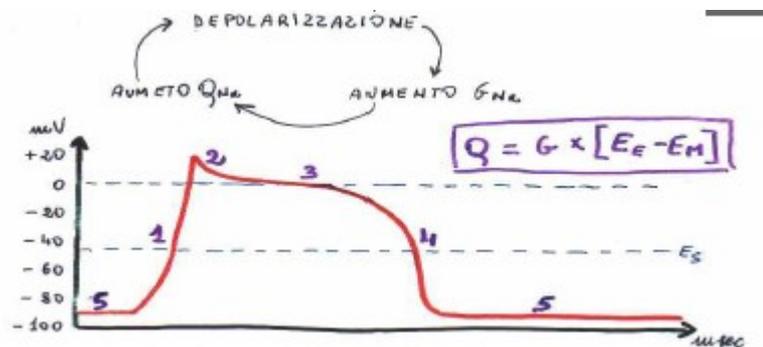
L'intervallo di tempo che passa tra l'apertura della valvola aortica e la sua chiusura è l'intervallo di iniezione (VET - ventricular ejection time), e si può misurare tramite un microfono effettuando il cosiddetto fonocardiogramma: come mostrato in alto in figura 73, il movimento della valvola aortica produce un tono facilmente distinguibile; l'intervallo tra s1 ed s2 (che rispettivamente sono il primo e il secondo suono) sarà dunque l'intervallo di iniezione sistolica. La conoscenza di questo parametro è molto importante, perchè al suo aumentare aumenterà anche la gittata pulsatoria, e quindi la quantità di sangue e di ossigeno inviata in periferia. Un aumento del tempo di eiezione sistolica significa un aumento di performance contrattile del cuore, e va quindi ad influire sulla contrattilità miocardica.

Un altro parametro che viene misurato è il cosiddetto periodo di preiniezione sistolica (PEP - pre ejection period), ed è l'intervallo che va dall'attivazione elettrica dei ventricoli all'inizio dell'eiezione. Come si può misurare? Se si hanno il fonogramma e l'elettrocardiogramma, il tempo che intercorre tra il piede dell'onda Q (inizio del complesso QRS, quello è l'inizio dell'attività elettrica del ventricolo) e il primo tono, apertura della valvola aortica, questo è il periodo di preiniezione ventricolare. È evidente che più è rapido questo periodo maggiore è la pendenza della curva di incremento della pressione. Ricapitolando se il cuore aumenta la sua velocità si deve ottenere una riduzione del PEP e un aumento del tempo di eiezione ventricolare, quindi più ripido. Una diminuzione del periodo di preiniezione ventricolare indica un aumento della velocità del sangue, e quindi un aumento della contrattilità miocardica; è di conseguenza aumentata la pendenza della curva di incremento della pressione ventricolare. È evidente che quindi la pressione interna al ventricolo raggiunge valori più elevati ed aumenta quindi il tempo di iniezione ventricolare. Quindi ad una maggiore attività contrattile corrisponde un minor rapporto PEP/VET (PEP si riduce, VET aumenta). Una volta che si apre la valvola atrio ventricolare inizia il flusso atrio ventricolare con il riempimento del ventricolo, prima rapido (gradiente elevato) poi più lento.

La cellula miocardica

Ciò che abbiamo appena visto, inerente tutta la meccanica cardiaca, non è altro che la logica conseguenza dell'attività elettrica delle cellule miocardiche. Come tutte le cellule muscolari, anche le cellule miocardiche sono caratterizzate da una condizione di riposo, di polarizzazione, che individua differenti concentrazioni ioniche all'interno e all'esterno della membrana cellulare, più o meno come abbiamo visto nel caso delle cellule muscolari scheletriche: abbiamo abbondanza di potassio all'interno, di sodio e cloro all'esterno e, nel caso del calcio, ione particolarmente importante nelle dinamiche di funzionamento del cuore, abbiamo una bassissima concentrazione interna e una concentrazione relativamente alta all'esterno (risulta alta se paragonata alla concentrazione interna, avendo 0,0002 mmol/l interni contro 4 mmol/l esterni). Se si va a misurare la differenza di potenziale a riposo si trova un valore di -90 mV; è noto che, in seguito ad una serie di eventi, l'innescarsi del ciclo di Hodgking porta alla progressiva depolarizzazione della membrana, causato da un aumento della conduttanza al sodio, che entrando all'interno della cellula ne aumenta la depolarizzazione e innesca il ciclo che già conosciamo. I fenomeni di membrana che riguardano il cuore non sono molto diversi da quelli che abbiamo studiato, ma esistono alcune peculiarità che evitano al muscolo cardiaco di andare incontro a determinati fenomeni a cui invece sono soggetti i muscoli scheletrici, come il tetano (che era la sommazione di contrazioni che faceva aumentare la forza esportata dalla leva ossea, fino al raggiungimento di una contrazione isometrica, in cui non si ha più alcuna oscillazione e la forza prodotta è costante). E' facile immaginare come un fenomeno quale il tetano sarebbe un meccanismo pericoloso per il muscolo cardiaco, che basa il suo funzionamento sull'alternanza di contrazioni e rilasciamenti e che è un muscolo costantemente in funzione.

Per evitare il tetano muscolare il potenziale d'azione del cuore ha una certa morfologia, che è quella mostrata nel primo grafico della figura a lato. Come possiamo notare, il potenziale a riposo è esattamente di -90 mV, ma successivamente risulta



subito evidente come l'evento di depolarizzazione abbia un andamento che sino ad ora non

avevamo mai osservato, sia nella forma che (soprattutto) nella durata.

Se nel muscolo scheletrico la durata del potenziale d'azione può andare dai 5 ai 20 ms, nel caso delle cellule muscolari miocardiche la durata dell'evento va dai 200 ai 300 ms.

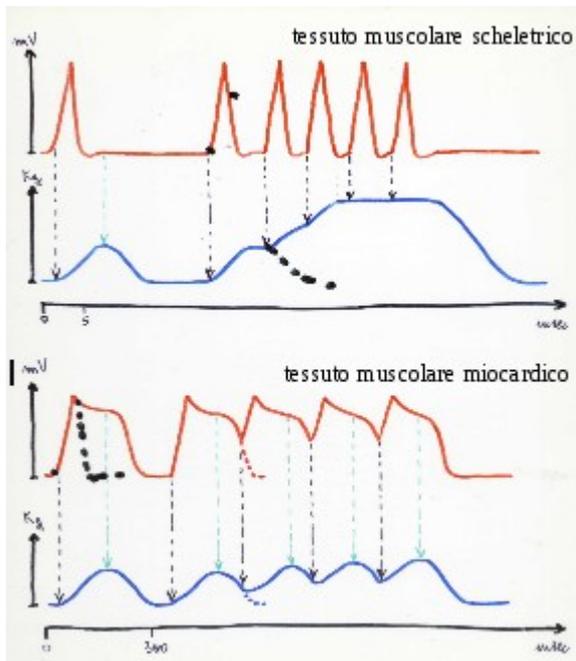


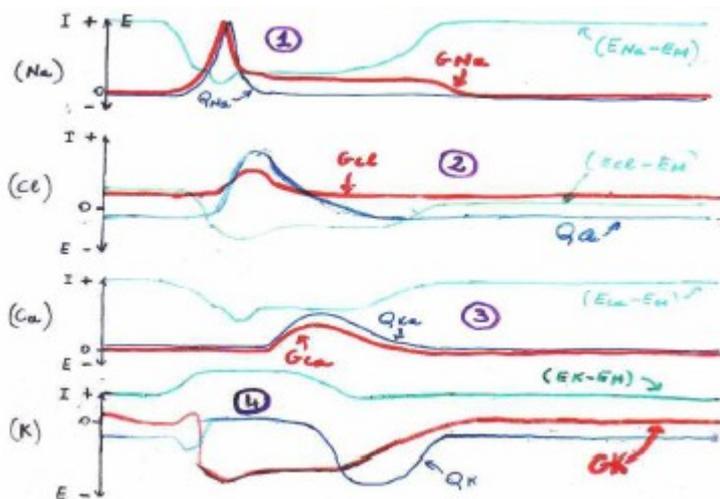
Immagine 76

Questa differenza è fondamentale: consideriamo una serie di contrazioni muscolari sempre più ravvicinate, e ricordiamo che non si può avere un nuovo potenziale d'azione prima che sia passato il cosiddetto periodo refrattario assoluto (che è pari al tempo di depolarizzazione + 1/3 della ripolarizzazione). Se il cuore avesse un potenziale d'azione simile a quello delle cellule muscolari scheletriche, dopo pochi battiti verrebbe raggiunto il tetano muscolare, mentre avendo un potenziale di durata maggiore, anche il periodo refrattario scatta molto in ritardo, in modo tale che quando si ripresenta un nuovo potenziale la contrazione dovuta al

precedente si sta già esaurendo, ed è impossibile avere una sommazione di eventi come nel caso precedente. E' chiaro che per rallentare la ripolarizzazione, i fenomeni di membrana delle cellule miocardiche devono essere differenti rispetto a quelli che si verificano nelle cellule muscolari scheletriche.

Come mostrato nell'immagine 75, abbiamo diviso il potenziale in fasi numerate: quella di riposo (5), la rapida depolarizzazione (1), la fase (2) è un accenno di ripolarizzazione che si placa immediatamente, seguito da una fase di plateau (3) in cui la ripolarizzazione rallenta e che prolunga il potenziale, a cui segue infine la ripolarizzazione definitiva (4).

Immagine 77



Da notare la mancanza, a differenza delle cellule muscolari scheletriche, della iperpolarizzazione

postuma, mancanza che ha una motivazione molto importante: se si verificasse tale fenomeno, l'informazione incaricata di portare il potenziale in soglia potrebbe non essere più sufficiente.

Per spiegare queste differenti fasi è possibile osservare, nei grafici mostrati in figura 77, i parametri caratterizzanti le equazioni di Ohm degli ioni coinvolti in quest'evento (ossia sodio, potassio, cloro e calcio). Sono rappresentati con colori diversi la conduttanza (in rosso), il flusso Q (in blu) e la differenza di potenziale (in verde acqua).

Vediamo che l'inizio della depolarizzazione è dovuto, come nelle altre cellule, all'aumento della conduttanza al sodio: quest'aumento provoca un aumento del flusso Q dall'esterno verso l'interno e una conseguente diminuzione della differenza di potenziale. Fin qui nulla di sconosciuto; va osservato che contemporaneamente la conduttanza del potassio ha una piccolissima oscillazione. Quando il potenziale di membrana sta superando lo zero e si avvia verso valori positivi, si assiste ad una caduta drammatica della conduttanza al potassio, cosa che non succede nelle altre cellule eccitabili. La caduta della conduttanza al potassio implica il fatto che senza dubbio la corrente di tale ione non aumenterà, cosa che dovrebbe invece avvenire: il potenziale di membrana si è infatti portato a valori positivi, e questo dovrebbe provocare l'uscita degli ioni potassio dall'interno della cellula per ripolarizzarla. La caduta della conduttanza al potassio è dunque funzionale al fine del rallentamento della ripolarizzazione. Torniamo ad osservare il sodio: una volta raggiunto il valore di 0 mV, a causa del discorso legato alla teoria dei cancelli voltaggio-dipendenti, la conduttanza di tale ione tende a ridursi, ma non si annulla completamente: si ha quindi il mantenimento di un flusso (seppur minimo) di cariche positive. L'accenno di ripolarizzazione (2) è dovuto ad un aumento della conduttanza al cloro, ione negativo maggiormente concentrato all'esterno: il flusso di questo ione, dall'esterno all'interno crea una tendenza a ripolarizzare la membrana cellulare, ma l'aumento della conduttanza dura veramente poco, e una volta estinta, la corrente cloro si ferma e con essa la ripolarizzazione. L'evento fondamentale in tutto questo si manifesta con un certo ritardo, e riguarda l'aumento importante della conduttanza allo ione calcio: abbiamo detto che esso è maggiormente concentrato all'esterno, e per ogni molecola di calcio che entra le cariche positive in ingresso sono due (essendo lo ione Ca^{++}), per cui l'apporto depolarizzante è doppio rispetto a quello fornito dallo ione sodio. L'aumento della corrente calcio è un evento depolarizzante, e in questo momento si unisce alla corrente sodio (ancora attiva), che è un altro evento depolarizzante; si assiste però ad una corrente potassio diversa da quella che si riscontrava precedentemente. L'unione di questi eventi fa in modo di tenere il potenziale di membrana su valori positivi o

comunque prossimi allo zero. In questa condizione, è concessa la contrazione cardiaca ma è impedita la sovrapposizione di un altro potenziale, poiché si è ancora nel periodo refrattario assoluto. La contrazione ha quindi tutto il tempo di esaurirsi prima che un altro potenziale vada a rieccitare la stessa cellula. Infine, sempre per fenomeni voltaggio dipendenti si assiste ad una quasi contemporanea caduta della conduttanza al calcio e ad un aumento della conduttanza al potassio: se questo parametro si riporta ai valori precedenti, in base alla legge di Ohm la corrente potassio cresce rapidamente, provocando un flusso massivo dall'interno all'esterno della cellula che riporta il potenziale a -90 mV. L'iperpolarizzazione postuma non avviene perché intanto abbiamo ancora una certa corrente di ioni sodio in ingresso che va a bilanciare quest'uscita di cariche positive e soprattutto la conduttanza al potassio non si porta a valori inferiori rispetto a quelli di riposo, fenomeno che invece si manifesta nelle cellule muscolari scheletriche. Abbiamo quindi visto come il potenziale della cellula muscolare cardiaca sia il risultato di un intreccio dell'azione di vari ioni e delle loro conduttanze.

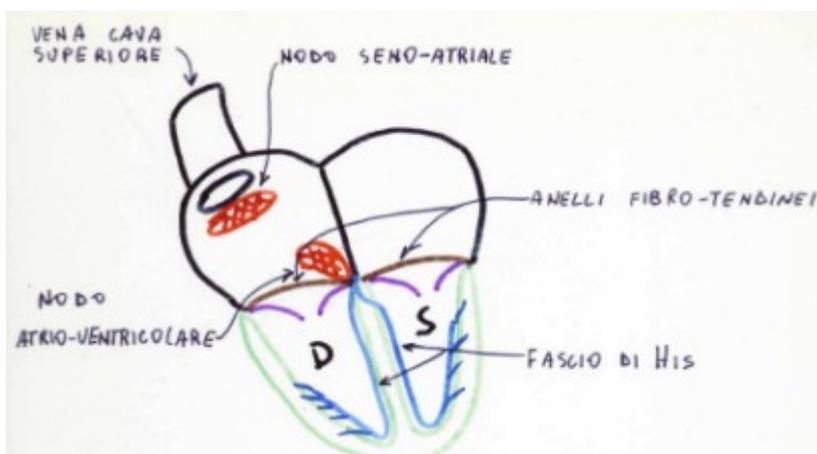


Immagine 78

Torniamo ora per un attimo all'anatomia: questa sezione frontale del cuore mette in evidenza schematicamente il sistema di conduzione del cuore. Dal punto di vista istologico è noto infatti che il cuore è costituito da due tessuti differenti: tessuto muscolare (contrattile), e tessuto nervoso (di

conduzione). Il tessuto di conduzione è formato da cellule specializzate che fanno capo al nodo seno atriale, al nodo atrio ventricolare e al fascio di His e sono caratterizzate, dal punto di vista elettro-fisiologico, dal fatto che hanno la capacità di autodepolarizzarsi: sono cellule pacemaker, e rispondono a necessità elettrofisiologiche; il valore di massima elettronegatività che raggiungono è molto più basso di quello delle altre cellule. La cellula muscolare ha infatti bisogno di uno stimolo per depolarizzarsi. Nelle cellule del tessuto di conduzione, invece, la differenza di potenziale transmembranale è poco negativa (-65 anziché -90 mV), ciò significa che la cellula è instabile: basta poco per farla eccitare, o addirittura è autoeccitabile. L'autoeccitabilità di queste cellule, che si uniscono ad altre cellule capaci di trasportare potenziali d'azione, le rende dei veri e propri

pacemaker. Anche in questo caso l'autoeccitabilità della cellula è legata al comportamento degli ioni calcio, sodio e potassio.

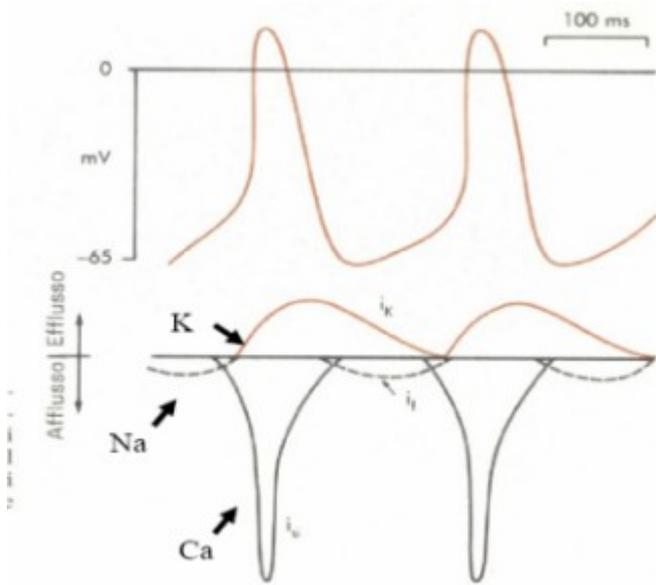


Immagine 79

Possiamo osservare come la fase di depolarizzazione lenta, che è proprio la fase pacemaker del potenziale d'azione, è gestita da un afflusso di ioni sodio. Quando la cellula ha valori di potenziale relativamente poco elettronegativi, si innesca un forte influsso di ioni calcio, di durata molto limitata ma in grado, data la sua portata, di generare lo spike. C'è ancora un minimo contributo dello ione sodio, ma il vero responsabile del potenziale d'azione è lo ione calcio.

Appena il potenziale raggiunge il suo apice, notiamo un rapido decremento della corrente calcio; tuttavia, sin dall'inizio del fenomeno, si assiste ad un incremento della corrente potassio, che dall'interno della cellula fuoriesce, portando fuori cariche positive. Questo, unito alle correnti sodio e calcio molto basse, riporta il potenziale di membrana ai valori elettronegativi precedenti, e il ciclo si ripete spontaneamente. Come vedremo tra un po', se qualcosa fa in modo di portare il potenziale a valori più elettronegativi, la capacità di autoeccitarsi di queste cellule cessa, col conseguente blocco del cuore in diastole (si ha quindi una sincope).

L'autoeccitabilità fa sì che certe parti del cuore, che hanno questa caratteristica, come il nodo seno-atriale (imboccatura tra atrio destro e vena cava superiore), o il gruppo di cellule atrio-ventricolari, o le stesse cellule del fascio di His, possano autoeccitarsi, e naturalmente questa eccitazione viene trasmessa alle strutture

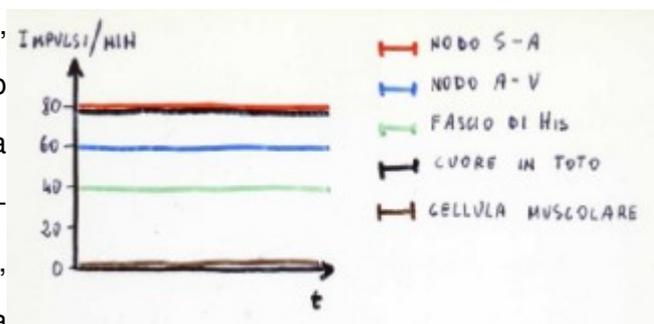


Immagine 80

circostanti in termini di propagazione di potenziali d'azione. Quindi l'autoeccitabilità del cuore non dipende dalle cellule miocardiche, che non sono in grado di autoeccitarsi ma che subiscono questa eccitazione, bensì da questi gruppi cellulari pacemaker a frequenza più elevata che detteranno il

ritmo cardiaco. Risulta che, come si può osservare nel grafico in figura 80, le cellule del nodo seno-atriale hanno una frequenza spontanea di 80 impulsi al minuto, quelle del nodo atrio-ventricolare 60 impulsi al minuto, mentre quelle del fascio di His hanno a loro volta una frequenza più bassa, di circa 40 impulsi al minuto: tornando all'immagine 78, e osservando la collocazione anatomica di questi centri, è facile capire come sia il primo impulso (nonché il più forte) al nodo seno-atriale a dettare i ritmi alle strutture sottostanti.

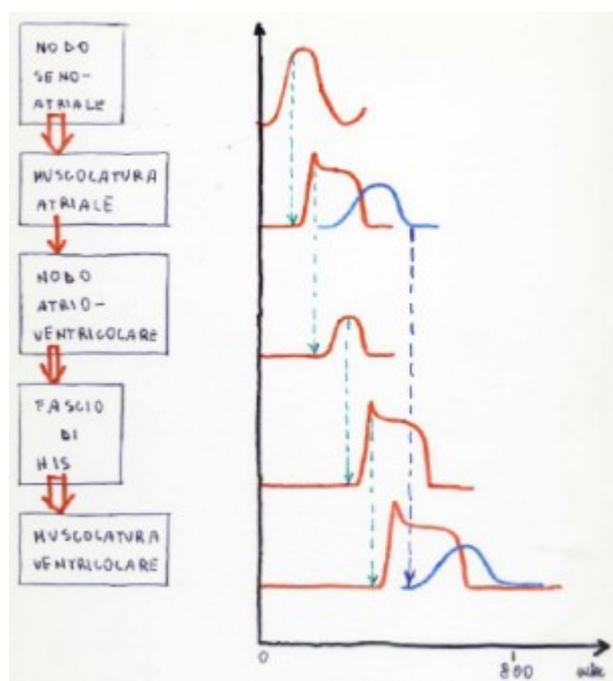


Immagine 81

Le prime cellule dunque si attivano e propagano la loro informazione lungo la muscolatura atriale, che va quindi a finire anche sul nodo atrio-ventricolare, che viene dunque pilotato dall'attività delle cellule del nodo seno-atriale. Questa informazione viene successivamente trasferita al fascio di His, che innerva il setto ventricolare e poi si sfocchia in fibre del Purkinje che vanno ad innervare, con un rapporto praticamente 1:1, tutte le cellule miocardiche ventricolari: il risultato è che quasi contemporaneamente tutte queste cellule vengono interessate dall'evento depolarizzante, e si ha la contrazione in fase di tutte le cellule. Ecco quindi

spiegato il meccanismo dell'alternanza tra sistole atriale e ventricolare e del sincronismo tra cuore destro e sinistro. Se immaginassimo l'esistenza di un delay tra un gruppo di cellule ventricolari ed un altro, non si avrebbe alcun sincronismo: è questa la situazione che si presenta in caso di fibrillazione ventricolare, condizione che fa in modo di non poter creare i presupposti per l'esistenza di un'unica forza di pompaggio, e che può quindi portare alla morte.

L'innervazione del cuore

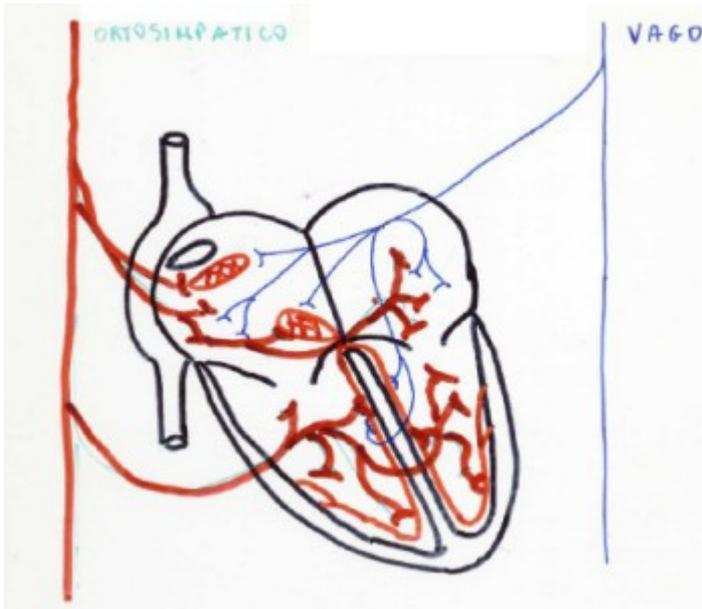


Immagine 82

Una volta affrontata la tematica delle cellule miocardiche (muscolari e di conduzione), e delle loro dinamiche eccitatorie, ci occupiamo ora dell'innervazione del cuore. Il cuore è in grado di produrre attività meccanica e cicli cardiaci autonomamente dall'organismo e anche fuori da esso: esso è infatti l'organo più resistente che possediamo, e basta infatti pensare al fatto che se una delle tre strutture di innervazione autonoma viene messa fuori uso, le altre due intervengono, per cui il

cuore continua a battere (seppur a ritmi più lenti, come vedremo tra poco). E' resistente anche sul piano metabolico, poiché tutte le sostanze che le altre strutture rifiutano, il cuore è in grado di ossidarle. In ogni caso, quando è dentro all'organismo, il cuore deve fornire un'attività di pompaggio che risponda alle esigenze di flusso dei tessuti, che non è costante, e deve quindi poter variare; ci deve essere dunque una qualche struttura in grado di modulare le informazioni per il cuore. Questo compito viene svolto soprattutto dal sistema nervoso autonomo, che innerva il cuore, ed è suddivisibile nella branca ortosimpatica e nella branca parasimpatica.

Entrambe queste branche interessano il cuore: la branca parasimpatica è, nello specifico, il nervo vago, che come è possibile osservare nello schema in figura 82, innerva praticamente solo il tessuto di conduzione (nodo seno-atriale, nodo atrio-ventricolare e fascio di His). Questo significa che il vago ha interferenza nel dominio del tempo e della frequenza, ma non ce l'ha nel dominio della forza prodotta. Le attività vagali danno dunque luogo a variazioni di tipo cronotropo.

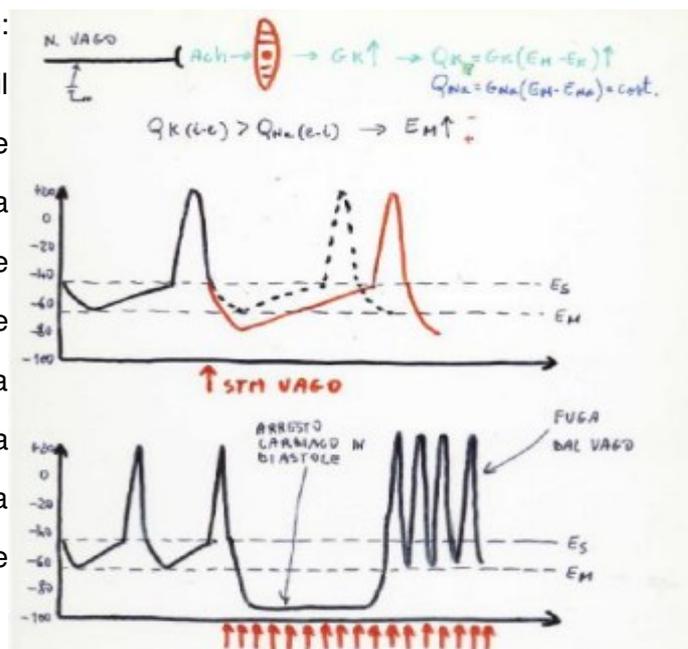


Immagine 83

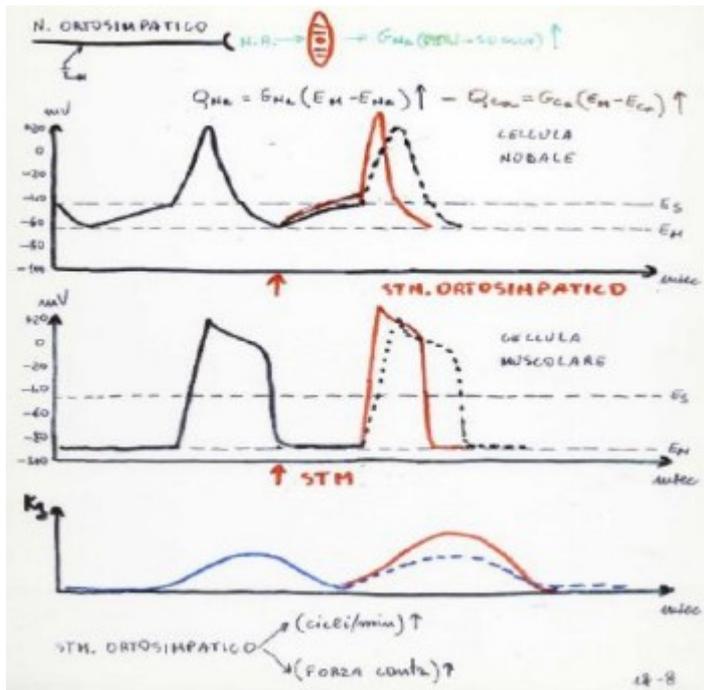


Immagine 84

L'ortosimpatico, rappresentato in rosso nella figura 82, innerva sia il tessuto di conduzione che tutta la muscolatura (atriale, ma soprattutto ventricolare), quindi ha sia effetti di tipo cronotropo che di tipo inotropo (cioè condiziona la forza di contrazione prodotta dalle cellule muscolari). L'attività ortosimpatica è dunque la responsabile dell'attività ventricolare, degli aumenti di pressione (effetto inotropo positivo) e della regolazione di PEP e VET. Fa aumentare anche la rapidità con cui le cellule del nodo del seno si depolarizzano e

ripolarizzano, e ha quindi effetti tachicardici. Contrariamente, il vago, ha effetto cronotropo negativo, per cui la sua attivazione induce bradicardia. Vediamo ora come funzionano nello specifico queste due vie nervose.

Il mediatore chimico post-gangliare del vago è l'acetilcolina; l'aumento dell'attività vagale produce un incremento dell'estruzione di acetilcolina, che determina un aumento della conduttanza al potassio (come riassunto in figura 83). Sulla base dell'equazione di ohm, a parità di differenza di potenziale tra membrana e potenziale d'equilibrio del potassio si ha una maggiore corrente potassio, dall'interno verso l'esterno. Di conseguenza, poiché ioni positivi abbandonano la cellula, essa diventa più elettronegativa; graficamente accade quanto mostrato in figura 83: abbiamo il potenziale delle cellule di conduzione che, non appena si attiva l'attività vagale, va su valori più elettronegativi. E' necessario dunque più tempo per raggiungere la soglia, e aumentando il periodo si diminuisce la frequenza, da cui l'effetto bradicardizzante dell'attività vagale. Può capitare che l'attività vagale renda talmente elettronegativo il potenziale da annullare l'autoeccitabilità della cellula; se questo succedesse ad altre cellule non ci sarebbero problemi, ma quando accade alle cellule del nodo del seno si va in asistolia, che generalmente non dura molto, poiché l'eccessiva attività a livello presinaptico fa svuotare in breve le vescicole contenenti l'acetilcolina, e venendo a mancare il neuromediatore non si hanno più effetti postsinaptici, con un effetto paradossale quale la manifestazione di una tachicardia (detta fuga dal vago) dovuta al solo funzionamento del

sistema ortosimpatico. Questo fenomeno si manifesta ad esempio in seguito ad un colpo al collo, in corrispondenza delle zone di passaggio del nervo vago, che provoca un aumento dell'attività e dunque un eccesso di stimolazione. Un'altra causa può essere un eccessivo sequestro di sangue in periferia durante una pausa nell'attività fisica: si ha una vasodilatazione a livello dei muscoli delle gambe, ma l'assenza di movimento crea difficoltà al sangue a rientrare verso il cuore (contro gravità), per cui si ha uno svuotamento del cuore stesso che attiva i meccanicocettori di parete di cui abbiamo parlato a pagina 76, che attivando il nervo vago fanno fermare il cuore per non farlo danneggiare. Si ha perdita di coscienza, si cade, ma si fa in modo di riempire nuovamente il cuore. Il nervo ortosimpatico, le cui dinamiche sono schematizzate in figura 84, basa il suo funzionamento sul neuromediatore post-gangliare noradrenalina, che è una catecolamina. L'effetto della noradrenalina sulle cellule di conduzione è quello di rendere il potenziale d'azione più precoce, aumentandone la frequenza (da cui l'effetto tachicardizzante), mentre l'effetto sulle cellule miocardiche è quello di provocare un'accelerazione nell'influsso di sodio, e quindi si avrà una depolarizzazione che oltre ad essere più frequente, avrà anche dei picchi maggiori. In questo modo aumenta la quantità di calcio che dal reticolo sarcoplasmatico si trasferisce verso il sarcomero. Si ha di conseguenza un aumento dei legami actino-miosinici e dunque l'aumento di forza e l'effetto inotropo di cui abbiamo parlato. Quindi l'attività del cuore è regolata dalla mediazione di questi due sistemi. In condizioni di vigilanza e di attività fisica prevale l'azione del sistema ortosimpatico, per ovvi motivi. La funzione del vago è invece per lo più protettiva.

Esistono delle persone cosiddette vagotoniche caratterizzate da iperattività vagale che porta a svenimenti, e questa situazione può manifestarsi per ragioni emotive, ad esempio a causa di fobie, come quella per il sangue o per degli insetti, che fanno andare incontro l'individuo ad ipertono vagale.

Per concludere questo discorso, si deve dire che si può avere un'interferenza sulla dimensione dei potenziali d'azione delle strutture miocardiche anche per variazioni di tipo umorale, ad esempio, le variazioni della potassemia. Un aumento della concentrazione di potassio nel sangue è indicatore anche del fatto che tale ione è aumentato anche a livello extracellulare, e se questo avviene il potenziale d'equilibrio in tutte le cellule (comprese quelle cardiache), tende a ridursi (vedi equazione di Nernst in figura 85). A questo punto bisogna ricordare che il potenziale di membrana a riposo è dipendente dal potenziale di equilibrio del potassio: se questo accade alle cellule del cuore si ha un potenziale d'azione più lento e meno intenso, una minor quantità di calcio e quindi

una tendenza all'insufficienza contrattile, che porta ad insufficienza pressoria e infine a insufficienza cardiaca. Queste situazioni si possono verificare a causa dell'assenza dell'ormone aldosterone, prodotto dalla corteccia del surrene e che fa parte della categoria degli ormoni mineralcorticoidi, la cui funzione è agire a livello dei tubuli renali per recuperare sodio ed espellere dal sangue verso il liquido tubulare (e quindi verso le urine) il potassio, proprio per regolare la potassemia. Altri casi possono derivare da cattiva educazione medica o alimentare: l'acquisizione di farmaci a base di potassio (Polase) quando l'individuo non ne è carente può portare a situazioni del genere.

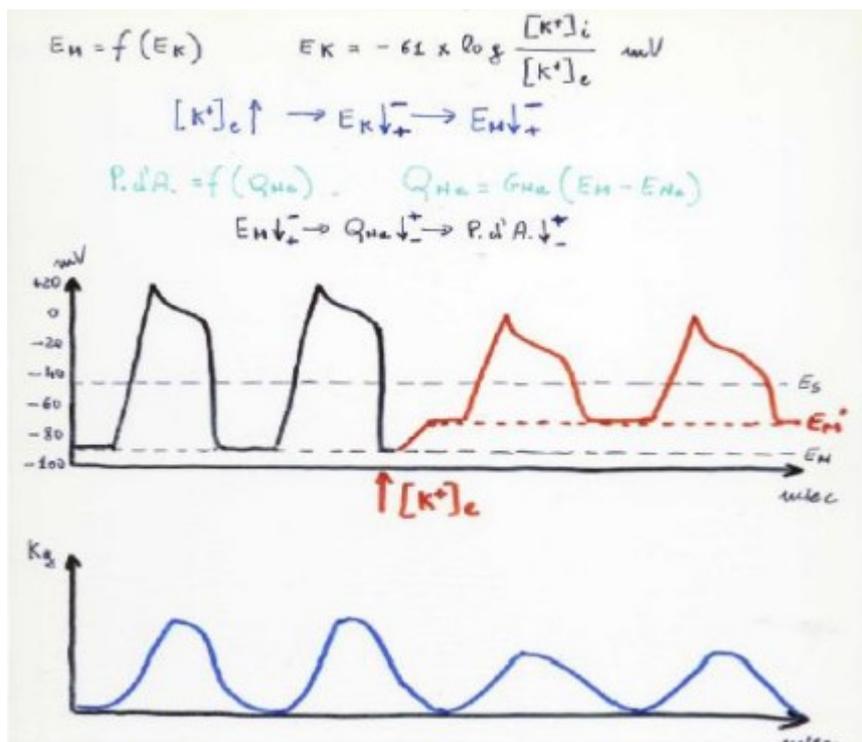


Immagine 85

Lezione dell'08/05/2009

Elettrocardiografia

L'elettrocardiogramma è una tecnica che consente di rilevare all'esterno del corpo l'attività elettrica del cuore. L'attività elettrica del cuore non è altro che il continuo ciclo di depolarizzazioni e ripolarizzazioni del muscolo cardiaco stesso; abbiamo visto che nel caso del miocardio la curva di depolarizzazione-ripolarizzazione sia differente rispetto a quella che si riscontra normalmente nelle cellule muscolari: ricordiamo che è infatti di durata maggiore e contraddistinta da un plateau che

rallenta la ripolarizzazione della cellula. Il grafico mostrato nella figura 75 è dunque un'immagine di ciò che accade a livello transmembranale in una cellula muscolare cardiaca se effettuassimo una misurazione con un voltmetro.

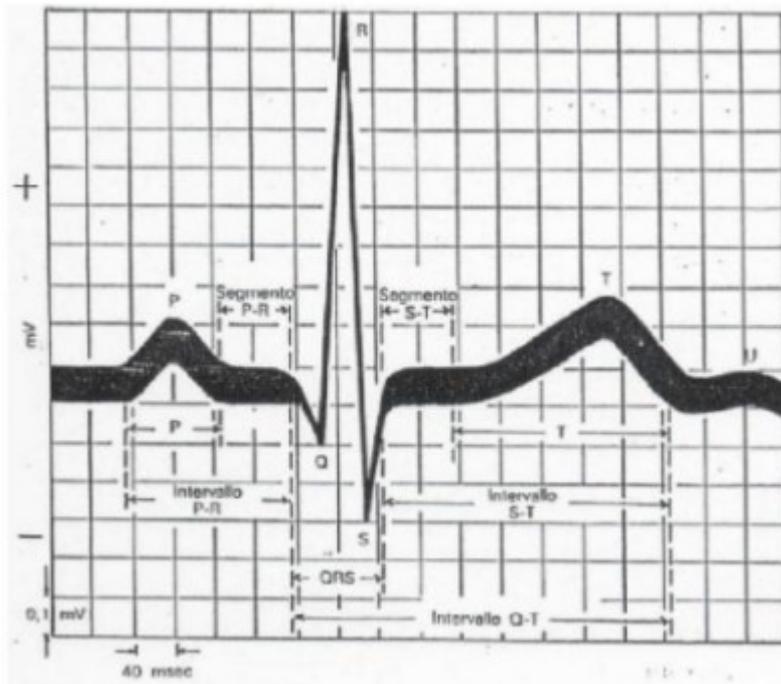


Immagine 86

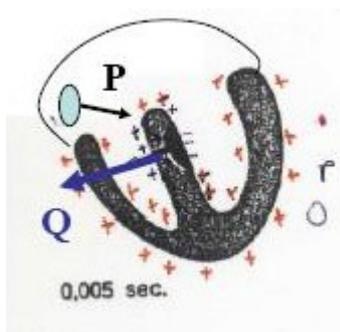
abbiamo collegato il voltmetro vi è un'impedenza minima. Rimane tuttavia il quesito riguardante il grafico. Il tracciato ha evidentemente un andamento polimorfo: se prendiamo in considerazione una linea isoelettrica, che corrisponde alla neutralità elettrica del sistema (ossia assenza di ddp tra i due elettrodi che stanno effettuando il rilevamento), notiamo delle deflessioni sia positive che negative, che chiamiamo onde elettrocardiografiche. Si faccia in effetti caso che alla fine del ciclo d'onde P-Q-R-S, sommando i tempi si ha circa 300 ms, che è proprio la durata del ciclo di depolarizzazione-ripolarizzazione della cellula miocardica.

L'osservazione di questo tipo di tracciato ha anche portato alla classificazione delle diverse deflessioni: da sinistra verso destra in genere individuiamo una prima deflessione, che può essere positiva o negativa (in questo caso la osserviamo positiva), che chiamiamo onda P. Nello specifico, il manifestarsi di quest'onda è associato alla depolarizzazione della muscolatura degli atri. Dopo circa 100 ms l'atrio si è ripolarizzato, e ciò si riscontra col ritorno alla linea isoelettrica. Possiamo quindi dire che le rilevazioni elettrofisiologiche dell'elettrocardiogramma riguardano la situazione all'esterno della cellula. La depolarizzazione, come abbiamo visto, si propaga verso altre cellule, dato che diversamente dalle normali cellule muscolari, nel cuore è possibile la trasmissione di

Ci rendiamo conto facilmente che quel grafico è molto diverso da un qualsiasi tracciato elettrocardiografico, come quello mostrato a lato. Se infatti colleghiamo un voltmetro in due punti qualsiasi del corpo (estremizzando enormemente ciò che viene in realtà fatto) siamo in grado di produrre un grafico di quel tipo: questo significa che la fonte che genera queste differenze di potenziale è molto potente, ma anche che tra i due punti a cui

corrente da una cellula all'altra senza che tutte siano innervate da un motoneurone spinale. Esistono infatti delle giunzioni tra le cellule miocardiche, dei ponti a bassa resistenza che collegano le membrane di due cellule. Questo significa che se una cellula si depolarizza tale evento di membrana si propagherà a tutte le altre adiacenti. Grazie a questo fatto, la depolarizzazione di un gruppo di cellule dell'atrio, legate all'attivazione del nodo del seno (come abbiamo detto l'ultima lezione), si propaga a tutte le cellule miocardiche dell'atrio, tentando successivamente di entrare anche nel ventricolo. Come abbiamo detto la volta scorsa, nel setto interventricolare esiste un gruppo di cellule pacemaker (nodo atrio-ventricolare), che riceve l'informazione dalle cellule atriali (precedentemente sottoposte ad onda P), ma ha la peculiarità di essere un punto ad elevata resistenza elettrica. Quindi a livello elettrocardiografico osserviamo l'onda P che ci dice che gli atri si sono depolarizzati e ripolarizzati, mentre ai ventricoli non è ancora successo niente. Questo intervallo con cui l'informazione si propaga da atri a ventricoli è molto importante dal punto di vista funzionale: consente infatti una buona interazione meccanica tra atri e ventricoli, poiché permette di evitare la contrazione ventricolare mentre è ancora in corso quella atriale. Dopo un certo intervallo, che nel grafico è indicato come segmento P-R, della durata di circa 150 ms, si assiste ad un nuovo evento che prevede la successione di 3 onde, Q,R ed S, che rappresenta la depolarizzazione dei ventricoli. Anche in questo caso parliamo di un evento che sul piano elettrofisiologico dà luogo al grafico in figura 75, ma che qui ci mostra un tracciato completamente diverso.

Come accennato la volta scorsa, la depolarizzazione della struttura ventricolare avviene con una successione spazio-temporale ben definita: ricordiamo infatti che l'informazione passa dal nodo atrio-ventricolare al fascio di His, formato da grosse strutture cilindriche conduttrici, che si sfoccano sui due ventricoli e terminano con delle fibre del Purkinje che vanno ad innestarsi con un rapporto praticamente 1:1 con le cellule miocardiche ventricolari. La conduzione in questa struttura è molto rapida, quindi quasi istantaneamente l'informazione di depolarizzazione arriva a tutte le cellule.



In realtà la prima depolarizzazione avviene in corrispondenza della mezzaluna più scura situata nel setto interventricolare (mostrata nella figura accanto). In corrispondenza della zona depolarizzata abbiamo cariche negative all'esterno, mentre in tutto il resto della struttura le cariche sono positive: si è creato un dipolo che dà luogo ad un vettore,

un momento elettrico, che ha direzione e verso come quelli mostrati nello schema.

Successivamente alla prima fase questo vettore si allunga e ruota (da sinistra verso destra nell'immagine, anatomicamente da destra verso sinistra), assecondando la progressiva depolarizzazione della struttura ventricolare, e dipende dunque dalla posizione della quantità di cariche di segno opposto che ci sono nel sistema.

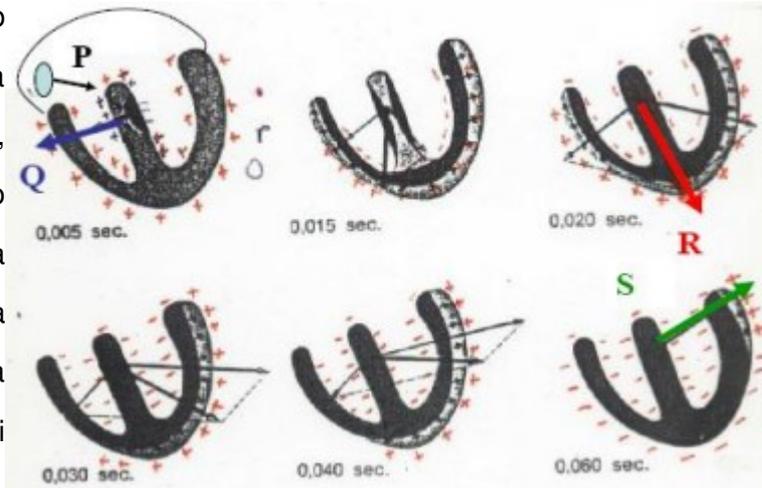


Immagine 88

Quindi la prima onda che interessa il

ventricolo, la Q, si evolve successivamente in onda R (ossia quando la struttura è depolarizzata per metà); il vettore continua a ruotare, per cui la parte polarizzata risulta essere minore della metà, sino al raggiungimento dell'onda S. Si faccia attenzione al fatto che le considerazioni appena esposte sono valide solo quando il piano su cui si proietta il cuore è quello frontale: infatti, ragionamenti dello stesso tipo possono essere svolti per altri piani, ma portano ovviamente a conclusioni differenti.

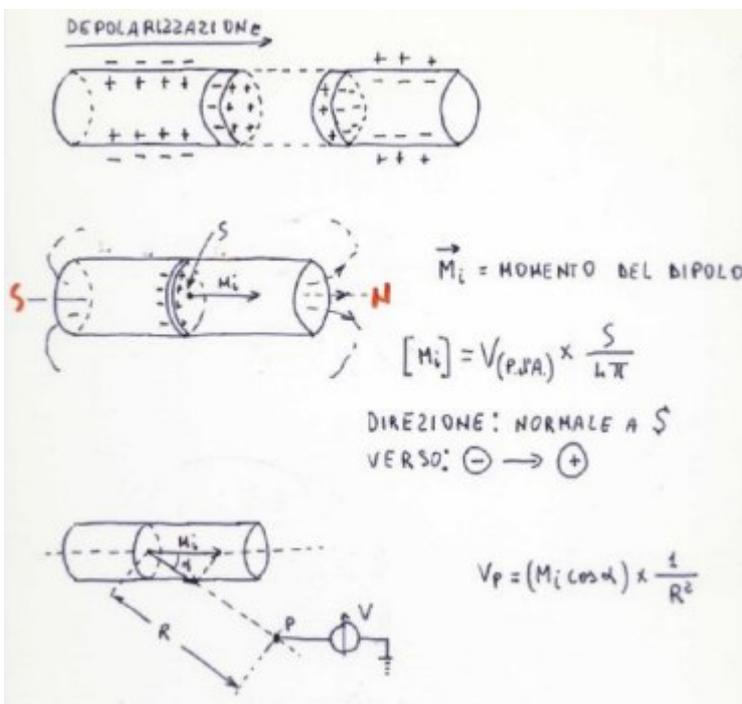


Immagine 89

Per spiegare quanto appena esposto possiamo utilizzare un modello elettrico come quello mostrato a lato: consideriamo una struttura cilindrica polarizzata. Esiste una condizione in cui si ha separazione di cariche tra interno (negative) ed esterno (positive), per cui misurando la ddp transmembranale verranno rilevati -90 mV (che è la condizione di riposo elettrico). Se un qualsiasi evento crea un accesso per gli ioni sodio si innesca il ciclo di Hodgking, creando un forte flusso di cariche positive

verso l'interno che porterà il potenziale di membrana vicino a quello di equilibrio del sodio,

invertendo la polarità precedente. Naturalmente come abbiamo studiato questo fenomeno si propagherà lungo tutta la fibra e successivamente alle altre fibre. Questo evento di tipo elettrico, che perturba lo spazio circostante, viene definito come momento del dipolo M_i , il cui modulo dipende dal potenziale d'azione, ovvero il grado di depolarizzazione che esso ha subito, ma anche dal rapporto della sezione e di 4π , quindi dalla morfologia della struttura, per cui maggiore sarà la sezione maggiore sarà il modulo del momento elettrico. In breve, si ha che:

$$[M_i] = V_{(PdA)} \cdot S/4 \pi$$

La direzione del momento elettrico sarà normale alla sezione infinitesima della fibra e il verso per convenzione si considera da negativo a positivo. Se quindi ci ritroviamo ad analizzare la situazione di un dipolo (immagine in basso nella figura 89), avente un momento elettrico come quello appena descritto, con l'elettrodo di un voltmetro posizionato nel punto P e l'altro a massa, il potenziale rilevato sarà pari al prodotto di M_i per il coseno dell'angolo α , angolo delimitato dalla retta di giacitura del momento elettrico e dalla semiretta passante per il punto di applicazione del momento elettrico e il punto P. Evidentemente, se l'angolo formato fosse zero, il coseno sarebbe 1 e dunque si rileverebbe il potenziale massimo. Questo è dunque il modello a cui ci rifacciamo per condurre le elettromiografie, considerando che comunque le nostre cellule miocardiche non sono perfettamente cilindriche ma più affusolate agli estremi.

Se andiamo ad osservare ciò che accade durante il ciclo di depolarizzazione e nuova ripolarizzazione, partiamo da una situazione iniziale di polarizzazione totale in cui nel grafico non viene rilevato alcun voltaggio. Successivamente, in un punto qualsiasi della cellula si innescano dei potenziali d'azione, la cellula si depolarizza e si invertono le cariche: il voltmetro rileva una differenza di potenziale che è funzione della sezione, per cui in realtà il miglior riferimento è la situazione mostrata nella terza riga. La depolarizzazione va avanti e quindi aumenta anche il vettore, sino al raggiungimento del suo valor massimo (in

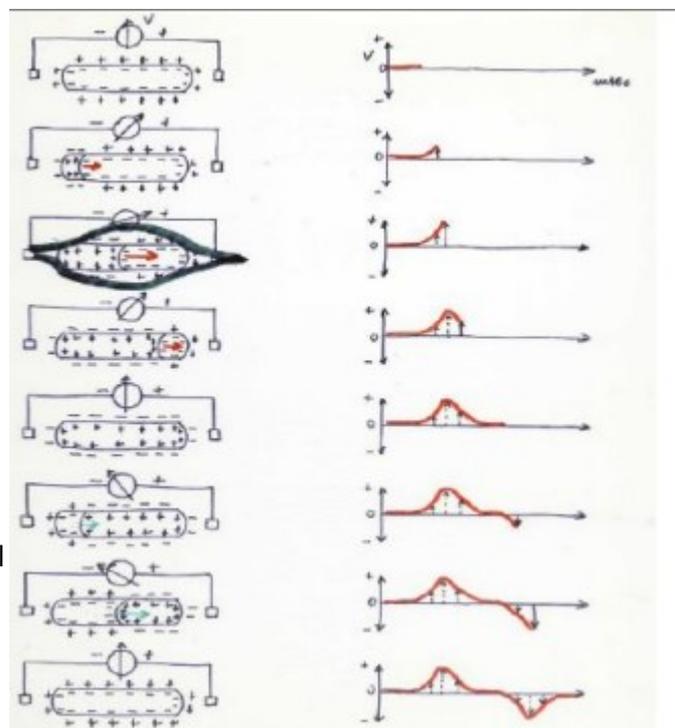


Immagine 90

corrispondenza di metà cellula, dove la sezione è dunque maggiore). Nel tracciato questo massimo è positivo solo per via del posizionamento dei due elettrodi: se li avessimo invertiti avremmo ottenuto un grafico dall'andamento analogo ma simmetrico rispetto all'asse x. In seguito, la depolarizzazione prosegue e con essa la diminuzione della sezione cellulare, per cui nel tracciato si assisterà ad una flessione (4^a riga); si arriva infine ad una situazione di completa depolarizzazione della cellula (5^a riga), in cui all'esterno della cellula si hanno solo cariche negative. Ecco quindi spiegato come un grafico come quello della ddp transmembranale (figura 75) possa essere interpretato con un tracciato elettrocardiografico: la differenza sta nel fatto che nel primo caso gli elettrodi sono uno all'interno della cellula e uno all'esterno, mentre nel secondo caso entrambi gli elettrodi stanno all'esterno, e quindi la ddp rilevata non è più transmembranale ma puramente extracellulare. Tutta questa prima deflessione che abbiamo osservato nel tracciato elettrocardiografico corrisponde dunque alla sola fase di depolarizzazione. Successivamente un qualche evento ripolarizza la cellula e si ha una nuova inversione di cariche, col ritorno di quelle positive all'esterno: il voltmetro naturalmente rileva una nuova ddp che stavolta è di segno opposto, sino al raggiungimento di un grafico simile a quello dell'ultima riga in figura 90. Ora, tutto questo ragionamento, osservato in una singola cellula, lo possiamo applicare ad una struttura complessa come il cuore. A questo punto è facile comprendere che il picco più alto che si vede nella figura 86 rappresenta la rapida e intensa depolarizzazione dei ventricoli, seguita da un'immediata (e altrettanto rapida) ripolarizzazione. Naturalmente quel tracciato potrebbe avere sembianze differenti per via di un diverso posizionamento degli elettrodi, ma come vedremo, a livello internazionale sono poi state scelte delle derivazioni standard (ossia dei posizionamenti predefiniti degli elettrodi scelti in maniera tale da poter analizzare bene le variazioni del vettore dipolo del cuore).

Il triangolo di Einthoven.

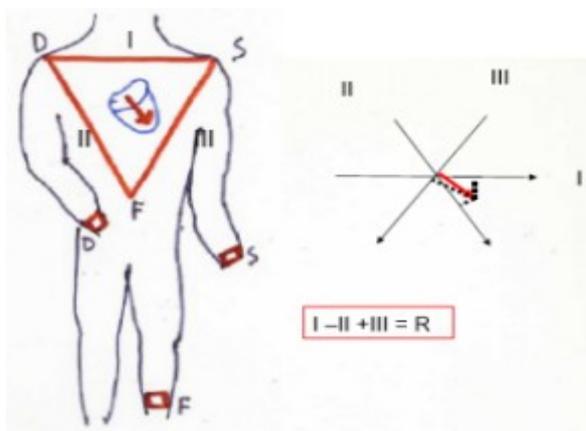


Immagine 91

Uno dei pionieri dell'elettrocardiogramma fu il fisiologo tedesco Einthoven, che ai primi del novecento introdusse uno dei principi su cui si basa il moderno elettrocardiogramma, il triangolo di Einthoven.

Egli individuò tre punti che nel corpo umano formano un "triangolo elettrico" equilatero, con vertici nella

spalla destra, in quella sinistra e nell'inguine.

L'utilità di tale triangolo consiste nel fatto che una forza elettrica che origina a livello cardiaco può essere rappresentata come un vettore che viene guardato da diverse angolazioni. Le tre derivazioni bipolari registrano quindi l'attività elettrica cardiaca da come questa risulta dalla sua proiezione sul lato del triangolo. La prima derivazione bipolare sta tra la spalla destra e la sinistra, la seconda derivazione è situata tra spalla destra e inguine, e la terza tra spalla sinistra e inguine. Per quanto riguarda le ultime due derivazioni, c'è da sottolineare che come secondo punto di riferimento è possibile prendere una caviglia, quindi il triangolo di Einthoven può avere come terzo vertice una caviglia (naturalmente non sarà più un triangolo equilatero). Prendendo le proiezioni geometriche del vettore che si osserva nel cuore sui tre lati e sommandole si ottiene la risultante (che è il vettore stesso). La rilevazione basata sulla misurazione della differenza di potenziale tra due punti è dunque detta bipolare. Quando invece uno dei due elettrodi viene posto a massa (o comunque a potenziale costante, e viene infatti chiamato elettrodo di riferimento), la tecnica di rilevazione si basa su derivazioni unipolari. A partire da quanto detto si individuano delle derivazioni con valenza funzionale e clinica. In tutto il resto della trattazione ci riferiremo al vettore quando esso raggiunge modulo massimo (onda R); in un individuo sano, mediamente tale vettore giace sul setto interventricolare.

Nell'immagine a lato è mostrato come, grazie alle derivazioni bipolari, vengano rilevate (ad esempio nel tratto right-left) le proiezioni geometriche del vettore (al centro del triangolo). Su ogni derivazione verrà trovata una componente diversa: ad esempio, in questo caso, abbiamo la componente della seconda derivazione maggiore di quella trovata nella prima derivazione, a sua volta maggiore della componente nella terza derivazione. Quindi, generalizzando, in una persona sana, ci si può aspettare un'onda in prima derivazione minore dell'onda in seconda derivazione; se si osserva il contrario, evidentemente o il vettore non giace più sul setto interventricolare o il cuore si è spostato (a causa ad esempio dell'aumento di adipe).

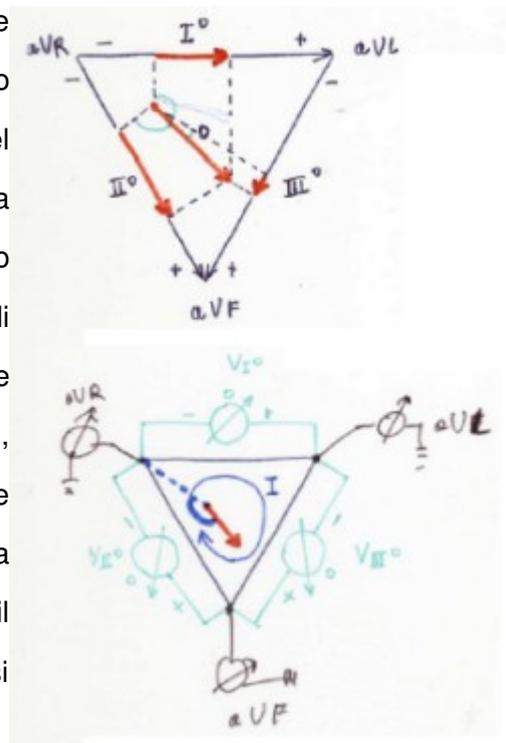
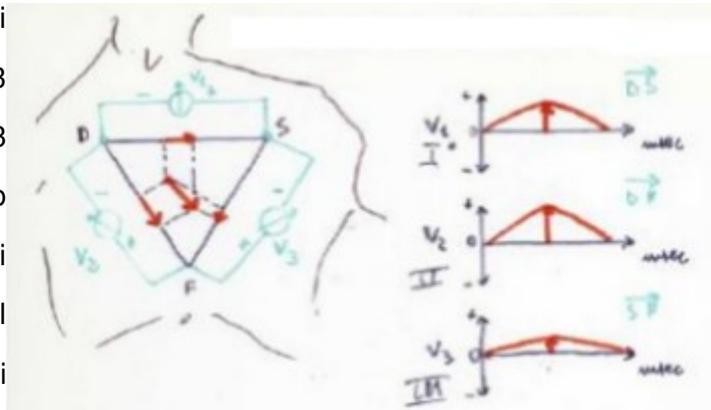


Immagine 92

Generalmente comunque il rilevamento di un'onda di prima

derivazione maggiore della seconda è indice di ipertrofia ventricolare sinistra. Il ventricolo infatti, aumentando di massa, fa in modo di spostare la metà elettrica del cuore fuori dal setto interventricolare, sbilanciandosi in direzione proprio del ventricolo sinistro. Ecco quindi che sapere le dimensioni di queste proiezioni (che hanno dei valori attesi) ha una sua certa importanza.

In figura 93 è mostrata una simulazione di come avviene la misura: abbiamo i 3 voltmetri coi morsetti collegati nelle 3 derivazioni, e a lato osserviamo il tracciato dell'andamento di differenza di potenziale di ciascuno dei voltmetri. Vediamo quindi che il vettore complessivo, che era quello di ampiezza massima, fornisce le tre ampiezze



massime delle onde corrispondenti. Notiamo anche come la componente di terza derivazione sia la più ridotta, dato anche il fatto che il vettore complessivo R e la retta di giacenza della terza derivazione formano un angolo di quasi 90° . Quindi è possibile osservare una componente di terza derivazione nulla o addirittura invertita senza che ci sia alcun motivo di allarmarsi (a meno che non si trovi una componente invertita e dal modulo abnorme rispetto alle attese). La cosa più importante è comunque (come già detto), che la componente di seconda derivazione sia maggiore di quella in prima derivazione.

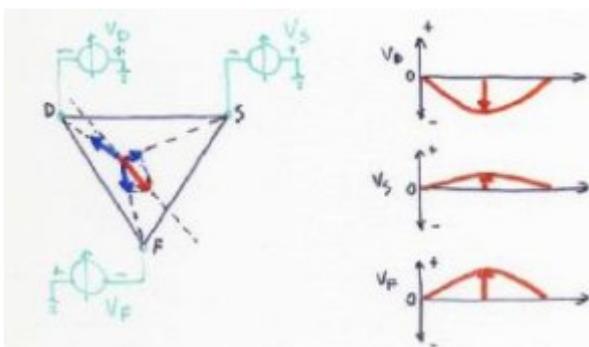


Immagine 94

Analizziamo ora cosa ci si aspetta dalle tre derivazioni unipolari (o aumentate), mostrate a lato. Stavolta, dai tre vertici, tratteremo le tre bisettrici degli angoli del triangolo, che andranno a intersecare la retta di giacenza del vettore R, e andremo ancora una volta a misurare angoli.

Nella derivazione destra (in seguito verrà chiamata aVR) avremo un valore quasi massimo, dato che l'angolo che formano le due rette è praticamente nullo. Nel caso della derivazione sinistra (aVL) invece l'angolo è di quasi 90° , e difatti notiamo come l'ampiezza massima del secondo tracciato sia decisamente bassa; per la terza derivazione (aVF) vale un discorso analogo a quello svolto nella prima. Ora, sia il ragionamento con derivazioni bipolari, sia quello con derivazioni unipolari, che noi abbiamo svolto parlando

dell'onda R, valgono anche per tutte le altre onde che abbiamo visto in precedenza, naturalmente analizzate opportunamente volta per volta.

Invece che riferirci al piano, orientiamo l'asse elettrico medio del cuore nello spazio: rappresentando le derivazioni bipolari come se fossero dei pannelli, vediamo come la prima derivazione ci porti informazioni riguardanti soprattutto la parete anteriore e laterale sinistra del cuore, la seconda per lo più riguardo la parete laterale destra e la terza sulla parete posteriore.

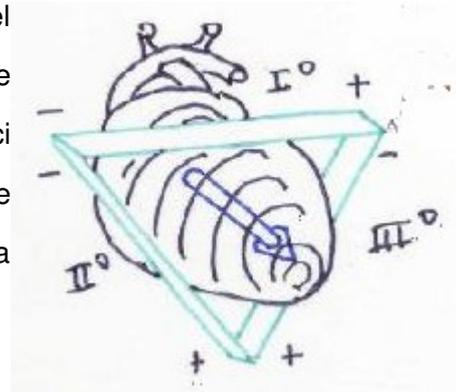


Immagine 95

Se invece andiamo ad osservare le unipolari (immagine 96), aVR fornisce informazioni sulle cavità interne dei ventricoli, aVL

invece sulla parete anteriore e sulla laterale sinistra, e infine aVF sulla parete posteriore e sulla laterale destra. Quindi se ci sono malformazioni o malfunzionamenti nei ventricoli, essi verranno rilevati soprattutto dalla prima derivazione. In generale l'insieme delle sei derivazioni (unipolari e bipolari) fornisce tutta una serie di informazioni, con un minimo di differenziazione.

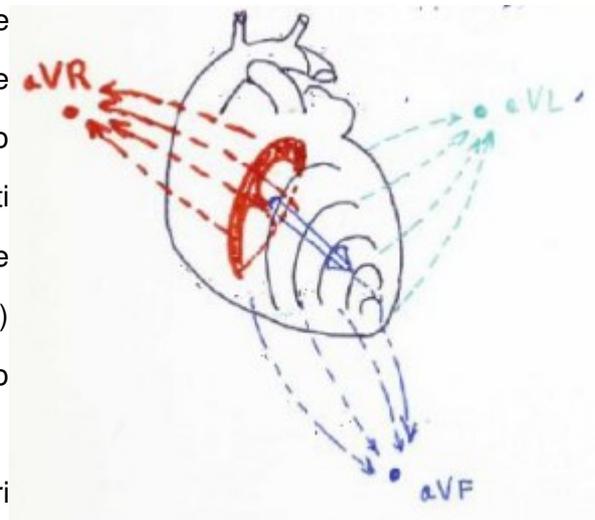


Immagine 96

Una volta analizzate le derivazioni unipolari e bipolari sul piano frontale,

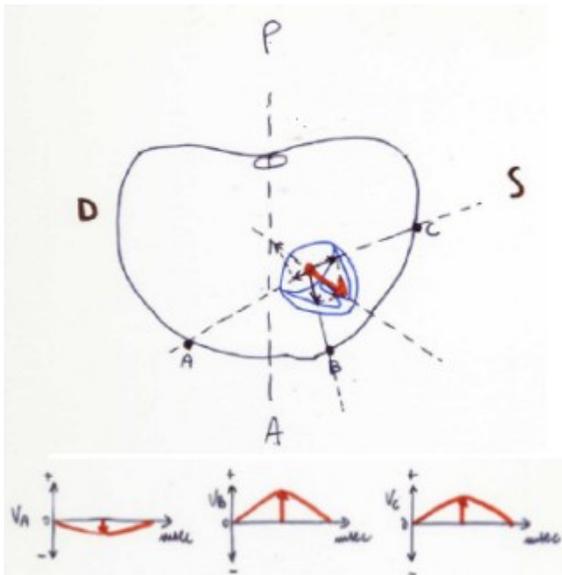


Immagine 97

vogliamo conoscere le derivazioni unipolari di questo vettore proiettate sul piano orizzontale, e come mostrato nell'immagine 97, immaginiamo di osservare dall'alto tale sezione del corpo umano: considereremo la zona in corrispondenza della lettera P la schiena, e la sezione dovrà passare per le valvole atrio-ventricolari.

Per effettuare la rilevazione unipolare mettiamo un voltmetro con un morsetto nel punto A e l'altro a massa: nel grafico corrispondente avremo una deflessione negativa, poiché l'angolo formato dalla

bisettrice con la retta di giacenza del vettore R è di poco superiore a 90° . Sistemando il secondo elettrodo nel punto B si ottiene una notevole deflessione positiva, dato che l'angolo è inferiore a 90° ; discorso analogo vale per il punto C. Clinicamente si usa applicare sul torace sei derivazioni unipolari dette precordiali, che rappresentano l'andamento dell'elettrocardiogramma come proiezione del vettore elettrico sul piano orizzontale.

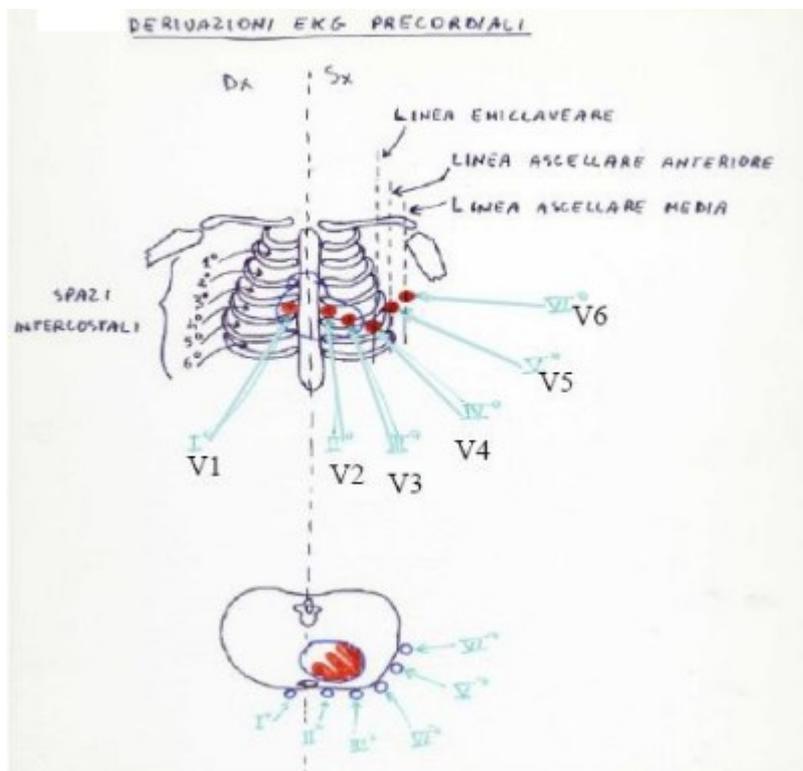


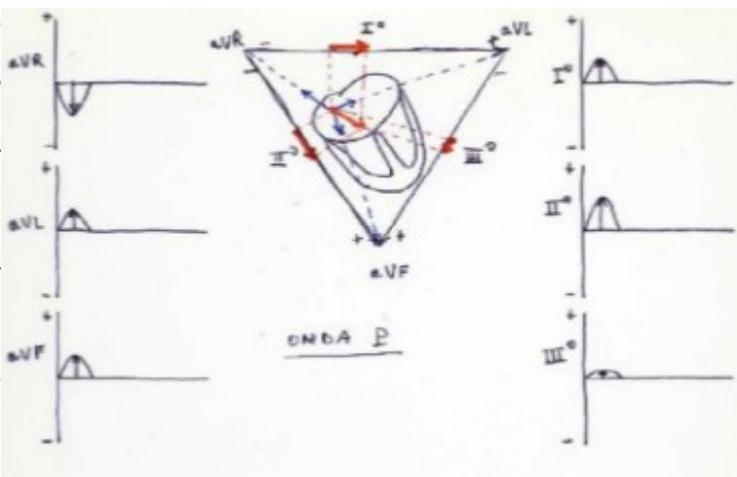
Immagine 98

lo si collega a massa); la V2 sta invece a sinistra dello sterno, sempre nel 4° spazio intercostale. Successivamente si passa direttamente alla V4: siamo nel 5° spazio intercostale, sempre a sinistra dello sterno, e bisogna piazzare l'elettrodo sulla linea emiclavaree (cioè quell'ipotetica linea che divide in due parti la clavicola). A questo punto si può collegare l'elettrodo V3, che va sistemato a metà del segmento che congiunge il V2 col V4. La derivazione V5 è sempre nel 5° spazio intercostale, ma sulla linea ascellare anteriore; infine l'ultimo elettrodo si sistema nell'intersezione tra 5° spazio intercostale e linea ascellare media. In basso, nell'immagine 98, si può osservare meglio la dislocazione dei punti appena citati osservati sul piano orizzontale.

A questo punto possiamo studiare l'andamento del tracciato elettrocardiografico in modo segmentato, prima di tutto sulle sei derivazioni periferiche sul piano frontale (ossia quelle che abbiamo chiamato I, II e III bipolare e aVL, aVR e aVF unipolari).

Ricapitolando, abbiamo sei derivazioni sul piano frontale e sei sul piano orizzontale: le derivazioni elettrocardiografiche standard sono quindi dodici; chiaramente ne esistono anche altre ma sono più per effettuare delle misurazioni specialistiche. Vediamo ora come vengono scelte le sei unipolari sul piano orizzontale, facendo riferimento alla figura a lato. La V1 sta nel 4° spazio intercostale a destra dello sterno (si contano le costole, si mette un elettrodo e l'altro

Iniziamo l'osservazione dall'onda P, che ricordiamo essere il vettore rappresentante la massima depolarizzazione delle cellule muscolari atriali. Ammettiamo che il vettore abbia modulo e verso come quelli rappresentati nell'immagine 99: nella prima derivazione bipolare abbiamo una rilevazione positiva, nella seconda l'ampiezza è



ancora maggiore (e sempre positiva), mentre la terza ha ampiezza più ridotta ma comunque positiva. Contemporaneamente andiamo ad osservare cosa succede nelle unipolari: la aVR darà una deflessione molto ampia ma negativa, dato l'angolo di 180° , mentre aVL ed aVF formano angoli minori di 90° con la retta di giacenza del vettore P, per cui avremo in entrambi i casi due deflessioni positive più o meno della stessa ampiezza. A questo punto la depolarizzazione prosegue e tende ad entrare nei ventricoli: incontra una certa resistenza a livello del nodo atrio-ventricolare, per cui prima di arrivare al ventricolo l'atrio fa in tempo a ripolarizzarsi e si torna sulla linea isoelettrica.

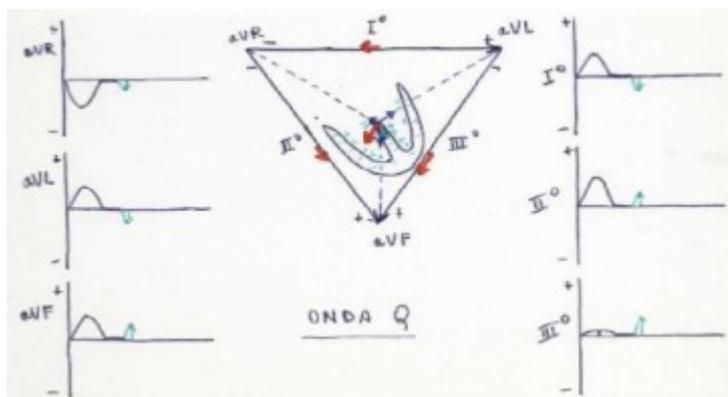


Immagine 100

In seguito i ventricoli iniziano a depolarizzarsi: il vettore Q rappresenta proprio il principio di depolarizzazione delle cavità ventricolari. In prima derivazione bipolare vedrò stavolta una deflessione negativa, in seconda derivazione avremo una deflessione positiva e in terza derivazione sarà

sempre positiva, ma di ampiezza maggiore. Passando alle derivazioni unipolari, in aVR avremo una piccola deflessione negativa, in aVL la deflessione sarà invece negativa ma piuttosto ampia e infine in aVF avremo invece una rilevazione positiva. Ora, noi dividiamo quest'analisi in modo segmentato, ma in realtà tra la depolarizzazione della prima parte del setto e dei ventricoli e il prosieguo non c'è alcun intervallo.

Proseguendo abbiamo l'onda R, a cui abbiamo fatto riferimento in tutta l'introduzione della trattazione. Come già detto, in questa situazione metà cuore risulta essere depolarizzato e metà no; ammettiamo dunque che il vettore si posizioni nel setto interventricolare. In prima derivazione

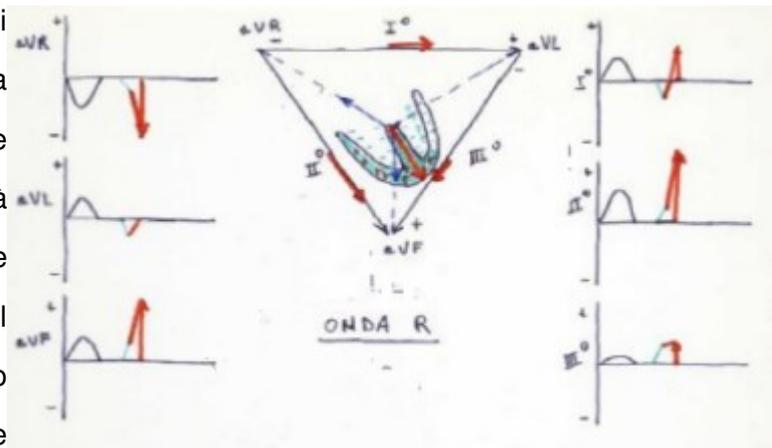


Immagine 101

bipolare assistiamo al rilevamento di un

picco notevolmente positivo, per cui la deflessione negativa che c'era stata a causa dell'onda Q viene neutralizzata, e il tracciato si posta su valori positivi (al suo massimo). Se ci portiamo nella seconda derivazione, anche qui l'osservazione è positiva, e quindi non fa altro che andare a sommarsi alla precedente. Il picco che si nota nel secondo tracciato è quindi dovuto ad una sommazione delle seconde derivazioni bipolari delle onde Q ed R. Anche nella terza derivazione, la componente trovata con l'onda R va a sommarsi alla precedente, formando un picco un po' più arrotondato. Passando alle unipolari, in aVR succede esattamente il reciproco di quanto osservato nella seconda derivazione bipolare: avevamo già una deflessione negativa dovuta all'onda Q, alla quale si è aggiunta una deflessione di ampiezza maggiore dovuta all'onda R, andando a formare un picco negativo. In aVL si va invece ad azzerare la precedente deflessione negativa, a causa del fatto che la bisettrice e la retta di giacenza di R formano un angolo di 90° . La derivazione aVF continua invece ad avere una rilevazione positiva, e quindi la sommazione produce un picco.

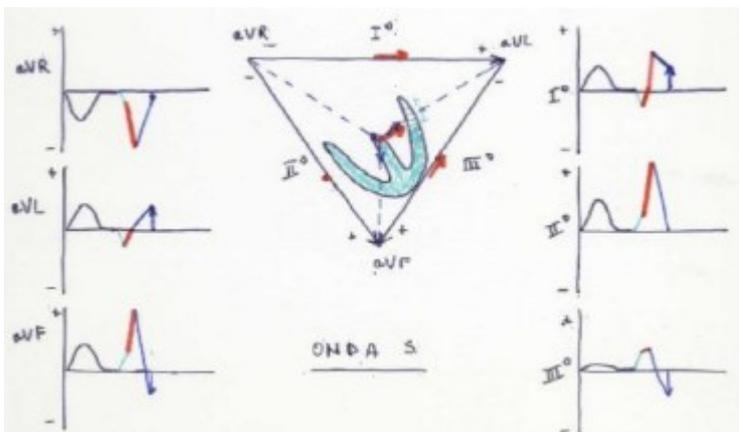


Immagine 102

Alla fase di massima depolarizzazione segue una fase in cui le cariche di segno positivo sono in numero inferiore rispetto a quelle di segno negativo; questa fase, come noto, è contraddistinta dall'onda S, avente direzione e verso differenti rispetto all'onda R, ma soprattutto modulo inferiore.

Nella prima derivazione bipolare vedrò una rilevazione positiva ma di ampiezza inferiore alla

precedente, per cui si avrà un abbassamento del tracciato, che rimarrà comunque su valori positivi; in seconda derivazione il tracciato andrà a zero (la parallela della seconda derivazione e il vettore S formano un angolo di 90°), mentre il tracciato della terza derivazione diventa negativo.

Osserviamo ora i rilevamenti unipolari: in aVR avremo quasi un annullamento del picco negativo (l'angolo è di poco superiore a 90°), in aVL tende invece ad un valore massimo positivo (l'angolo è quasi di 0°), e infine in aVF si ha una situazione simile a quella riscontrata in aVR (angolo di poco superiore a 90° e deflessione negativa).

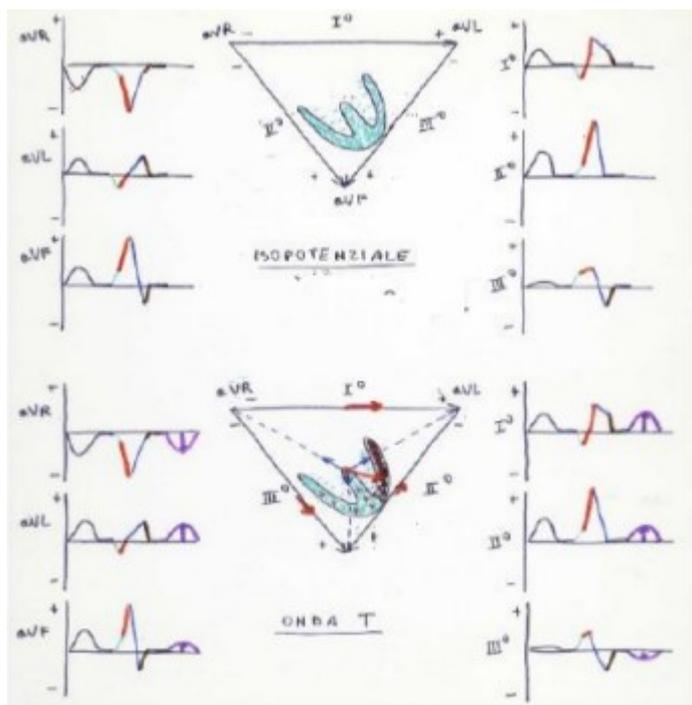


Immagine 103

A questo punto il cuore è completamente depolarizzato: abbiamo un nuovo periodo isoelettrico, con le cariche esterne al cuore tutte negative. Questo fenomeno dura un certo periodo di tempo e corrisponde al famoso plateau calcio-dipendente che si riscontrava nella ddp transmembranale.

Dopo tutto questo il cuore inizia a ripolarizzarsi, e lo fa dal punto in cui aveva terminato la depolarizzazione. Si assiste quindi alla manifestazione dell'onda T (o di ripolarizzazione): la prima derivazione

bipolare è positiva, in seconda derivazione sarà positiva ma di ampiezza minore rispetto alla prima e in terza derivazione abbiamo una deflessione negativa. Nelle unipolari invece avremo una deflessione negativa in aVR, mentre in aVL e aVF la deflessione sarà positiva, con l'ampiezza di quest'ultima che sarà leggermente inferiore a quella osservata in aVL. Abbiamo così ottenuto sei tracciati elettrocardiografici completamente diversi ma che rappresentano lo stesso evento da diversi punti di osservazione. Macroscopicamente si può osservare come nelle derivazioni bipolari, l'onda R sia più ampia nella seconda derivazione che non nella prima; un'altra osservazione che si può fare è che in aVR tutte le deflessioni sono negative, mentre le oscillazioni in aVL e in terza derivazione bipolare sono abbastanza limitate in ampiezza.

A questo punto possiamo passare alla lettura dei tracciati elettrocardiografici delle derivazioni precordiali.

I tracciati mostrati a lato non sono altro che la rappresentazione degli eventi appena analizzati osservati sul piano orizzontale. Notiamo il posizionamento delle 6 derivazioni (che abbiamo elencato a pagina 96), e vediamo che anche qui i grafici sono stati segmentati per colore per distinguere il contributo di ciascuna onda ai tracciati. Si tratta sempre di calcolare il coseno degli angoli in considerazione volta per volta. Le informazioni da interpretare provengono

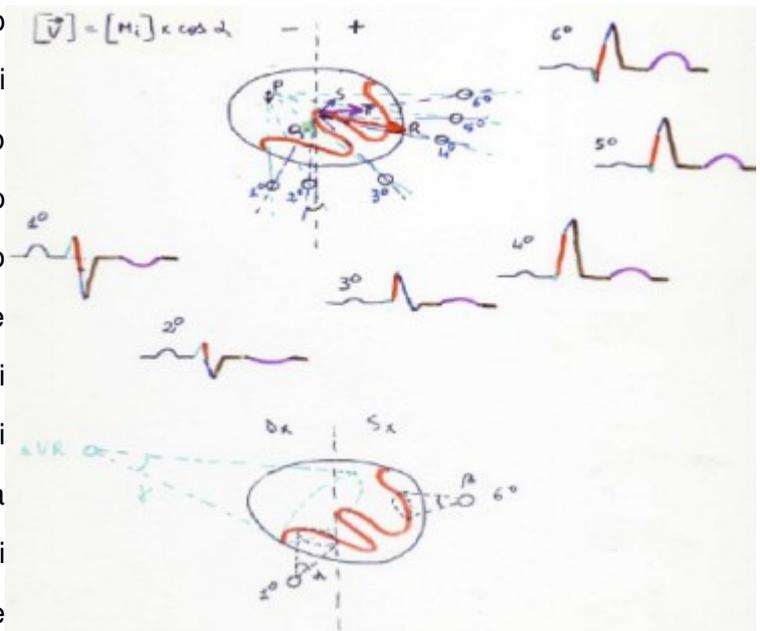


Immagine 104

sia dall'ampiezza dei tracciati che dalla loro frequenza.

Lezione del 15/05/2009

Cardiodinamica

La cardiodinamica è quella parte della fisiologia cardiovascolare che studia nello specifico l'attività del cuore in quanto pompa che produce la forza necessaria a generare il flusso di sangue nel circolo. La variabile fondamentale della cardiodinamica è la portata cardiaca, termine idraulico che per definizione rappresenta la quantità di sangue che ognuno dei due ventricoli eietta in un minuto, e si misura quindi in l/min. Ovviamente entrambi i ventricoli hanno la stessa portata cardiaca, e mediamente tale parametro in un adulto (a riposo) è di 5/6 litri al minuto.

La portata cardiaca è una variabile dipendente da altri due parametri, di cui è il prodotto: la frequenza cardiaca (o heart rate), che è la quantità di battiti cardiaci al minuto, e il volume di iniezione sistolica (o stroke volume), ovvero la quantità di sangue che ogni ventricolo immette nel circolo con ogni battito. Facciamo un po' di conti: se consideriamo che un individuo adulto è contraddistinto da una frequenza cardiaca di 60 battiti al minuto e ha un volume di iniezione sistolico di 80 ml a battito, abbiamo una portata cardiaca di circa 4,8 l di sangue al minuto.

Sia la frequenza cardiaca che il volume di iniezione sistolica sono parametri non prestabiliti, e dunque da determinare: mentre la misura del primo parametro è banale (basta contare i battiti per un minuto), la misura del volume di iniezione sistolico è piuttosto complessa, e in genere viene

fatta in modo invasivo.

Vediamo ora quali sono le caratteristiche del ventricolo per ciò che concerne quella che è la sua specificità, ossia la produzione di pressione in funzione della lunghezza delle cellule miocardiche.

Esse si comportano come le cellule muscolari scheletriche, nel senso che anche per loro esiste una lunghezza delle fibre ottimale, la quale corrisponde alla massima sovrapposizione di filamenti actino-miosinici. Si ha dunque la possibilità di produrre il maggior quantitativo di forza (e dunque di pressione) all'interno del ventricolo.

Ricordiamo che il diagramma lunghezza-tensione (o curva di Frank-Starling) tipico di un muscolo scheletrico è mostrato nella figura 21 a pagina 16.

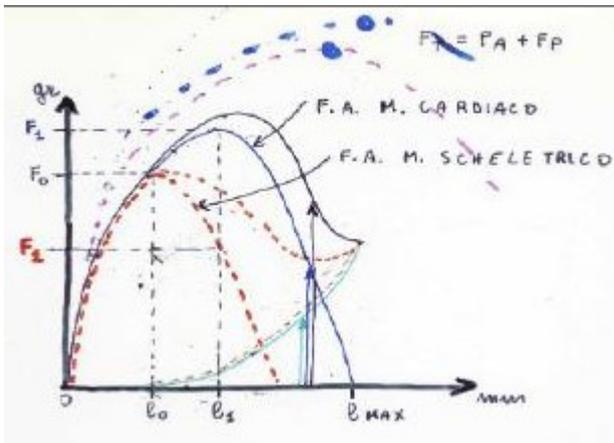


Immagine 105

Quando parliamo del cuore la contrazione delle fibre si traduce in pressione sul fluido ed ecco come si genera la pressione intraventricolare. Quindi il grafico non sarà più tensione-lunghezza ma pressione-volume. Dal grafico mostrato a lato vediamo sia muscolo scheletrico che miocardico. La caratteristica del miocardio è che alla lunghezza l_0 , che è la lunghezza di riposo (ovvero quella oltre la quale si ha accumulo di energia

elastica) non si ha il massimo interfacciamento di legami actino-miosinici, ma lo si ha in seguito. Questo significa che sta aumentando l'energia elastica ma anche la sovrapposizione di actina e miosina. Si avrà dunque una forza superiore a quella osservata in l_0 per i muscoli scheletrici. Superato l_0 , il volume del ventricolo continua ad aumentare. Infatti se a l_0 venisse raggiunta la massima sovrapposizione (e quindi la massima forza), all'ingresso di un'ulteriore quantità di sangue non corrisponderebbe una forza sufficiente ad espellerlo. L'ingresso di altro sangue permette il raggiungimento della massima forza, quindi più sangue si ha in ingresso più si ha possibilità di farne uscire. Il volume di sangue aggiuntivo che entra nel cuore è detto riserva sistolica. Questo meccanismo è detto controllo eterometrico del volume di eiezione sistolica (che ricordiamo essere il volume di sangue che ad ogni sistole va dal ventricolo verso il circolo). Vediamo ora quali sono i meccanismi che consentono di andare oltre l_0 , e quindi di incrementare il volume di fine diastole della riserva sistolica; questi meccanismi sono l'aumento della pressione venosa, di quella arteriosa diastolica e della frequenza cardiaca. Vediamo dunque in che modo

queste tre condizioni interferiscono sulla lunghezza delle fibre miocardiche.

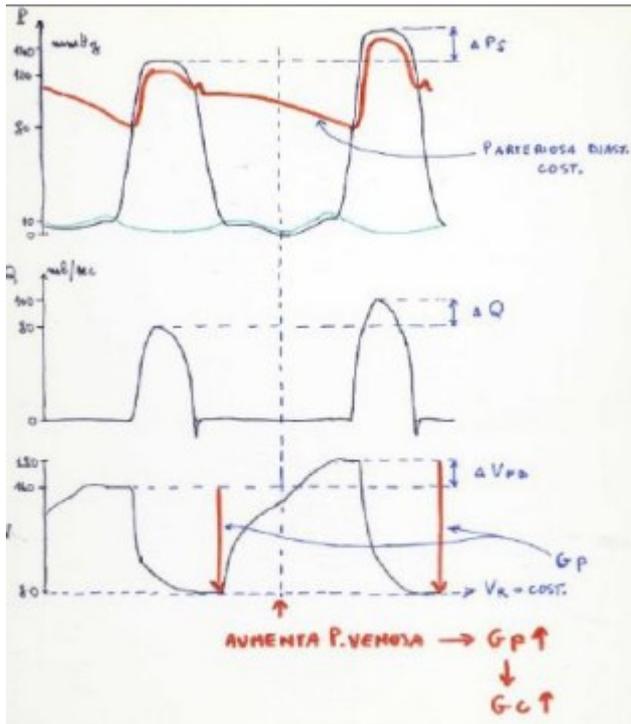


Immagine 106

Abbiamo detto che la prima delle tre condizioni è l'aumento di pressione venosa; analizziamo come questo parametro influisce sull'allungamento delle fibre muscolari miocardiche.

L'aumento della pressione venosa è il risultato dell'aumento del gradiente pressorio tra vene e atri; di conseguenza, a causa di questo aumento di gradiente, cresce anche il flusso di sangue che si sposta dalle vene alle camere atriali. Ovviamente se aumenta il volume di riempimento dell'atrio aumenterà anche il volume di fine diastole del ventricolo corrispondente: le fibre si sono dunque allungate. Per quanto appena detto, questo allungamento fa in modo di aumentare la

forza prodotta nella successiva sistole ventricolare: a questo punto aumenterà la pressione ventricolare e quindi il gradiente pressorio tra ventricolo e aorta. Il risultato finale è un aumento della gittata cardiaca conseguente all'aumento della gittata pulsatoria. Quanto appena detto è espresso nei grafici mostrati nell'immagine 106: il primo grafico rappresenta l'andamento della pressione all'interno del ventricolo sinistro (in nero) e della pressione aortica (in rosso); il secondo grafico rappresenta l'andamento del flusso ventricolo-aortico, misurato in ml/sec; infine, il terzo grafico rappresenta l'andamento del volume del ventricolo sinistro.

La parte iniziale di tutti e tre i grafici fa riferimento al lasso di tempo che precede lo stimolo perturbante (che nello specifico aumenta la pressione venosa): in questo periodo di tempo il cuore si comporta esattamente come descritto nelle pagine precedenti. Ammettiamo che a un certo punto aumenti la pressione venosa (magari perchè abbiamo interrotto la condizione di riposo).

Il risultato è che durante la diastole il riempimento ventricolare aumenta, come mostrato nel terzo grafico, poiché aumenta il volume di riempimento atriale e di conseguenza anche il volume di fine diastole ventricolare. A questo punto abbiamo un volume di riempimento ventricolare pari a 180/190 ml; le fibre ventricolari sono state distese, e sono quindi aumentati i legami tra i filamenti actino-miosinici: la forza prodotta nella sistole sarà superiore a quella che si manifesta in

condizioni di riposo. Il conseguente aumento della pressione aortica fa sì che anche il gradiente tra ventricolo sinistro e arteria cresca, e quindi il flusso sistolico. Il risultato finale, che è quello che ci interessa, è un aumento della gettata pulsatoria, che si porta da 80 a 100. Il surplus di volume che è entrato durante la fase di riempimento diastolico viene espulso esattamente come quando si è a riposo, durante la fase di iniezione sistolica: se infatti si va a verificare, il volume residuo non cambia (infatti nel terzo grafico da 180 ml si torna ad 80 ml). Quindi in sostanza questo meccanismo ci consente di far uscire tanto sangue dal cuore quanto ne era entrato, senza andare sotto il valore del volume residuo e sfruttando il surplus di volume per creare una forza di iniezione maggiore. In questo modo possiamo aumentare il volume di iniezione sistolica.

Un altro modo con cui il nostro organismo aumenta la gettata cardiaca è l'aumento delle resistenze vascolari periferiche.

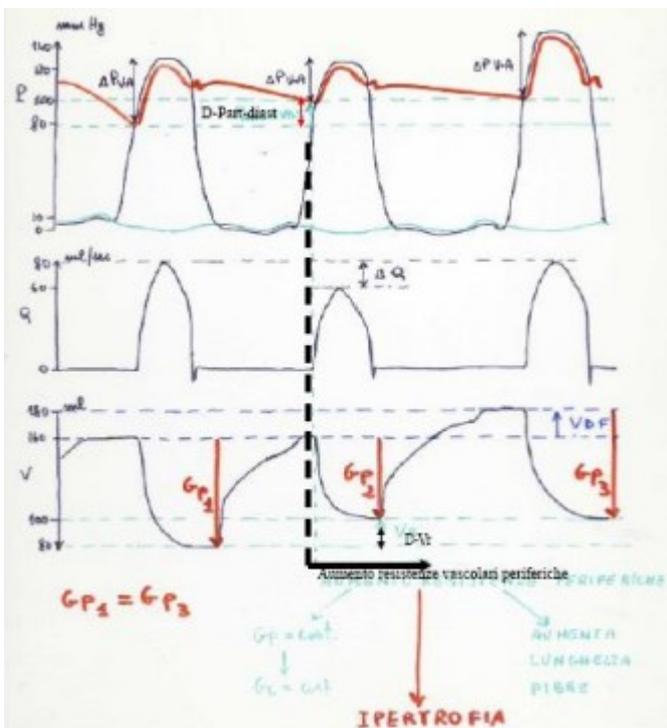


Immagine 107

Attraverso l'attivazione dell'innervazione ortosimpatica, che agisce sulla muscolatura dei vasi arteriolari, si può avere una costrizione, una diminuzione del loro raggio.

Quando questo avviene succede che durante la fase diastolica, quando il ventricolo è sconnesso dal circolo (poiché la valvola aortica è chiusa), il sangue che deve defluire dai grossi vasi (come l'aorta) verso la periferia rallenta, a causa del restringimento dei vasi. Quindi alla sistole successiva si avrà un maggiore quantitativo di sangue da pompare, e dunque una maggiore pressione residua: la pressione minima arteriosa è aumentata

rispetto alla condizione di riposo. A questo punto il gradiente pressorio tra ventricolo sinistro e aorta è diminuito: infatti la pressione ventricolare è rimasta a 130 mm Hg mentre quella aortica è passata da 80 a 90 mm Hg. La gettata pulsatoria successiva a questo evento cala, e se essa cala aumenterà il volume residuo sistolico; tuttavia, se il ritorno venoso non varia, e quindi durante la diastole entrano sempre 80 ml di sangue: il volume diastolico finale dopo questo evento sarà aumentato. Conseguentemente le fibre miocardiche si allungheranno, la pressione sistolica del

ventricolo aumenterà nuovamente e infine si otterrà un aumento della gettata pulsatoria. Questo discorso si può apprezzare e comprendere meglio osservando i grafici riportati nell'immagine 107, perchè nello svolgimento di questo fenomeno accade qualcosa di strano (stando a quanto appena detto).

Notiamo infatti che la gettata pulsatoria prima diminuisce, per poi successivamente riportarsi a valori normali, il che sembrerebbe un comportamento del tutto inutile, ma in realtà ha una sua importanza. I tre grafici iniziano, come al solito, dall'osservazione della situazione a riposo: il solito ΔP tra ventricolo e aorta che genera la gettata pulsatoria, il volume ventricolare a 160 ml e così via. A un certo punto aumentiamo la resistenza vascolare periferica: la pressione aortica risulta avere un valore più elevato rispetto alla condizione di riposo (si nota nel tratto immediatamente adiacente alla linea tratteggiata nera); questa pressione scenderà più difficilmente, dato che lo svuotamento dell'aorta è reso maggiormente difficoltoso dal restringimento dei vasi. Quindi, alla sistole successiva al restringimento vascolare periferico abbiamo una pressione arteriosa minima di circa 100 mm Hg. Il ventricolo non ha subito cambiamenti: la pressione massima sarà sempre intorno ai 130/140 mm Hg, e dunque possiamo dire subito che il ΔP ventricolo-aorta è senz'altro diminuito. Questa è la ragione per cui diminuisce il flusso e con esso la gettata pulsatoria, e ciò va a ripercuotersi sul sistema facendo aumentare il volume residuo, che invece di essere 80 ml sarà ad esempio 100, come mostrato nel terzo grafico. Se il volume di riempimento non cambia (perchè non è cambiata la pressione venosa), si avrà uno spostamento verso l'alto, un incremento del volume di fine diastole, che arriverà al valore di 180 ml: a questo punto si avrà una logica distensione delle fibre ventricolari e si assiste al ripristino del gradiente ventricolo-aortico. Notiamo che sia la pressione minima arteriosa che quella massima sono aumentate, con una pressione media che passa da circa 93 mm Hg a circa 105 mm Hg: l'aver provocato questa situazione di ipertensione è necessario perchè per esempio abbiamo bisogno di aumentare il flusso in certi distretti. La gettata pulsatoria non è dunque cambiata, ma è cambiata la pressione arteriosa. Quando compiamo un'attività fisica, normalmente accade che si ha una variazione del tono della forza prodotta dalla muscolatura liscia dei vasi (soprattutto i vasi arteriosi, dotati di una maggior quantità di tessuto muscolare): in certi distretti si ha vasocostrizione (in particolare nel distretto splancnico e nel distretto renale), mentre nel distretto muscolare scheletrico si ha vasodilatazione. L'aumento di pressione che deriva dal fatto che, comunque sia, prevale la vasocostrizione, per un verso garantisce il ripristino del flusso laddove si era verificata la

vasocostrizione, per altro verso garantisce un aumento di flusso laddove si è verificata la vasodilatazione. Questa ipertensione sistemica serve quindi a gestire in maniera ottimale il flusso ematico e a dosarlo nei distretti in cui ce n'è bisogno.

Emodinamica

L'emodinamica è la naturale prosecuzione del discorso legato alla cardiodinamica: parliamo infatti degli aspetti idraulici riguardanti lo scorrimento del sangue nei vasi, e non più nel cuore.

Per analizzare i fenomeni emodinamici ci riferiamo a termini, manifestazioni e leggi che avevamo utilizzato nello studio dell'apparato respiratorio, quando abbiamo parlato di flussi e dell'equazione di Poiseville: essa mette in relazione delle variabili di tipo geometrico e intrinseche al fluido (viscosità) per definire la resistenza al flusso. Ricordiamo che la legge di Poiseville è definita dalla formula:

$$R = (8\mu l) / \pi r^4$$

Certamente, rispetto alla respirazione abbiamo almeno un parametro che varia: la viscosità dell'aria è palesemente diversa da quella del fluido sanguigno, che è pari a circa 4 volte la viscosità dell'acqua. La viscosità è una resistenza, poiché è indice di una forza newtoniana che impedisce alle molecole di fluido di scorrere in maniera ottimale l'una sull'altra, e che tende quindi a mantenerle il più possibile coese.

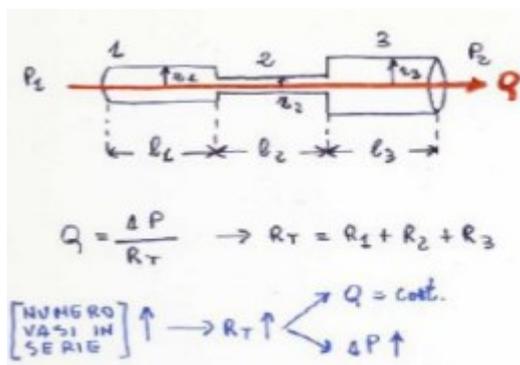


Immagine 108

E' interessante fare alcune considerazioni che riguardano l'apparato cardiovascolare: in un tratto di condotto in cui possono variare diverse volte le dimensioni del lume, il flusso dipende dalla resistenza totale. In un caso analogo a quello mostrato in figura 108, con le resistenze in serie, la

resistenza totale sarà la somma delle resistenze dei singoli tratti, per cui $R_T = R_1 + R_2 + R_3$. Per cui, essendo il flusso $Q = \Delta P / R_T$, in caso ci siano variazioni della resistenza (dovute a variazioni del raggio, ad esempio), per ottenere un flusso uguale al precedente si dovrà modificare il parametro ΔP . Se ci mettiamo quindi nel caso precedentemente descritto di restringimento vascolare periferico, mantenere lo stesso gradiente pressorio potrebbe portare il soggetto ad ischemie: è

dunque importante che in questa situazione aumenti il ΔP (e in particolare che aumenti la pressione in ingresso dai ventricoli).

D'altra parte possiamo trovarci in un tratto di condotto caratterizzato da più vasi disposti in parallelo: il flusso in ingresso è uguale al flusso in uscita, e la resistenza opposta dal sistema al flusso stesso sarà pari (esattamente come in

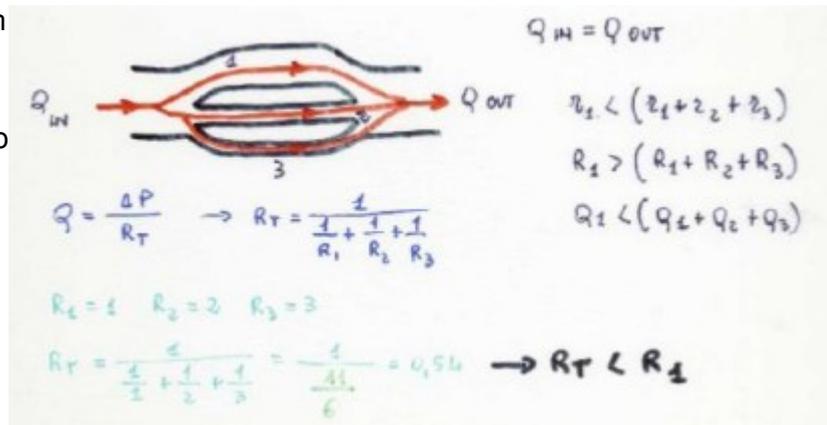


Immagine 109

elettrotecnica) all'inverso della

somma degli inversi (pardon per la

ripetizione) delle resistenze. Di fatto è matematicamente lampante che all'aumentare degli

elementi in parallelo la resistenza totale diminuirà, e che la R_T avrà sempre valore inferiore alla

resistenza più piccola nel parallelo. Nell'esempio mostrato in figura, con R_1 pari a 1, R_2 pari a 2 e R_3

pari a 3, la R_T è pari a 0,54. Se la resistenza di un dato tratto diminuisce, quindi, per mantenere lo stesso flusso si deve diminuire il ΔP , poiché esso è diventato meno costoso.

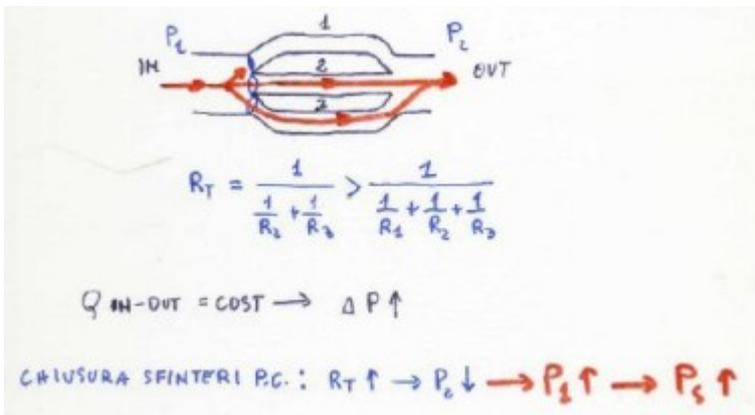


Immagine 110

Il caso appena descritto è quello che si

presenta nei circuiti capillari, in cui il

controllo del flusso dei singoli rami è

controllato dal tono degli sfinteri

muscolari precapillari. I capillari infatti,

come noto dall'anatomia, sono sprovvisti

di fibre muscolari, e l'accesso del

sangue al loro interno è quindi regolato

da queste strutture. Se per esempio, tramite questo meccanismo, viene chiuso uno dei passaggi

capillari, invece di avere tre condotti accessibili ne avremo soltanto due, per cui la resistenza totale

aumenterà. Quindi, tramite queste regolazioni molto precise, è possibile agire sia sulla pressione

arteriosa che sulla diffusione del sangue nei vari distretti periferici.

La viscosità del sangue

Analizziamo ora meglio un'altra variabile presente nell'equazione di Poiseville, la viscosità: nel sangue, tale parametro non è costante.

Se infatti andiamo a fare un grafico con la viscosità μ in ordinata e l'ematocrito (che è la percentuale di cellule nel sangue espressa in termini di volume - mediamente in un soggetto sano è tra il 35% e il 45%, più basso nelle donne) in ascissa, andando a controllare al valore di ematocrito considerato normale (40%), abbiamo una viscosità di 4 cP (centipoise), valore che

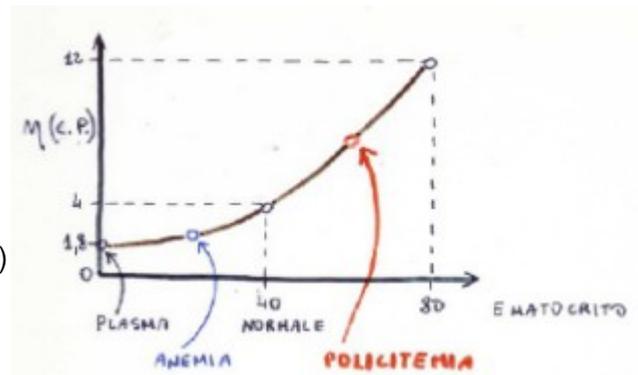


Immagine 111

abbiamo detto essere 4 volte la viscosità dell'acqua. Se però, per una qualsiasi ragione, l'ematocrito aumenta, intanto notiamo che la viscosità aumenta, con una relazione non lineare ma esponenziale. Gli aumenti di ematocrito si possono verificare in condizioni patologiche (policitemia), oppure per una supplementazione esogena dell'ormone che fa aumentare la produzione di globuli rossi, l'eritropoietina (EPO), che nello sport è considerato doping. Certamente un aumento esagerato dell'ematocrito può portare alla morte: il sangue scorre infatti in modo meno fluido, e fa in modo di innescare processi di coagulazione, aumentando il rischio di trombosi intravascolare. Possiamo avere anche condizioni di anemia, caso in cui troviamo l'ematocrito più basso rispetto alla norma a causa del fatto che, ad esempio, nei microcitemici la dimensione dei globuli rossi è più piccola del normale e quindi il volume occupato in totale sarà inferiore. Questa condizione sembrerebbe favorevole, in quanto riduce la resistenza al flusso, ma è chiaro che questa riduzione, a parità di ΔP fa aumentare il flusso totale. Ora, dato che il flusso Q è pari al prodotto di S e v (sezione e velocità), se la sezione non cambia, l'aumento di flusso fa aumentare la velocità del sangue, che in questo modo può passare da regime di moto laminare newtoniano a quello di moto turbolento, che è più costoso in termini energetici. Paradossalmente infatti i microcitemici hanno una resistenza al flusso maggiore di quella riscontrabile in soggetti sani, condizione che li porta ad essere spesso affetti da ipertrofia ventricolare sinistra. Questa patologia tuttavia affligge anche i soggetti caratterizzati da ematocrito alto: infatti il cuore, per vincere la maggiore viscosità del sangue, è costretto ad adattarsi per poter produrre una pressione maggiore. Un'altra variabile che condiziona la viscosità del sangue è la temperatura.

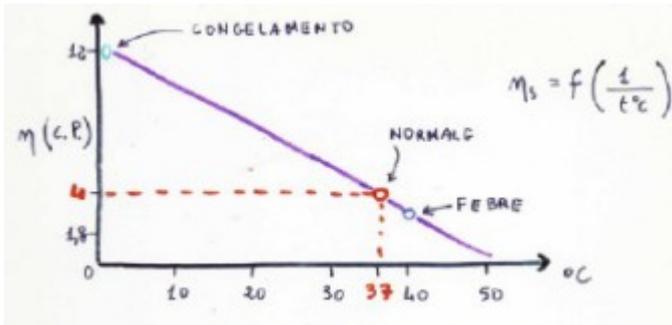


Immagine 112

La relazione tra viscosità e temperatura è lineare ma inversa; come è possibile osservare nel grafico a lato, quando la temperatura corporea è di 37°, la viscosità del sangue è esattamente di 4 cP, ma l'aspetto più importante da notare è che in condizioni di temperatura maggiore (febbre), la viscosità

diminuisce e si arriva in una situazione simile a quella dei microcitemici. Tuttavia, poiché la durata standard della febbre è di pochi giorni, gli effetti sono piuttosto limitati e non si hanno ripercussioni a livello cardiaco. Osserviamo ora cosa accade quando la temperatura si abbassa: infatti, se è vero che quella interna è costante, quella esterna influenza invece le estremità (mani, piedi, orecchie, naso...). Le estremità del corpo umano sono zone che facilmente si uniformano alla temperatura esterna, poiché il calore portato dal sangue non è sufficiente. Quindi una zona del corpo a 0° avrà un sangue con viscosità 12, come si può osservare in grafico, e lo scorrimento del fluido sanguigno sarà pressochè compromesso: il soggetto va incontro a stasi circolatoria locale. Questo ha come conseguenze immediate una difficoltà ad effettuare lo scambio di ossigeno e anidride carbonica, quindi i tessuti vanno in ipossia e acidosi, sino alla gangrena da congelamento. I danni da congelamento sono dunque derivanti non dal freddo in se, ma da ciò che esso provoca nel sangue: è dunque importante cercare di isolare il più possibile le estremità del corpo.

In un circuito idraulico chiuso, si può definire un flusso attraverso una sezione come quantità di particelle che attraversano la sezione stessa nell'unità di tempo. La relazione che definisce il flusso (che ricordiamo essere costante) attraverso una sezione è $Q = S \cdot v$; quindi, se $Q_1 = Q_2$, come nell'esempio in figura, e ci troviamo di fronte ad un condotto composto da due tratti di sezioni differenti, la velocità nel tratto S_1 è minore che nel tratto S_2 . Consideriamo l'albero circolatorio come rappresentato a lato, con la successione di

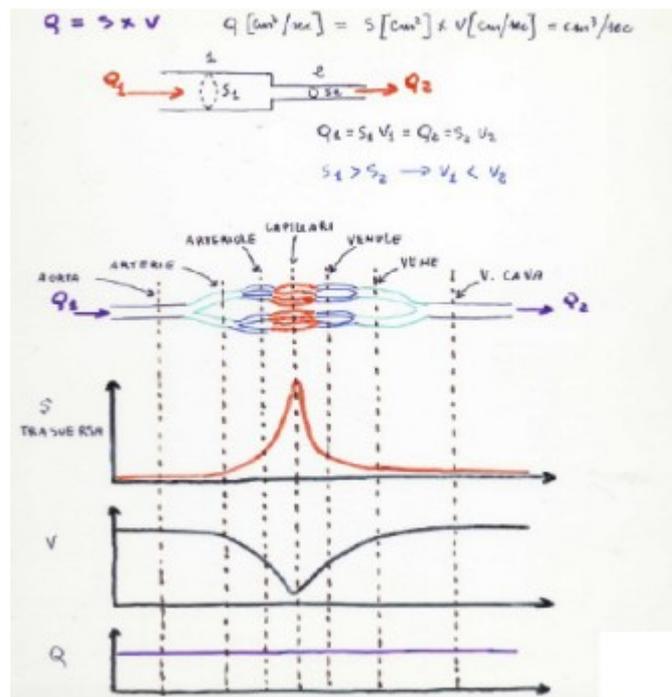


Immagine 113

aorta, grosse arterie derivanti dall'aorta, arteriole, capillari, venule e vene. Possiamo notare, nel primo grafico (in rosso), che man mano che ci si allontana dall'aorta, la sezione trasversa dei condotti aumenta, per poi ridiminuire quando dai capillari si torna verso le vene. In virtù di questa legge, possiamo dire che la velocità nei vari distretti si comporta in modo reciproco rispetto alle sezioni trasverse: nei distretti a sezione trasversa maggiore la velocità sarà minore, e viceversa. Questo meccanismo è fondamentale ad esempio, a livello capillare, dato che in questa sede si ha la filtrazione delle sostanze e una eccessiva velocità del fluido ematico limiterebbe tale operazione, che deve avvenire in tempi funzionali.

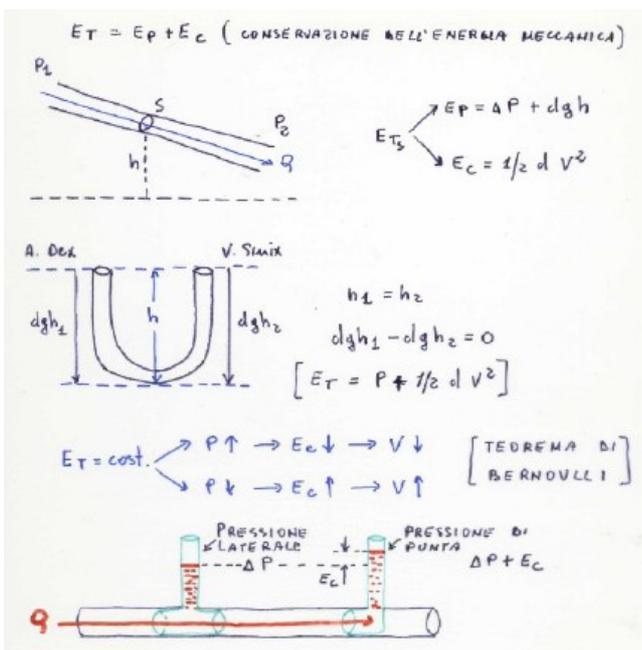


Immagine 114

Servendoci del principio di Bernoulli, analizziamo ora l'energia che caratterizza un flusso e le sue conseguenze a livello clinico e fisiologico.

Secondo questo principio, l'energia totale in un condotto rispetto ad un fluido è la somma di tutte le forme di energia che agiscono al suo interno.

Se consideriamo una sezione di condotto, come la prima rappresentata nell'immagine 114, con un piano di riferimento disposto ad una distanza h,

ed un generatore di pressione a monte (il cuore), su questa sezione si eserciteranno tre tipi di

energia: due di tipo potenziale, ossia dgh (di tipo

statico) e la pressione residua ΔP dal generatore che sta a monte, e una di tipo cinetico, e quindi dinamico, che sarà espressa dalla classica formula $\frac{1}{2}dV^2$. Queste tre leggi vanno applicate al circuito idraulico che ci riguarda. Possiamo anzitutto semplificare l'apparato circolatorio e schematizzarlo come il condotto a U in figura: la parte destra rappresenterà la discesa del sangue dal cuore sinistro verso la periferia, mentre la parte sinistra rappresenterà la risalita del sangue dalla periferia alla vena cava superiore, per poi giungere infine all'atrio destro. Le conseguenze di questa particolare forma circuitale sono che gli effetti delle due energie potenziali dgh_1 e dgh_2 si annullano. Le componenti energetiche che restano in gioco sono dunque quella potenziale e la cinetica $\frac{1}{2}dV^2$.

L'energia totale avrà quindi due sole componenti, una cinetica e una potenziale, e non deve cambiare: se ad esempio in un certo tratto del condotto dovesse aumentare l'energia cinetica, la

componente pressoria dovrebbe diminuire, e naturalmente viceversa.

Vediamo ora dei casi di interesse fisiopatologico che sono legati al comportamento dell'energia del flusso sanguigno.

L'aneurisma è un'alterazione di parete dei vasi per cui la rigidità di un certo tratto è inferiore a quella delle parti circostanti. Questo calo della rigidità, unito alla pressione che rimane costante all'interno del vaso, provoca una deformazione della parete, aumentandone la sezione in un certo tratto. Ricordando che il flusso in ingresso e

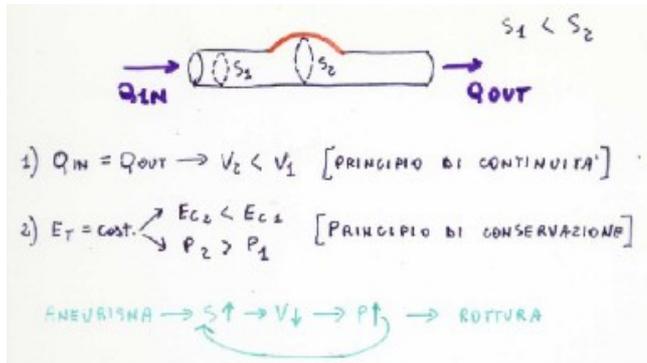


Immagine 115

in uscita in qualsiasi tratto di condotto è uguale,

valgono le regole che abbiamo appena visto: l'energia totale nella sezione S_1 deve essere uguale a quella in S_2 . Nella sezione S_2 l'energia cinetica è minore, a causa della sezione maggiore che fa cadere la velocità (ricordiamo che il flusso è costante ed è espresso dalla relazione $Q=Sxv$, quindi un aumento di sezione è bilanciato da una diminuzione della velocità). Al diminuire della componente cinetica aumenta la componente potenziale pressoria, che non farà altro che aumentare questa deformazione di parete. Questo circolo vizioso porta via via all'aumento progressivo della sezione sino alla rottura del vaso (o dissecazione dell'aneurisma): se questo avviene in un grande vaso come l'aorta, le conseguenze sono facilmente immaginabili.

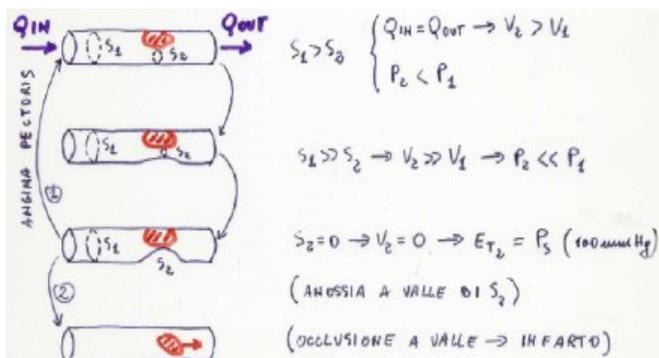


Immagine 116

Un altro caso di interesse fisiopatologico è l'ateroma: da punto di vista della patologia generale si tratta di una concrezione di natura lipidica (placche di colesterolo) che protrude all'interno del vaso. Per quello che riguarda il nostro discorso, abbiamo un tratto di condotto caratterizzato da una sezione S_1 maggiore

della sezione S_2 , e dunque si fa un ragionamento analogo (e complementare) a quello dell'aneurisma: la diminuzione di sezione provoca un aumento della velocità, che a sua volta ha ripercussioni sull'aumento dell'energia cinetica. A questo punto si riduce la componente di pressione laterale, che è quella che tende a tenere il diametro del vaso costante: il risultato sarà una progressiva occlusione del vaso stesso. Alla fine di tutto, la sezione S_2 sarà nulla e quindi non

si avrà componente cinetica: si avrà solo energia potenziale pressoria ad agire sull'ostruzione. Trasportiamo questo evento ai vasi coronarici, ossia quelli adibiti all'alimentazione del cuore: in questi vasi la pressione è pari a quella aortica (mediamente di 100 mm Hg), dato che essi derivano dall'arteria aorta. Questa occlusione produce un'anossia a valle, che dà luogo a dolore anginoso, che cessa quando il vaso si riapre. Questo tipo di dolore è ciclico e deriva dallo spostamento della placca: è infatti tipico dell'ischemia coronarica da placca ateromatosa. Ora, quando la placca si stacca e viene trasportata attraverso i vasi, per ovvi motivi prima o poi incontra un vaso di sezione minore. Quando l'embolo si ferma provoca un'anossia permanente che porta all'infarto del miocardio.

Lezione del 22/05/2009

La misurazione della pressione arteriosa

Durante l'Ottocento, sfruttando le conoscenze sui moti dei fluidi (laminare e turbolento) e sul rumore che essi sono capaci di produrre, venne messa a punto la prima tecnica per la misurazione della pressione sanguigna arteriosa, attraverso il metodo sfigmomanometrico.

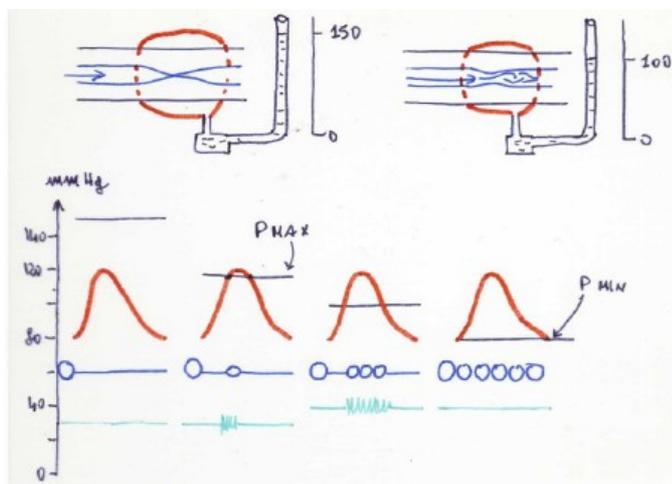


Immagine 117

Questo metodo è molto simile a quello che conosciamo tutti, in cui un manicotto viene avvolto intorno al braccio e viene gonfiato attraverso una pompetta.

Consideriamo la figura a lato: nella rappresentazione in alto a sinistra abbiamo uno schema del braccio e al suo interno dell'arteria brachiale. Avvolgendo il braccio col manicotto ed aumentandone la pressione centripeta, grazie all'azione della pompetta.

Questa pressione centripeta, via via, raggiungerà e supererà la pressione massima interna all'arteria (come mostrato all'inizio dello sfigmogramma), chiudendo il vaso. In questo istante, andando a verificare il polso, ci accorgeremo che quelli abitualmente rilevati non sono i battiti cardiaci ma un rumore dovuto alla turbolenza del flusso nel punto di applicazione delle dita: infatti, nonostante il cuore stia battendo, noi non rileveremo alcuna attività. Il fatto che il rumore e i battiti

cardiaci siano sincronizzati è dunque un caso.

A questo punto, tramite una valvola presente sulla pompetta, si fa defluire lentamente l'aria dal manicotto, sino al momento in cui la pressione del manicotto stesso diviene leggermente inferiore alla pressione massima arteriosa (come mostrato nella seconda sequenza dello sfigmogramma). Infatti, nell'intervallo di tempo in cui la pressione dello sfigmomanometro diventa inferiore a quella arteriosa, accade ciò che è mostrato nella rappresentazione in alto a destra in figura 117: il vaso inizia a riaprirsi, non di molto, ma abbastanza da poter ripristinare un flusso. Ricordando l'equazione di Reynolds ($V_c = R \cdot (\mu / \rho \cdot r)$), essa ci dice che la velocità critica di un fluido, ovvero quella per la quale si ha il cambiamento di regime da silenzioso a rumoroso, è inversamente proporzionale al raggio e alla densità, e direttamente proporzionale al numero di Reynolds e alla viscosità del fluido. Se il raggio si restringe dunque, ci si allontana dal raggiungimento del valore per cui si ha il cambiamento di regime: è evidente quindi che nella strettoia che si forma alla riapertura del vaso il regime non varia, ma si assiste ad un aumento della velocità del sangue.

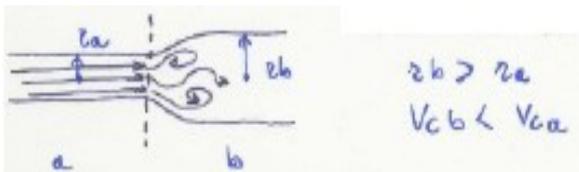


Immagine 118

Ora, durante la misurazione della pressione solitamente il medico sistema il fonendoscopio a valle del manicotto, per una semplice ragione: come possiamo osservare a lato, a valle della strettoia il raggio del vaso aumenta nuovamente. La velocità del sangue, che non può variare istantaneamente, sarà quindi la stessa rilevata nella strettoia, ma nel tratto b del vaso la velocità critica sarà più bassa (dato il raggio maggiore), e verrà quindi raggiunta, producendo il rumore che ci fa capire a che valore (più o meno) si ferma la pressione massima arteriosa. Questo rumore durerà esattamente l'istante di tempo in cui la curva della pressione arteriosa supera il valore imposto dal manicotto (che nello sfigmogramma in figura 117 è rappresentata in nero). Questo rumore sarà sincrono col rumore prodotto dall'apertura delle valvole cardiache, ma posticipato (per ovvi motivi). Man mano che si prosegue con la misurazione, la pressione del bracciale continua a scendere perchè dalla valvola continua a fuoriuscire aria: alla successiva rilevazione la pressione arteriosa supererà quella del manicotto ad un valore inferiore rispetto al precedente, e il raggio della strettoia sarà maggiore rispetto a prima. Quindi, durante tutta la rilevazione, il medico sentirà dei rumori sempre diversi: il primo sarà più secco e tenue, poiché di durata minore, mentre i successivi saranno via via più lunghi, continui e dal tono più cupo, per via della progressiva

riapertura del vaso. Quello che però interessa è il primo suono, che corrisponde ad un valore molto vicino alla pressione massima. Il grado di precisione di questa misura dipende quindi dalla bravura di chi la effettua, e pur essendo tecnicamente semplice, richiede una certa dose di esperienza.

La misura si conclude quando il vaso torna al suo raggio originario e, non essendoci più variazione di velocità, anche il rumore cesserà: a questo punto abbiamo trovato la pressione minima arteriosa.

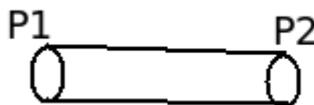
La funzione delle arterie

Le arterie, come tutti gli altri vasi, hanno il compito di condurre il flusso del sangue. Esse vengono classificate a seconda della diversa conformazione istologica della parete: è noto dall'anatomia che le componenti della parete dei vasi sono tre, una elastica, una connettivale, e una muscolare.

Se prevale la componente elastica, il vaso si comporterà come un corpo elastico, con deformazioni pressochè istantanee causate dall'applicazione di forze; quando invece la maggior componente è quella connettivale e fibrosa, che si può immaginare come una maglia metallica che avvolge un tubo di gomma, il comportamento del vaso è di scarso interesse; infine, quando a prevalere è la componente muscolare, il vaso può assumere due comportamenti diversi: se il muscolo è rilasciato esso si comporta come un elemento viscoso, per cui il trasferimento della forza trasversalmente alla parete viene ritardato, mentre se il muscolo è contratto il vaso subisce un aumento di rigidità.

Risulta che le grosse arterie (aorta, brachiale, femorale e così via) sono fondamentalmente costituite da componente elastica, e solo in minima parte da componente muscolare.

Allora ricordando che $\Delta P = F \times R$ (dove F è il flusso e R la resistenza), in un tratto di condotto con $P_1 > P_2$, il gradiente pressorio



sarà tanto minore quanto più la resistenza tenderà a zero. Se ΔP è

basso e tende a zero però, significa che stiamo trasportando nello

spazio la pressione applicata a monte: se questo si verifica, si sta preservando il valore di pressione prodotto dal cuore e lo si sta trasportando a distanza; strategicamente questo è molto importante, perchè è possibile arrivare con un valore di 100 mm Hg anche nei distretti più periferici (ad esempio i piedi). Questo meccanismo fa risparmiare molte energie al cuore: se infatti in periferia ci fosse una pressione insufficiente, il muscolo cardiaco sarebbe costretto a produrre una forza maggiore. Tutto questo avviene grazie al fatto che la resistenza è una funzione inversa di r^4 , per cui un piccolo aumento di raggio fa decadere enormemente la resistenza; poiché abbiamo a

che fare con strutture estremamente elastiche, e quindi caratterizzate dall'averne una compliance piuttosto alta, l'input di sangue dal cuore ai grossi vasi li fa dilatare enormemente, abbattendo la resistenza al flusso. Le arterie sono dette condotti efficienti perchè una delle loro funzioni è fare in modo che non ci siano perdite di pressione durante tutto il percorso. Purtroppo la distensibilità delle arterie può diminuire a causa di determinate patologie, o anche a causa dell'irrigidimento che si ha con l'avanzare degli anni, per cui una non ottimale conservazione della pressione prodotta dal cuore costringerà il muscolo cardiaco a lavorare maggiormente.

Un'altra funzione importante delle arterie riguarda invece quelle a maggior componente muscolare: come abbiamo detto prima, man mano che ci si allontana dal cuore, le arterie acquistano tessuto muscolare liscio e riducono la componente elastica, aumentando la loro resistenza: ricordiamo che uno dei controlli del volume di iniezione sistolico si basa sull'aumento delle resistenze vascolari periferiche. Quindi da un lato le arterie hanno il compito di trasferire in periferia la pressione generata dal cuore (e sono quindi detti condotti efficienti), dall'altro regolano e controllano la pressione media al loro interno, attraverso il controllo autonomo della muscolatura liscia dei vasi arteriosi che ne fa variare automaticamente il raggio, regolando di conseguenza la resistenza, il flusso e la pressione.

La funzione delle vene

Le vene hanno una morfologia simmetrica a quella delle arterie; tuttavia, tra questi due tipi di vasi esiste una differenza importante a livello di rigidità: le grosse vene infatti sono circa 16 volte più distensibili delle grosse arterie. Questo significa che una piccola variazione di pressione all'interno di questi vasi, fa aumentare moltissimo il diametro, e quindi anche la quantità di sangue contenuta all'interno del comparto venoso (la maggior parte del sangue, circa il 70%, è contenuto all'interno delle vene). Quindi se da un lato le arterie sono le responsabili del controllo della pressione sanguigna, le vene sono i controllori del volume ematico efficacemente circolante. Il fatto che però siano caratterizzate da questa bassa rigidità dà luogo a una serie di fenomeni che vediamo in breve.

La pressione che si trova all'interno del vaso agisce sia nella direzione del verso di propulsione, sia normalmente, andando quindi ad agire sulle dinamiche delle pareti dei vasi.

Sappiamo che la componente di dgh nel senso di propulsione tende ad annullarsi, come abbiamo spiegato a pagina 109; tuttavia sul sistema continua a permanere l'effetto della componente

trasversale della stessa energia potenziale, come mostrato in figura 120.

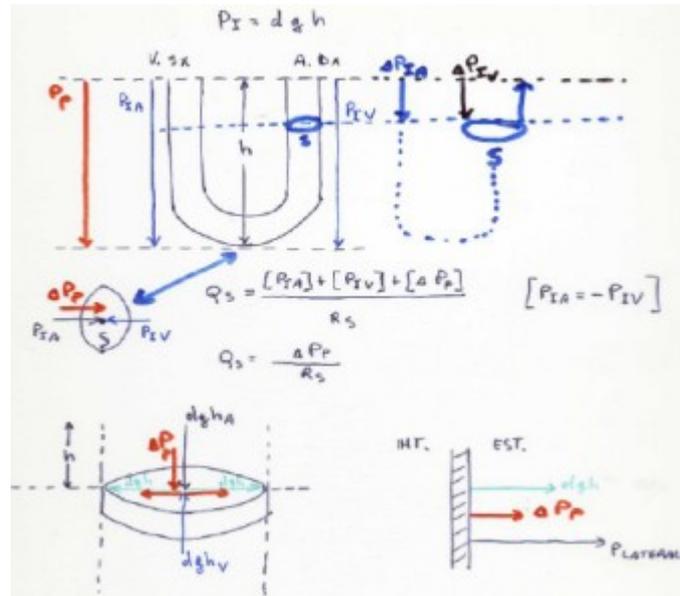


Immagine 120

Gli effetti di questa componente sono illustrati nell'esempio mostrato in figura 121.

Consideriamo un uomo alto 160 cm (l'altezza è stata scelta per convenienza), e abbiamo un piano orizzontale di riferimento in cui la pressione idrostatica è zero, passante per la valvola tricuspide. Per definizione, tutti i valori che stanno al di sopra di questo piano hanno valori negativi, e tutti quelli che stanno sotto valori positivi. Se quindi consideriamo la sezione di un vaso disposta sul capo, a 60 cm dal piano di riferimento, per quanto riguarda la componente dgh avremo una pressione di 46 mm Hg (dobbiamo immaginare quei 60 cm di acqua, per ogni centimetro di H_2O si ha una

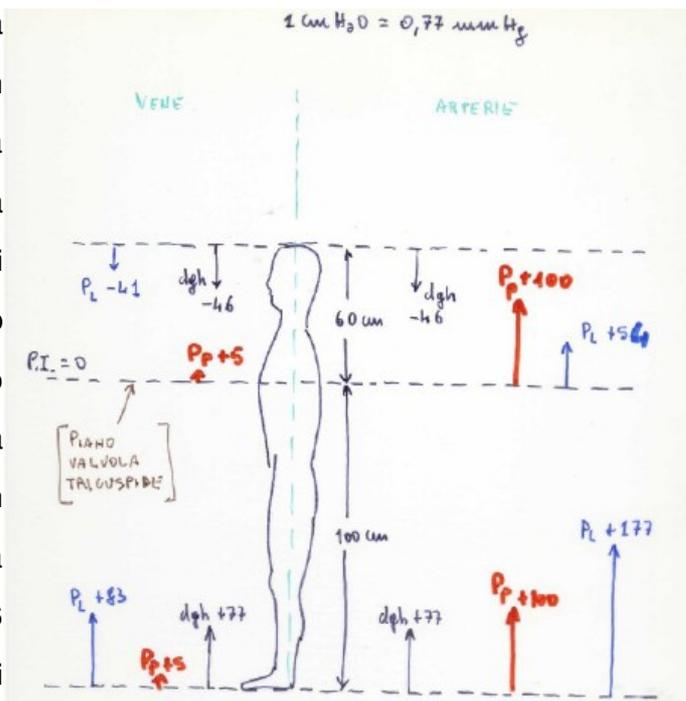


Immagine 121

pressione di 0,77 mm Hg), ma sarà una pressione negativa (cioè -46 mm Hg), perchè più bassa di quella rilevabile nel piano di riferimento. Abbiamo però una pressione che nasce dal cuore e spinge il sangue: essa è detta pressione di propulsione ed è una pressione media che nasce col valore di 100 mm Hg. Avremo quindi questa pressione che da un lato agirà in propulsione, dall'altro agirà lateralmente tenendo aperti i vasi. Queste due pressioni, -46 mm Hg e 100 mm Hg, andranno

a sommare le loro componenti: se da un lato la pressione negativa si oppone alla pressione propulsiva sviluppando una forza centripeta, che tenderebbe a chiudere il vaso, la pressione di propulsione prevale sulla dgh, per cui infine si avrà una risultante di +54 mm Hg. Spostando il discorso nel circuito venoso, la pressione residua nelle vene cave è di circa 5-10 mm Hg, ma il dgh è sempre -46 mm Hg, per cui ci ritroveremo con una pressione totale negativa di circa -41 mm Hg. Tale pressione dovrebbe far chiudere il vaso, ma ciò non avviene perchè le vene, solitamente, sono sostenute e tenute aperte da strutture rigide; tuttavia, esistono zone come il collo dove questa protezione non esiste, per cui ad esempio, un aumento dell'accelerazione g nella pressione idrostatica dgh (pensiamo ai piloti di aerei militari quando eseguono delle picchiate), può provocare la chiusura delle giugulari e delle carotidi, con conseguente ischemia cerebrale.

Quindi, riassumendo, i fattori che entrano in gioco nella gestione del diametro dei vasi sono: una certa rigidità di parete, e la risultante di tutte le pressioni che agiscono trasversalmente. C'è la pressione residua generata dal cuore, più alta a livello arterioso e più bassa a livello venoso, e c'è la componente idrostatica dgh che tende ad aprire i vasi se essi sono sotto il piano di riferimento passante per la valvola tricuspidale, e a chiuderli se essi sono sopra tale piano. Ci possono essere infine dei fattori esterni o che comunque variano di volta in volta, ad esempio una pressione esterna di un oggetto su un vaso, il fatto che il vaso sia sostenuto da una struttura rigida come un osso (come nel caso dei vasi cranici).

Il circolo capillare

I vasi capillari sono probabilmente la parte più importante dell'apparato circolatorio: infatti solo ed esclusivamente in questo ambito sono possibili scambi di materiali tra cellule e sangue.

Tutti gli altri vasi infatti sono completamente impermeabili.

Dal punto di vista anatomico lo schema classico è quello rappresentato a lato: abbiamo un'arteria che si dirama in un'arteriola, che a sua volta dà vita ad una meta-arteriola. La parte rappresentata in rosso è struttura muscolare. Ad un certo punto della struttura incontriamo il letto capillare: nel

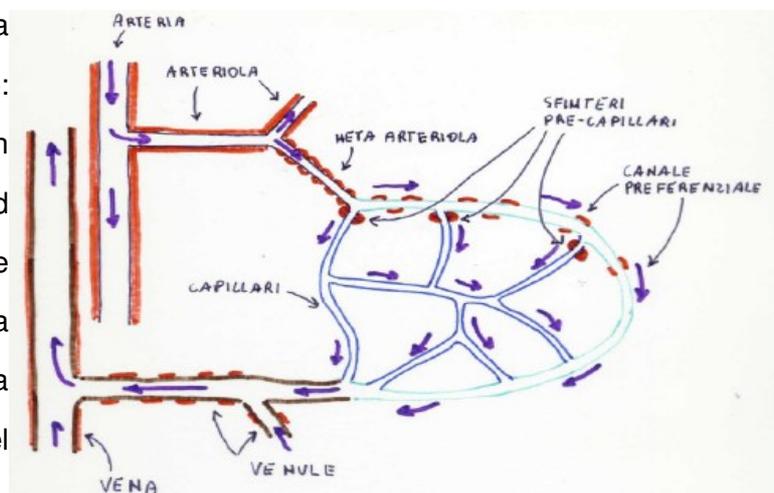


Immagine 122

letto capillare troviamo una rete fitta di vasi, di diametro variabile ma non distensibili. I capillari sono sprovvisti di muscolatura, e la loro apertura è regolata dagli sfinteri precapillari, come abbiamo detto a pagina 106: essi regolano la distribuzione in periferia del sangue che inizialmente scorre nel canale preferenziale (che è sia la via di ingresso che la via d'uscita del sangue dal circolo periferico).

L'apertura degli sfinteri precapillari è regolata da un sistema locale autonomo, che non segue le dinamiche sistemiche ma che è legato alla concentrazione di ossigeno nei tessuti e nei distretti circostanti al vaso in questione. Quando infatti la P_{O_2} è elevata accade ciò che è mostrato nell'immagine 123, ossia che gli sfinteri precapillari si chiudono, mentre quando la P_{O_2} è bassa si aprono (fig. 124). Si ha praticamente un controllo automatico per mantenere la P_{O_2} costante.

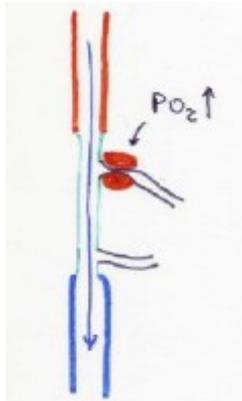


Immagine 123

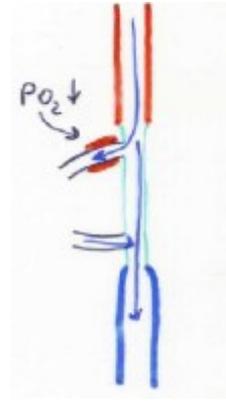


Immagine 124

I meccanismi che regolano gli scambi coi capillari sono la diffusione e la filtrazione. La diffusione riguarda i gas ed è un meccanismo che abbiamo già analizzato negli scambi tra alveolo e capillare, legato al gradiente pressorio, e dunque non ce ne occupiamo nuovamente.

È interessante invece mettere in evidenza il funzionamento del meccanismo della filtrazione, che consente la distribuzione di substrati nutritizi (glucosio, amminoacidi, piccoli lipidi), di ioni, di proteine plasmatiche, e di tutte quelle sostanze che il sangue si fa carico di trasportare, necessarie alla sopravvivenza delle cellule.

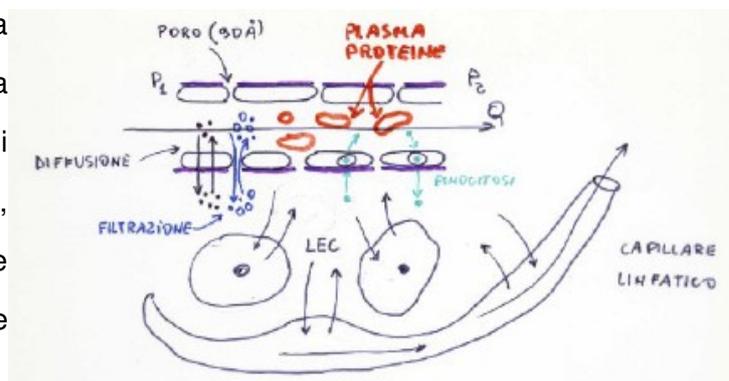


Immagine 125

Nei capillari esistono dei pori, che sono delle soluzioni di continuità che mettono in comunicazione

il sangue col liquido extravasale, il liquido extracellulare, permettendo questi scambi. La quantità di sostanze liberate dipende dalla pressione che agisce su di esse e dalla dimensione del poro; una volta che queste sostanze vengono liberate esse si muovono nel L.E.C. seguendo le logiche dei gradienti che già conosciamo. Evidentemente, se un certo tessuto ha utilizzato molto glucosio, il gradiente farà in modo di portare tale sostanza nella sede più appropriata, mentre se essa risulterà inutilizzata tornerà nel circolo capillare, sempre grazie ai pori. Abbiamo quindi capito che il movimento attraverso i pori avviene in modo bidirezionale: nel primo caso, quando le sostanze passano dal circolo sanguigno al liquido extracellulare, parliamo appunto di filtrazione, in caso contrario di riassorbimento. Vediamo ora nello specifico quali sono le pressioni in gioco.

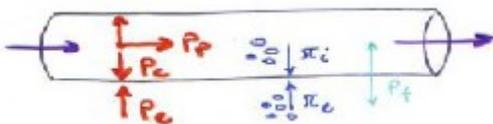


Immagine 126

All'imboccatura del capillare si ha un residuo di pressione derivante dalla propulsione del circolo, detta P_c , che da un lato spinge il sangue attraverso il capillare, dall'altro esercita una pressione trasversale sul sangue verso la

parete del vaso. Esternamente al vaso si ha un'altra pressione generata dal liquido extracellulare, chiamata P_e ; dobbiamo infine fare i conti con un altro tipo di pressione, di tipo osmotico (π_i, π_e), perchè come noto, quando si hanno due comparti separati da una membrana semipermeabile, dopo un certo periodo di tempo i gradienti delle sostanze disciolte nei due comparti tendono ad annullarsi: se in uno dei due comparti viene aumentato il soluto, ci sarà un passaggio di solvente da un comparto all'altro. È esattamente in questo modo che agiscono le pressioni colloidosmotiche interne ed esterne ai vasi.

In un soggetto sano e non iperteso, solitamente, la pressione P_c all'ingresso del capillare è di 30 mm Hg, e ha l'effetto di esercitare una spinta verso l'esterno; la pressione extracapillare P_e legata alla quantità di fluido risulta essere negativa rispetto alla pressione atmosferica, poiché esistono delle pompe che tendono a togliere fluido dai tessuti, in modo da tenerli il più vicino possibile ai vasi stessi. Questa pressione risulta essere mediamente di circa -2 mm Hg, ma naturalmente essa è molto sensibile a variazioni. La pressione colloidosmotica π_i dà luogo invece a ben 28 mm Hg: questa pressione è legata alla concentrazione delle proteine plasmatiche, che in un soggetto sano è pari a 7,3 g/100 ml di sangue, e alla concentrazione di elettroliti. Si ha che la pressione dovuta alla concentrazione di proteine è di 19 mm Hg, mentre quella legata alla concentrazione di elettroliti è di 9 mm Hg. La pressione colloidosmotica π_e dà invece luogo ad una pressione di 4,5 mm Hg che va ad opporsi alla precedente.

Andando a fare un bilancio complessivo di ciò che abbiamo appena detto, possiamo osservare il funzionamento del sistema: mettiamo in un grafico le pressioni, negative quelle che producono un flusso dall'esterno dei capillari verso l'interno, e positive quelle che producono un flusso in senso opposto.

Sull'asse delle ascisse, l'inizio rappresenta l'imboccatura arteriosa mentre la fine rappresenta l'uscita venosa. Inizialmente abbiamo il famoso residuo di 30 mm Hg (residuo del pompaggio), a cui si aggiungono i 4,5 mm Hg della pressione

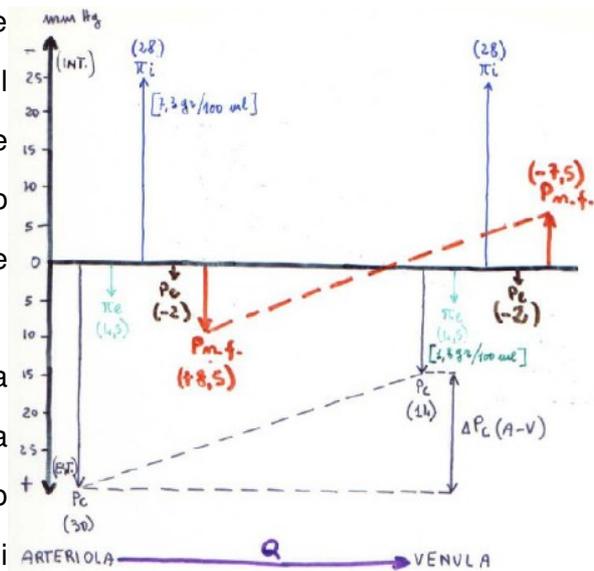


Immagine 127

colloidosmotica esterna e i 2 mm Hg di pressione idrostatica esterna. Facendo il conto si ha un totale di 36,5 mm Hg. Per quanto riguarda le pressioni negative, abbiamo i 28 mm Hg della colloidosmotica intracapillare, che non riescono a bilanciare totalmente il valore precedente: abbiamo una pressione di 8,5 mm Hg. Prevale dunque la filtrazione di acqua e soluzione acquosa verso i tessuti. Man mano che il sangue percorre il letto capillare, che è piuttosto esteso, si ha una progressiva caduta di pressione, causata proprio dalla lunghezza del vaso che ne fa aumentare la resistenza: dei 30 mm Hg che c'erano in ingresso, ne ritroviamo solo 14 all'uscita verso il circolo venoso. Da questa considerazione, facendo un rapido calcolo ci accorgiamo che il bilancio pressorio, alla fine del capillare, è di - 7,5 mm Hg: ad un certo punto del percorso del sangue, il flusso da interno ad esterno si inverte, e quindi si passa da filtrazione ad assorbimento. Ecco quindi che i capillari filtrano e forniscono i tessuti di sostanze, ma sono anche in grado di recuperare le sostanze inutilizzate dal metabolismo cellulare e anche i prodotti stessi del metabolismo cellulare, i cataboliti (sostanze di vario genere: acido lattico, urea...). È ora possibile comprendere come la composizione del sangue venoso sia differente da quella del sangue arterioso: avremo minor concentrazione di substrati nutritivi e maggior concentrazione di nuove sostanze, prodotte dal metabolismo cellulare. Queste sostanze, inutilizzabili, vengono poi eliminate grazie al filtro renale, che funziona con un meccanismo simile a quello appena descritto, tranne per un'assenza di riassorbimento: l'acqua verrà riassorbita in un altro modo.

Dal bilancio pressorio precedente abbiamo capito che la pressione netta in ingresso è di 8,5 mm

Hg, e quella in uscita di 7,5 mm Hg. Ci si chiede come sia utilizzato quel millimetro di mercurio che non risulta nel bilancio. Se questa pressione rimanesse in sede, accumulandosi darebbe luogo ad edema, che altro non è che un accumulo di liquidi extracellulari dovuti appunto a questa differenza di pressione tra ingresso e uscita dei capillari. Solitamente noi non notiamo questo edema ma vediamo i tessuti più asciutti perchè esiste un sistema ausiliario adibito al recupero di questo surplus che non rientra nei vasi: l'apparato linfatico. Esso è composto da piccoli condotti cilindrici disposti vicini ai capillari, su cui sono disposte delle valvole che si aprono e spostano via il liquido in eccesso. In questo modo è possibile mantenere costante il volume di liquido extracellulare. È interessante osservare cosa succede quando questo sistema di conduzione capillare non funziona correttamente.

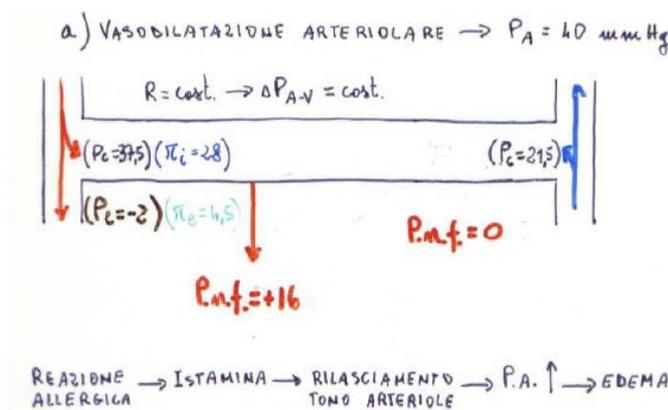


Immagine 128

Quando aumenta la pressione in ingresso, ad esempio a causa di ipertensione (per cui invece di esserci una pressione arteriosa media di 93 mm Hg si hanno valori più elevati), e quindi la pressione non è più di 30 mm Hg ma di 37,5 mm Hg, per cui dal capo venulare uscirà un flusso di pressione 21,5: non ci sono le condizioni per un riassorbimento dei liquidi in eccesso. Tutto questo porta ad un accumulo di liquidi nei tessuti.

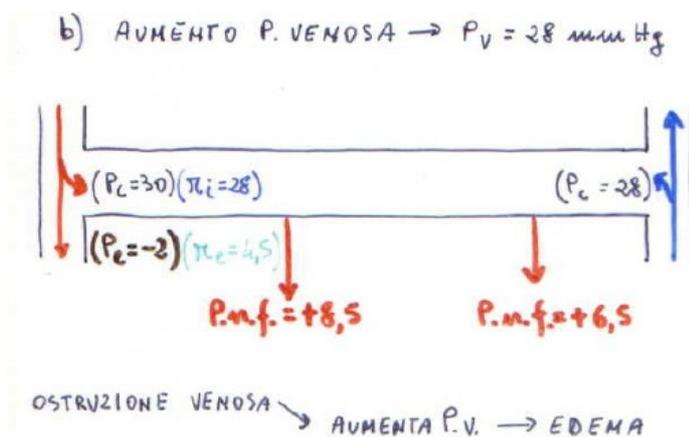


Immagine 129

Un altro caso può essere l'aumento della pressione venosa, e quindi di quella a valle del capillare, causata ad esempio da un'ostruzione o da una particolare posizione di un arto che comprime i vasi. A questo punto l'aumento della pressione venosa si riflette sul capo venulare del capillare e il riassorbimento sarà nuovamente impedito, portando, come nel caso precedente, ad edema. Può capitare che invece ci sia una riduzione della concentrazione delle proteine plasmatiche, tale da far calare la componente colloidosmotica intracapillare.

Il risultato di tutto questo è drammatico, poiché si ha una continua filtrazione (dato che la π_i è la componente che vi si opponeva); questo problema può avere diverse origini: ustioni, nefrosi (patologia del sistema renale che fa aumentare il diametro dei pori del sistema glomerulare, causando l'espulsione delle proteine plasmatiche come l'albumina), la cirrosi epatica (necrosi del tessuto epatico,

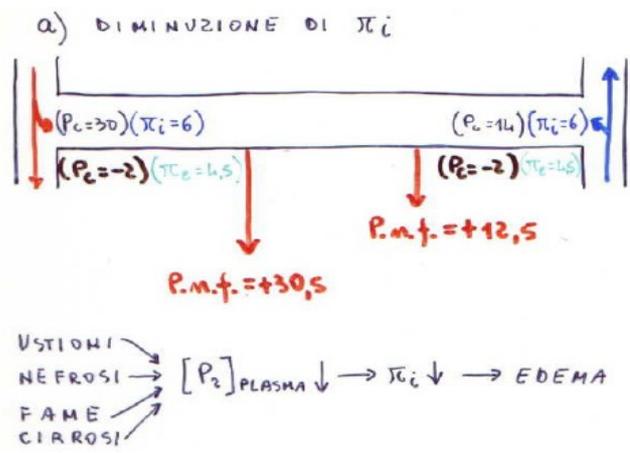


Immagine 130

responsabile della produzione dell'albumina), e infine la fame. In quest'ultimo caso è la carenza stessa di proteine nella dieta alimentare a causarne la bassa concentrazione a livello sanguigno. Non è raro vedere immagini di bambini denutriti caratterizzati dall'averne un addome piuttosto prominente: ovviamente ciò non è causato da una alimentazione eccessiva ma proprio da questo problema, che li fa andare incontro ad edema, con conseguenze identiche a quelle della cirrosi.

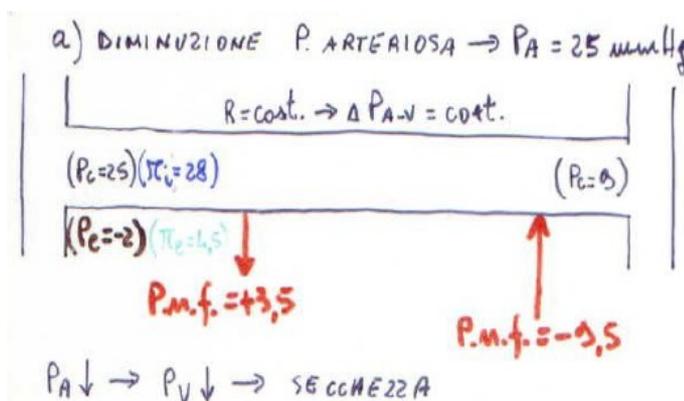


Immagine 131

perdita di liquidi dovuta all'emorragia.

Si può avere inoltre una diminuzione della pressione in ingresso, da 30 mm Hg a 25 mm Hg, dovuta ad ipotensione. Se l'ipotensione è di origine ignota può essere un campanello d'allarme di emorragie interne. La diminuzione di questa pressione porta ad un eccessivo riassorbimento, meccanismo di difesa con cui l'organismo tenta di arginare la

Lezione del 27/05/2009

Lo stato emodinamico

Dopo aver studiato il comportamento di singole componenti dell'apparato cardiovascolare, vediamo adesso di analizzare situazioni generali in cui ci si può trovare, unendo dunque tutte le conoscenze pregresse in un'osservazione globale.

Lo stato emodinamico è infatti l'insieme di fattori che concorrono ad assicurare sufficiente disponibilità di ossigeno nelle diverse condizioni fisiche in cui l'organismo può trovarsi.

La disponibilità di ossigeno è una variabile che può essere definita come il prodotto:

$$\text{Gettata cardiaca} \cdot \text{saturazione } O_2 \cdot 10 \text{ Hb} \cdot 1,34;$$

iniziamo dalla concentrazione di emoglobina nel sangue, che abbiamo detto essere di circa 10-15 g per 100 ml di sangue. È evidente che se varia tale concentrazione varierà anche la possibilità di contenere ossigeno da parte del sangue. Va considerata inoltre la saturazione in ossigeno della stessa emoglobina: ricordando la curva di saturazione dell'emoglobina (pagina 65), che è il grafico che mette in relazione la percentuale di emoglobina saturata in ossigeno e la pressione parziale di ossigeno nel sangue, a seconda del punto del grafico in cui ci si trova varia la disponibilità di ossigeno. Tuttavia, se il soggetto che esaminiamo si trova al livello del mare, sia la concentrazione di emoglobina che la saturazione in ossigeno da variabili divengono costanti, per cui l'unico fattore in grado di variare la disponibilità di ossigeno è la gettata cardiaca.

La gettata cardiaca, come abbiamo visto le lezioni scorse, è una variabile generata dal prodotto della gettata pulsatoria (ovvero la quantità di sangue che a ogni sistole viene trasferito dal ventricolo all'arteria a cui esso è connesso) e della frequenza cardiaca (ovvero il numero di cicli cardiaci in un minuto). Queste due variabili hanno a loro volta dei sistemi di controllo, data la loro diversa specificità di intervento; la gittata pulsatoria è chiamata anche stato emodinamico, mentre la frequenza cardiaca è detta modulatore cronotropo.

Modulatore cronotropo significa che intervenendo su tale parametro, è possibile variare la gittata cardiaca senza alterare altri valori (come ad esempio la volemia) che non siano definiti nel dominio del tempo. La modulazione cronotropa avviene tramite l'innervazione autonoma del cuore (ortosimpatica o noradrenalinica, la cui attivazione implica effetto cronotropo positivo o tachicardia, e parasimpatica-vagale, la cui attivazione produce un effetto cronotropo negativo o bradicardizzante). L'intervento sulla modulazione della frequenza cardiaca è il più rapido, per cui se ci sono delle correzioni da apportare alla quantità di ossigeno nel sangue, tale variabile è la prima a venire modificata.

La gettata pulsatoria è invece condizionata dai modulatori emodinamici, che non agiscono nel dominio del tempo ma sono semplicemente delle variabili di tipo meccanico, e in quanto tali bisogna mettere in conto un certo delay per la loro modifica: è infatti difficile pensare di poter

modificare istantaneamente un volume da 50 ml a 100 ml (cifre puramente esemplificative), mentre è più facile variare istantaneamente una frequenza (come nel caso della modulazione cronotropa). I modulatori emodinamici sono dunque i più lenti ad intervenire, ma di fatto sono quelli che variano le quantità trasportate dal sangue: il primo modulatore emodinamico è il precarico ventricolare, o volume di fine diastole, che come abbiamo già visto può essere controllato tramite un meccanismo eterometrico basato sulla lunghezza finale in diastole delle fibre miocardiche, che a sua volta dipende dalla quantità di sangue immessa. Maggiore è il precarico ventricolare maggiore sarà la gettata pulsatoria; ecco che quindi la volemia è una variabile meccanica fondamentale nella disponibilità di ossigeno. Il secondo modulatore emodinamico è la vasoattività, o postcarico ventricolare, che è la resistenza a valle che il sangue incontra dopo che esce dal ventricolo e si immette nel circolo. Aumentare il postcarico significa quindi diminuire la gettata pulsatoria; per poter interferire sul postcarico abbiamo visto come sia sufficiente agire sul tono della muscolatura liscia dei vasi (soprattutto di quelli di calibro minore, come le arteriole), innervata dal sistema ortosimpatico che attivato ha su di essa un effetto vasocostrittore. Il terzo e ultimo modulatore emodinamico è la contrattilità miocardica, meccanismo di controllo del volume di iniezione sistolica di tipo omeometrico grazie al quale è possibile aumentare il volume di iniezione sistolica prescindere dalla lunghezza di riposo delle fibre. Si basa sull'attivazione ortosimpatica delle fibre stesse che va ad aumentare la quantità di calcio che va a finire nei sarcomeri, per cui aumenterà anche la velocità di formazione dei ponti actino-miosinici (e di conseguenza forza e pressione generati dal cuore). Abbiamo quindi due modulatori che agevolano la gettata pulsatoria, il precarico ventricolare e la contrattilità miocardica, e uno che la ostacola (naturalmente non in senso negativo), cioè la vasoattività. Questo è il quadro generale in cui ci muoveremo nella nostra analisi.

Il controllo nervoso del sistema circolatorio

Vediamo ora come è costituito anatomicamente e funzionalmente il controllo del sistema cardiovascolare. Infatti, come per tutti gli apparati del nostro organismo, anche in questo caso il sistema nervoso è deputato al controllo di tutte le strutture in gioco.

Parlando genericamente possiamo individuare due tipi di meccanismo di controllo della circolazione: i meccanismi intrinseci, che sono sempre attivi, gestiscono l'autoregolazione vasale del flusso ematico, l'autoregolazione eterometrica dell'eiezione cardiaca e l'autoregolazione della

volemia.

Quando abbiamo parlato del sistema di conduzione capillare abbiamo spiegato il meccanismo di funzionamento degli sfinteri precapillari, i quali controllano la pervietà dell'input verso il letto capillare attraverso il tono della muscolatura liscia: quando essa si contrae, gli sfinteri si chiudono e con essi il circuito. Il tono degli sfinteri dipende dalla quantità di ATP che essi possono produrre, in quanto maggiore sarà l'ATP tanta più forza sarà possibile produrre; bisogna tuttavia sottolineare che la produzione di ATP, nella muscolatura liscia è una funzione ossidativa, dipende cioè dalla P_{O_2} ambientale. Se il tessuto in cui è inserito il letto capillare in esame aumenta la sua attività, aumenta anche il suo bisogno di ossigeno, che viene sottratto al sangue. In generale la P_{O_2} dei liquidi si abbassa, provocando il rilasciamento della muscolatura a causa della minor quantità di ATP, e dunque l'apertura dello sfintere. Al contrario, se l'attività tissutale si riduce, e quindi anche il bisogno di ossigeno cala, esso torna verso il sangue: la maggior P_{O_2} dei liquidi porta dunque gli sfinteri a chiudersi per la maggior quantità di ATP. Questo controllo è del tutto autonomo, a meno che non intervenga un comando esterno ad agire sulla muscolatura; questo comando sarà quindi fasico e farà parte di una strategia di sistema.

Oltre ai meccanismi intrinseci abbiamo quelli estrinseci, che contrariamente ai primi si attivano solo in caso di necessità: abbiamo un meccanismo di controllo nervoso centrale e periferico (parliamo sempre di ortosimpatico e parasimpatico) e un meccanismo di controllo di tipo ormonale (o umorale). Analizziamo la logica funzionale di questi meccanismi: il nostro organismo ha una sua attività basale (quando ad esempio si sta fermi, si dorme o comunque si è a riposo), e per gestirla è sufficiente il gruppo di meccanismi intrinseci descritti in precedenza. Se ad un certo punto l'attività basale cessa, ad esempio perchè abbiamo la necessità di alzarci o di compiere un movimento, si attivano immediatamente i meccanismi di controllo estrinseco ed intervengono sul sistema capillare, per esempio dilatando uno sfintere che in precedenza era chiuso, o in ogni caso interferendo sui sistemi di controllo automatico. Questi meccanismi fanno quindi in modo di perseguire un adattamento dell'organismo alle condizioni di necessità, e come abbiamo detto si attivano periodicamente, contrariamente ai meccanismi intrinseci che sono sempre attivi.

Le strutture di controllo nervoso dell'apparato cardiovascolare

Vediamo ora quali sono le strutture adibite al controllo del sistema cardiovascolare.

A lato è mostrata una schematizzazione dove possiamo osservare la corteccia cerebrale, ipotalamo e tronco encefalico. È molto importante considerare la zona del bulbo: infatti in questa sede esistono dei gruppi di neuroni che quando vengono eccitati producono l'eccitazione generale del sistema

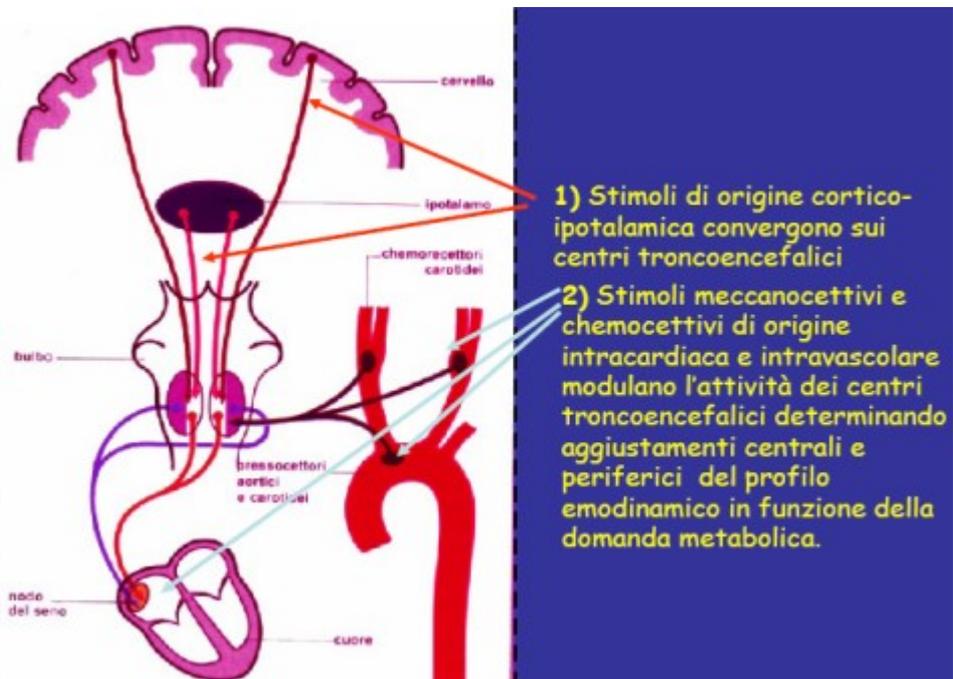
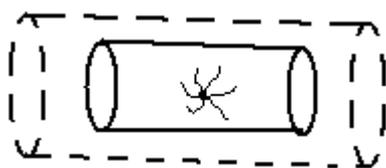


Immagine 132

cardiovascolare attraverso output dal centro verso la periferia connessi al sistema nervoso autonomo ortosimpatico (e quindi noradrenalinico). Questa innervazione è quella che afferisce al cuore e anche alla muscolatura liscia dei vasi. L'attivazione di questi centri troncoencefalici produce dunque effetto cronotropo ed inotropo positivi e vasocostrizione; in termini emodinamici, tutto questo ha l'effetto di aumentare la portata cardiaca e quindi la pressione arteriosa massima; la vasocostrizione tuttavia fa aumentare la pressione arteriosa minima, per cui il risultato totale è un aumento della pressione arteriosa media: siamo di fronte ad un meccanismo ipertensivo. In una zona adiacente a questi neuroni esistono degli altri centri che se eccitati, producono inibizione dei neuroni eccitatori appena visti, e contemporaneamente aumentano il feedback di tipo parasimpatico sul cuore. L'eccitazione di questo centro inibitore produce dunque per un verso inibizione dell'eccitazione, e per altro verso produce un effetto cronotropo negativo (bradicardia) sul cuore. Non ha effetti sulla muscolatura liscia dei vasi, poiché anatomicamente non esiste connessione. Senza questi due centri troncoencefalici il cuore potrebbe funzionare tranquillamente, ma non potrebbe regolare la portata cardiaca e i modulatori emodinamici in funzione della richiesta periferica di ossigeno. Queste strutture ricevono quindi degli input dalla

periferia, ad esempio dall'arco aortico e dalla biforcazione delle carotidi, dove sono situati dei recettori, detti barocettori aortici e carotidei. Tali recettori rispondono alle variazioni di pressione all'interno di questi vasi; in realtà dal punto di vista fisiologico e funzionale non sono dei veri e propri recettori di pressione: lo stimolo efficace che li attiva non è la pressione (F·S), ma è la distensione del vaso.



Se infatti consideriamo un vaso nel suo diametro iniziale, col suo recettore, l'aumento del diametro stesso del vaso (figura tratteggiata) va a distendere il recettore, che manderà un segnale attraverso una fibra di tipo vagale verso i centri troncoencefalici.

Immagine 133

L'eccitazione di questi recettori è quindi una variabile derivata dalla pressione, tramite la distensione del vaso, che certamente è proporzionale alla pressione applicata, ma sulla quale influisce anche la distensibilità del vaso. A parità di pressione, a seconda della rigidità del vaso il recettore avrà un comportamento di volta in volta differente: ecco spiegato perchè non sono dei veri e propri recettori di pressione, e questo può costituire un limite in soggetti affetti da arteriosclerosi, perchè, come vedremo tra un attimo, va a rendere meno efficiente uno dei meccanismi di controllo più efficienti della pressione arteriosa. Spesso infatti le persone affette da tale patologia soffrono di ipertensione derivante da un controllo che viene di fatto falsato da parte di questi recettori. Continuando ad analizzare lo schema nell'immagine 132, esistono altri meccanismi extravasali ed extracardiaci che possono intervenire nel controllo del sistema circolatorio: essi si attivano grazie ad informazioni di carattere metabolico che nascono all'interno del muscolo; queste informazioni sono molto precise e comunicano al sistema di controllo centrale quale sia il reale stato di bisogno di ossigeno e quindi di flusso ematico dei distretti muscolari. Queste informazioni vengono generate da terminazioni nervose sensibili alle reazioni biochimiche che avvengono nei muscoli, e così istante per istante aggiornano il sistema di controllo centrale sulla situazione.

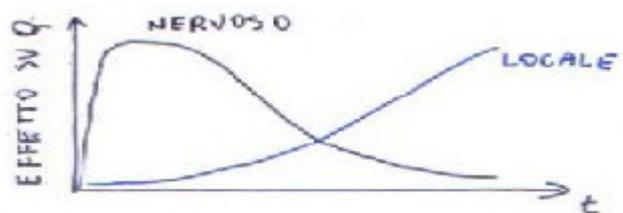
Osservando ulteriormente ci si accorge che esiste anche un controllo corticale: questo non ci deve stupire, perchè diversamente non riusciremmo a spiegare la manifestazione di cambiamenti palpabili (detti appunto palpitazioni) del battito cardiaco, dovuti ad alterazioni dello stato emotivo personale. La generazione delle emozioni avviene infatti a livello corticale, e pare sia direttamente connessa all'area 4 della corteccia motoria, che una volta attivata trasmette informazioni alle aree adiacenti e va ad innescare un effetto cronotropo ed inotropo positivo sul cuore, preparandolo

all'attività per la quale l'area è stata attivata. In effetti questo ha un senso se si pensa ad una situazione di pericolo, in cui l'immediata attivazione del sistema cardiovascolare aumenta le possibilità di successo (fuga, attacco e così via).

Vediamo ancora alcuni dati generali sulle caratteristiche del controllo nervoso della circolazione: la sua attivazione è molto rapida ed avviene entro 30 secondi dallo stimolo iniziale, ed è in grado di convogliare il flusso totale in una certa direzione (i nostri 5 litri di sangue sono distribuiti uniformemente, ma in condizioni di necessità come la corsa è necessario spostare massa ematica verso i distretti muscolari).

Tuttavia, dopo aver detto che il controllo nervoso ha una notevole velocità di intervento, bisogna evidenziare il suo limite maggiore, ossia l'adattamento.

Infatti, dopo un certo periodo di tempo, subentra la fatica sinaptica, dovuto ad un consumo del mediatore chimico, per cui l'effetto di trasmissione dell'informazione si riduce. Se non



esistesse nessun altro sistema, questo sarebbe *Immagine 134*

insufficiente, perchè come possiamo notare dal grafico a lato, raggiunge immediatamente il suo massimo operativo ma si esaurisce dopo un breve lasso di tempo; per sopperire a ciò esistono dei controlli locali di tipo ormonale, che hanno un tempo di reazione più lento ma che sono complementari al sistema nervoso e riescono a monitorare i valori principali del sistema circolatorio.

Tornando alle caratteristiche generali del sistema di controllo nervoso, abbiamo già detto che la parte ortosimpatica ha effetti cronotropo ed inotropo positivi sul cuore, e produce vasodilatazione dei vasi muscolari e vasocostrizione tonica di tutti gli altri vasi, mentre la parte parasimpatica ha solo effetto cronotropo negativo.

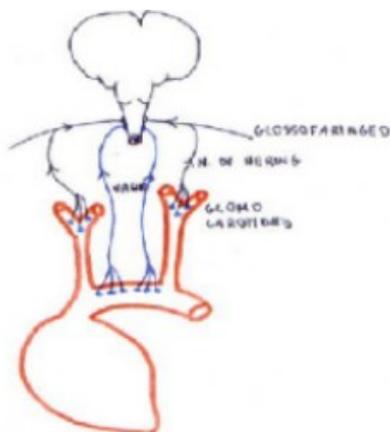
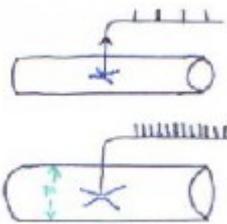


Immagine 135

È interessante parlare del sistema di controllo dei barocettori, che si basa su dei sensori di lunghezza. A lato è possibile osservare uno schema, col posizionamento dei recettori nell'arco aortico e nella biforcazione delle carotidi, da cui partono delle fibre afferenti al sistema nervoso centrale tramite il nervo vago e il glossofaringeo (entrambi nervi cranici).



Come detto in precedenza, l'aumento di pressione provoca stiramento, e lo stiramento fa aumentare la frequenza dei potenziali d'azione nei nervi connessi ai recettori. Questo sistema quindi funziona effettivamente come un riflesso, poiché abbiamo dei recettori che portano informazioni al centro riflesso, e tali informazioni vanno a ripercuotersi sulle regolazioni del

Immagine 136

comportamento del cuore. Questo riflesso viene chiamato anche sistema tampone della pressione arteriosa, perché segue la logica dei sistemi tampone dei pH, che tendono a tenerlo equilibrato nonostante le oscillazioni ioniche varino.

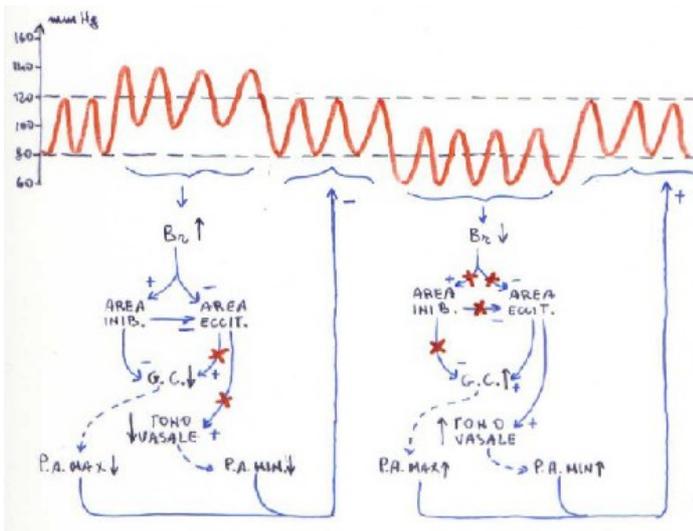


Immagine 137

Oscillazioni di pressione dovute alle insufficienze emodinamiche di cui abbiamo parlato, o anche al cambiamento di posizione del corpo, cambierebbero l'emodinamica, mentre questo sistema deve mantenere le sue caratteristiche in modo del tutto automatico, senza che ce ne accorgiamo. Ce ne possiamo accorgere quando il sistema non funziona tanto bene, ad esempio dopo che siamo stati a letto un

paio di giorni a causa dell'influenza. Quando ci rimettiamo in piedi, infatti, notiamo un giramento di testa, dovuto proprio alla perdita di efficienza dei barocettori: questo è causato dal fatto che in posizione eretta il sangue è maggiormente soggetto alla forza gravitazionale, e quindi si ha minor riempimento delle camere cardiache e minor gettata pulsatoria. Andiamo ad osservare il grafico in figura 137: consideriamo un soggetto giovane e sano, e vediamo che le condizioni di partenza sono normali, con la pressione minima arteriosa di 80 e la massima di 120. Successivamente qualcosa fa shiftare questi valori verso livelli più elevati: la differenziale non è cambiata ma sono aumentati valori minimi e massimi, e questo non va bene. Essendo i barocettori aortici e carotidei tarati per i valori standard, rilevano questo aumento di pressione grazie alla distensione dei loro vasi, e in questo modo aumenta l'informazione che da essi va verso i centri bulbari. Più precisamente quest'informazione va ad eccitare l'area inibitoria del tronco encefalico e inibisce l'area eccitatoria. L'inibizione relativa dell'area eccitatoria produrrà una riduzione dell'effetto

cronotropo ed inotropo positivo, riducendo la gettata cardiaca e quindi abbassando la pressione arteriosa massima. Viene ridotto inoltre l'output dell'area eccitatoria verso la muscolatura liscia dei vasi, impedendone la vasocostrizione e andando ad abbassare quindi la pressione arteriosa minima. Il sistema funziona in questo modo perchè l'area eccitatoria è costantemente attiva, mentre quella inibitoria si contraddistingue per interventi fasici stimolati da aumenti pressori medi come quello appena descritto. La stessa area inibitoria, per via delle fibre vagali direttamente connesse col muscolo cardiaco, produce ulteriore bradicardia. Il risultato finale è il ripristino dei valori pressori standard dopo pochi istanti, sino alla cessazione dell'attività recettoriale che interrompe questa risposta.

Quando si ha una situazione opposta, ossia un abbassamento della massima e della minima arteriose, i barorecettori sono meno stressati rispetto alla condizione normale, e si riduce il loro effetto inibitorio sull'area eccitatoria ma anche l'effetto di eccitazione sulla struttura inibitoria. Il risultato sarà un aumento della gettata cardiaca dovuta ad effetto cronotropo ed inotropo positivo del sistema nervoso sul cuore, e i valori della pressione torneranno normali. Quello appena descritto è il sistema più efficace per il controllo della pressione arteriosa presente nell'organismo umano.

Andiamo adesso ad analizzare un esempio in cui osserveremo gli aggiustamenti cardiodinamici in un soggetto allenato che corre su un tapis roulant.

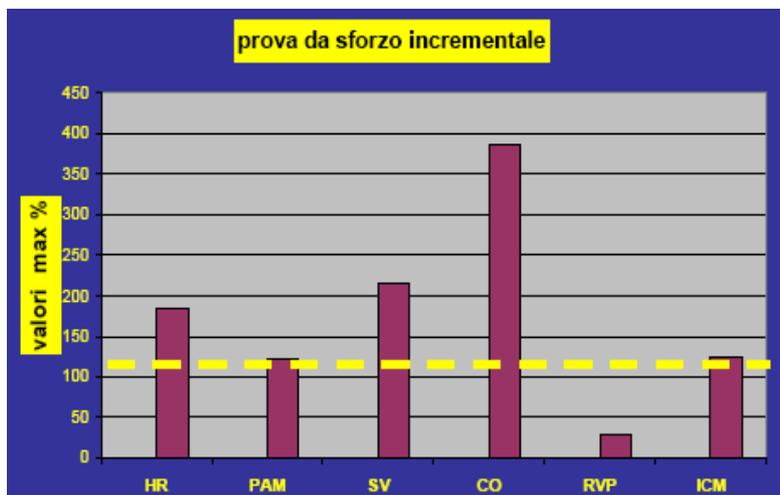
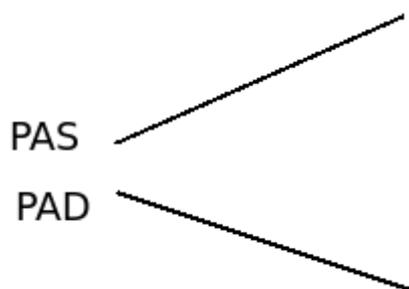


Immagine 138

Il soggetto in questione, durante il test sotto sforzo, viene collegato ad un misuratore della portata cardiaca, che sfrutta le variazioni di impedenza del torace (che varia in funzione della gettata pulsatoria). Nel grafico a lato abbiamo messo delle variabili che sono rappresentative del profilo emodinamico e cardiodinamico di ognuno di noi: frequenza cardiaca

(HR), che è il modulatore cronotropo, pressione arteriosa media (PAM), il volume sistolico (SV), la portata cardiaca (CO), la resistenza vascolare periferica (RVP o postcarico) e la contrattilità miocardica (ICM). Il soggetto in esame inizia a muoversi sviluppando una velocità uguale e

contraria a quella di scorrimento del nastro, che viene incrementata secondo un protocollo predefinito e in tempi discreti; di conseguenza dovrà aggiustare continuamente la sua velocità per stare dietro al tapis roulant e reggerne il ritmo. Questo test è detto infatti di sforzo incrementale ad esaurimento (o test triangolare), poiché si fa correre il soggetto in esame sino allo sfinimento; in questo modo è possibile sapere quale sia il carico massimo che può sopportare in progressione. Non tutti rispondono allo stesso modo a questo test, o per problemi a livello patologico, o perchè adattati ed allenati a livello differente (ad esempio gli aerobici sono quelli che riescono a durare per un tempo maggiore, come i fondisti, gli anaerobici possono ottenere potenze molto elevate per un breve periodo di tempo, come i velocisti). Il grafico fa riferimento alle prestazioni di un aerobico, e i valori standard prima del test sono tutti assestati a 100: assistiamo ad un aumento della frequenza cardiaca, che non è raddoppiata ma è di circa 180 battiti al minuto (empiricamente i battiti massimi di un individuo si possono ottenere sottraendo a 220 l'età), risultato di un effetto cronotropo di proporzioni consistenti. La pressione arteriosa media invece non è cambiata: questo



è dovuto ad un fenomeno che si riscontra in tutte le persone, ma su queste è più evidente. Non appena l'attività fisica aumenta la pressione arteriosa sistolica (PAS) aumenta, mentre la diastolica (PAD) diminuisce di pari passo, lasciando la pressione arteriosa media inalterata, ed è la risposta più adatta a mantenere a lungo in vita un soggetto.

Immagine 139

Tornando al grafico, notiamo un bell'aumento del volume di iniezione sistolica (SV), che è più che raddoppiato: nonostante il cuore non ami essere eccessivamente stressato, lavorare in termini di volume implica generalmente un risparmio complessivo di ossigeno. Normalmente chi non è allenato risponde più in frequenza che in volume. Abbiamo visto che la pressione è rimasta pressochè invariata, ma la portata cardiaca è praticamente quadruplicata, il che sembrerebbe un assurdo; in realtà la portata è il rapporto tra pressione e resistenza, e infatti se si va a guardare il postcarico (RVP), è crollato. La caduta delle resistenze vascolari periferiche è senz'altro dovuta ad attività ortosimpatica, che normalmente produce vasocostrizione ma che nei vasi muscolari produce vasodilatazione, per poter trasportare molto ossigeno in periferia. Infine la contrattilità risulta lievemente aumentata. Quella che abbiamo appena analizzato è la risposta ottimale dei modulatori emodinamici di un atleta.

Consideriamo adesso uno sforzo di tipo isometrico; i grafici mostrati a lato sono tratti direttamente da osservazioni sul campo effettuate da un team di ricerca agli scorsi mondiali di calcio studenteschi, tenutisi a Cagliari nel 1999. Questa occasione era ideale per effettuare dei test, poiché erano presenti migliaia di ragazzi di ogni etnia e di entrambi i sessi. Il test consisteva nel far distendere i ragazzi su una panca e, facendo distendere l'articolazione del ginocchio, nel far sollevare un peso pari a circa il 20% del peso corporeo per un minuto. Venivano insomma sottoposti ad uno sforzo intenso e costante, senza consentire ai muscoli di rilassarsi. La contrazione prolungata dei quadricipiti femorali ne fa aumentare la massa, con conseguente compressione di tutto ciò che vi è all'interno, compresi i vasi. A prescindere dalle varie innervazioni, questo è

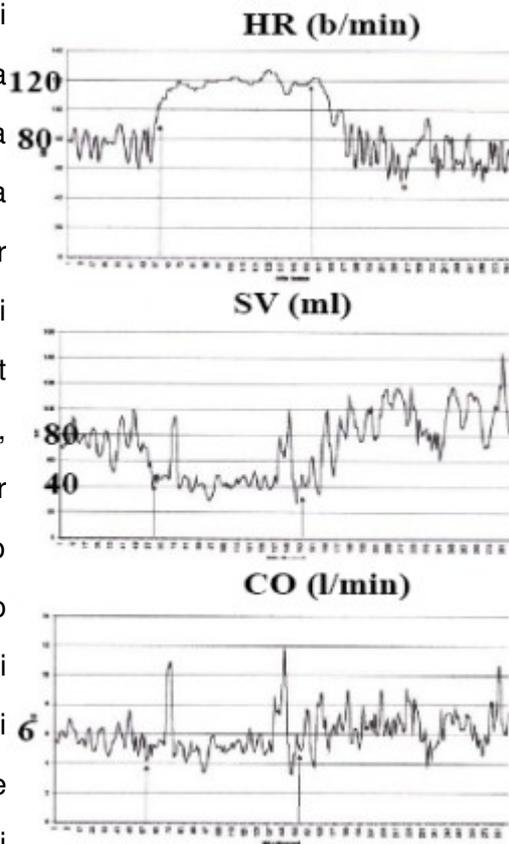
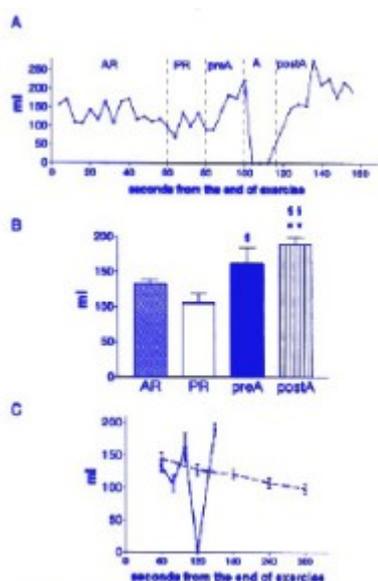


Immagine 140

quindi un modo di aumentare il postcarico, e ciò comporta, oltre al banale decremento del flusso sanguigno in ingresso, anche un rallentamento del ritorno venoso. Si osserva una caduta del volume di iniezione sistolica da 80 ml a battito a circa la metà, mentre la portata cardiaca si mantiene più o meno sugli stessi livelli: per mantenere i 5-6 litri di sangue al minuto possiamo osservare come nel primo grafico ci sia un incremento notevole della frequenza cardiaca, da 80 a 120 battiti al minuto.



Un ultimo caso interessante riguarda un'osservazione effettuata per puro caso durante il test per l'idoneità sportiva di un atleta sano ed allenato. Mentre l'atleta pedalava il carico veniva aumentato e avveniva il monitoraggio completo emodinamico (non invasivo); il protocollo di osservazione prevede che quando non si raggiungono più le 60 pedalate al minuto venga raggiunto il carico massimo sopportabile. A quel punto si procede a scaricare il carico totale, ma l'atleta non deve smettere di pedalare, perchè a seguito di uno

sforzo prolungato vengono prodotti i cosiddetti cataboliti vasodilatatori, soprattutto negli arti che si stanno utilizzando maggiormente. Sono sostanze come adenosina, acido lattico, lo stesso potassio intracellulare che fuoriesce, e che vanno ad agire su recettori catecolaminergici inibendo l'attività vasocostrittrice dei vasi intramuscolari (dunque facendoli rilasciare) da parte dell'ortosimpatico. Questa vasodilatazione è vantaggiosa ai fini dell'ossigenazione dei tessuti, ma implica un aumento del volume a valle che rende difficoltoso il rientro venoso di sangue al cuore, dando luogo ad un vero e proprio sequestro ematico. Allora se il sangue non viene aiutato a risalire, continuando a pedalare più lentamente o camminando ad esempio, si rischia di avere un riempimento ventricolare insufficiente. Il soggetto in esame, dopo lo sforzo, si è fermato, e il risultato è stato che il volume di iniezione sistolica è andato a zero: siamo in una condizione di asistolia e di elettrocardiogramma piatto, che non è niente di allarmante, ma il risultato di una sincope vasovagale. La grande vasodilatazione prodotta dall'esercizio fisico, in mancanza di pompa muscolare, causa dunque il sequestro di sangue negli arti inferiori e riduce drammaticamente il ritorno venoso al cuore e quindi la pressione ventricolare ed arteriosa. Il riflesso barocettivo, così evocato, tramite la mediazione del bulbo encefalico induce tachicardia e aumento di contrattilità miocardica. La sovracompensazione cronotropa ed inotropica svuota ulteriormente i ventricoli deformandoli durante la sistole, col rischio di lesioni. I meccanorecettori ventricolari, tramite il nervo vago, inducono asistolia con perdita di coscienza, da cui la posizione clinostatica (distesa) che favorisce il ritorno venoso. Per cui gli atleti che alla fine di una gara continuano a camminare o si distendono tengono il comportamento più corretto.

Controllo ormonale della circolazione

Esistono degli ormoni, come l'adrenalina e la noradrenalina, che agiscono sul sistema cardiovascolare mimando sia l'azione del sistema ortosimpatico che quella del parasimpatico. Nel cuore esistono dei recettori di tipo catecolaminergico cosiddetti β che, in presenza di innervazione ortosimpatica o di adrenalina tendono ad aumentare il cronotropismo e l'inotropismo cardiaco, facendo aumentare la pressione. Negli ipertesi infatti, una delle strategie per abbassare la pressione è proprio quella di contrastare i recettori β_1 tramite i farmaci betabloccanti, che in qualche modo riducono l'attività del cuore e quindi abbassano la pressione. Un'altra terapia si basa sull'interferenza su un altro meccanismo: quando cala la pressione, a livello renale (esattamente nell'arteria renale) esiste un gruppo di cellule chiamato giustaglomerulare che produce un ormone

chiamato renina, e lo immette in circolo. La renina agisce su una proteina plasmatica, l'angiotensinogeno, e forma un polipeptide di 10 amminoacidi detto angiotensina I. Essa in circolo arriva sino ai polmoni e qui incontra un enzima detto convertente, che ne riduce gli amminoacidi a 8 e lo trasforma in angiotensina II, che è un fortissimo vasocostrittore. È evidente che se un normoteso ha dei problemi a questo sistema ormonale va incontro ad ipertensione. Tuttavia da 10-15 anni esistono dei farmaci inibitori dell'enzima convertente polmonare, che possono servire ad abbassare la pressione in taluni pazienti ipertesi. Un altro modo di intervenire sugli ipertesi è quello di interferire sulla muscolatura liscia dei vasi: sapendo che per far aumentare la forza prodotta dalla muscolatura è necessario il calcio, che favorisce il legame dei ponti actino-miosinici, si può impedire al calcio di raggiungere i sarcomeri e ridurre così la vasotensione. Tutto questo si può ottenere coi farmaci calcio-antagonisti. La quarta e ultima terapia anti ipertensiva è la somministrazione di diuretici, che si basa sulla riduzione della volemia causata dall'aumento della diuresi (riducendo il riassorbimento di acqua nei tubuli renali; questa è anche la prima terapia che in genere tentano gli specialisti, soprattutto negli ipertesi borderline (ossia quelli di I° grado).

Indice analitico

Lezione del 06/03/2009.....	2
Introduzione.....	2
Il modello meccanico del muscolo.....	2
Il tendine come attenuatore della struttura muscolare.....	4
Il tendine come amplificatore di forza muscolare.....	4
Sistema meccanico in parallelo.....	5
Deformazione in funzione del tempo di un corpo elastico.....	5
Deformazione in funzione del tempo di un corpo viscoso.....	6
Comportamento meccanico del sistema viscoso-elastico in parallelo.....	7
Il sistema viscoso-elastico come filtro passa-basso meccanico.....	8
Il tendine come trasduttore da modulazione di frequenza a modulazione di ampiezza.....	8
Curve caratteristiche tensione-lunghezza del muscolo.....	12
Lezione del 13/03/2009.....	19
Fisiologia dell'apparato respiratorio.....	19
Introduzione.....	19
Logica di funzionamento dell'apparato respiratorio.....	19
Muscoli respiratori.....	27
La respirazione tranquilla.....	29
La ventilazione polmonare.....	32
Lezione del 20/03/2009.....	33
Le resistenze respiratorie.....	33
Resistenze statiche.....	34
Resistenze dinamiche.....	40
Lezione del 27/03/2009.....	43
Riepilogo della lezione precedente.....	43
Meccanica respiratoria – Conclusioni.....	43
Diffusione dei gas tra alveoli polmonari e capillari.....	47
La legge di Fick.....	50
Lezione del 03/04/2009.....	55
Il controllo della respirazione.....	55
I sistemi di controllo riflesso.....	59
Il trasporto dei gas nel sangue.....	62
Curva di saturazione dell'emoglobina.....	65
Lezione del 24/04/2009.....	68
Fisiologia della circolazione.....	68
La cellula miocardica.....	78
L'innervazione del cuore.....	84
Lezione dell'08/05/2009.....	87
Elettrocardiografia.....	87
Il triangolo di Einthoven.....	92
Lezione del 15/05/2009.....	100
Cardiodinamica.....	100
Emodinamica.....	105
La viscosità del sangue.....	107
Lezione del 22/05/2009.....	111
La misurazione della pressione arteriosa.....	111
La funzione delle arterie.....	113
La funzione delle vene.....	114

Il circolo capillare.....	116
Lezione del 27/05/2009.....	121
Lo stato emodinamico.....	121
Il controllo nervoso del sistema circolatorio.....	123
Le strutture di controllo nervoso dell'apparato cardiovascolare.....	125
Controllo ormonale della circolazione.....	132